İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

STRİATUM VE BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNİN HESAPLAMALI MODELİ

DOKTORA TEZİ

Rahmi ELİBOL

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

ARALIK 2020

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

STRİATUM VE BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNİN HESAPLAMALI MODELİ

DOKTORA TEZİ

Rahmi ELİBOL
(504142203)

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR

ARALIK 2020

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 504142203 numaralı Doktora Öğrencisi Rahmi ELİBOL, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "STRİATUM VE BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNİN HESAPLAMALI MODELİ" başlıklı tezini aşağıdaki imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı :	**Prof. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR** İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
Jüri Üyeleri :	**Prof. Dr. Mine YURTSEVER** İstanbul Teknik Üniversitesi	.....
	Prof. Dr. Burak GÜÇLÜ Boğaziçi Üniversitesi	.....
	Prof. Dr. Tamer DEMİRALP İstanbul Üniversitesi	.....
	Prof. Dr. Müştak Erhan YALÇIN İstanbul Teknik Üniversitesi	.....

Teslim Tarihi : **11 Kasım 2020**
Savunma Tarihi : **21 Aralık 2020**

Eşime

ÖNSÖZ

İnsanın ontolojik olarak kendini aramasında bir aşama sayılabilecek beyin ve sinir sistemi araştırmaları son yıllarda artan bir ilgiyle devam etmektedir. Onlarca farklı seviye, bakış açısı ve yöntem kullanılarak ele alınan sinirbilim çalışmalarına bir katkı da hesaplamalı sinirbilim çalışmalarıdır. Matematiksel sinirbilim veya teorik sinirbilim gibi başka isimlerle de ifade edilebilen bu alanda yapılan çalışmalarda sinirbilimde yer alan araştırma konularının, matematik dili ile ifade edilmesine, modellenmesine ve anlaşılmasına çalışılmaktadır.

Yaptığım çalışmalarda ve doktora öğrenimim sürecinde her zaman ilgisini ve desteğini gördüğüm, sabırla ve özveriyle öğrenci yetiştirme gayretinde olan, bildiğini bütün yönleriyle öğrencileriyle paylaşan, bilimsel araştırma ve düşünce yapısı ile örnek olan, tezin oluşmasında ve yazılmasında büyük emeği olan hocam Prof.Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR'e ve tezin daha iyi bir noktaya gelmesinde çok değerli yorumları, eleştirileri ve katkılarıyla destek olan, Tez İlerleme Jürisinde bulunan Prof.Dr. Mine YURTSEVER'e ve Prof.Dr. Burak GÜÇLÜ'ye, Tez Savunma Jürisinde bulunan Prof.Dr. Tamer DEMİRALP'e ve Prof.Dr. Müştak Erhan YALÇIN'a teşekkür ederim. Doktora eğitimimi sürdürdüğüm İstanbul Teknik Üniversitesi ailesine ve SİMMAG üyelerine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca birçok şey öğrendiğim tüm öğretmenlerime ve hocalarıma bana kattıkları her bilgi ve her değer için minnettarım. Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme, eşime ve varlıklarıyla beni mutlu eden çocuklarıma teşekkür ederim.

Aralık 2020

Rahmi ELİBOL
Elektrik Elektronik Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ..... **vii**
İÇİNDEKİLER ..... **ix**
KISALTMALAR ..... **xi**
SEMBOLLER ..... **xiii**
ÇİZELGE LİSTESİ ..... **xv**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xvii**
ÖZET ..... **xxv**
SUMMARY ..... **xxix**
1. GİRİŞ **1**
2. STRİATUM **7**
2.1 Yapı 7
2.1.1 Kaudat 8
2.1.2 Putamen 9
2.1.3 Akumbens çekirdeği 9
2.2 Hücreler 12
2.2.1 Orta boy dikensi sinir hücreleri 13
2.2.1.1 Dorsal striatumda bulunan MSN davranışı ve modeli 17
2.2.1.2 Ventral striatumda bulunan MSN davranışı ve modeli 18
2.2.2 Ara hücreler 19
2.2.2.1 Kolinerjik ara hücreler, CIN 19
2.2.2.2 GABAerjik ara hücreler 20
2.2.3 Genel değerlendirme 25
2.3 Sinir İleticiler ve Almaçlar 25
2.4 Bazal Çekirdek Devreleri 27
3. STRİATUM HÜCRELERİNİN MODELLENMESİ **31**
3.1 Izhikevich Modeli 31
3.2 Tek Hücre Davranışlarının Benzetimi 33
3.2.1 Orta boy dikensi sinir hücrelerinin modeli 33
3.2.1.1 Vuru frekansı - uyaran akımı (f-I) sonuçları 36
3.2.2 Ara hücrelerin modeli 37
3.3 Sinaps Modeli ve Sinaptik Akımlar 39
4. STRİATUMUN MODELLENMESİ **43**
4.1 Dorsal Striatum Modeli ve Sonuçları 43
4.1.1 Hücreler ve sinaptik bağlantılar 44
4.1.2 Striatal osilasyonlar 48
4.1.3 Benzetim sonuçları 49
4.2 Ventral Striatum Modeli ve Sonuçları 65

4.2.1 Akumbens çekirdeği modeli 66
4.2.2 LFP modeli 67
4.2.3 Benzetim sonuçları 68
4.3 Tartışma 72
4.3.1 Dorsal striatum sonuçlarının tartışılması 72
4.3.2 Ventral striatum sonuçlarının tartışılması 73
5. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNDE STRİATUM 75
5.1 Bazal Çekirdek Devreleri Modeli 76
5.1.1 Bazal çekirdek devrelerinde bulunan yapıların davranışları 78
6. TARTIŞMA 85
KAYNAKLAR 89
EKLER 107
EK A : MSN Hücresi Dinamiğinin Dallanma Analizi İle İncelenmesi 109
EK B : Yığın Modeli İle Bazal Çekirdek Devrelerinin Modeli 115
EK C : Senkronizasyon Ölçütleri 119
3.1 Fiziksel Anlamda Senkronizasyon 119
3.2 Sinirbilimde Senkronizasyon 119
3.3 Senkronizasyon Ölçütleri 119
3.3.1 İki değişkenli senkronizasyon ölçütleri 120
3.3.2 Çok değişkenli senkronizasyon ölçütleri 120
3.3.3 Vuru üreten hücrelerin hücre duvarı gerilimlerine bağlı olarak senkronizasyonu 120
3.3.4 Faz senkronizasyonu ölçütü 121
3.4 Polikranizasyon 121
ÖZGEÇMİŞ 124

KISALTMALAR

ACA	**:** Anterior singulat korteks (Anterior cingulate cortex)
AH	**:** Alzheimer hastalığı
BG	**:** Bazal Çekirdekler (Basal Ganglia)
DA	**:** Dopamin
EEG	**:** Elektroensefalografi
fMRI	**:** işlevsel magnetik rezonans görüntüleme
GPe	**:** Dış pallidal çekirdek (Globus pallidus external)
GPi	**:** İç pallidal çekirdek (Globus pallidus internal)
HD	**:** Huntington hastalığı
IF	**:** Topla ve ateşle (integrate and fire)
IGT	**:** Iowa kumar testi (Iowa Gambling Task
IN	**:** Ara hücreler (interneuron)
LFP	**:** Yerel alan potansiyelleri (local field potentials)
MSN	**:** Ortaboy dikensi hücre (medium spiny neuron, spiny projection neuron)
NAcc	**:** Akumbens Çekirdeği (Nucleus Accumbens)
OCD	**:** Obsesif kompulsif bozukluk
PD	**:** Parkinson hastalığı
PFC	**:** Prefrontal korteks
SNc	**:** Substantia Nigra pars compacta
SNr	**:** Substantia Nigra pars reticulata
STN	**:** Subtalamik çekirdek (Subthalamic nucleus)
STDP	**:** Vuru zamanına bağlı plastisite (Spike-timing dependent plasticity)
THL	**:** Talamus
VTA	**:** Ventral tegmental alan (Ventral tegmental area)

SEMBOLLER

○	**:** orta boy (20μm) hücre gövdesi
◯	**:** büyük boy (50μm) hücre gövdesi
‡	**:** dikenli dendritler
ϒ	**:** dikensiz dendritler

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Striatumda bulunan sinir hücrelerinin genel özeti. Striatumun çıkışını oluşturan aksonlar MSN hücrelerine ait olsa da, striatumun iç devresinde kolinerjik ve GABAerjik ara hücreler bulunmaktadır. M: morfolojileri, ∘: küçük ve orta boy (<20μm) hücre gövdesi, ◯ büyük boy (20-50μm) hücre gövdesi, ‡: dikenli dendritler, ϒ: dikensiz dendritler, Si: sinir ileticileri..... **26**

Çizelge 3.1 : Hücre zarı davranışları ve parametre değerleri. a, b, c, d ve k parametreleri verilen değerlerin ±%10 civarında rastgele alınmıştır.B: patlama (bursting), FS: hızlı vuru (fast spike). **36**

Çizelge 3.2 : Sinaptik dinamiklerin parametre değerleri. **41**

Çizelge 4.1 : Bağlantı ağırlıkları ve Izhikevich model parametreleri. Baskılayıcı bağlantıların temsili için ⊣ ve uyarıcı bağlantıların temsili için → kullanılmıştır. **46**

Çizelge 4.2 : Sinaptik zaman sabitleri ve STDP parametreleri. **48**

Çizelge 4.3 : NAcc modelinde bulunan hücrelerin zar davranışları ve hücre sayıları. N: Hücre sayısı, B: patlama (bursting), FS: hızlı vuru (fast spike)..... **67**

Çizelge 5.1 : Hücre davranışları, hücre sayıları ve parametre değerleri. Parametre değerleri, verilen değerlerin ±%10 aralığında her hücre için rastgele alınmıştır. B: patlama, FS: hızlı vuru, RB: geri tepmeli vuru, RS: yavaş vuru, IN: ara hücre, ACA: anterior cingulate cortex, GPe: Globus pallidus external, GPi: Globus pallidus internal, PFC: prefrontal cortex, SNc: substantia nigra pars compacta, STN: subtalamik çekirdek, THL: talamus, VTA: ventral tegmental area. **80**

Çizelge 5.2 : Şekil 5.5, 5.6 ve 5.7 ile verilen vuru zaman ve vuru hızı grafiklerinde yer alan yapıların kısaltmaları ve isimleri. **82**

Çizelge A.1 : MSN hücresi modeli parametre değerleri. **109**

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : EEG, fMRI ve nöropsikolojik testler gibi araçlar beynin etkinliğini yorumlamakta kullanılan veri ve bilgileri sağlar. Sinirsel aktivitenin titiz matematiksel gösterimlerine dayanan hesaplamalı modeller ile daha açıklayıcı modeller oluşturabilir..... **2**

Şekil 2.1 : Striatum ve bazal çekirdeklerin şematik olarak gösterimi..... **8**

Şekil 2.2 : MSN hücresinin mikroskop altındaki görüntüsünün çizimi. [69] çalışmasından gerekli izin alınarak tekrar çizilmiştir. MSN hücrelerinin dendritlerinde dikensi çıkıntılar bulunmaktadır..... **14**

Şekil 2.3 : MSN hücresine gelen sinaptik bağlantıların şematik gösterimi. Korteks ve talamus sinapsları uyarıcı glutamaterjik, MSN ve IN sinapsları baskılayıcı GABAerjik ve kolinerjik bağlantılardır. VTA veya SNc sinapsları ise dopaminerjik bağlantılardır. Dopaminerjik bağlantılar MSN hücresinin bulundurduğu DA almaçlarına göre baskılayıcı veya uyarıcıdırlar. **15**

Şekil 2.4 : D1 ve D2 tipi hücrelerin vuru üretme sıklıkları farklılıkları. Vuru üretme sıklığı - uyaran akımı ile verilmiştir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha zor uyarılabildiği görülmektedir. [74] çalışmasından uyarlanmıştır. **16**

Şekil 2.5 : MSN hücresinin patlama davranışı. MSN hücresi vuru üretebilmek için aldığı girişlerle alt seviyeden (-88 mV civarı) üst seviyeye (-50 mV civarı) çıkmaktadır [69]. MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimleri iki durumludur ve alt seviye gerilimlerinde suskun kalırlar. Vuru üretmek için alt seviye geriliminden üst seviye gerilimine çıkmaları gerekir. Ancak üst seviye gerilim değerlerine her çıktıklarında vuru üretebilmeleri yine de sinaptik girişlerine bağlıdır. ([69] çalışması Şekil 5 ve [77] çalışması Şekil 1 ile verilen ölçüm sonuçlarına benzer olarak hesaplamalı model kullanılarak elde edilmiştir.) **17**

Şekil 2.6 : Bazal çekirdek devrelerinin gösterimi. A: Hareketlerin yürütülmesinde rol alan devre. B: Planlama, eylem seçimi süreçlerinin yürütülmesinde rol alan devre. C: Limbik süreçlerde yer alan devre. A ve B devrelerinde dorsal striatum, C devresinde ise ventral striatum yer alır. Devreler [93] çalışmasından yararlanılarak uyarlanmıştır. **29**

Şekil 3.1 : Dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimlerinin zamanla değişimi ve alt ve üst seviye gerilimleri ortalama değerleri. A D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1), B D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2). Alt seviye ve üst seviye gerilimleri model sonuçlarına göre MSND1 için -88mV, -65mV civarında, MSND2 hücresi için -85mV ve -65mV civarındadır. **35**

Şekil 3.2 : Merkez ve kabukta bulunan MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimlerinin zamanla değişimi ve alt ve üst seviye gerilimleri ortalama değerleri. A Merkezde (core) bulunan D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1 merkez), B Merkezde bulunan D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2 merkez) C Kabukta (shell) bulunan D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1 kabuk), D Kabukta bulunan D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2 kabuk). Kabuk kısımda bulunan hücrelerin alt ve üst seviye gerilimleri merkez kısma göre daha yüksek mertebededir. **35**

Şekil 3.3 : Izhikevich sinir hücresi modelinin sıfır yüzey (nullcline) eğrileri. k parametresinin değişimi ile ikinci dinamik etkilenmekte ve ilk dinamiğin parabol olan sıfır yüzey eğrisine yaklaşıp uzaklaşmaktadır. Uyartım akımının artırılıp azaltılması ise benzer olarak parabol denklemi ile ifade edilen sıfır yüzey eğrisinin doğru denklemi ile ifade edilen sıfır yüzey eğrisine yaklaşıp uzaklaşmasını sağlamaktadır. **37**

Şekil 3.4 : MSN hücrelerinin uyaran akımına karşı ürettikleri vuruların sayıları. A MSND1 merkez, B MSND2 merkez, C MSND1 kabuk and D MSND2 kabuk. Buna göre D1 hücreleri D2 tipi hücrelerden daha zor uyarılırken, merkezde bulunan hücrelerde kabukta bulunan hücrelere göre daha zor uyarılmaktadır. Eğri uydurma 20 kez tekrar edilen benzetim sonuçlarının tamamı kullanılarak doğru, parabol ve 4. mertebeden bir polinom ile yapılmıştır. **38**

Şekil 3.5 : MSN hücrelerin uyaran akımına karşı ürettikleri vuruların sayılarından 4. mertebeden bir polinom kullanılarak uydurulan eğriler. Kıyaslanabilmeleri için Şekil 3.4 ile ayrı ayrı verilen eğriler bir arada verilmiştir. **38**

Şekil 3.6 : Tonik vuru üreten kolinerjik IN hücrenin zar gerilimi. **39**

Şekil 3.7 : MSN hücrelerine gelen sinaptik akımlar. A D1 tipi almaçlara sahip MSN hücresinin, B D2 tipi almaçlara sahip MSN hücresinin sinaptik akımlarını göstermektedir. **42**

Şekil 4.1 : MSND1, MSND2 ve IN hücrelerini içeren dorsal striatum modeli. $\dashv$ baskılayıcı bağlantıları ve $\rightarrow$ uyarıcı bağlatıları temsil etmektedir. Korteks ve arka plan aktiviteleri Poisson dağılımı ile modellenmiştir. **45**

Şekil 4.2 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen bir hücrenin hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. DA=1.0 seviyesinde alınmıştır ve korteks bağlantıları kaldırılmıştır. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir. **50**

Şekil 4.3 : MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumu göstermektedir. **50**
Şekil 4.4 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir. **51**
Şekil 4.5 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir. **52**
Şekil 4.6 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=0.9 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir. **53**
Şekil 4.7 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir..... **54**
Şekil 4.8 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda elde edilmiştir. **54**
Şekil 4.9 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda elde edilmiştir. **55**
Şekil 4.10 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=1.1 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir. **56**
Şekil 4.11 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir..... **56**
Şekil 4.12 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda elde edilmiştir..... **57**
Şekil 4.13 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda elde edilmiştir..... **57**
Şekil 4.14 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=1.0 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir. **58**
Şekil 4.15 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir..... **58**
Şekil 4.16 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir. . **59**
Şekil 4.17 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir. . **60**
Şekil 4.18 : DA seviyesinin (a) az, (b) normal ve (c) fazla olduğu durumlarda MSND1 grubunun frekans güç spektrumu. DA seviyesinin değişmesiyle β ve δ bantları değişmektedir. **60**

Şekil 4.19 : DA seviyesinin (a) az, (b) normal ve(c) fazla olduğu durumlarda MSND2 grubunun frekans güç spektrumu. DA seviyesinin değişmesiyle β ve δ bantları değişmektedir. **60**

Şekil 4.20 : MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru hızlarına ait frekans bantlarına ilişkin histogram. Sinirbilimde kullanılan temel frekanslar dikkate alınarak DA seviyesinin az (DA=0.9), normal (DA=1.0) ve fazla (DA=1.0) olduğu durumlarda ortaya çıkan frekans bantlarından elde edilmiştir. Şeklin içinde verilen iç histogram DA seviyesinin normal olduğu ve korteksten bir uyaran gelmediği durumda elde edilen frekans bantlarını göstermektedir. **61**

Şekil 4.21 : MSN hücre gruplarının senkronizasyon ölçütlerinin DA seviyesine göre değişimi. MSND1 grubunun senkronizasyon ölçütünü $\star$, MSND2 grubunun senkronizasyon ölçütünü $\diamond$ göstermektedir. DA seviyesi az olan 0.9 değerinden fazla olan 1.1 değerine kadar değiştirilmektedir ve her benzetim 20 kez tekrar edilmiştir. MSND1 grubunu temsil eden siyah ve SMND2 grubunun temsil eden kırmızı eğriler benetim sonuçları kullanılarak 4. dereceden eğri uydurma yöntemi ile elde edilmiştir. **62**

Şekil 4.22 : STDP ağırlıkları artırılarak yapılan benzetimlerle elde edilen vuru-zaman ve vuru hızı sonuçları. (g_{max}=5, A_{pre}=0.1 and A_{post}=0.1) alınarak DA seviyesinin (A) az , (B) normal ve (C) fazla olduğu durumlarda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru üretmeleri korteksten gelen uyaran kalksa da arka plan aktivitesi ile devam etmektedir. **64**

Şekil 4.23 : Noktasal hücrelerden LFP değerlerinin hesaplanması. LFP değerleri NAcc içinde bulunan hücrelerin sinaptik akımları (I_s) ve hücrelerin elektrotlara olan uzaklığı (d) kullanılarak hesaplanmaktadır. **68**

Şekil 4.24 : Akumbens çekirdeği için kurulan modelde bulunan hücrelerin ve LFP elektrotlarının 3-boyutlu görünümü. Akumbens çekirdeğinin yapısal ve anatomik olarak farklılık gösteren merkez ve kabuk bölgelerinde bulunmalarına ve taşıdıkları dopamin alıcılarına göre davranış farklılıkları dikkate alınarak elde edilen MSN hücrelerinden ve ara hücrelerden oluşturulmuştur. **69**

Şekil 4.25 : MSN gruplarının vuru-zaman grafikleri. (A) MSND1 Merkez, (B) MSND2 Merkez, (C) MSND1 Kabuk ve (D) MSND2 Kabuk. Δt_1 (siyah) süresince korteksten glutamaterjik girişler gelmektedir. Δt_2 (mavi) süresince VTA'dan dopaminerjik girişler gelmektedir. Δt_3 (kırmızı) süresince korteks ve VTA'dan girişler gelmektedir. **71**

Şekil 4.26 : NAcc modelinden elde edilen LFP, güç spektrum yoğunluğu (PSD) ve frekans-zaman (spektrogram) grafikleri. A LFP, B PSD, C Spektrogram. Sadece korteks uyaranı varken elde edilen LFP ve PSD siyah, sadece VTA varken elde edilen LFP ve PSD kırmızı ile gösterilmektedir. Spektrogram grafiğinde zamanın ilk yarısında korteks, ikinci yarsında VTA uyaranları bulunmaktadır. Korteks varken β bandında bir aktivite olduğu görülmektedir. **72**

Şekil 5.1 : Bazal çekirdek devrelerinin bağlantısallığı. Dorsal striatum ve ventral striatum devrelerinin birbirleri ile olan bağlantıları görülmektedir. **75**

Şekil 5.2 : Spiral bağlantılı ventral ve dorsal bazal çekirdek devreleri modeli. ACA, anterior cingulate alan; GPe, dış pallidal çekirdek; GPi, iç pallidal çekirdek; MDpl, mediodorsal nucleus of talamus, lateral part; NAcc, akumbens çekirdeği; PFC, prefrontal korteks; SNc, substantia pars compacta; STN, subtalamik çekirdek; VAmc, ventral anterior nucleus of talamus, magnocellular part; VApc, ventral anterior nucleus of talamus, parvocellular part; VLm, ventrolateral nucleus of talamus, medial part; VTA, ventral tegmental alan; d dorsal; dm dorsomedial; h, head; rl, rostrolateral; v, ventral. **77**

Şekil 5.3 : Sinaptik akımlar ve hücre zarı davranışları. A, Bir MSN hücresine ait sinirleticilerin etkisi ile oluşan sinaptik akımlar. B, Kortekste bulunan bir piramidal hücrenin davranışı. C, striatumda bulunan bir MSN hücresinin davranışı. **79**

Şekil 5.4 : Bazal çekirdek devrelerinde yer alan ventral striatumdan elde edilen LFP değerleri (A), LFP değerlerinin frekans analizi (B) ve spektrogram (C). A ve B grafiklerinde kırmızı korteksten uayaran geldiğinde, mavi VTA'dan dopaminerjik bağlantılar geldiğinde striatumda oluşan LFP değerlerini ve frekans analizi göstermektedir. Spektrogramda ise kırmızı korteksten gelen uyaran süresini (1000ms), mavi VTA'dan gelen uyaran süresini (1000ms) göstermektedir. **79**

Şekil 5.5 : BG devresinden bulunan yapıların vuru zaman grafikleri. 600-1600ms arası (kırmızı zaman dilimi) Kortekste bulunan hücrelerin aktivitesi ile D2 tipi hücreler D1 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler. 1700-2700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. 2800-3900ms (eflatun zaman dilimi) aralığında VTA ve Korteksten gelen bağlantılar nedeniyle D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler ancak bir önceki zaman aralığına göre, korteksten gelen bağlantıarın etkisi ile, D2 tipi hücrelerin vuru sayılarında da artış görülmektedir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında Talamus aktivitesi artmaktadır. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir. **81**

Şekil 5.6 : Korteks, dopaminerjik hücreler, striatum çekirdekleri ve talamus hücrelerinin vuru histogramları. 600-1600ms arası (kırmızı zaman dilimi) kortekste bulunan hücrelerin aktivitesi ile D2 tipi hücreler D1 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler. 1700-2700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. 2800-3900ms (eflatun zaman dilimi) aralığında VTA ve korteksten gelen bağlantılar nedeniyle D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler ancak bir önceki zaman aralığına göre, korteksten gelen bağlantıarın etkisi ile, D2 tipi hücrelerin vuru sayılarında da artış görülmektedir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında talamus aktivitesi artmaktadır. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir. **82**

Şekil 5.7 : Korteks, dopaminerjik hücreler, striatum çekirdekleri ve talamus hücrelerinin vuru histogramları. Sol taraf ventral, sağ taraf ise dorsal BG devrelerinin vuru histogramlarını göstermektedir. 600-2600ms arası (kırmızı zaman dilimi) VTA'dan (C) dopaminerjik giriş gelmemektedir. 2700-4700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında talamus aktivitesi artmaktadır. VTA'dan gelen dopaminerjik girişlere karşın SNc'den (D) dorsal striatuma bir giriş gelmemesine rağmen dorsal BG devresinde THL aktivitesinde (J) artış görülmektedir. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir. **84**

Şekil 6.1 : Tezde yapılan çalışmaların seviyeler bakımından grafik özeti. **86**

Şekil A.1 : Akumbens çekirdeğinin merkezinde (core) bulunan bir MSND1 hücresinin I_s akımına göre dallanma diyagramı. Modelde k= 25 alınmıştır ve dallanma anında I_s=28.79749pA değerindedir. **110**

Şekil A.2 : Akumbens çekirdeğinin merkezinde bulunan bir MSND2 hücresinin I_s akımına göre dallanma diyagramı. Modelde k= 10 alınmıştır ve dallanma anında I_s=13.7975pA değerindedir. **111**

Şekil A.3 : MSN hücresinin dallanma anındaki faz portresi ve vuru oluşumunun başlaması. **112**

Şekil A.4 : MSN hücresinin hücre zarı geriliminin sabit bir I_s akımına göre zamanla değişimi (I_s=15pA). **113**

Şekil B.1 : Doğrudan yolak ve dolaylı yolakta oluşan aktivitelerin talamusa etkileri. Doğrudan yolağın etkisi, STRD1 aktif iken talamus aktivitesinde bir artış olduğu, dolaylı yolağın etkisi, STRD2 aktif iken talamus aktivitesinde bir azalma olduğu, izlenerek doğrudan yolak ve dolaylı yolağın zıt etkileri talamus aktivitesinde görülmektedir. **116**

Şekil B.2 : *DA* değişimine göre talamus aktivitesinin değişimi. *DA* seviyesi arttıkça doğrudan yolağın etkisinin artması ile doğru orantılı olarak talamus aktivitesinde artış meydana gelmektedir. **116**

Şekil B.3 **:** Doğrudan üstü yolağın etkisinin incelenmesi amacıyla farklı *duw* değerleri için THL aktivastonun değişimi. *duw* değeri artmakta ve doğrudan üstü yolağın ağırlığı artırıldıkça doğrudan yolağın etkisi artmış gibi THL aktivitesinde artış görülmektedir. **117**

STRİATUM VE BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNİN HESAPLAMALI MODELİ

ÖZET

Sinirbilim çalışmaları beynin nasıl çalıştığını anlamanın yanısıra davranışın nasıl oluştuğu ve nörolojik hastalıkların nasıl ortaya çıktığı ve tedavilerinin nasıl olacağı konularını da içermektedir. Bu tez çalışmasında beynin altyapılarından striatum ve bazal çekirdek devreleri ele alınmış ve bir hesaplamalı modeli önerilmiştir.

Striatum bazal çekirdek devrelerinde yer alan korteks altı yapılardandır. Striatum hareketlerin başlatılması, göz hareketleri, eylem seçimi, karar verme ve ödüle dayalı öğrenme gibi bilişsel süreçlerde yer alır. Bu işlevlerinden dolayı Parkinson, Huntington gibi motor aktivitelerdeki sorunlarla öne çıkan nörodejeneratif hastalıklar ve madde bağımlılığı, obsesif kompulsif bozukluk gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkilidir. Striatum korteks ve talamustan aldığı bağlantılar nedeniyle bazal çekirdek devrelerinin girişi olarak kabul edilir. Striatum hücrelerinin sayısal olarak çoğunluğunu oluşturan orta boy dikensi sinir hücreleri iki ayrı yolak ile bazal çekirdek devrelerini oluştururlar. Orta boy dikensi sinir hücreleri korteks, talamus ve yerel ara hücrelerden aldıkları bağlantıları striatonigral ve striatopallidal olarak adlandırılmış yolaklar ile bazal çekirdek devrelerinin farklı hedeflerine iletirler. Yerel ara hücreler, orta boy dikensi hücreler, kortikal piramidal hücreler ve diğer yerel ara hücrelerden bağlantı alırlar ve striatum hücreleri ile bağlantı kurarak striatumun iç devresini oluştururlar. Orta boy dikensi sinir hücreleri GABAerjiktir ve bağlandıkları hücreleri bastırırlar. Yerel ara hücreler GABAerjik ve kolinerjik sinir iletici taşırlar.

Striatumdan çıkan iki aksonal demetin ilk kaynağı olan striatonigral hücreler D1 tipi dopamin almaçları taşırlar ve dopamin seviyesinin artması aktivitelerinin artmasına neden olur. İkinci aksonal demet ise striatopallidal hücrelerden başlar ve D2 tipi dopamin almaçları taşırlar. Dopamin seviyesinin artması ile striatopallidal hücrelerin aktivitesinde azalma görülür. Bu iki hücre grubundan başlayan yolaklar bazal çekirdek devrelerinin doğrudan ve dolaylı yolakları olarak adlandırılır. Doğrudan yolak iç pallidal/substantia nigra pars reticulata çekirdeklerle bağlantı kurarak talamusta sonlanır. Dolaylı yolak ise önce dış pallidal çekirdeğe sonra iç pallidal/substantia nigra pars reticulata çekirdeklere giderek talamusta sonlanır. Bazal çekirdek devrelerinin diğer bir girişi subtalamik çekirdek olarak değerlendirilir. Korteksten girişler alan subtalamik çekirdek, pallidal çekirdekler ile bağlantı kurar. Bu bağlantılar ise doğrudan üstü yolak (hyperdirect pathway) olarak adlandırılır. Bazal çekirdekler aynı beyin bölgesinde bulunmamalarına ve benzer yapılar olmamalarına rağmen yaptıkları yoğun bağlantılardan dolayı bir arada değerlendirilir.

Bazal çekirdek devreleri işlevleri açısından beş farklı devre olarak sunulmuştur. Bu devreler hareketler, göz hareketleri, planlama ve eylem seçimi gibi dorsal striatumu içeren bazal çekirdek devreleri ile ventral striatumu içeren duygusal ve ödül devreleridir. Bu nedenle motor aktivitelere ilişkin bozukluk ve hastalıklar dorsal

striatum ile ilişkilendirilirken, bağımlılık ve duygusal bozukluluklar ventral striatumda bulunan akumbens çekirdeği ile ilişkilendirilmektedir.

Bu tez çalışmasında striatuma ve bazal çekirdek devrelerine ait bir hesaplamalı model sunulmuştur. Striatumda bulunan hücrelerin sinaptik bağlantıları, hücre zarı davranışları ve vuru frekansları gibi biyofiziksel özellikleri ele alınarak sinaptik akımların ve hücrelerin modelleri oluşturulmuştur. Konulan model hesaplama yükü açısından az ve birçok hücreyi birbirine bağlayabilecek basitlikte seçilmiştir. Striatumu oluşturan dorsal ve ventral tarafların farklılıkları ve özellikleri dikkate alınarak konulan modelde hücre zarı ve sinaptik akım davranışları literatür sonuçlarına uygun olarak elde edilerek verilmiştir.

Dopamin sinir ileticisi hareketlere ilişkin hastalıklarda, duygusal süreçlerde ve bağımlılık gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda önemlidir. Striatumda dopamin seviyesinin değişimi ile striatumu oluşturan hücrelerin davranışları ve senkronizasyonları gösterilmiş, frekans analizleri elde edilmiştir.

Orta boy dikensi sinir hücreleri modeli oluşturulurken, hücrelerin ventral veya dorsal striatumda bulunmaları ve farklı dopamin almaçlarına sahip olmaları dikkate alınmıştır. Ventral stritumda bulunan orta boy dikensi sinir hücrelerinin hücre zarı gerilim değerleri dorsal striatumda bulunan orta boy dikensi sinir hücrelerin hücre zarı gerilimlerine göre daha yüksektir. D1 ve D2 tipi dopamin almaçlarına sahip hücrelerin uyaran akımı vuru frekansı ilişkisi birbirinden farklıdır. Bu biyofiziksel özellikler dikkate alınarak striatum için hücre modelleri oluşturulmuştur. Orta boy dikensi hücrelerin aldıkları sinaptik bağlantılara uygun olarak sinaptik dinamikler kullanılarak sinaptik akımlar modele konulmuştur. Sinaptik akımlar sinir ileticilerin baskılayıcı veya uyarıcı olmalarına göre oluşturulmuştur.

Bazal çekirdek devrelerinin doğrudan ve dolaylı yolaklarının başladığı striatumda dopamin seviyesinin değişimi bazal çekirdek devrelerinin çıkışını etkilemektedir. Dopamin seviyesinin artması ile doğrudan yolağın başlangıcını oluşturan D1 tipi striatonigral hücrelerin aktivitesi artar ve talamusta aktivite artışı olur. Dopamin seviyesi azaldığında ise dolaylı yolağın başlangıcını oluşturan striatopallidal hücrelerin aktivitesi artar. Bu yolak üzerinden talamus aktivitesi bastırılır. Dorsal ve ventral striatumu içeren bazal çekirdek devreleri modeli ve dopamin seviyesinin değişimi ile talamus aktivitesinin değişimi bazal çekirdek devreleri yolakları üzerinden gösterilebilmiştir.

Bazal çekirdek devreleri modelinin sonuçları striatum modelinin sonuçları ile birlikte verilmiştir. Dorsal striatum modeli ve ventral striatum modeli ayrı ayrı ele alınarak sunulmuştur. Striatumda dopamin değişimine göre yerel alan potansiyelerinde ortaya çıkan frekans bantları gösterilmiştir. Bunun yanı sıra bazal çekirdek devrelerinin yolaklarının çalışması ve talamus aktivitesinin değişimi vuru-zaman ve vuru hızları grafikleri ile gösterilmiştir. Böylece dorsal ve ventral striatumu içeren bütüncül bir striatum modeli ve striatumu içeren bazal çekirdek devreleri literatüre uygun olarak modellenmiştir. Ayrık bazal çekirdek devreleri modeli yerine ventral devreden dorsal devreye doğru bir bilgi akışının olduğu bütünleşik bazal çekirdek devreleri modeli ile gösterilmiştir.

Sinaptik akımlar seviyesinden başlanarak, sinir ileticilerin etkisi ile elde edilen sinaptik akımların tek bir hücre dinamiği üzerine etkisi gösterilmiştir. Hücrelerin biyofiziksel davranışlarına gerekli parametreler eklenerek ve dallanma analizleri yapılarak

uygun matematiksel modeller kullanılmıştır. Hücre modellerinden yararlanılarak çekirdek seviyesinde modeller elde edilmiştir ve buradan devre seviyesinde modeller gerçekleştirilmiştir ve sonuçları verilmiştir. Elde edilen model farklı seviyeleri içerdiğinden, farklı seviyeden literatür verileri ile kıyaslanarak, striatum ve bazal çekirdek devrelerinin matematiksel modeli elde edilmiştir. Sunulan metametiksel modelin hesaplama yükünün az olması ile getirdiği esneklik, modelin sinirbilim çalışmalarında bilişsel süreçlerin ve hastalıkların modellenmesinde kullanılmasının yanı sıra robotik ve öğrenme gibi mühendislik çalışmalarında da kullanılabilmesini sağlayabilecektir.

COMPUTATIONAL MODEL OF STRIATUM AND BASAL GANGLIA CIRCUITS

SUMMARY

Neuroscience studies not only focuses on the understanding of how the brain works, how behavior occurs and how neurological diseases emerge and but also on finding methods to treat them. In this thesis, the striatum and Basal Ganglia circuits are considered and a computational model is proposed.

The striatum is one of the subcortical structures located in the basal ganglia circuits. The striatum is involved in cognitive processes such as initiation of motor activities, eye movements, action selection, decision-making and reward-based learning. It is associated with neuro-degenerative diseases such as Parkinson and Huntington which affect motor functions and neuropsychiatric disorders such as drug addiction and obsessive-compulsive disorder. The striatum is considered to be the major input of the basal ganglia circuits due to the synaptic connections it receives from the cortex and thalamus. Medium spiny neurons, which make up the majority of the striatum cells numerically, form the basal ganglia circuits by two separate pathways. Medium spiny neurons transmit the connections they receive from the cortex, thalamus and local interneurons to different targets of the basal ganglia circuits through pathways called striatonigral and striatopallidal. Local interneurons receive synaptic connections from medium spiny neurons, cortical pyramidal neurons and other local interneurons and form the inner circuit of the striatum. Medium spiny neurons are GABAergic and inhibit the neurons they form the synaptic connections with. Local interneurons have GABAergic and cholinergic neurotransmitters. The interneurons inhibit the target neurons, which they are connected to, just similar to medium spiny neurons.

Striatonigral medium spiny neurons, which are the first source of the two axonal fibers emanating from the striatum, have D1 type dopamine receptors and their activity increase with increase in dopamine level. The second axonal fibers start from striatopallidal medium spiny neurons which have D2 type dopamine receptors. With the increase in dopamine level, the activity of striatopallidal medium spiny neurons decreases. The pathways starting from these two neuron groups are called the direct and indirect pathways of the basal ganglia circuits, respectively. The direct pathway connects with the globus pallidus internal/substantia nigra pars reticulata nuclei and ends in the thalamus. The indirect pathway first extends to the globus pallidus externa and then to the globus pallidus internal/substantia nigra pars reticulata nuclei and ends up in the thalamus. Another entry of the basal ganglia circuits is subthalamic nucleus. The subthalamic nucleus, receiving excitatory synaptic connections from the cortex, connects with pallidal nuclei. These connections are called hyperdirect pathway. Although the basal ganglia are not located in the same brain region and are not similar, they are evaluated together due to the intense connections they make.

Basal ganglia circuits are presented as five discrete circuits in terms of their different functions. The dorsal circuits include dorsal striatum and they are associated with

motor activities, eye movements, planning and action selection. The ventral circuits include the ventral striatum and is related to emotional and reward based functions. While disorders and diseases related to motor activities are associated with the dorsal striatum and dorsal basal ganglia circuits, addiction and emotional disorders are associated with the nucleus accumbens in the ventral striatum and ventral basal ganglia circuit.

In this thesis, a computational model of the striatum and basal ganglia circuits is presented. The neuron model and synaptic currents are modeled by considering the biophysical properties of the neurons in the striatum such as synaptic connections, membrane potential behaviors and spike frequency. The computational model proposed has been built considering the computational load and simplicity while considering the differences and characteristics of the dorsal and ventral striatum in detail. The obtained membrane potential behaviors and synaptic currents are consistent with the experimental data published in the literature.

Dopamine is important in neurodegenerative diseases affecting motor activities, emotional processes and neuropsychiatric diseases such as addiction. The behavior and synchronization of the medium spiny neurons due to the change of dopamine level in the striatum are shown and frequency analyzes are obtained.

While obtaining a medium spiny neuron model, the neurons located in the ventral or dorsal striatum are taken into account besides the different dopamine receptor families they contain. The membrane potential values of the medium spiny neurons in the ventral striatum are higher than the membrane potential values of the medium spiny neurons in the dorsal striatum. Neurons with D1 and D2 type dopamine receptors differ from each other in the excitation current - spike frequency relationship. Medium spiny neurons show bi-stable membrane potential behavior, which has Up and Down states. At Down state, medium spiny neurons are at rest, difficult to excite and do not produce spikes. When sufficient excitatory synaptic currents occur, the medium spiny neurons can rise to Up state level. Medium spiny neurons can generate spikes and show bursting behavior at Up state level. Neuron models are created for the striatum considering these biophysical properties. Synaptic dynamics are set in accordance with the synaptic connections received by medium spiny neurons. Synaptic currents are formed according to whether the neurotransmitters are inhibitory or excitatory.

Dopamine is more important in the basal ganglia circuits and striatum compared to other neurotransmitters. The sources of dopaminergic innervation to the striatum are different. Axons of dopaminergic neurons come from the ventral tegmantal area to the ventral striatum, while axons of dopaminergic neurons from the substantia nigra pars compacta arrive in the dorsal striatum. The change in dopamine level in the striatum, where the direct and indirect pathways of the basal ganglia circuits begin, affects the output of the basal ganglia circuits. With the increase in dopamine level, the activity of striatonigral medium spiny neurons, which form the beginning of the direct pathway and have D1 type dopamine receptor, increases and activity increases in the thalamus. When the dopamine level decreases, the activity of the striatopallidal medium spiny neurons, which have D2 type dopamine receptor, that form the beginning of the indirect pathway increases. The proposed model of basal ganglia circuits includes the dorsal and ventral striatum and also considers the change of thalamus activity with the change of dopamine level in the basal ganglia pathways.

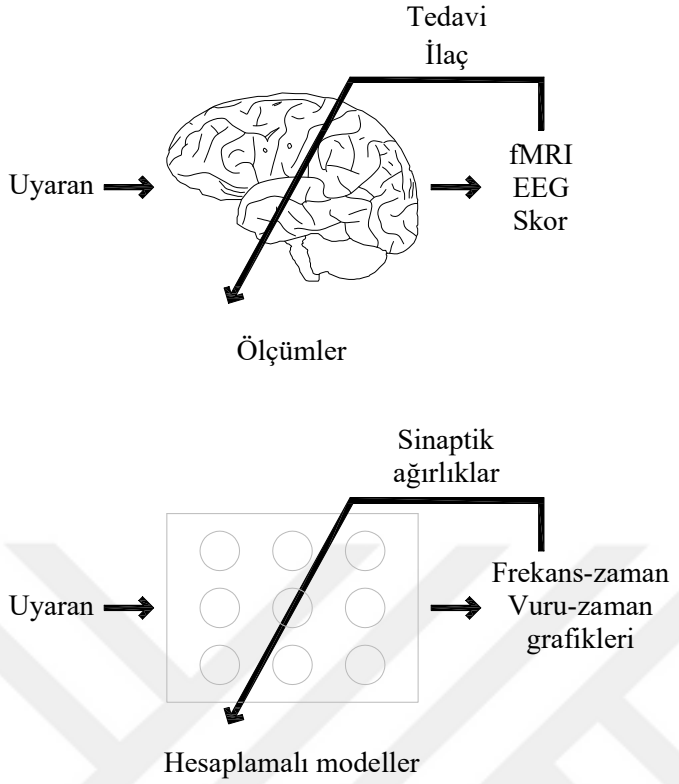
The results of the basal ganglia circuits model are given together with the results of the striatum model. Dorsal striatum model and ventral striatum model are presented separately. Frequency bands occurring in the local field potentials of the striatum according to the dopamine exchange are shown. In addition, the activity of the pathways of the basal ganglia circuits and the change of thalamus activity are shown with raster plots and spike firing graphs. Thus, a holistic striatum model including dorsal and ventral striatum and basal ganglia circuits are modeled in accordance with the experimental data given in the literature. Instead of the discrete basal ganglia model, the integrated basal ganglia circuit model is given showing the flow of information from the ventral to the dorsal circuit.

Starting from the single neuron level and considering all the other levels, till forming basal ganglia circuits the model considered the role of synaptic currents based on the dynamical systems. Appropriate mathematical models are obtained by adding a new parameter to the neuron models, and the biophysical behaviors of neurons are obtained by performing bifurcation analysis. Using the neuron models, population level models are obtained for each basal ganglia structure. Using the population models, circuit level models are created and the results are given for all levels. Since the obtained model includes different levels, the mathematical model of the striatum and basal ganglia circuits have been obtained by comparing them with the results in the literature for different levels. The flexibility of the presented mathematical model with the low computational load will enable the model to be used in neuroscience studies in modeling cognitive processes and diseases, as well as in engineering studies such as robotics and learning.

1. GİRİŞ

Bilim, gözlemler neticesinde elde edilen kanıtlara dayalı gerçekler arasında kurulan mantık ilişkilerinden meydana gelen bir varsayım veya bir teori ortaya koyan ve disiplinli bir çalışma gerektiren sistemdir [1, 2]. Sinirbilim çalışmalarının amacı, elektrik sinyallerinin sinir sistemi devreleri yoluyla akışının nasıl algılarımıza, hareket etmemize, düşünmemize, öğrenmemize ve hatırlamamıza dönüşmesini anlamaktır [3]. Bununla birlikte bu tez kapsamında ki çalışmaların da yer aldığı hesaplamalı sinirbilim, moleküler ve sinaptik seviyelerden hücreler ve devreler (nöral ağlar) aracılığıyla bilişsel süreçler, davranışlar ve hastalıklara kadar çok ölçekli modellerin ve işlevlerin teorilerinin geliştirilmesi, matematiksel modellerinin elde edilmesi, benzetimi ve analizi için yapılan disiplinler arası çalışmaları kapsamaktadır [4–11].

Beynin ürettiği davranışın nasıl oluştuğu bilimsel açıdan ilgi çekmiştir. Ancak, bilim beynin modellenmesinde henüz ilk aşamalardadır [3]. Bir sistem açısından bakıldığında Şekil 1.1'de belirtildiği gibi beyine, uyaranlar ve bu uyaranlara ilişkin çeşitli seviyelerde elde edilen davranışlar açısından bakılabilir. Beyine ilişkin farklı seviyelerde ve ölçeklerde, zamansal ve konumsal etkinliği ölçmek ve yorumlamak için EEG, işlevsel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve yerel alan potansiyelleri kaydı gibi yöntemler ve Iowa kumar testi (Iowa Gambling Task (IGT), Stroop testi gibi nörofizyolojik testlerden elde edilen ölçütler kullanılabilmektedir. Klinisyenler, bu ölçüm ve ölçütler ile elde edilen sonuçlara bakarak, davranışsal ve nörolojik hastalıkların tanısını koymaya çalışırlar. Modeller çok farklı yaklaşımlar içermekle beraber, olgusal seviyede oluşan süreçleri açıklamada halen yeterli değildirler. Hücre seviyesinde neler olup bittiğine dair birçok şey bilinmesine rağmen, hücre aktivitelerinden davranışın nasıl oluştuğunu bilmekten çok uzaktayız. Beyin pili (Deep Brain Stimulation, DBS) uygulamaları ve ilaçlar gibi tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen, nörolojik hastalıkların mekanizmaları ve bu tedavi yöntemlerinin nasıl faydalı olduğu netlik kazanmamıştır. Hücre seviyesi ve davranış seviyesi arasındaki boşluk tam doldurulmuş olduğunda, sadece davranış çıktılarıyla daha iyi anlaşılan



Şekil 1.1 : EEG, fMRI ve nöropsikolojik testler gibi araçlar beynin etkinliğini yorumlamakta kullanılan veri ve bilgileri sağlar. Sinirsel aktivitenin titiz matematiksel gösterimlerine dayanan hesaplamalı modeller ile daha açıklayıcı modeller oluşturabilir.

bir beyinden öte, daha iyi tanı ve tedavi yöntemleri de geliştirilebilecektir. Bu tez çalışmasında hesaplamalı sinirbilim yaklaşımı ile striatum ve bazal çekirdek devreleri ele alınacaktır. Striatum ve bazal çekirdek devrelerinin hesaplamalı sinirbilim açısından ele alınan modelleri çoğunlukla eylem seçimi üzerine odaklanmıştır. Montague ve arkadaşlarının çalışmalarında [12] karar verme için önemli bir yapı olan, bazal çekirdek devrelerinin girişi olan striatum göz önüne alınmıştır. Doya çalışmasında [13], serebellum, bazal çekirdek devreleri ve korteksin bir hesaplamalı modelini koymuştur. Taylor ve arkadaşları [14] doğrusal olmayan bir eylem seçimi modeliyle, seçilebilecek eylemlerin, sistem dinamiğinde birer kararlı denge noktası ile eşleştirilmesini sunmuşlardır. Gurney ve arkadaşlarının çalışmalarında [15–17] ise topla ve ateşle (integrate and fire, IF) sinir hücresi modeliyle oluşturulmuş bazal çekirdek devresi modeli ile eylem seçimi için bazal çekirdek devresinin işlevsel özelliklerini gösterebilen bir model vermişlerdir. Hücre seviyesinde striatum ve bazal çekirdek devrelerine odaklanılan çalışmalar da bulunmaktadır. Orta boy dikensi

sinir hücresinin modeli ile ilgili bir dizi çalışmalar vardır [18, 19]. Bu çalışmalarda Akumbens çekirdeğinde yer alan bir hücrenin hücre zarı gerilimi elde edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan modeli temel alarak iyon kanallarından orta boy dikensi sinir hücresinin davranışını elde eden çalışmalar da bulunmaktadır [20, 21].

Bu modellerin yanısıra, dopaminin (DA) rolü ve hastalıklarla ilişkisini açıklamaya çalışan çalışmalar da vardır. Guthrie ve arkadaşlarının [22] çalışmasında striatum dikkate alınarak Parkinson Hastalığında bilişsel süreçlerin zayıflaması açıklanmıştır. Bazal çekirdeklerin yer aldığı farklı yolakların rolünü incelemek için biyofiziksel olarak gerçekçi sinir hücreleri modeli ile oluşturulan bir devre modeli [23] çalışmasında verilmiştir. Eylem seçmi modeli sunulan [24] çalışması ile Stroop testi ve dopamin ilişkisi açıklanmıştır. Bu modeller, istemli hareketler ve eylem seçiminde dorsal striatumun rolünü açıklamışlardır. Ayrıca ödüle dayalı öğrenme için ventral tegmantal alanın rolünü açıklayan modeller de geliştirilmiştir. Özellikle Schultz ve arkadaşlarının çalışmasında önerilen [25], ödüle dayalı öğrenmenin hesaplamalı modeli bazal çekirdek devrelerinin öncü bir modelidir. Sonrasında yapılan birçok çalışmada bu çalışma yer alan fikirler dikkate alınmıştır [26–31]. Son yıllarda yapılan çalışmalardan [32] çalışmasında striatumun iç devresi modellenmiştir. Orta boy dikensi hücreler ve ara hücreler ile oluşturulan striatuma glutamaterjik ve dopaminerjik sinaptik bağlantıların etkisi gösterilmiştir. [33] çalışmasında eylem seçimi için önerilen bir bazal çekirdek devresi bulunmaktadır. Bazal Çekirdek devresi vuru üreten hücreler ile oluşturulmuştur ve bu modelden yığın modeline [34] çalışmasında olduğu gibi bir geçiş önerilmektedir. [35] çalışmasında önerilen iki kanallı bazal çekirdek devresinde Huntington hastalığına (HD) dair bir model verilmiştir. [36] çalışmasında iyon kanalları kullanılarak oluşturulan vuru üreten hücreler ile kurulan bir striatum iç devresi modeli sunulmuştur. Hareket, ödül ve karar verme gibi süreçlerde farklı frekans bantlarında aktivitesi görülebilen striatal osilasyonların dopamine göre değişimi ele alınmıştır. Ventral ve dorsal striatumun birlikte yer aldığı çalışmalarda biyolojik olarak gerçekçi modeller ile korteks - bazal çekirdek - talamus yolak modelleri verilmiştir [37, 38]. Ödüle dayalı öğrenme modelleri temel alınarak, bağımlılık modelleri de geliştirilmiştir. Ventral tegmantal alandan gelen dopaminin rolü striatumdaki işlevsel bozuklular açısından incelenmiştir [39–41]. Ayrıca DBS

tedavisinin hesaplamalı modeli de [42, 43] çalışmalarında sunulmuştur. Bu elde edilen hesaplamalı modellerin uygulamalarına bir örnek olarak robotik çalışmalar verilebilir. Bazal çekirdek devrelerinin karar verme devresinde etkin olduğundan yola çıkarak robotların bulundukları ortamda karar vermesi bazal çekirdek devresi ile gerçeklenmeye çalışılmıştır. Ayrıca öğrenme ve DA ilişkisinden yararlanarak öğrenmeyi sağlayan modeller bulunmaktadır [44–47].

Tezin 2. Bölümünde striatum ve bazal çekirdek devreleri hakında literatürde yer alan bilgiler verilmektedir. Striatum ilk olarak "Corpus Striatum" terimi içinde Thomas Willis tarafından Cerebri Anatomi adlı 1664 yılında basılan kitabında kullanılmıştır [48]. Korteksten inen aksonal demetlerin beyaz görüntüsü ile striatumda bulunan hücrelerin gövdelerinin gri görüntüsünün sebep olduğu şeritli görünümden dolayı striatuma bu isim verilmiştir. Striatum anatomik, fizyolojik ve hücresel açılardan ele alınarak bazal çekirdek devrelerindeki yeri ve önemi anlatılmıştır. Striatumu oluşturan hücrelerin hücre zarı davranışlarının elde edilmesine yönelik olarak yapılan çalışmalar 3. Bölümde sunulmuştur. Orta boy dikensi sinir hücrelerinin, hücre zarı gerilimi ve vuru frekansı - uyaran akımı ilişkisi elde edilmiştir. Striatumda ve bazal çekirdek devrelerinde önemli olan sinir ileticilerin (neurotransmitter) etkisinin gösterilebilmesi için sinaptik dinamiklerden yararlanılarak sinaptik akımlar oluşturulmuş ve hücre zarı davranışına etkisi tartışılmıştır. Hücre modeli kurulurken doğrusal olmayan dinamik sisteme ilişkin dallanma analizleri Ek A ile verilmiştir.

Striatum modeli 4. Bölümden itibaren oluşturulmaya başlanmış ve sunulmuştur. İlk olarak literatürde de daha çok çalışılmış olan dorsal striatum modeli oluşturulmuştur. Bu modelde frekans analizleri yapılırken ventral striatum modelinden farklı olarak vuru hızları grafiği kullanılmıştır. Ventral striatum modelinde ise hücrelerin sinaptik akımları kullanılarak hesaplanan yerel alan potansiyelleri (LFP) modeli ifade edilmiştir. Bu model ile elde edilen LFP değerlerinden frekans analizleri yapılmıştır. Dopamin sinir ileticisinin striatumda oluşan frekans bandını nasıl değiştirdiği gösterilebilmiştir. Ayrıca dorsal striatumda dopamin değişimi ile oluşan senkronizasyonların değişimi incelenmiştir. Senkronizasyon ölçütlerine dair bilgiler Ek C ile verilmiştir.

Bazal çekirdek devreleri modeli Bölüm 5 ile verilmiştir. Dopamin değişimi ile bazal çekirdek devrelerinin çıkışındaki değişim ve ventral ile dorsal devrelerin birbirine

etkisi incelenmiştir. Dopaminerjik kaynakların bazal çekirdek devreleri üzerine etkisi tartışılmıştır. Bazal çekirdek devrelerinin daha kolay anlaşılmasına dair yapılan bir yığın modeli Ek B ile verilmiştir.

Striatum ve bazal çekirdek devrelerine ait hesaplamalı model, sinaptik bağlantı dinamiklerinin kullanılması ile oluşturulan sinaptik akımların modeli ile başlayarak ve hücre seviyesinde hücre zarı gerilimi davranışlarına uygun olarak elde edilmiştir. Elde edilen hücre modelleri ile striatum ve bazal çekirdeklerin modeli ve bunların birbirleri ile sinaptik bağlantıları da tanımlanarak bazal çekirdek devreleri oluşturulmuştur. Verilen model striatum ve bazal çekirdek devrelerinin rol aldığı hareketlerin başlatılması, hızının ve büyüklüğünün ayarlanması, yürüme, araç kullanma gibi öğrenilmiş hareketlerin yürütülmesi, göz hareketleri, planlama, eylem seçimi, planların yürütülmesi, çalışma belleği, strateji belirleme ve değiştirme, öngörü, sosyal davranışların planlanması ve sosyal tepkilerin oluşması, motivasyon, beslenme alışkanlığı, ödüle dayalı öğrenme ve ödülün değerlendirilmesi gibi bilişsel süreçlerde yer almaktadır [49–51]. Striatum ve bazal çekirdek devrelerinin işlevlerinden dolayı nörolojik ve nöropsikiyatrik bazı hastalıklarla ilişkili oldukları bilinmektedir. Bu hastalıklardan biri ödül mekanizmasının etkisi ile ortaya çıkan uyuşturucu madde kullanımı ve bağımlılıktır. Bunun yanısıra depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, Tourette sendromu, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, bipolar bozukluk, kaygı ve obezite gibi hastalıklar striatum ve bazal çekirdek devreleri ile ilgili hastalıklardır. Striatum ve bazal çekirdek devrelerine ait matematiksel model ile bilişsel süreçlerin ve hastalıkların modellenmesi, öğrenme, karar verme ve eylem seçimi konularında kullanılabilecek mühendislik ve robotik çalışmaları gerçeklenebilecektir.

Tezde yapılan çalışmalar kapsamında literatüre yeni katkı olarak yapılanlar şöyle ifade edilebilir. Striatumu oluşturan orta boy dikensi sinir hücresinin hücre zarı gerilimi ve vuru frekansı - uyaran akımı ilişkisi literatürde var olan bir model düzenlenerek, doğrusal olmayan dinamik sistemlere dair analizler yapılarak basit bir model ile ifade edilmiştir. Akumbens çekirdeği modeli sinaptik seviyeden ve hücre seviyesinden başlanarak ve kabuk ve merkez farklılıkları korunarak oluşturulmuştur. Ventral ve dorsal striatumu içeren bazal çekirdek devrelerinin bütünleşik olarak modellenmesi ile ventral taraftan dorsal tarafa bilgi iletiminin gerçeklendiği gösterilmiştir. Striatum ve bazal çekirdek devrelerinin modeli, literatürde var olan modellerinden farklı

olarak, sinaptik, hücresel, çekirdek ve devre seviyelerinde ele alınarak, sinaptik sinir ileticilerin etkileri, hücre davranışları, çekirdek seviyesinde görülen senkronizasyon ile frekans bantları oluşumu ve devre seviyesinde yolakların gösterimi ile farklı seviyelerde doğrulanmıştır.

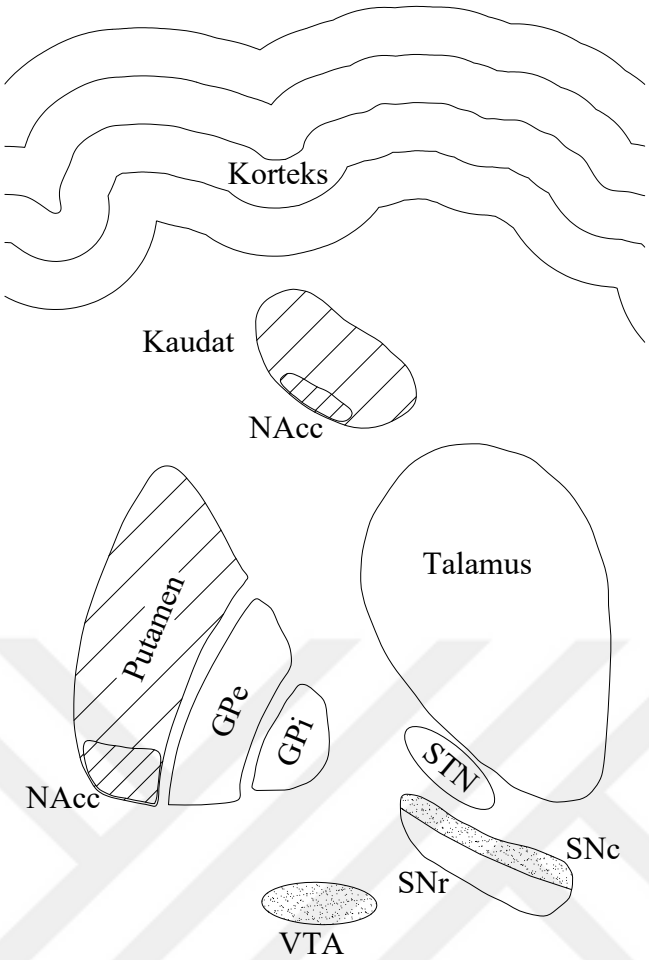
2. STRİATUM

Bu bölümde striatumun yapısı, striatumu oluşturan çekirdekler, striatumun bağlantıları, striatumda bulunan hücreler ve sinir ileticiler hakkında kısaca bilgi verilecektir. Striatumun bazal çekirdek devreleri ile ilişkili bağlantıları ve işlevleri kısaca belirtilecek ve striatumun bazal çekirdek devreleri ile olan bu ilişkisi bütüncül bir yapıda ele alınacaktır.

2.1 Yapı

Bazal çekirdekleri oluşturan başlıca yapılar striatum, pallidal çekirdekler, substantia nigra ve subtalamik çekirdektir. Striatum adı iç kapsülün miyelinli liflerinin striatumu oluşturan yapılar arasından geçerken oluşturduğu şeritli görünüm nedeniyle kullanılmaktadır. Striatum terimi en genel olarak bütün striatumu (corpus striatum) ifade etmek için kullanılır. "Corpus Striatum" terimi ilk olarak Thomas Willis tarafından Cerebri Anatomi adlı 1664 yılında basılan kitabında kullanılmıştır [48, 52]. Bütün striatumun gelişimini daha erken evrede tamamlayan ve merkezde (medial) kalan kısmı pallidal çekirdeklerdir, yanlarda (lateral) kalan ve gelişimini daha sonra tamamlayan kısmı ise yeni striatum yada sadece striatum olarak kullanılır. Striatumun filogenetik açıdan gelişimini en son tamamlayan kısımları kaudat ve putamen çekirdekleridir [49]. Kaudat ve putamen çekirdeklerinin benzer yapıda olduklarının belirlenmesi ve striatum olarak adlandırılması 1786 yılında Felix Vicq d'Azyr tarafından yapılmıştır [52].

Anatomik organizasyon bakımından tüm striatum yapısı bazı ortak prensipleri olsa da farklı bölümlere sahiptir. İlk önemli ayrışma dorsal ve ventral striatum olarak yapılır. Etoburlar ve primatlar dahil olmak üzere birçok memeli türünde, dorsal striatum, iç kapsül tarafından kaudat ve putamen çekirdeği olmak üzere iki bileşene ayrılır. Farelerde veya sıçanlarda bu ayrılma yoktur ve dorsal striatum genellikle kaudat-putamen (CPu) olarak adlandırılır [53]. Striatumun en önde ve ventralde kalan ve kaudatın baş bölümü ile putamenin birbirleriyle devamlılık gösterdiği bölümü



Şekil 2.1 : Striatum ve bazal çekirdeklerin şematik olarak gösterimi.

akumbes çekirdeği olarak adlandırılır. Striatal bölgeler arasında Şekil 2.1 ile verildiği gibi keskin anatomik sınırlar yoktur ve benzer histolojik bir görünüme sahiptirler. Bununla birlikte, önemli fonksiyonel farklılıklar, bağlı oldukları beyin bölgelerinin çeşitliliğinden kaynaklanır [49].

Striatuma korteksten ve talamustan glutamaterjik, substantia nigra pars compacta (SNc) ve ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerijk girişler gelmektedir. Striatum ise pallidal çekirdekleri bastıran GABAerjik hücrelere sahiptir [3, 54]. Striatum yapısal olarak homojen olmasına rağmen dendritlerine gelen sinaptik (afferent) bağlantılar ve aksonlarını uzattığı farklı çekirdeklerdeki sinaptik (efferent) bağlantılar açısından striozom olarak adlandırılan bölümlere ayrılır. Bu ayrım striaumda bulunan çekirdeklerin işlevlerini ve bağlantılarını belirlemek için kullanılır [55].

2.1.1 Kaudat

Telensefalon içinde yeralan ve "C" harfine benzer kıvrımlı yapıdır. Ön tarafı nispeten kalın iken arkaya doğru gittikçe incelir. Üstten bakıldığında kaudatın orta kısmı ile

talamusun yan kısımları bitişik olarak görülür. Primatlarda putamenden ayrı olarak durmasına rağmen putamene gri bir köprü ile bağlıdır.

Kaudat çekirdeği prefrontal korteks, frontal göz alanlarından uyarıcı glutamaterjik girişler alır. Talamusun intralaminer çekirdeğinden de uyarıcı girişler alır. Kaudat çekirdeği orta beyinde (mezensefalon) bulunan substantia nigra pars compactadan (SNc) dopaminerjik girişler alır. Dopaminerjik girişler bağlı olduğu post-sinaptik hücreye göre uyarıcı veya baskılayıcı işlevler görmektedir. Kaudat çekirdeğinde bulunan projeksiyon hücrelerinin aksonları pallidal çekirdeklere ve orta beyinde olan substantia nigra pars reticulata (SNr) çekirdeklerine uzanır.

Kaudat çekirdeği, göz hareketleri, planlama, eylem seçimi, planların yürütülmesi, çalışma belleği, strateji belirleme ve değiştirme, öngörü, sosyal davranışların planlanması ve sosyal tepkilerin oluşması devrelerinde yer almaktadır [49].

2.1.2 Putamen

Pallidal çekirdekler ile birlikte üstten bakıldığında kama şeklinde görülen bir yapının yan tarafta ve geniş olan kısmı putamen iken dar olan ve medialde kalan kısmı ise pallidal çekirdeklerdir. Putamen ve pallidal çekirdekler koronal ve horizontal kesitlerde aralarında bulunan ince beyaz tabakalar sayesinde net olarak ayırt edilebilmektedir.

Putamen motor korteksten Glutamaterjik uyarıcı girişler alır. Talamustan ise kaudata benzer olarak Intralaminer çekirdeklerden uyarıcı girişler alır. Putamene gelen dopaminerjik sinapsların kaynağı da orta beyinde bulunan substantia nigra pars compactadır. Putamende bulunan projeksiyon hücrelerinin aksonları pallidal çekirdeklere ve orta beyinde olan substantia nigra pars reticulata çekirdeklerine uzanır. Putamen, kaudata benzer morfolojik ve histolojik özellikler gösterir.

Putamen hareketlerin başlatılması, hızının ve büyüklüğünün ayarlanması, yürüme, araç kullanma gibi öğrenilmiş hareketlerin yürütülmesi devrelerinde yer alır [49].

2.1.3 Akumbens çekirdeği

Akumbens çekirdeğinin (Nucleus Accumbens, NAcc) tanımlanmasının üzerinden 100 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen, bağlantıları ve işlevinin anlaşılabilmesi

daha geç olmuştur [51, 56]. Akumbens çekirdeği işlevinin anlaşılmasından sonra ventral striatum olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Akumbens çekirdeği limbik devrede görev alır, dorsal striatumunun yaptığı bağlantılarla birlikte hipokampus ve amygdaladan giriş almaktadır [51, 57].

Striatumda akumbens çekirdeğine özgü bir yapı olarak, iç çekirdek ve bu iç çekirdeği saran bir kabuk vardır. İç çekirdek ve kabuk kimyasal, elektrofizyolojik, bağlantısallık ve hücre kriterleri açısından ayırt edilebilir özellikler taşırlar [51, 58].

Akumbens çekirdeği insan beyninde az anlaşılmış anatomik bir yapıdır. Korteks altı telensefalik yapılardandır ve motivasyonal ve duygusal süreçlerde önemli rol oynar [51]. Son iki yüzyıldır anatomisi ve fizyolojisi bilinen bu yapıların anlaşılması, bazal önbeyin bölgesinin semptomlarını açıklamaya ve hastalıkları tedavi edebilecek farmakolojik ve cerrahi yeni yöntemlerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Son otuz yılda in vitro ve in vivo yeni anatomik tekniklerin ortaya çıkması ve nörogörüntüleme teknikleri ile insan bazal önbeyin yapıları odak haline gelmiştir [50].

"Nucleus Accumbens" terimi ilk olarak 1904 yılında Ziehen tarafından kullanılmıştır [51]. Bununla birlikte, bu bölgenin işlevi ve yapısı tam olarak anlaşılamadığı için yüzyılın ortalarına kadar farklı isimler (nucleus leaning against the septum, nucleus lateralis parolfactorius) önerilmiştir. Fakat akumbens çekirdeğinin striatumun diğer çekirdeklerine benzediği Heimer ve arkadaşlarının çalışmasıyla [56] ancak 1982 yılında ortaya çıkarılabilmiştir. Akumbens çekirdeğinin hücre yapısı ve kimyası, sinir ileticiler, sinaptik bağlantılar ve reseptör dağılımları açısından striatumun diğer çekirdeklerine benzerliği kadar farklılıkları da bilinmektedir. Bu nedenlerle akumbens çekirdeği striatumun bir parçası sayılmakla birlikte özelleşmiş olduğu sonucu çıkarılmaktadır.

Akumbens çekirdeği öğrenme, motivasyon, sakınma, dürtüsellik, beslenme alışkanlığı, ödüle dayalı öğrenme ve ödülün değerlendirilmesi gibi bilişsel süreçlerde yer almaktadır. Akumbens çekirdeğinin işlevlerinden dolayı nörolojik ve nöropsikiyatrik bazı hastalıkların oluşumunda yer aldığı bilinmektedir. Akumbens çekirdeği ile ilgili önemli hastalıklardan biri ödül mekanizmasının etkisi ile ortaya çıkan uyuşturucu madde kullanımı ve bağımlılıktır. Bunun yanısıra Depresyon, obsesif kompulsif

bozukluk, Tourette sendromu, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, bipolar bozukluk, kaygı ve obezite gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir [50, 51, 59, 60].

Akumbens çekirdeği dorsal striatumun altında kaudat ve putamen çekirdeklerinin birleştikleri yerde ve bu çekirdeklerin devamı görünümündedir, ancak yapısal ve işlevsel olarak farklılıklar gösterir [49, 61]. 20. yy başlarında henüz etrafındaki diğer yapılardan ayırt edilemeyen akumbens çekirdeği, modern anatomik çalışmalar ile bulunduğu yer bakımından tanımlanabilmiştir. Arka sınırı anterior commissure (AC) ile çevrili, ön sınırı internal capsule ile çevrili, kaudat ve putamenin birleştiği noktadadır. İç yan sınırı, lateral ventrikül iken, dış yan sınırı internal kapsül kenarıdır. Üst sınırı kaudat çekirdeği ile, alt sınırı ise Broca alanı ve eksternal kapsül ile çevrilidir.

Dorsolateral olarak putamen ve dorsomedial olarak kaudat ile çevrili olan akumbens çekirdeği, çevrili olduğu bu çekirdeklerden kesin bir belirti ile ayırt edilemez. Akumbens çekirdeği ön-arka eksen boyunca uzun, üst-alt eksen boyunca da kısadır. Bu nedenle magnetik rezonans görüntülemede (MRI) koronal kesit kullanılması daha iyi sonuçlar verir [62]. Akumbens çekirdeğinin, özellikle insan beyninde, MRI'da aktif olan bölgenin belirlenmesinde ve derin beyin uyartımı (DBS) kullanımında fayda sağlayabilmesi için, sınırlandırılması ve stereotaktik koordinatlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir dizi çalışma vardır [50, 62, 63]. MRI ve kadavra kullanılarak yapılan anatomik çalışmalar sonucunda akumbens çekirdeğinin erişkin insan beyninde ortalama ölçütleri, uzunluk 10.5 mm, genişlik 14.5 mm ve yükseklik 7.0 mm olarak ve ayrıca stereotaktik koordinatları mm biriminde elde edilmiştir [50].

Akumbens çekirdeğinin kaudat ve putamenden önemli bir diğer farkı da yapısal ve işlevsel olarak ayrışmış kabuk (shell) ve merkez (core) olarak iki parçadan oluşmasıdır. Kabuk kısmı duygusal devrelerle ilişkili iken kaudat ve putamene sınır olan merkez kısmı hareketlerin yürütülmesi süreçleri ile ilişkilidir. Kabuk ve merkez hücresel, elektrofizyolojik, kimyasal ve bağlantısallık açısından farklı yapıdadırlar [55]. Akumbens çekirdeğinde bilginin kabuktan merkeze doğru iletildiği bilinmektedir [50]. Ayrıca yaptıkları bağlantılar açısından ele alınırsa kabuk kısım önbeyin korteks alanlarına ve korteks altı motor alanlarına, amigdalaya ve hipotalamusa bağlı iken merkez kısım korteksin premotor and suplemental motor alanlarına bağlıdır. Giden bağlantılar açısından da kabuk ventromedial ventral palliduma sinaps yaparken, merkez kısım dorsolateral ventral pallidum ile sinaps kurmuştur [51].

Hesaplamalı modeller açısından bakıldığında, kurulan modelin seviyesine ve amacına bağlı olarak verilen fizyolojik bilgilerin tümüyle modele yansıtılabildiği söylenemez. Bununla birlikte, bazen sadece bir bilişsel fonksiyona veya hastalığa odaklanıldığı için akumbens çekirdeğinin o bilişsel süreç ve hastalıkla ilgili kısmına akumbens çekirdeği adı verilerek, sanki bütün akumbens çekirdeğinin aynı bağlantılara sahip olduğu veya tümüyle aynı özellikleri gösterdiği düşünülebilir. Bu nedenle verilen fizyolojik bilgiler ile kurulan modeller arasında bir uyumsuzluk olduğu görülebilmektedir. Bunun nedeni oluşturulan modellerde bakış açısına ve seviyeye bağlı olarak indirgeme yapılmasıdır, tüm yapı modele dahil edilmeye çalışıldığında işlevsel bir model elde etmek mümkün olmamaktadır.

Akumbens çekirdeği bazal çekirdeklerin en önemli girişi olarak tanımlanan striatumun diğer çekirdekleri gibi korteksten ve talamustan kuvvetli glutamaterjik uyarıcı bağlantılar alır. Bunun yanısıra ventral tegmental alandan (VTA) motivasyon ve öğrenme süreçlerinde rol alan dopaminerjik girişler almaktadır. Akumbens çekirdeğinin dorsal striatuma göre bir farkı bu dopaminerjik bağlantının kaynağıdır. Dorsal striatumu oluşturan kaudat ve putamen çekirdekleri substantia nigra pars compacta (SNc) çekirdeğinden bağlantı alırlar ve bu bağlantı hareketlerin oluşmasında, başlatılmasında, planlamada ve eylem seçimininde görev alır. Akumbens çekirdeğinin diğer önemli iki girişi hipotalamustan ve amigdaladan aldığı bağlantılardır. Bu her iki bağlantı da dorsal striatumda bulunmayan bağlantılardır ve akumbens çekirdeğinin dorsal çekirdeklerden bağlantısallık anlamında bir farkıdır. Bu bağlantı aynı zamanda akumbens çekirdeğinin duygusal süreçlerde rol aldığının da bir kanıtıdır. Akumbens çekirdeği, dorsal striatuma göre daha zengin bir bağlantı çeşitliliğine sahip olması nedeniyle, bu çekirdekte bulunan hücreler dorsal striatuma göre farklılık gösterir [51].

Akumbens çekirdeğinde bulunan temel projeksiyon hücrelerinin aksonları farklı bir çok yere uzanmaktadır. Bu giden (efferent) bağlantıların önemlilerinden biri bazal çekirdek devrelerinin yolaklarını oluşturan ventral pallidal çekirdeklere gidenidir. Bunun yanısıra amygdala, hypotalamus ve VTA'ya giden bağlantıları da vardır [51].

2.2 Hücreler

Striatum çok sayıda orta ve küçük boylu (çapı 20μmden küçük) farklı morfolojilerde hücreler ve az sayıda büyük çaplı hücrelerden oluşmaktadır. Küçük ve orta çaplı

hücrelerin büyük hücrelere oranı ilk çalışmalarda 20:1 oranından başlayarak 270:1 oranına kadar farklı çalışmalarda verilmiştir. Büyük hücreler ilk olarak Kölliker tarafından 1896 yılında tespit edilmiştir. Ramon y Cajal yaptığı çalışmalarda büyük hücrelerin projeksiyon hücresi olduğunu öne sürmüştür. Bu hata 1920 yılında Vogt ve arkadaşlarının çalışmalarında da devam etmiştir. Bu hatadan dolayı striatum çok az projeksiyon hücresi içeren ama çok sayıda ara hücre içeren bir çekirdek olarak ele alınmıştır. Bu yanlışlık Grofova'nın 1979 yılında yaptığı çalışma ile orta boy dikensi sinir hücrelerinin projeksiyon hücresi, büyük dikensiz hücrelerinde ara hücreler olduğu kesin olarak tanımlanmasına kadar onyıllar boyunca süregelmiştir. Hemen sonrasında Bolam'ın çalışmalarıyla büyük dikensiz hücrelerin kolinerjik oldukları da tesbit edilmiştir [64–66].

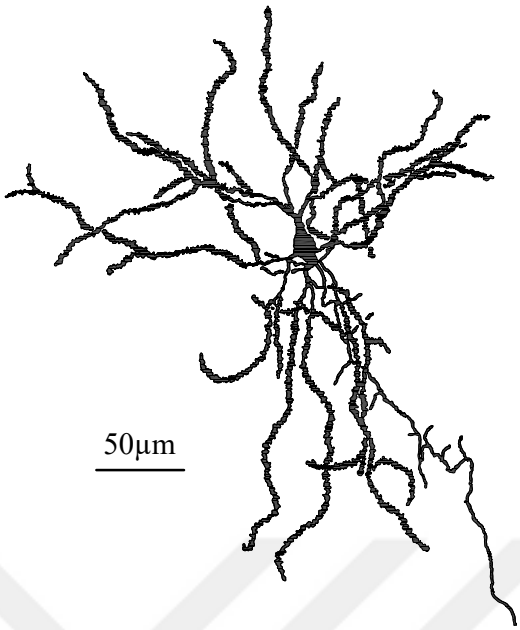
Bazal çekirdek devrelerinin girişi olan striatumda bulunan sinir hücreleri anatomik, hücrekimyasalları ve fizyolojik açılarından sınıflandırılabilirler. Anatomik açıdan striatum hücreleri iki ana sınıfa ayrılabilir. Bunlardan ilki, striatumda sayısal olarak en çok bulunan orta boy dikensi sinir (medium spiny neuron, MSN) hücreleridir. Striatumda bulunan diğer sinir hücreleri bastırıcı olan ara hücrelerdir (IN). Striatum hücreleri baskılayıcı sinaptik bağlantılar yaparlar, GABAerjik ve kolinerjik bağlantı kurarlar [55, 67–69].

2.2.1 Orta boy dikensi sinir hücreleri

Striatumda MSN hücreleri yaklaşık olarak %70-%95 oranındadır. Sıçanlarda MSN oranı %90 iken primatlarda yüzde 70 olarak verilmiştir [70]. MSN hücrelerinin hücre gövdeleri 20μm, dendritlerin dallanma uzunluğu yaklaşık 100μm civarındadır ve dendritlerinde küçük dikensi çıkıntılar bulunmaktadır. Kemirgenlere ait bir MSN hücresinin mikroskop altında çizimi Şekil 2.2 ile verilmiştir [69].

MSN hücreleri morfolojik olarak benzerdirler ancak aksonlarının yaptığı sinapslara göre iki temel gruba ayrılırlar. Striatonigral MSN hücreleri aksonlarını SNr ve pallidal çekirdeklerin iç kısmına (GPi) uzatır. Striatopallidal MSN hüreleri ise aksonlarını pallidal çekirdeklerin dış kısmına (GPe) uzatır.

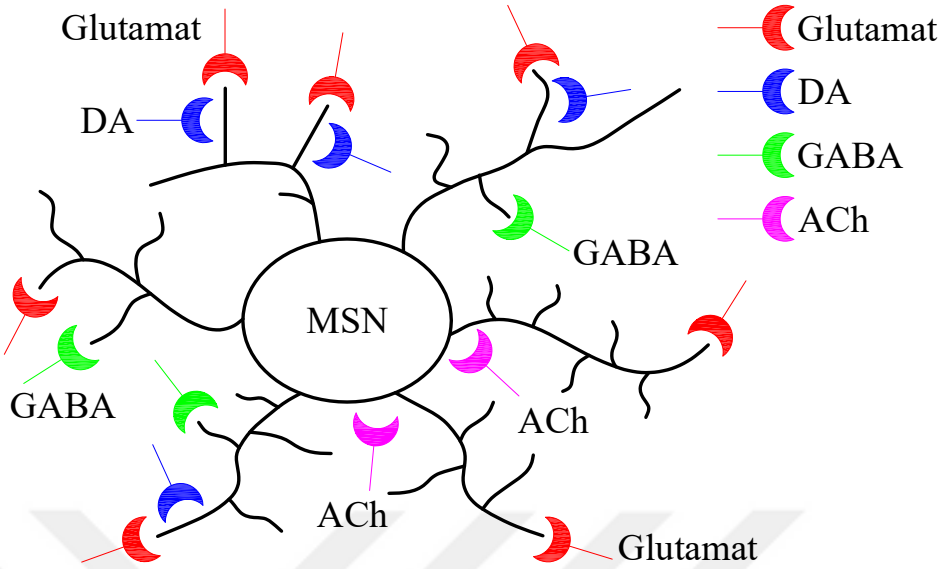
MSN hücreleri GABAerjik sinir iletici taşırlar ve aynı çekirdekte bulunan kolateral sinaps yaptıkları MSN ile IN hücreleri ve aksonlarını uzattıkları pallidal çekirdekte ile substantia pars reticulatada bulunan sinaps yaptıkları hücreleri bastırırlar. Striatonigral



Şekil 2.2 : MSN hücresinin mikroskop altındaki görüntüsünün çizimi. [69] çalışmasından gerekli izin alınarak tekrar çizilmiştir. MSN hücrelerinin dendritlerinde dikensi çıkıntılar bulunmaktadır.

MSN hücreleri (MSND1) D1 tipi almaçlara, striatopallidal MSN hücreleri (MSND2) ise D2 tipi almaçlara sahiptir. Talamus üzerinden tekrar kortekse dönecek olan bazal çekirdek yolaklarından D1 tipi almaçları içeren hücrelerin içerildiği ilki doğrudan yolak, D2 tipi almaçları içeren hücrelerin içerildiği ikincisi ise dolaylı yolak olarak adlandırılmaktadır. Bazal çekirdekler için tanımlanan yolaklardan doğrudan ve dolaylı yolağın rekabetleri sözkonusudur. Dopamin seviyesine göre davranışları değişen MSN hücreleri bu yolakları etkilemektedir [3, 55, 71].

MSN hücrelerinin dendritlerine korteks, talamus, SNc ve yerel ara hücrelerden bağlantılar vardır. Şekil 2.3 ile bu bağlantıları gösteren şematik bir şekil verilmiştir. Yapısal olarak korteks ve talamustan gelen uyarıcı glutamaterjik sinapslar MSN hücrelerinin dendritlerinde bulunan dikensi çıkıntıların uçlarında yer almaktadır. DA sinapsları ise glutamaterjik uyarıcı sinapslara yakındır ve dikensi çıkıntıların boyunlarında yer alırlar. MSN ve ara hücrelerden gelen GABAerjik ve kolinerjik baskılayıcı sinapslar ise hücre gövdesine daha yakındırlar [3, 55, 72, 73]. Striatumda bulunan MSN hücreleri genel olarak morfolojik açıdan kolay ayıredilemezler ve bulundukları çekirdek içinde karışık halde bulunurlar [71]. Ancak yapılan çalışmalar ile, D1 tipi hücreler ile D2 tipi hücreler üzerlerinde bulunan almaçlardan dolayı, dorsal

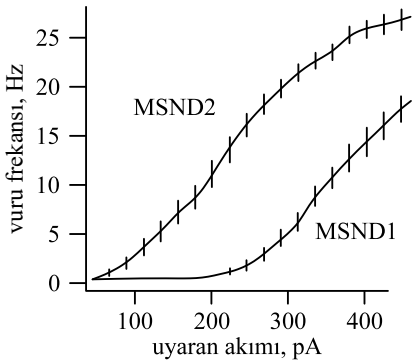


Şekil 2.3 : MSN hücresine gelen sinaptik bağlantıların şematik gösterimi. Korteks ve talamus sinapsları uyarıcı glutamaterjik, MSN ve IN sinapsları baskılayıcı GABAerjik ve kolinerjik bağlantılardır. VTA veya SNc sinapsları ise dopaminerjik bağlantılardır. Dopaminerjik bağlantılar MSN hücresinin bulundurduğu DA almaçlarına göre baskılayıcı veya uyarıcıdırlar.

ve ventral striatumda bulunan hücreler ise, farklı sinaptik bağlantılar aldıklarından dolayı farklı özellikler gösterebilmektedir. MSN hücrelerini bulundukları yere göre davranışları bölüm 2.2.1.1 ve 2.2.1.2 ile verilecektir.

MSN hücrelerinin dendritlerinde 5 farklı dopamin almacı bulunmaktadır. Ancak bu almaçlar fonksiyonlarına göre D1 tipi (D1 ve D5 dopamin almaçları) ve D2 tipi (D2, D3 ve D4 tipi dopamin almaçları) sınıflara ayrılabilmektedirler. Korteksten gelen glutamaterjik uyarıcı girişleri modüle eden dopamin diğer bir bazal çekirdek olan Substantia nigra pars compactadan (SNc) ve Ventral Tegmantal Area'dan (VTA) gelmektedir. D1 tipi almaçlara sahip MSN hücrelerinin aktiviteleri, dopamin seviyesinin artması ile artarken, D2 tipi almaçlara sahip hücrelerin aktivitesi azalmaktadır. Bazı hücrelerde ise hem D1 hem de D2 tipi almaç bulunmaktadır [71].

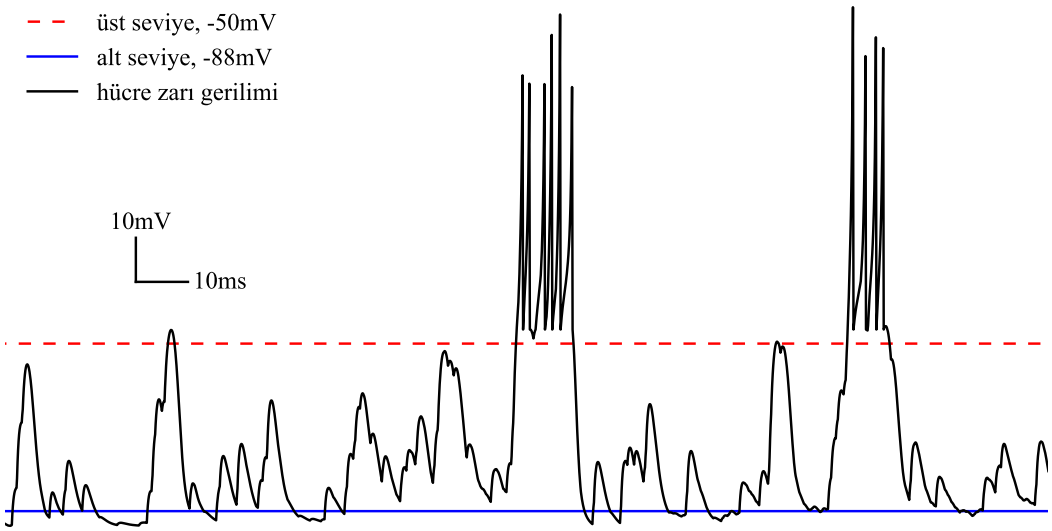
D1 ve D2 tipi almaçlara sahip MSN hücrelerinin vuru üretme ve vuru sıklığı farklılık gösterebilmektedir. D1 ve D2 tipi hücrelerin farklı değerlerde verilen uyaran akımına cevapları ve bazı fizyolojik farklılıkları Şekil 2.4 ile verilmiştir [74]. Her iki tip hücreye eşit uyaran akımı verildiğinde D2 tipi hücrelerin verilen akıma daha duyarlı oldukları görülmektedir. Negatif bir akım verildiğinde D2 tipi hücrenin hücre zarı potansiyeli,



Şekil 2.4 : D1 ve D2 tipi hücrelerin vuru üretme sıklıkları farklılıkları. Vuru üretme sıklığı - uyaran akımı ile verilmiştir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha zor uyarılabildiği görülmektedir. [74] çalışmasından uyarlanmıştır.

D1 tipi hücrenin hücre zarı potansiyeline göre daha düşük değerlere inmekte iken, pozitif değerli bir uyaran verildiğinde D2 tipi hücrelerin D1 tipi hücreler göre daha kolay uyarılabildiği görülmüştür. D1 tipi hücrenin vuru üretebilmesi için gerekli olan en küçük akım D2 tipi hücrenin vuru üretebilmesi için gerekli olan en küçük akımından daha büyüktür. D1 tipi hücrenin durgun potansiyeli D2 tipi hücreye göre daha düşük seviyede iken vuru eşik gerilimi ise daha yüksektir. D2 tipi hücre ile D2 tipi hücrenin giriş ve hücre zarı dirençleri ile hücre zarı zaman sabitleri de farklıdırlar. Vuru üretme sıklığı - uyaran akımı (f-I) karşılaştırıldığında yukarıda da bahsedildiği gibi D1 tipi hücrenin aynı akım değerleri için D2 tipi hücreden daha düşük frekanslarda vuru ürettiği görülmektedir [74].

MSN hücrelerinin bulundukları çekirdeklere göre ve bulundurdukları almaçlara göre farklı özellikler gösterse de ürettikleri vuru biçimi aynıdır. MSN hücrelerinin hücre zarı değişimleri patlama (bursting) davranışı göstermektedir [75, 76]. Dışardan gelen uyarıcı ve bastırıcı girişlere göre üst (up-state) ve alt (down-state) seviye durumları bulunmaktadır (Şekil 2.5). Korteksden ve/veya talamustan herhangi bir uyaran gelmediğinde alt seviyede dururlar ve uyarılmaları zordur. Korteksden ve/veya talamustan eşzamanlı bir uyaran geldiğinde ise üst seviyeye çıkar ve ateşleme yaparlar [69,77]. Ancak yine de ateşleme frekansları striatumda bulunan ara hücrelere göre çok yüksek değildir. MSN hücrelerine korteks ve/veya talamustan gelen eşzamanlı güçlü uyaranlar ile bu hücreler üst seviyeye çıkar ve vuru üretirler [7,55]. MSN hücrelerinde,



Şekil 2.5 : MSN hücresinin patlama davranışı. MSN hücresi vuru üretebilmek için aldığı girişlerle alt seviyeden (-88 mV civarı) üst seviyeye (-50 mV civarı) çıkmaktadır [69]. MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimleri iki durumludur ve alt seviye gerilimlerinde suskun kalırlar. Vuru üretmek için alt seviye geriliminden üst seviye gerilimine çıkmaları gerekir. Ancak üst seviye gerilim değerlerine her çıktıklarında vuru üretebilmeleri yine de sinaptik girişlerine bağlıdır. ([69] çalışması Şekil 5 ve [77] çalışması Şekil 1 ile verilen ölçüm sonuçlarına benzer olarak hesaplamalı model kullanılarak elde edilmiştir.)

yavaş inaktive olan A-tipi potasyum kanalının üst ve alt seviyeye geçişleri sağladığı gösterilmiştir [69, 78].

MSN hücrelerinin temel davranış biçimleri Şekil 2.5 ile verildiği gibi alt ve üst seviyeleri olan patlama davranışıdır. Alt seviyede vuru üretmeyen MSN hücreleri gelen uyarıcı sinaptik girişler ile üst seviyeye çıkarlar ve vuru üretmeye başlarlar. Alt ve üst seviye gerilimleri dorsal ve ventral striatumda bulunmalarına göre değişmektedir.

MSN hücrelerinin alt seviye ve üst seviyede kalma sürelerini ve üst seviyede iken yaptıkları patlama (burst) davranışını gösterebilen iyon kanalları seviyesinde oluşturulmuş modeller bulunmaktadır [18, 19, 79]. Dorsal ve ventral striatumda bulunmalarına göre oluşturulan modeller ModelDB veritabanından alınmıştır [80].

2.2.1.1 Dorsal striatumda bulunan MSN davranışı ve modeli

Kaudat ve putamen çekirdeklerinden oluşan dorsal striatum (neostriatum) özellikle hareketlerin oluşmasında, eylem seçiminde, planlama yapmada aktif rol almaktadır. Dorsal striatumda bulunan MSN hücreleri Şekil 2.5 ile verildiği gibi patlama davranışı

yapmaktadır. Dorsal striatumda bulunan MSN hücresinin alt seviye gerilimi -90 mV, üst seviye gerilimi -67 mV civarındadır [81]. Dorsal striatum için elde edilen model sonuçları Şekil 3.1 ile verilmiştir.

Dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerinin bir modeli [79] çalışması ile verilmiştir. Yavaş inaktive olan A- tipi potasyum kanalının MSN hücrelerinin uyarılabilirliğini artırdığını gösterilmiştir. Çalışmada Hodgkin-Huxley modeline ek olarak MSN hücre davranışını gösterecek iyon kanalları eklenmiştir ve yavaş inaktive olan potasyum kanalının etkisi incelenmiştir.

2.2.1.2 Ventral striatumda bulunan MSN davranışı ve modeli

NAcc içinde bulunan MSN hücrelerinin davranışı dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerin davranışına benzemesine rağmen alt ve üst seviyelerinin ortalama değeri sırasıyla - 77.3 (+/- 7.1) mV, -63.0 (+/- 7.4) mV olarak verilmiştir. NAcc içinde bulunan bir MSN hücresinin davranışı dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerinin davranışına benzemektedir [82]. Bir diğer çalışmada bu değerler yaklaşık olarak alt seviye için -85mV - 90 mV, üst seviye için -55mV olarak verilmiştir [70]. Ventral striatumda bulunan hücrelerin davranışları D1 ve D2 tipi almaçlara sahip olmalarına ve kabuk ve merkezde bulunmalarına göre Şekil 3.2 ile verilmiştir.

Ventral striatumun temel hücresi olan MSN hücreleri için GABAerjik sinaptik girişleri ile modellenen bir hesaplamalı model [18] çalışması ile verilmiştir. Yapılan çalışmada MSN hücresinin üst seviyede ve alt seviyede bulunmasını sağlayan iyon akımları belirtilmiştir. Buna göre MSN hücesinin vuru üretebileceği ve patlama (burst) davranışı gösterebileceği üst seviyeye çıkaran akım A-tipi potasyum akımı (A-type potassium current) iken, alt seviyede suskun kalmasını sağlayan akım ise içe doğru akan doğrultucu potasyum akımıdır (Inwardly rectifying potassium current). Çalışmada NEURON programı kullanılarak 189 bölümlü MSN hücresi oluşturulmuştur. MSN hücresi için bilinen iki sodyum, altışar potasyum ve kalsiyum akımı Hodgkin-Huxley modelinde (HH) olduğu gibi iletkenlik tabanlı olarak modele konulmuştur . Sinaptik akımlar dikkate alınarak konulan modelde glutamaterjik almaçların MSN hücrelerinin alt ve üst seviyede kalma durumlarına etkisi gösterilmiştir [18]. Ayrıca yeni bir çalışma ile [18] çalışmasında konulan MSN

modelinde dopamin modülasyonun hücrelerin uyarılabilirliğinde değişikler yaptığı gösterilmiştir [19].

2.2.2 Ara hücreler

Striatumda orta boy dikensi sinir hücreler dışında yerel bağlantılar yapan ara hücreler bulunmaktadır. Sıçanlarda ara hücrelerin oranı yaklaşık %5-10 gibi iken primatlarda bu oran daha fazladır. Ara hücrelerin striatum içinde dağılımı da homojen değildir. Parvalbumin pozitif (FS) ara hücreler striatumun yan bölgelerinde orta bölgelerine göre daha fazladır. Somatostatin-positive (LTS) ara hücreler ise orta ve ventral striatumda daha yüksek yoğunluktadır. MSN hücrelerine benzer olarak ara hücreler korteks ve talamustan uyarıcı girişler alırlar. Ancak ara hücrelerin giden bağlantıları MSN ve diğer IN hücrelerdir. Striatum içinde bir devre oluştururlar ve striatumun çıkışını etkilerler. Striatumdaki ara hücreler taşıdıkları sinir ileticilere göre kolinerjik hücreler ve GABAerjik hücreler olarak iki gruba ayrılabilir [55, 65, 66, 68, 69, 83–85].

2.2.2.1 Kolinerjik ara hücreler, CIN

Kolinerjik hücrelerin varlığı ilk olarak Kölliker tarafından 1896 yılında tespit edilmiştir [68, 83]. Hücre sayısı bakımından striatumda bulunma oranları % 1-2 olarak verilmektedir [66, 67]. In vivo olarak yapılan çalışmalarda vuru hızları 3-10 vuru/s olarak verilmiştir. Hücre gövdelerinin büyüklüğü genellikle 20-50μm olarak verilir. Hücre gövdesi büyüklüğü bakımından striatumda bulunan en büyük hücrelerdir. Tespit edildikleri yıllarda yapılan ilk çalışmalardan itibaren 1970'li yılların sonuna kadar striatumun projeksiyon hücreleri olarak tanımlanmışlardır. Ancak yapılan çalışmalar ile aksonlarını sadece striatum içinde dağıttıkları belirlenmiştir. Yoğun bir dendritik ve aksonal dallanması vardır. Dendritleri hücre gövdesinden itibaren 2-4 dal ile ayrılır, giderek incelir, hızlıca dallanır ve dikensizdir. Dendritlerinin uzunluğu 1mm'ye kadar varabilir. Aksonları yoğun bir şekilde dallanır ve striatumun büyük bir bölümünü kaplar [55, 83].

Kolinerjik hücrelerin AMPA, NMDA, muskarinik, nikotinik, dopaminerjik ve GABAerjik almaçları bloke edilse bile sinaptik girişlerden etkilenmeyen spontan aktivitesi devam eder. Kolinerjik hücreler tonik vurular ve patlama davranışı da gösterir. Bu davranışlara geçişte küçük iletkenlikli kalsiyum tarafından aktive edilen

potasyum akımı (small-conductance calcium-activated (SK) potassium current, I_{SK}) ve yavaş AHP akımı (slow afterhyperpolarization, I_{AHP}) etkili olmaktadır [83]. Hesaplamalı model kullanılarak elde edilen kolinerjik ara hücrenin davranışı Şekil 3.6 ile verilmiştir.

Yapılan deneylerde tonik vuru üreten hücrelerin herhangi bir hareket yapılırken tepki vermediği gösterilmiştir. Bunun yerine, hayvana birincil bir ödül (örneğin bir damla sıvı) verildiğinde, hücrelerin tonik vurularında birkaç yüz milisaniye süren bir duraklama olur. Yapılan çalışmalar, bu nöronların ödülle ilişkili hale gelen limbik uyaranlara yanıt olarak bu duraklamayı aldığını ve daha sonra bu ilişki sona erdiğinde bu özelliklerini kaybettiğini göstermiştir. Bu anlamda, duraklama tepkisi (pause response) klasik koşullanmanın nöral seviyede bir ifadesidir. Kolinerjik hücrelerdeki duraklama, substantia nigra pars compacta'nın (SNc) dopaminerjik hücrelerinin ateşlenmesindeki artış ile eşzamanlıdır. Bu hücrelerin her ikisinin de cevapları ödül olasılığı ile ilgilidir [83, 86, 87].

Kolinerjik hücreler MSN ve diğer IN hücreleri gibi korteks ve talamustan uyarıcı glutamaterjik girişler alır. Kortikal girişler dendritlerin hücre gövdesinden uzak uçlarına (distal), talamik girişler ise hücre gövdesine ve hücre gövdesine yakın dendritlere (proksimal) bağlanırlar. Genel olarak talamik glutamaterjik girişler kolinerjik hücrelerin aktivitesi üzerinde kortikal girişlerden daha etkilidir. Kolinerjik hücreler, MSN hücrelerinin kolateral aksonlarından ve parvalbumin pozitif hücreler (FSI) hariç GABAerjik ara hücrelerden baskılayıcı girişler alır. Kolinerjik ara hücrelerin aksonları MSN hücrelerine, GABAerjik ara hücrelere ve özel olarak dopaminerjik hücrelerin aksonlarında bulunan nikotinik reseptörlere bağlanır [83, 88].

2.2.2.2 GABAerjik ara hücreler

Striatal GABAerjik interneronlar ilk olarak Golgi boyaması ile tanımlanmıştır [84, 85]. 1990'lı yılların ortasına kadar orta boylu GABAerjik ara hücrelerin 3 alt tipi literatürde verilmiştir. En iyi çalışılan alt tip, kalsiyum bağlayıcı protein olan parvalbumin (PV+) ile ifade edilir. En iyi bilinen ikinci ara hücre tipi, nöropeptit Y (NPY), nöropeptit somatostatin (SOM) ve nitrik oksit sentez (NOS) dahil olmak üzere bir dizi nöropeptit ve enzim ile ifade edilir. Bir diğer GABAerjik ara hücre alt tipi, kalsiyum bağlayıcı protein olan kalretinin (CR) ile ifade edilir. Bunların her biri

MSN hücrelerine kıyasla çok düşük miktarda bulunur. Yaklaşık olarak bir sıçan striatumunda toplam hücre sayısına göre ara hücrelerin bulunma oranları şöyledir: PV+ ara hücreler %0.7, CR+ ara hücreler %0.5 ve SOM/NOS/NPY+ ara hücreler ise %0.6 [65]. Diğer GABAerjik ara hücrelerde dikkate alınırsa sıçan striatumundaki toplam nöron sayısının yaklaşık %3-4'ünü dikensiz (aspiny) GABAerjik ara hücrelerin alt tipleri oluşturur [65]. Yapılan son çalışmalar ile 3 alt tipi bulunan GABAerjik ara hücreler 7 ayrı alt tip olarak ele alınmaktadır [89]. Bunlar:

- parvalbumin-pozitif (PB+ veya FSI)

  Parvalbumin-immunoreactive striatal hücreler ilk olarak 1983 yılında tanıtılmıştır. Yan ve orta striatumda daha yaygın olarak bulunurlar (Bolam 1983, Gerfen 1985). PV+ hücrelerlin çoğu orta boylu olarak sınıflandırılırlar. Buna rağmen çok az kısmı büyük kolinerjik hücreler ile aynı büyüklüğe sahiptir. Hücre gövdeleri ortalama 16-18μm çapındadırlar. PV+ ara hücreler iki farklı morfoloji ile tanımlanmıştır. İlki orta boy bir hücre gövdesi ve yoğun aksonal ve dendritik bölgelere sahip olanlarıdır. Diğeri ise daha büyük bir hücre gövdesi ve hücre gövdesine oranla daha geniş bir alana yayılmış aksonal ve dendritik bölgelere sahip bir morfolojisi olan hücrelerdir [90]. Bu bulgular PV+ hücrelerin homojen morfolojiye sahip olmadıklarını göstermektedir. PV+ hücreler striatum içinde homojen bir dağılım göstermezler. Bunun aksine ventralden dorsale, orta kısımdan yanlara ve önden arkaya doğru artan yoğunlukları vardır [65]. PV+ hücreler, 200-300μm çapında sınırlı bir dendritik dallanma oluşturan, hızlı bir şekilde daralan ve nispeten seyrek dallanan, dikensiz geniş dendritler verir. Aksonal dallanma bakımından tüm striatal hücrelerin en yoğunudur [85]. PV+ ara hücreler elektrofizyolojik olarak hızlı vuru üreten (FSI) hücreler olarak sınıflandırılır. PV+ hücrelerin vuru-frekans adaptasyonları düşüktür ve küçük bir akımda dahi güçlü depolarize edici akımları nedeniyle 400Hz üzerinde vuru üretirler. PV+ hızlı vuru üreten hücreler in vitro olarak güçlü bir şekilde hiperpolarize olurlar ve spontan aktivite göstermezler. PV+ ara hücrelerin gösterdiği hızlı vuru üretme davranışını korteks ve hipokampüste bulunan ve PV içeren ara hücreler de göstermektedir. PV+ hücrelerin dendritlerine gelen bağlantıların çoğu korteksten bir kısmı da talamustan gelmektedir. PV+ hücrelerin kortikal uyarımlara verdikleri cevaplar MSN hücrelerinin verdikleri cevaplara göre daha fazladır.

PV+ ara hücrelere DA girişlerin ve kolinerjik hücrelerden gelen girişlerin olduğu gözlenmiştir [65, 85]. FSI davranışı gösteren striatal hücrelerin MSN hücrelerinin dendritlerinde büyük bir baskılayıcı post-sinaptik gerilim (inhibitory post-synaptic potential, IPSP) oluşturduğu bilinmektedir. FSI hücreler ile MSN hücreleri arasındaki sinaptik bağlantılar hücre gövdesi, somaya yakındırlar (proximal) ve MSN hücresinin üreteceği vuruları geciktirecek veya tamamen engelleyecek kadar güçlüdürler. FSI hücreleri striatonigral ve striatopallidal MSN hücreleri ile sinaptik bağlantılar yapmaktadır. PV+ FSI hücrelerin, MSN hücrelerinin ürettiği vuruların zamanlamasını ayarlayan, güçlü bir ileri yol baskılayıcısı olarak striatumun çıkışını etkiledikleri kabul edilmektedir [65]. Yapılan son çalışmalar ile, iki ayrı morfolojiye sahip FSI hücrelerin kalsiyum bağlanan secretagogin (Scgn) proteinine göre farklı oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmalar ile Scgn+ hücrelerin striatonigral MSN hücreleri ile ve Scgn- hücrelerin ise striatopallidal MSN hücreleri ile sinaptik bağlantı yaptıkları ve striatumun çıkışını etkiledikleri bilinmektedir [89].

- somatostatin-, nöropeptit Y-, ve nitrikoksit oxide pozitif (SOM/NOS/NPY+ veya LTS)

  SOM/NPY/NOS+ ara hücreler 9 ila 25μm çaplı orta boylu yuvarlak veya çokgen hücre gövdesine sahiptir. SOM/NPY/NOS+ hücreleri striatumun yapısal olarak büyük kolinerjik hücrelerden sonra ikinci en büyük hücreleridir. Bu hücreler hücre gövdesinden 3 ila 5 kalın dal olarak çıkan, 30-50μm içinde dallanan, hızla incelen, dikensiz dendrit yayarlar. Dendritleri gövdeden uzak kısımlarda tekrar kalınlaşırlar. Dendrit dağılımları nispeten basittir, seyrek dallanır ve yaklaşık 600μm çapa kadar uzanırlar. SOM/NPY/NOS+ 'nın aksonal dallanması striatal ara hücreler arasında benzersizdir. Tüm striatal nöronların en az yoğun aksonal dallanmasına sahiptirler [65].

  Hücre davranışı çok karakteristik olan bu hücrelerin dinlenme gerilim yaklaşık olarak -56mV civarındadır. Düşük eşikli Ca^{++} akımına bağlı vuru (low threshold spike, LTS) katarları üretirler. Bu davranış fazik patlama (phasic bursting) davranışına benzerdir. Uyaran akımına karşı bir vuru dizisi üretirler [65]. Baskılayıcı bağlantılar geldiğinde geri tepmeli patlama (rebound bursting) davranışı gösterirler.

Anatomik çalışmalar LTS ara hücrelerinin somaya yakın (proksimal) dendritleri üzerinde hem kolinerjik hem de dopaminerjik aksonlardan ve korteksten asimetrik sinaptik girdiler aldığını göstermiştir. Hücre gövdesinden uzak (distal) dendritlerine sayısız sinaptik temas aldığı da gösterilmiştir. MSN hücrelerinin sinapslarına kıyasla daha az AMPA ve NMDA almaçları aracılığıyla kortikal glutamaterjik girişleri vardır [65]. LTS hücrelerin diğer GABAerjik ara hücrelerin aksine önemli sayılabilecek bir talamik girişleri yoktur [89].

LTS ara hücrelerin önemli giden bağlantı hedefleri MSN hücreleridir. Akson terminalleri, çoğunlukla MSN dendritlerinin uzak bölgelerinde ve dikenlerde sinapslar oluşturur ve çoğunlukla somadan uzaktırlar. Kolinerjik ara hücrelerle simetrik bağlantı kurdukları gözlemlenmiştir.

- calretinin pozitif (CR+)

  Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, CR+ ara hücreleri dikensiz dendritlere sahip, 12-20μm çapında orta büyüklükte hücreler olarak tanımlanmıştır. Dendritleri dikensiz, az sayıda ve incelerek ilerler. Bununla birlikte, sıçanlarda ve primatlarda devam eden çalışmalar ile somatik boyutta küçükten büyüğe değişen morfolojik olarak farklı en az üç striatal CR+ hücre tipi tanımlanmıştır. Sıçanlarda hücre boyama yöntemleri ile hücre sayılarına bakılarak striatal nöronların yaklaşık %0.5'ini oluşturdukları belirlenmiştir [65, 89].

- tyrosine hydroxylase immunopozitif (TH+)

  Bu nöronlar 10-20μmm çapında ve bazı dendritlerde seyrek dikenler bulundururlar. Dört alt tipi bulunan bu hücreler Tip I, II, II ve IV olarak adlandırılır. Tüm tipleri yaklaşık olarak orta boy hücre gövdesine (genişlik = 15,2$\pm$0,6μm ve yükseklik= 10,8$\pm$0,4μm) sahiptir. Tip II-IV için en sık görülen yuvarlak veya oval, Tip I için ise için genellikle çokgen hücre gövdeleri vardır. TH+ hücre tiplerinin kendi aralarında bulunma oranları sırasıyla yaklaşık olarak Tip I için %60, tip IV için %21, tip II için %13 ve tip III için %6 olarak verilmektedir. I. ve II. tip TH+ hücreler fazik patlama davranışı yaparken II. ve IV. tip TH+ hücreler hızlı vuru üretirler.

  TH+ hücreleri striatal iç devrenin benzer bir parçası olarak korteksten uyarıcı girişler ve MSN hücrelerinden GABAerjik baskılayıcı girişler alır. Ayrıca

dopaminerjik nigrostriatal afferentler tarafından kuvvetle modüle edilirler. TH+ ara hücrelerinin MSN hücrelerini baskılayıcı bağlantıları vardır. Presinaptik hücre olarak oluşturdukları bir eylem potansiyeli ile post-sinaptik bir MSN hücresinin dendritinde büyük genlikli bir IPSP oluşturabilirler [65, 85, 89].

- Neurogliaform (NGF)

  İlk çalışmalarda nöropeptit-Y (NPY) bulunduran GABAerjik hücrelerin bir alt sınıfı olarak ele alınmasına rağmen yapısal ve biyofiziksel özelliklerinden dolayı ayrı bir alt grup olarak ele alınırlar. Hücre gövedeleri diğer NPY grubunu oluşturan LTS hücrelerinden daha küçüktürler. Dendritik ve aksonal dallanmaları da LTS hücrelerinden farklıdır. Hücre gövedisnden 5-8 dal olarak ayrılan dendritleri 200mum çapında yoğun bir yapıdadır. Aksonal dallanması da LTS hücrelerinden daha yoğundur ve 400mum çapına ulaşırlar. LTS hücrelerine benzer olarak dendritlerinden az sayıda dikene rastlanır. Vuru frekansı adaptasyonları çok düşüktür ve spontan vuru üretmezler [89]. Korteks ve talamustan uayrıcı girişler alır ancak korteks girişleri talamusa göre daha zayıftır. Kolinerjik ara hücrelerden de bağlantılar alır. Yüksek yoğunlukla MSN hücrelerine giden aksonları vardır. MSN hücrelerine bağlantı yapma olasılığı %85 civarındadır. MSN hücrelerine gelen bağlantılarına $GABA_A$ almaçları aracılık eder ve diğer sinaptik nbağlantılara göre oldukça yavaş bir dinamiğe sahip olduğu için MSN hücrelerinde büyük bir baskılayıcı IPSP oluştururlar [85, 89].

- Hızlı uyarlanan (FAI)

  Bu hücre grubu serotonin almaçları (HTr3a) bulundurur. Orta büyüklükte bir hücre gövdesine, 3-5 geniş dendrite sahiptir. Dendritleri çok yoğun veya çok seyrek değildir ve hücre gövdesinden 150μm uzağa kadar gidebilirler. Aksonal alanlarının bir kısmı dendritleri ile aynı alanda dallanmaktadır. Depolarizsyondan sonra çok yüksek frekansta vuru üretirler ve hemen sonrasında vuru frekansları giriş akımına adapte olurlar. Bundan dolayı hızlı uyarlanan (fast adaptating, FAI) ara hücreler denir. Kolinerjik hücrelerden girişler alır. Aksonal bağlantıları %50 bağlantı olasılığı ile yakınlarında bulunan MSN hücreleri ile yapmaktadır [89].

- Spontan patlama davranışı gösteren hücreler (SABI)

FAI hücreleri gibi bu hücre grubu da serotonin almaçları (HTr3a) bulundurur. Orta boylu hücre gövdesine sahiptir. 300-400μm çaplı bir alanada seyrek dallanan ve geniş dalları olan dendritik yapıya sahiptir. Aksonal dallanması da dendritleri gibi seyrektir. Kolinerjik, LTS ve TH+ hücreleri gibi spontan vuru üretirler. Ürettiği patlama davranışlarında oluşan vuruların sayısı 25 ile 125 arasında değişmektedir. Vuru frekansı 100-300Hz arasındadır. Glutamaterjik girişler aldığı bilinse de henüz hala sinaptik girişleri tam olarak belirlenememiştir [89]. Giden bağlantıları daha önceki ara hücrelerin aksine MSN hücrelerine değil diğer ara hücreleredir. MSN hücrelerine bağlantı yapma olasılığı yaklaşık % 4 civarındadır [89].

2.2.3 Genel değerlendirme

Striatumda bulunan hücreler anatomik, fizyolojik ve bağlantıları açısından sınıflandırılabilir. Striatumda en çok MSN hücresi bulunur ve bulunma oranı sıçanlardan primatlara doğru sayısal olarak değerlendirildiğinde %90 oranlarından %70 oranlarına düşer. MSN hücreleri striatumun çıkışını oluşturan aksonlara sahip temel projeksiyon hücreleridir. Striatum önemli bir IN çeşitliliğine de sahiptir. Kolinerjik hücreler hücre gövdelerinin büyüklüğü ve yoğun dednritik ve aksonal dallanmaları ile bilinmektedir. Oransal olarak GABAerjik hücrelere göre daha az (%1-2) olmalarına rağmen yaptıkları aksonal dallanmalardan ötürü striatumda yoğun bir kolinerjik modülasyon oluştururlar. GABAerjik hücreler genelde orta boylu hücre gövdesine sahiptirler ve bugüne kadar 7 farklı alt tipi tanımlanabilmiştir. Farklı bağlantı ve davranış örüntülerine sahip GABAerjik hücreler sıçan beyninde yaklaşık %7-8 oranında bulunurlar. Striatumda bulunan hücrelerin bir ortak yanları korteksten ve talamustan glutamaterjik uyarıcı girişler almalarıdır. Aldıkları bu girişlerin ağırlıkları bazen korteks bazen talamus lehine değişmektedir. Striatumda bulunan hücrelerin genel bir özeti Çizelge 2.1 ile verilmiştir.

2.3 Sinir İleticiler ve Almaçlar

Bir sinir hücresi, hücre fizyolojisi açısından temel olarak üç bölümden oluşmaktadır. Bu üç bölüm, bilginin iletim yönü açısından dendritler, hücre gövdesi ve aksonlar olarak sıralanır. Sinir hücreleri birbirlerine sinapslar ile bağlanırlar. Sinapslar genellikle sinaps öncesi (pre-sinaptik) nöronun aksonu ile sinaps sonrası

Çizelge 2.1 : Striatumda bulunan sinir hücrelerinin genel özeti. Striatumun çıkışını oluşturan aksonlar MSN hücrelerine ait olsa da, striatumun iç devresinde kolinerjik ve GABAerjik ara hücreler bulunmaktadır. M: morfolojileri, ∘: küçük ve orta boy (<20μm) hücre gövdesi, ◯ büyük boy (20-50μm) hücre gövdesi, ‡: dikenli dendritler, ϒ: dikensiz dendritler, Si: sinir ileticileri.

Hücre	M	Davranışı	Si	Bağlantıları
MSN	∘, ‡	Patlama, üst seviye ve alt seviye	GABA	MSN, IN
CIN	◯, ϒ	Spontan vuru, tonik vuru ve patlama	Ach	MSN, IN
FSI	∘, ϒ	Hızlı vuru	GABA	MSN, IN
LTS	∘, ϒ	Fazik patlama	GABA	MSN (az), IN
TH+	∘, ϒ	Fazik patlama (I-III) ve hızlı vuru (II-IV)	GABA	MSN (az), IN
CR+	∘, ϒ	?	GABA	MSN, IN (?)
NGF	∘, ϒ	Vuru katarı	GABA	MSN, IN
FAI	∘, ϒ	Hızlı uyarlanan vuru katarı	GABA	MSN, IN
SABI	∘, ϒ	Spontan patlama	GABA	IN

(post-sinaptik) nöronun dendritleri arasında kurulur. Bu tür bağlantıya akso-dendritik sinaps denir. Ancak bunun farklı türleri de bulunmaktadır. Eğer pre-sinaptik hücrenin aksonu ile post-sinaptik hücrenin gövdesi arasında bir bağlantı varsa bu akso-somatik sinaps olarak adlandırılır. MSN hücrelerinin dikenli dendritlerinden dolayı önemli olan bir diğer isimlendirme de pre-sinaptik hücrelerin aksonları ile post-sinaptik hücrelerin dendritlerinde bulunan dikensi çıkıntılar arasında kurulan bağlantılardır. Bu bağlantılar akso-spinal sinapslar olarak adlandırılır. MSN hücrelerine gelen glutamaterjik ve Dopaminerjik bağlantılar genellikle akso-spinal sinasplardır. Diğer MSN ve ve IN hücrelerden gelen bağlantılar ise genellikle akso-dendritik ve akso-somatik sinapslardır [3, 49].

BG devreleri sinaptik bağlantılar, sinir ileticiler ve almaçlar açısından oldukça zengindir. Kortekste bulunan glutamaterjik piramidal nöronlardan gelen bağlantılar, striatumda MSN ve IN hücreleri ile sinaps yapar. MSN hücrelerin dendritik yapısı dikenlidir. Korteksten gelen bağlantılar MSN hücrelerinin dikenlerinin ucu ile aksospinal bağlantılar yapar. Kortikostriatal bağlantıların kurulduğu dikenlerin hemen boyun kısmında ise dopaminerjik sinapslar vardır. MSN hücrelerinin kolateral baskılayıcı bağlantıları ve striatum içinde bulunan diğer baskılayıcı ara hücrelerin bağlantıları daha çok akso-dendritik ve akso-somatikdir [3, 49, 53, 55, 69, 72]. MSN hücrelerinin dendritlerinde glutamaterjik bağlantıların etkilediği AMPA ve NMDA

iyonotropik almaçlar ve mGLu metabotropik almaçlar bulunmaktadır. Korteks ve Talamustan gelen glutamaterjik sinapslar MSN hücrelerinde uyarıcı post-sinaptik potansiyel oluştururlar. Doğrudan ve dolaylı yolağın başındaki striatonigral ve striatopallidal hücreler D1 ve D2 tipi DA almaçlar bulundururlar. D1 ve D2 tipi DA almaçları, MSN hücreleri için uyarıcı veya baskılayıcı post-sinaptik potansiyel oluşmasına yol açarlar. Bu nedenle DA, striatum ve BG devreleri için doğrudan yolak ve dolaylı yolağa etki edebilecek kritik öneme haiz bir sinir ileticidir. Striatum çekirdeklerine giden dopaminerjik yolakların iki kaynağı vardır. Nucleus akumbense giden bağlantılar VTA'dan ve dorsal striatumu oluşturan kaudat ve putamene giden bağlantılar SNc'den gelir. MSN hücrelerine kolinerjik ara hücrelerden gelen bağlantıların baskılayıcı post-sinaptik potansiyel oluşturan muskarinik ve nikotinik almaçları vardır. Striatumda bulunan hücrelerin sayısal olarak büyük çoğunluğu GABAerjik sinir ileticiler taşıyan MSN ve ara hücrelerdir. Striatal hücrelerin $GABA_A$ ve $GABA_B$ GABAerjik almaçları vardır. Striatumda bulunan ara hücreler ise kolinerjik ve GABAerjiktir. Kolinerjik hücreler sayıca az olmasına rağmen yoğun aksonal dallanmalarından dolayı striatumda asetilkolin öne çıkan bir sinir ileticidir. IN hücrelere kortikal glutamajik uyarıcı bağlantılar, MSN hücrelerinden gelen GABAerjik bağlantılar ve IN hücrelerinin kendi aralarında kurdukları hem GABAerjik hem de kolinerjik bağlantılar vardır [53, 85, 88, 91].

2.4 Bazal Çekirdek Devreleri

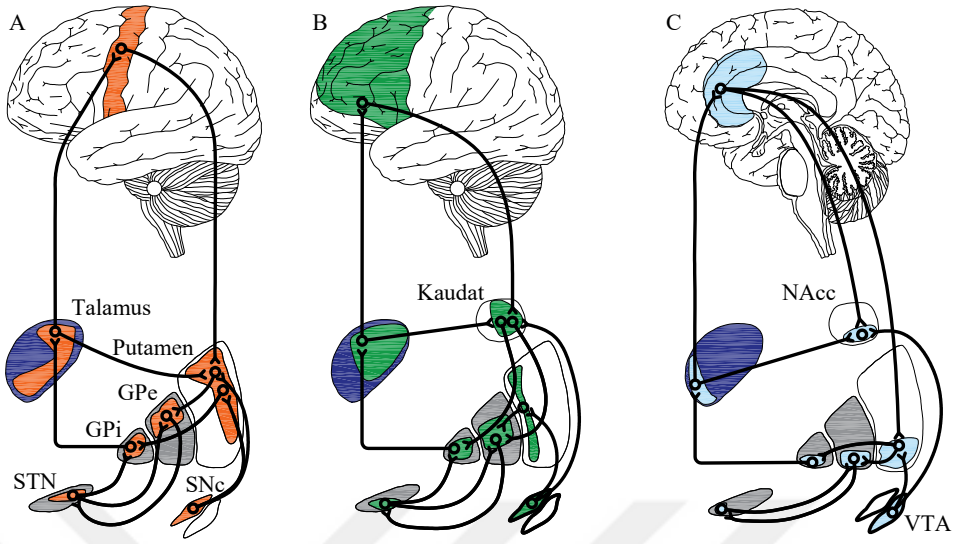
Merkezi sinir sisteminde bulunan hücre gruplarına nükleus denirken periferik sinir sistemindeki (PSS) hücre gruplarına ganglion denilmektedir. bunun bir istisnası bazal çekirdeklerdir (Basal Ganglia, BG) [49] .

BG korteks altında bulunan gri maddelerdir. BG temel olarak 4 farklı çekirdeğin bir araya gelmesinden oluşmuştur. BG'yi oluşturan çekirdekler benzer yapıda ve bölgede yer almamalarına rağmen yoğun fonksiyonel bağlantılarından dolayı bir arada ele alınır. Bunlar Telensefalonda bulunan corpus striatum olarak adlandırılan çekirdekler, ve diensefalonda bulunan STN ve mezensefalonda bulunan dopaminerjik hücreleri içeren Substantia Nigra ve VTA çekirdekleridir. Corpus Striatum iki ayrı çekirdekten oluşur. İlki korteks ve talamustan yoğun girişlerler alan ve BG devrelerinin girişi olarak kabul edilen striatumdur. Corpus Striatumun ikinci parçası daha iç kısımda

kalan Pallidal çekirdeklerdir (GP). Pallidal çekirdeklerin dış kısmı (GPe) ve iç kısmı (GPi) vardır. BG devreleri içinde farklı yolaklarda bulunurlar. STN, BG devrelerinin korteksten giriş alan bir diğer yapısıdır. Pallidal çekirdekler ile bağlantıları vardır. BG içinde glutamaterjik sinir ileticiye sahip tek hücre topluluğudur. Yapısında bulunan dopaminerjik hücrelerin siyah görüntüsünden dolayı mezensefalonda bulunan hücre grupları Substantia nigrayı oluşturmaktadır. SN çok yoğun (SNc) ve yoğun olmayan (SNr) iki yapıdan oluşmuştur [52]. Yoğun olan yapı daha fazla Dopmainerjik hücre içermektedir ve bağlantıları SNrden farklıdır. SNr, iç pallidal çekirdek (GPi) ile benzer bağlantılara ve fonksiyonlara sahiptir.

Striatumda striatonigral ve striatopalldial hücrelerden kaynaklanan iki yolak başlar: Doğrudan yolak, dolaylı yolak. Doğrudan yolak striatonigral MSN hücreleri ile başlar ve bu hücrelerin aksonları GPi/SNr'e gider. Dolaylı yolak ise striatopallidal MSN hücreleri ile başlar ve bu hücrelerin aksonları önce GPe'ye gider. Dolaylı yolak GPe'den GPi/Snr'ye bağlanır. Bunların yanısıra hyperdirect yolak mevcuttur. BG devrelerinin diğer girişi olarak kabul edilen STN'e korteksten gelen girişler mevcuttur. STN pallidal çekirdekler (GPi ve GPe) ile bağlantı yapar. Bazal çekirdeklerden talamusa olan çıkış GPi hücreleri ile olur. Talamus üzerinden kortekse dönen sinaptik bağlantılar ile bazal çekirdek devreleri (döngüleri) tamamlanmış olur. Ayrıca, Talamustan striatuma uyarıcı bağlantılar da vardır. Döngü sadece korteks üzerinden değil striatum üzerinden de tamamlanmaktadır [3, 54, 71, 92].

Doğrudan yolak D1 tipi almaçlara sahip striatonigral MSN hücrelerinin aktivitesinden dolayı bir eylemi başlatmak fonksiyonuna sahiptir. Dolaylı yolak ise D2 tipi almaçlara sahip striatopallidal MSN hücrelerinin aktivetisinden dolayı engelleyici bir işleve sahiptir. Doğrudanüstü yolak ise STN'in kortekten aldığı bağlantı nedeniyle daha çok doğrudan yolağa katkı yapmaktadır. Klasik bazal çekirdek devrelerinde doğrudan yolak bir eylemin yapılması veya seçilmesi görevini (GO), dolaylı yolak ise o işin yapılmasını engelleme görevini (NO GO) yerine getirir. D1 tipi dopaminerjik almaçlara sahip MSN hücrelerinin aktivetisini artıran ve D2 tipi dopaminerjik almaçlara sahip MSN hücrelerinin aktivetisini azaltan DA sinir ileticisi bu yolaklar için önemlidir. DA seviyesinin değişmesi hangi yolağın etkisinin artacağını ve bir eylemin veya hareketin yapılıp yapılmayacağını belirler. BG devrelerine gelen DA kaynakları



Şekil 2.6 : Bazal çekirdek devrelerinin gösterimi. A: Hareketlerin yürütülmesinde rol alan devre. B: Planlama, eylem seçimi süreçlerinin yürütülmesinde rol alan devre. C: Limbik süreçlerde yer alan devre. A ve B devrelerinde dorsal striatum, C devresinde ise ventral striatum yer alır. Devreler [93] çalışmasından yararlanılarak uyarlanmıştır.

farklıdır. SNc dorsal striatum için DA kaynağının merkezidir. Ventral striatuma giden DA kaynağının merkezi ise VTA'dır.

Bazal çekirdek devreleri daha çok hareketlerin oluşumu ve hastalıkları ile ilgili olarak görülmüş olsa da yapılan çalışmalarla korteksdeki motor alanları dışından da bağlantılar aldığı ve hareketlerin dışında da görev aldığı bilinmektedir [3,54,71]. Bazal çekirdek devrelerinin şematik gösterimi Şekil 2.6 ile verilmiştir [93].

Dopaminin striatum üzerindeki etkisi çok önemlidir ve bir çok nörolojik hastalığın ve davranış bozukluğun nedeni dopamin hücrelerinin işlevlerinin bozukluğu ile ilişkilendirilir [22, 42, 43]. Parkinson hastalığında striatuma gelen dopaminerjik nöronların dejenarasyonundan dolayı doğrudan ve dolaylı yolak etkilenir. Huntington hastalığında ise MSN hücreleri dejenere olur ve işlevlerini kaybederek stiatum ile BG devrelerinin ilişiği kesilir [92, 94, 95]. Şizofreninin striatumun dopamin ile ilişkisine bağlı olduğu uzun zamandır bilinmektedir [96]. Bazal çekirdek devrelerinin istemli hareketlerin oluşumu içindeki rolü uzun süredir çalışılmakta olmasına rağmen [97], Alexander ve arkadaşlarının çalışmaları ile BG devrelerinin bilişsel süreçlerde de rol aldığı açıklanmıştır [54, 98]. Özellikle duygusal (ventral) ve Prefrontal

korteks – BG devreleri arasındaki ilişki ödüle dayalı öğrenme [99, 100] ve karar verme gibi süreçlerin açıklanmasında önemli olmaktadır [101, 102]. Bu nedenle BG devrelerinin tanımlanması ve bilinmesi, sadece hareketlerin oluşumu, Parkinson ve Huntington hastalıklarını açıklamanın yanı sıra dikkat eksikliği ve hiperaktivite ve obsesif kompulsif bozukluklar gibi davranışsal bozuklukların açıklanmasını da sağlamaktadır [81, 92, 103–105].

PD tedavisinde cerrahi bir yöntem olarak derin beyin uyartımı (deep brain stimulation, DBS) Grenoble'de Benabid ve arkadaşları tarafından 1987 de kullanılmaya başlanmıştır [51]. İlk uygulanmaya başlandığında talamusa uygulanan DBS, daha sonra subtalamik çekirdeğe de uygulanmaya başlanmıştır. DBS için FDA'dan (Food and Drug Administration) izin 1997'de talamus için, 2001'de STN için verilmiştir. Ancak son yıllarda akumbens çekirdeğinin yapısı, işlevi, kimyasal süreçleri ve stereotaktik bilgilerinin gelişen teknoloji ile elde edilmesinden sonra ilgili olduğu birçok hastalıkta akumbens çekirdeğine uygulanan DBS çalışmaları artmıştır [106]. Davranışsal bozukluklar, PD tedavisine benzer olarak DBS ile tedavi edilebilmektedir [107–111].

3. STRİATUM HÜCRELERİNİN MODELLENMESİ

Bu bölümde dorsal ve ventral striatumda bulunan hücrelerin modelleri verilmiştir. Bölüm 2'de MSN hücrelerinin davranışına ilişkin literatürde verilen ölçüm sonuçları ve elde edilen modellerden yola çıkılarak dorsal ve ventral striatumda bulunan MSN ve IN hücreleri için akson potansiyellerinin değişimi modellenmiştir.

Sinir hücrelerinin hücre zarı ve akson gerilimlerinin değişimlerinin gösterilebildiği birçok farklı model vardır. Bu modellerden biyofizyolojik açıdan en gerçekci olan iyon kanallarına dayalı Hodgkin-Huxley (HH) modelidir [112]. Ancak HH modeli mürekkep balığının akson gerilimleri için elde edilen bir model olduğundan, sinir hücrelerinin içerdiği iyon kanllarını ve sinir hücrelerinin gösterdiği farklı davranışları tamamen temsil etmemektedir. HH modeli iletkenlik tabanlı olarak kurulduğu için iyon kanallarının eklenebilmesi ve gösterebileceği davranışların artırılabilmesi mümkün olmaktadır. Bunun yanısıra HH modelinin büyük bir dezavantajı, kurulan model için eklenebilecek iyon kanalları ile birlikte büyük bir hesaplama yükü gerektirdiğidir. Bu nedenle çok sayıda hücre içeren gruplar oluşturmak ve bunların benzetimini yapmak zorlaşmaktadır.

Sinir hücrelerinin hücre zarı ve akson gerilimlerinin değişimlerinin gösterilebildiği bir model grubu topla ve ateşle modelleridir. Bu modellerin en önemli özelliği matematiksel açıdan basit olmaları ve az hesaplama yükü gerektirmeleridir. Çok sayıda hücre ile grup ve devreler oluşturulmasına olanak sağlayan bu model grubunun en önemli dezavantajı ise, biyofiziksel açıdan anlamlı olmamalarıdır. Bu model grubunda yer alan önemli bir model Izhikevich modelidir [113].

3.1 Izhikevich Modeli

Izhikevich modeli, hesaplama yükü açısından basit ve ayrıca tüm hücre davranışlarını modeli tanımlayan dinamik denklemlerdeki parametre değerleri değiştirilerek sunabilen bir modeldir. Kuadratik bir parabol ve bir doğru denklemi ile dinamiği verilen hücre zarı gerilimi ve bir geri dönüş (recovery) dinamiğinden ibarettir. Denklemde

ve yineleme koşulunda verilen a,b,c ve d parametrelerinin farklı değerleri ile sinir hücrelerinin davranışları elde edilebilmektedir. Denklem 3.1 ve 3.2 ile Izhikevich modelinin doğrusal olmayan dinamik denklemleri verilmiştir.

$$\dot{v} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \tag{3.1}$$
$$\dot{u} = a(bv - u)$$

$$v > 30 \text{ mV}, \quad \text{ise} \quad \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \tag{3.2}$$

Burada v akson gerliminin zamanla değişiminin dinamiği, u ise modelin geri dönüş dinamiği değişkenidir. Hücre zarı gerilimi değişimleri modellenecek hücreye bağlı olarak değişmektedir. Denklemde bulunan a, b ve yineleme koşulunda bulunan c ve d modelin parametreleridir. Bu dört parametre değiştirilerek farklı sinir hücresi davranışları elde edilebilmektedir [113]. Izhikevich modeli sadece iki diferansiyel denklem ile ifade edildiğinden diğer modellere kıyasla daha az işlem yükü gerektirdiği ve buna rağmen daha çok sinir hücresinin davranışını parametre değerlerinin değiştirilmesi ile temsil edebildiği için kullanışlı bir modeldir [114].

Modelde hücre zarı potansiyelinin (v) değişimini ifade eden ilk denklemin sıfır yüzey (nullcline) eğirisi bir parabol ve geri dönüş değişkeninin (u) sıfır yüzey eğrisi ise bir doğru denklemidir. Modelde dışardan verilen I uyartım akımı 0 değerinde iken parabol ve doğru iki yerde kesişir ve biri kararlı düğüm (node) ve biri kararsız eyer (saddle) iki denge noktası oluşur. Sistemin başlangıç koşulları (değerleri), kararlı denge noktasının manifoldu içinde bir noktadan başlatıldığında kararlı denge noktasına varmaya çalışırken, kararsız denge noktasının manifoldunda başlatıldığında ise reset koşulu ile kararlı denge noktasının manifolduna itilerek çözümlerin kararlı denge noktasına varması sağlanmaktadır. Hücre modelinde uyaran akımı olarak konulan I değeri, denklemin a ve b parametrelerine bağlı olarak bir kritik değere geldiğinde sistemin parabol ve doğru denkleminden ibaret olan sıfır yüzey eğrileri tek bir noktada kesişir ve düğüm-eyer dallanması meydana gelir. Bu değerden itibaren sistemin kararlı bir denge noktası olmayacağından, sistem hangi başlangıç koşullarıyla başlarsa başlasın, dinamikler sonsuza gitmeye çalışırken reset koşulu ile daha küçük bir değere atanır ve tekrar sonsuza gitmeye çalışır. Bu durumda oluşan bu yapay döngü bir limit çevrim gibi davranır ve hücre zarı potansiyelinde görülen vurular elde edilmiş olur.

Bu dallanma aslında bir düğüm-eyer dallanması (saddle-node bifurcation) olmasına rağmen denklemlerde bulunan reset koşulundan dolayı yapay bir değişmez çevrim oluştuğundan dolayı bu dallanmaya değişmez çevrim üzerinde düğüm eyer dallanması (saddle-node on invariant circle) denilmektedir [7]. Dinamik sistem olarak ele alınan sinir hücrelerinin uyaran akımına bağlı olarak davranışının değişiminin incelendiği hücre zarı değişimleri ve dallanma diyagramları EK A bölümünde verilmiştir.

3.2 Tek Hücre Davranışlarının Benzetimi

Striatumda bulunan MSN ve IN hücrelerinin hücre zarı ve akson potansiyeli davanışları farklılık göstermektedir. MSN hücrelerinin davranışları da benzer olsa bile uyarılabilirlikleri ve uyaran akımlarına karşı ürettikleri vuru frekansları da kendi aralarında farklılık göstermektedir. Bu nedenle striatumu oluşturan hücrelerden MSN hücrelerinin ve kolinerjik IN hücrelerin davranışları ele alınarak tek hücre davranışlarını gösteren modeller elde edilmiştir.

3.2.1 Orta boy dikensi sinir hücrelerinin modeli

MSN hücrelerinin zor uyarılabilir olduğu alt seviyeleri ve vuru üretebildikleri üst seviye gerilimleri vardır. MSN hücrelerinin bulundukları yere göre alt ve üst seviye gerilim değerleri değişmektedir. Dorsal striatuma daha yakın olan merkez kısımda bulunan hücrelerin gerilim değerleri, kabuk kısımda bulunan MSN hücrelerinin gerilim değerlerine göre 10mV civarında daha düşük mertebelerdedir. Ayrıca D1 ve D2 tipi almaçlara sahip MSN hücrelerinin uyaran akımı ve vuru frekansı eğrileri de farklılık göstermektedir. D2 tipi almaçlara sahip hücrelerin vuru sıklıklarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle Izhikevich modeli ile MSN hücrelerinin bulundukları merkez (core) ve kabuk (shell) konumlarına ve bulundurdukları D1 ve D2 tipi dopamin almaçları sınıfına göre hücre zarı gerilimlerinin aralarındaki farklılıkları temsil edebilmek için şu düzenlemeler yapılmıştır:

- u geri dönüş dinamiğine Denklem 3.3 ile verildiği gibi k parametresi eklenerek, alt seviye gerilimleri istenilen düzeye getirilebilmektedir.
- Izhikevich modelinde bulunan, ve yineleme gerilim değerini belirleyen c parametresi değiştirilerek, üst seviye gerilimleri istenilen düzeye getirilebilmektedir.

- Izhikevich modelinde bulunan, ve yineleme koşulunda u dinamik değişkeninin artışını belirleyen d parametresi değiştirilerek, üst seviyede bulunduğu süre içerisinde istenilen vuru sıklığı elde edilebilmektedir.

MSN hücrelerinin bulundukları dorsal ve ventral çekirdeklere göre davranışları aynı olmasına rağmen, sinaptik girişlerinden dolayı farklı gerilim seviyelerinde bulunurlar. Bu nedenle tek hücre modelleri için hücre davranışları dorsal ve ventral striatuma göre ayrı ayrı ele alınarak incelenmiştir.

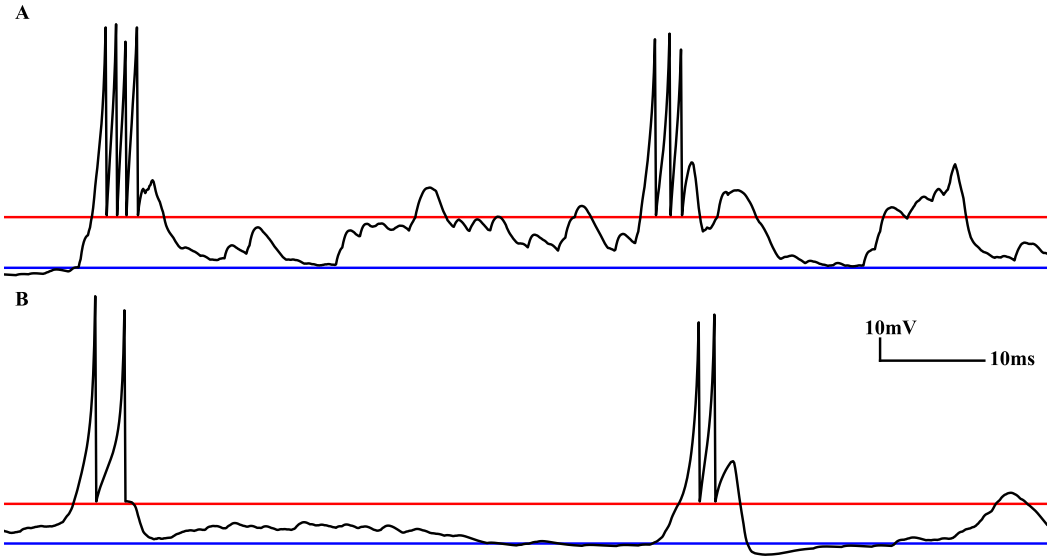
$$\begin{aligned} \dot{v} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I_s \\ \dot{u} &= a(bv + k - u) \end{aligned} \tag{3.3}$$

MSN hücrelerinin D1 ve D2 tipi DA almaçları taşımalarına göre elde edilen hücre zarı gerilimleri Şekil 3.1 ile verilmiştir. Dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerinin alt ve üst seviye gerilimleri ventral striatumda bulunan MSN hücrelerinin alt ve üst seviye gerilimlerine göre daha düşük seviyelerdedir. Dorsal striatumu oluşturan MSN hücreleri için alınan Izhikevch modeli parametreleri Çizelge 3.1 ile verilmiştir.

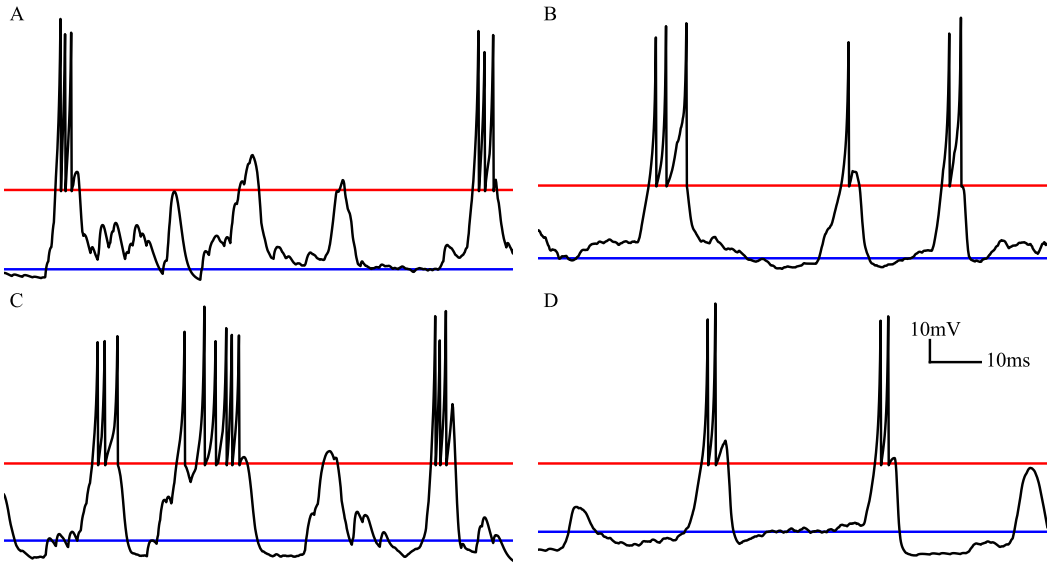
MSND1 hücresinin model sonuçlarına göre alt seviye gerilimi -88mV civarında ve üst seviye gerilimi ise -65mV civarındadır. MSND2 hücresinin model sonuçlarına göre alt seviye gerilimi -85mV civarında ve üst seviye gerilimi ise -65mV civarındadır. Dorsal striatumda bulunan hücrelerin alt ve üst seviye gerilimleri ventral kısma göre daha düşük mertebededir.

MSN hücrelerinin akumbens çekirdeğinde kabuk ve merkezde bulunmalarına ve D1 ve D2 tipi DA almaçları taşımalarına göre elde edilen hücre zarı gerilimleri Şekil 3.2 ile verilmiştir. Ventral striatum içinde bulunan akumbens çekirdeğini oluşturan MSN hücreleri için alınan Izhikevch modeli parametreleri Çizelge 3.1 ile verilmiştir.

Ventral stiratumda bulunan hücrelerin model sonuçlarına göre alt seviye ve üst seviye gerilimleri merkez bulunan MSND1 için sırasıyla -88mv, -62mV ve MSND2 için -83mV, -60mV civarındadır. Kabukta bulunan MSND1 için alt ve üst seviye gerilimleri sırasıyla -81mV, -56mv ve MSND2 için -77mV ve -55mV civarındadır. Kabukta bulunan MSN hücrelerinin alt ve üst seviye gerilimleri merkezde bulunan MSN hücrelerinin alt ve üst seviye gerilimlerine göre daha yüksektir.



Şekil 3.1 : Dorsal striatumda bulunan MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimlerinin zamanla değişimi ve alt ve üst seviye gerilimleri ortalama değerleri. A D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1), B D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2). Alt seviye ve üst seviye gerilimleri model sonuçlarına göre MSND1 için -88mV, -65mV civarında, MSND2 hücresi için -85mV ve -65mV civarındadır.



Şekil 3.2 : Merkez ve kabukta bulunan MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimlerinin zamanla değişimi ve alt ve üst seviye gerilimleri ortalama değerleri. A Merkezde (core) bulunan D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1 merkez), B Merkezde bulunan D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2 merkez) C Kabukta (shell) bulunan D1 tipi almaç taşıyan MSN (MSND1 kabuk), D Kabukta bulunan D2 tipi almaç taşıyan MSN (MSND2 kabuk). Kabuk kısımda bulunan hücrelerin alt ve üst seviye gerilimleri merkez kısma göre daha yüksek mertebededir.

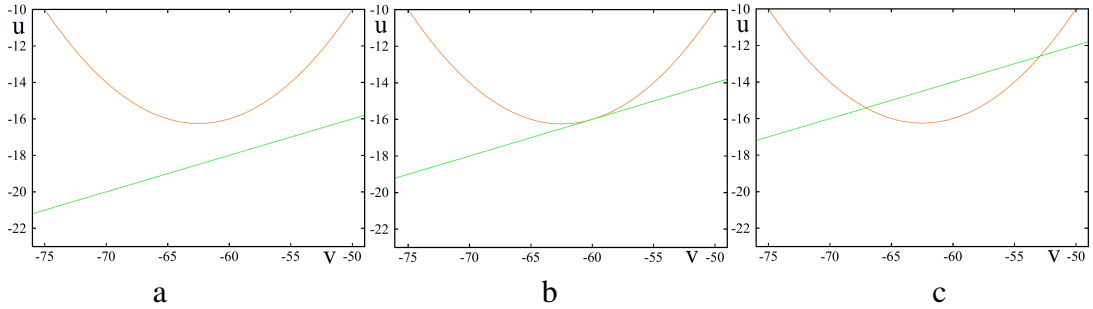
Çizelge 3.1 : Hücre zarı davranışları ve parametre değerleri. a, b, c, d ve k parametreleri verilen değerlerin ±%10 civarında rastgele alınmıştır.B: patlama (bursting), FS: hızlı vuru (fast spike).

Yapı	Hücre	Davranış	a	b	c	d	k
Dorsal	MSND1	B	0.02	0.2	-65	0.6	35
Dorsal	MSND2	B	0.02	0.2	-65	0.5	20
Ventral	MSND1 merkez	B	0.02	0.2	-62	0.6	35
Ventral	MSND2 merkez	B	0.02	0.2	-60	0.6	20
Ventral	MSND1 kabuk	B	0.02	0.2	-56	0.4	35
Ventral	MSND2 kabuk	B	0.02	0.2	-55	0.4	20
Striatum	IN	FS	0.01	0.2	-65	2	-

3.2.1.1 Vuru frekansı - uyaran akımı (f-I) sonuçları

Izhikevich modeli ile MSN hücrelerinin vuru frekansı - uyaran akımı ilişkisi grafiklerinin elde edilmesi için dışardan uygulanan uyartım akımı 3.3 denkleminde I_s ile verilmiştir. Izhikevich hücre modelinin ikinci denklemine eklenen k parametresi ile I uyartım akımının yaptığı sıfır yüzey eğrilerini yaklaştırmak veya uzaklaştırmak işi kısmen bu parametreye aktarılmış ve böylece bu parametre değiştirilerek ve akım sabit tutularak Izhikevich denklemi ile elde edilen hücrenin f-I grafikleri incelenmiştir. Bu amaçla Şekil 3.3 ile verilen sıfır yüzey eğrileri grafiklerinden de görüleceği üzere, I akımı değiştirildiğinde, birinci dinamik etkilenmekte ve parabol yukarı veya aşağı doğru kaymakta iken, k parametresi değiştirildiğinde ise ikinci dinamik etkilenmekte ve doğru denklemi parabol eğrisine yaklaşıp uzaklaşmaktadır. Dolayısıyla k parametresi değiştirilerek, hücre modelinin f-I eğrisinin sağa veya sola kaydırılması mümkün olmaktadır. Zor uyarılan bir hücre için daha yüksek akımlarda vuru üretmesi istendiğinde f-I eğrisi sağa kaydırılırken, kolay uyarılabilen hücrelerde f-I eğrisi sola kaydırılabilmektedir.

MSN hücrelerin verilen uyaran akımına göre ürettikleri vuruların frekansı arasındaki ilişki [74] tarafından Şekil 2.4 ile verilmiştir. Buna benzer olarak bulundukları konum da gözönüne alınarak vuru frekansı ve uyaran akımı ilişkisi Şekil 3.4 ile verilmiştir. Buna göre D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha zor uyarılmakla beraber, merkezde bulunan hücreler de kabukta bulunan hücrelere göre daha zor uyarılmaktadırlar. Akumbens çekirdeğinde bulunan hücrelerin modelleri konulurken



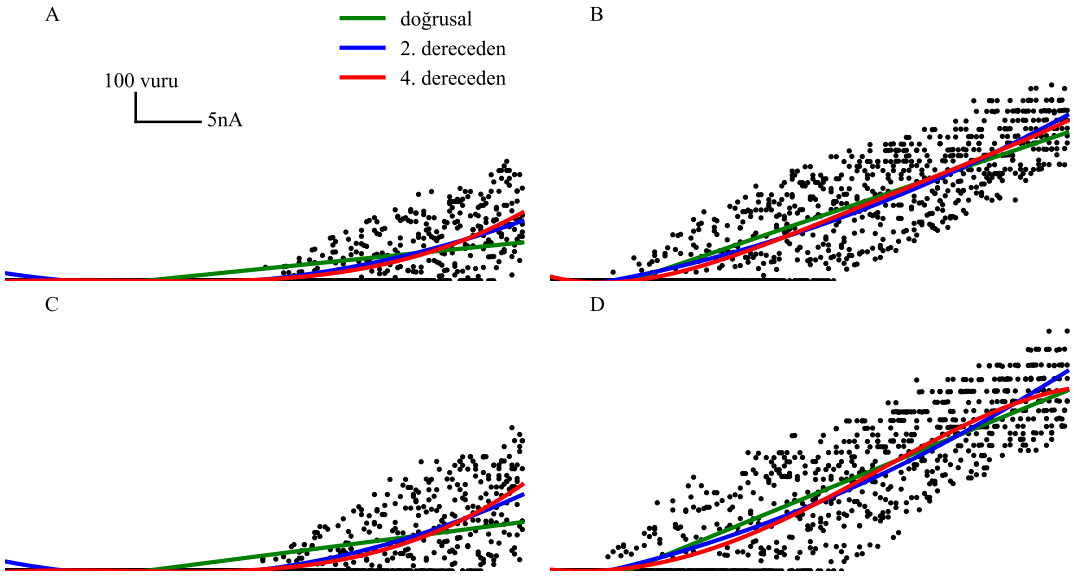
Şekil 3.3 : Izhikevich sinir hücresi modelinin sıfır yüzey (nullcline) eğrileri. k parametresinin değişimi ile ikinci dinamik etkilenmekte ve ilk dinamiğin parabol olan sıfır yüzey eğrisine yaklaşıp uzaklaşmaktadır. Uyartım akımının artırılıp azaltılması ise benzer olarak parabol denklemi ile ifade edilen sıfır yüzey eğrisinin doğru denklemi ile ifade edilen sıfır yüzey eğrisine yaklaşıp uzaklaşmasını sağlamaktadır.

herbir hücrenin parametre değerleri, Çizelge 3.1 ile verildiği gibi parametreler için belirlenmiş olan parametre aralıklarından düzgün dağılımla rastgele seçilir. Bu nedenle her hücre, gösterebileceği davranışa uygun olmakla birlikte diğer hücrelerden ve yapılan her benzetimden bir öncekinden dinamik olarak farklı davranır. Bu nedenle uyaran akımına karşı verdikleri cevabı bulmak için benzetimler 20 kez tekrar edilmiş ve bu sonuçlar üzerinden Şekil 3.4 ile verilen eğri uydurma yapılmıştır. Şekillerde verilen herbir nokta aynı uyaran akımı verilmesine rağmen alınan parametrelerin farklı değerlerinden dolayı ürettikleri vuru sayıları farkından da görülebilmektedir. Elde edilen grafiklerde noktaların dağılım bandını temsil edebilmesi için eğri uydurma yöntemi kullanılmıştır. Temsil edilen bu bandın genişliği seçilen parametre aralığı ile ilişkilidir. Eğri uydurma 1. mertebeden doğru, 2. mertebeden parabol ve 4. mertebeden eğri denklemleri ile yapılmıştır.

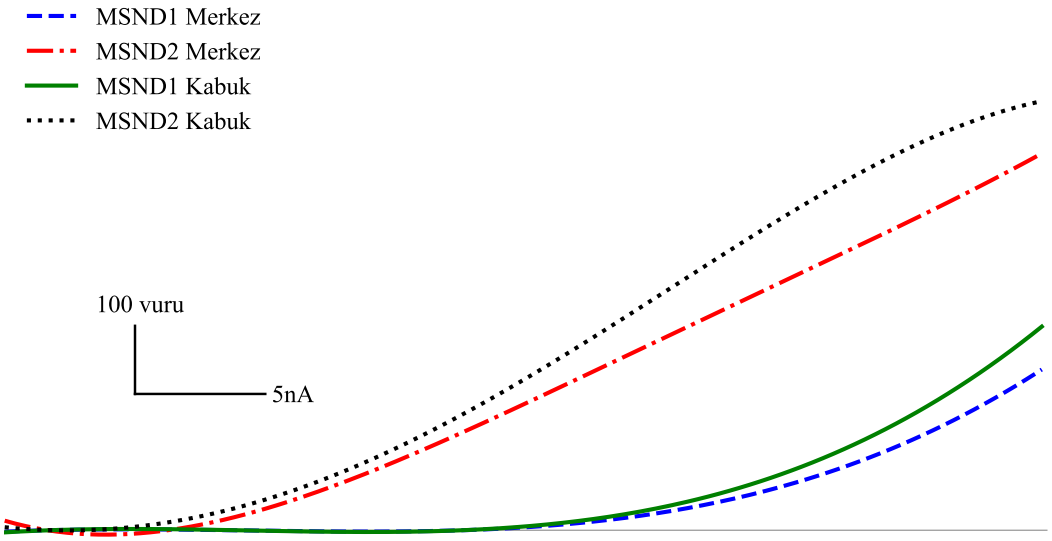
Hücrelerin bir arada kıyaslanabilmesi için 4. mertebeden polinomlar ile elde edilen regresyon sonuçları Şekil 3.5 ile birlikte verilmiştir.

3.2.2 Ara hücrelerin modeli

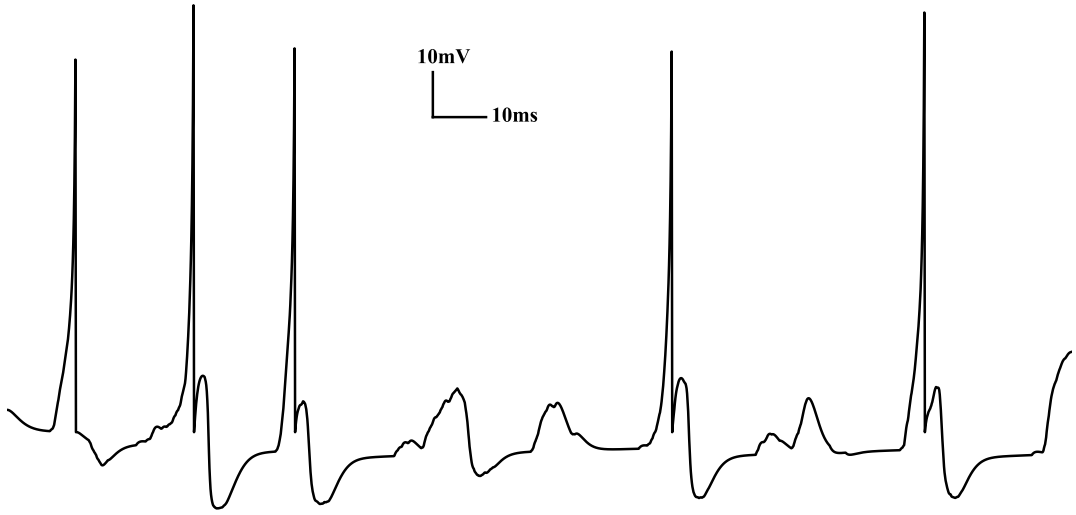
Striatumda bulunan ara hücrelerinin çok çeşitli farklı alt tipleri bulunmaktadır. IN hücreleri temel olarak bulundurdukları sinir ileticilere göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre striatumda kolinerjik ve GABAerjik iki tip ara hücre vardır. Bu her iki tip hücrede kortikostriatal ve talamostriatal fiberlerden uyarıcı glutamaterjik girişler alırlar. Kolinerjik hücreler sayıca az olmalarına rağmen yaptıkları aksonal



Şekil 3.4 : MSN hücrelerinin uyaran akımına karşı ürettikleri vuruların sayıları. A MSND1 merkez, B MSND2 merkez, C MSND1 kabuk and D MSND2 kabuk. Buna göre D1 hücreleri D2 tipi hücrelerden daha zor uyarılırken, merkezde bulunan hücrelerde kabukta bulunan hücrelere göre daha zor uyarılmaktadır. Eğri uydurma 20 kez tekrar edilen benzetim sonuçlarının tamamı kullanılarak doğru, parabol ve 4. mertebeden bir polinom ile yapılmıştır.



Şekil 3.5 : MSN hücrelerin uyaran akımına karşı ürettikleri vuruların sayılarından 4. mertebeden bir polinom kullanılarak uydurulan eğriler. Kıyaslanabilmeleri için Şekil 3.4 ile ayrı ayrı verilen eğriler bir arada verilmiştir.



Şekil 3.6 : Tonik vuru üreten kolinerjik IN hücrenin zar gerilimi.

dallanmalardan dolayı striatumda yoğun bir kolinerjik modülasyon oluştururlar. GABAerjik hücreler farklı alt tiplere ayrılır ve farklı davranışlar sergilerler. Bu bölümde modelde yeralacak kolinerjik bir hücrenin akson potansiyeli geriliminin modeli verilmiştir. Hücre korteks, talamus, MSN ve diğer IN hücrelerinden sinaptik giriş alır ve vuru katarları üretir. Hücrelerin modeli Denklem 3.1 ile, parametreleri Çizelge 3.1 ile verilmiştir. Hücrenin modelden elde edilen davranışı ise Şekil 3.6 ile verilmiştir.

Kolinerjik bir hücrenin ele alınmasının temel nedeni striatumda kolinerjik hücrelerin oluşturduğu yoğun sinaptik etkileşimdir. Striatumda bulunan MSN hücrelerinin de GABAerjik olması ve hücre sayılarının diğer hücrelere göre fazla olması nedeniyle GABAerjik IN hücreler yerine kolinerjik IN hücre modeli konulmuştur. Ayrıca GABAerjik IN hücrelerin 7 farklı alt tipi, farklı davranışları ve bağlantı örüntüleri olduğundan, hesaplama yükünü de göz önüne alarak, GABAerjik hücrelerin tamamını temsil edebilecek bir model bulunmamaktadır. Yerel alan potansiyellerinin hesaplanmasında kullanılan sinaptik akımlarda MSN hücrelerinden dolayı GABAerjik akımın olmasının yanında kolinerjik akımın da bulunması için kolinerjik IN hücresi modeli tercih edilmiştir.

3.3 Sinaps Modeli ve Sinaptik Akımlar

Hücreler arası sinaptik bağlantılar uyarıcı ve bastırıcı sinaps sonrası gerilimleri (EPSP, IPSP) temsil eden g_e ve g_i dinamik değişkenleri ile ifade edilmiştir. Bu dinamik

değişkenler bir iletkenlik olarak temsil edilir ve hücre modeline sinaptik akım I_s olarak eklenirler. Uyarıcı ve bastırıcı g_e ve g_i dinamikler Denklem 3.4 ile ifade edilmektedir. Denklemde bulunan τ_s parametresi sinapsın sinir ileticisine göre farklılık göstermektedir. Bu süreler sinapslarda bulunan alıcıların post sinaptik hücrede oluşturdukları post sinaptik gerilimin oluşma ve sönümlenme sürelerine göre belirlenir [18]. Sinaptik akım, iletkenliği temsil eden sinaps dinamiğinin uyarıcı ve baskılayıcı olmasına göre bir potansiyel fark ile çarpılarak Izhikevich modeline eklenir.

$$\begin{aligned} \dot{g}_e &= -g_e/\tau_s \\ \dot{g}_i &= -g_i/\tau_s \end{aligned} \tag{3.4}$$

Bağlantı ağırlıkları, w_e ve w_i, pre-sinaptik hücrenin her vuru ürettiğinde uyarıcı ve baskılayıcı bağlantılar için g_e ve g_i dinamiğine eklenirler. Hücrelerarası etkileşim, j hücresinden k hücresine bağlantı olması durumunda

$$v^{(j)} > V_{\text{thr}} \quad \text{ise} \quad g_{\text{x}}^{(k)} \rightarrow g_{\text{x}}^{(k)} + w_{j-k,\text{x}}\ , \ \ \text{x} \in \{\text{e},\text{i}\}, \tag{3.5}$$

kuralı ile verilmektedir. Presinaptik hücre eşik gerilimini aşıp vuru ürettiğinde postsinaptik hücrenin sinaps dinamiği uyarıcı veya bastırıcı olmasına göre $w_{j-k,\text{x}}$ ağırlığı kadar artar. Bağlantı örüntüsü, tüm hücreler birbirlerine bağlı olabilecek evrensel uzaydan, rastgele %25 olasılıkla seçilen bağlantılardan oluşur. Sinaps dinamiği, sinaptik akımın iletkenliği olarak düşünüldüğünden bir gerilim ile çarpılarak sinaptik akımlar Denklem 3.6 ile elde edilir.

$$I_s = g_e(V_e - v) + g_i(V_i - v) \tag{3.6}$$

Akumbens çekirdeğinde bulunan MSN hücrelerinin korteks, talamus, VTA, MSN ve ara hücrelerinden gelen glutamat, dopamin, GABAerjik ve kolinerjik (Ach) sinir ileticiler ile kurulan sinaptik bağlantıları vardır. Bu bağlantıları modelleyebilmek için MSN hücrelerinin sinaptik dinamikleri Denklem 3.7 ile verildiği gibi sinir ileticiler dikkate alınarak düzenlenmiştir.

$$\begin{aligned} \dot{g}_{Glu} &= -g_{Glu}/\tau_{Glu} \\ \dot{g}_{DA} &= -g_{DA}/\tau_{DA} \\ \dot{g}_{GABA} &= -g_{GABA}/\tau_{GABA} \\ \dot{g}_{Ach} &= -g_{Ach}/\tau_{Ach} \end{aligned} \tag{3.7}$$

D1 tipi alıcıları olan MSN hücreleri için oluşan sinaptik akım:

$$I_s = g_{Glu}(V_e - v) + g_{DA}(V_e - v) + g_{GABA}(V_i - v) + g_{Ach}(V_i - v) \tag{3.8}$$

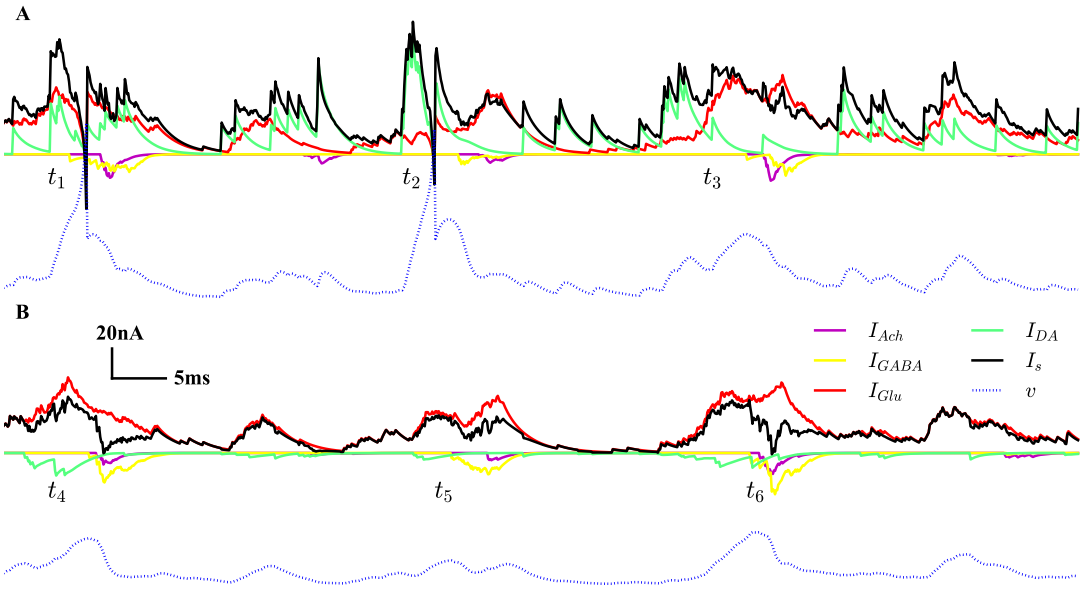
D2 tipi alıcıları olan MSN hücreleri için oluşan sinaptik akım:

$$I_s = g_{Glu}(V_e - v) + g_{DA}(V_i - v) + g_{GABA}(V_i - v) + g_{Ach}(V_i - v) \tag{3.9}$$

Sinaps modeli parametreleri Çizelge 3.2 ile verilmiştir. MSN hücrelerine gelen uyarıcı glutamaterjik ve dopaminerjik sinapslar ile baskılayıcı GABAerjik ve kolinerjik akımlar hücre modeline eklenmiştir. VTA'dan gelen dopaminerjik akımlar D1 ve D2 tipi almaçlara sahip olan MSN hücrelerine uyarıcı ve baskılayıcı akımlar olarak modele konulmuştur. Sinir ileticilerin oluşturduğu toplam akım sinaptik akım olarak modele eklenir. D1 ve D2 tipi almaçlara sahip iki hücreye ait sinaptik akımlar ve hücrelerin hücre zarı gerilimleri Şekil 3.7 ile verilmiştir. Hücrelerin üst seviye gerilimlerine çıkmaları ve vuru üretip üretmemeleri gelen sinaptik akımların şiddetine ve eşzamanlılığına bağlıdır. Örneğin üst grafikte verilen D1 tipi hücrenin ürettiği ilk vuru zamanından (t_1) önce, I_{Glu} ve I_{DA} uyaran akımları (pozitif yönlü) aynı anlarda artarak sinaptik akımın artmasına neden olmuşlar ve hücre vuru üretebilecek eşik potansiyelini aşmıştır. D1 tipi hücrenin ikinci vurusunu ürettiği andan (t_2) önce ise I_{DA} sinaptik akımı artarak, hücrenin vuru üretmesini tek başına sağlayabilmiştir. Bunlara karşın t_3 anında hücreye gelen I_{Glu} ve I_{DA} akımları yakın zamanlarda artarda gelmelerine rağmen eşzamanlı olmadıkları için hücrenin vuru üretmesini sağlayamamışlardır. Bu nedenlerle, literatürde de belirtildiği gibi, MSN hücrelerin vuru üretebeilmeleri için ya çok kuvvetli bir giriş almaları gerekir ya da uyaran sinaptik akımların eşzamanlı olarak gelmeleri gerekmektedir. Alt grafikte verilen D2 tipi bir hücrenin üst seviye gerilimine çıkmasına rağmen vuru üretemediği anlar (t_4, t_5 ve t_6)

Çizelge 3.2 : Sinaptik dinamiklerin parametre değerleri.

w_{Glu}	20A/V	τ_{Glu}	2ms
w_{DA}	200A/V	τ_{DA}	1.5ms
w_{GABA}	100A/V	τ_{GABA}	1ms
w_{Ach}	100A/V	τ_{Ach}	1ms
w_e	10A/V	w_i	10A/V
V_e	0mV	V_i	-90mV



Şekil 3.7 : MSN hücrelerine gelen sinaptik akımlar. A D1 tipi almaçlara sahip MSN hücresinin, B D2 tipi almaçlara sahip MSN hücresinin sinaptik akımlarını göstermektedir.

belirgin olarak görülmektedir. t_4 anında I_{Glu} akımı gelmesine rağmen, D2 tipi hücreleri baskılayan I_{DA} akımı da (negatif yönlü) geldiği için hücre vuru üretemeden alt seviye gerilime inmiştir. t_5 ve t_6 anlarında ise I_{Glu} uyaran akımına karşı bu kez I_{GABA} ve I_{Ach} akımlar vuru üretilmesini engellemişlerdir.

4. STRİATUMUN MODELLENMESİ

Bu bölümde hücre ve sinaps modeli seviyesinden çekirdek seviyesine çıkarılan striatum modelleri verilmiştir. Önce striatumun dorsal tarafına ait bir model, devamında ise akumbens çekirdeğini içeren ventral striatum tarafını ele alan bir model verilmiştir. Striatum hareketlerin kontrolü, istemli hareketler, öğrenme gibi kompleks bilişsel süreçlerin koordinasyonunda yer alır [97–99, 115]. Dorsal ve ventral striatum birbirlerine benzemelerine rağmen, dorsal striatum amaca yönelik davranışlarda eyleme karar verilmesinde [92] görev alırken, ventral striatum beklentideki hata ve yapılan görevdeki ödül değerini [100, 116, 117] belirler.

Dorsal striatum ve ventral striatum modelleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bunlardan ilki MSN hücrelerinin davranışlarıdır. Ventral striatum modelinde MSN hücre davranışları ve sinaptik bağlantılar biyofiziksel olarak dorsal striatuma göre daha anlamlı konulmuştur. Bir diğer önemli farklılık dorsal striatum modelinde sinaptik bağlantılar uyarıcı ve baskılayıcı dinamiklerden oluşturulmuş iken ventral striatumda sinir iletici akımları ile oluşturulmuştur. Frekans analizleri, dorsal striatumda vuru hızları değişimi ile yapılmış iken ventral striatumda sinaptik akımların değişimleri ile yapılmıştır. Dorsal striatumda dopamin değişimi sinaptik bağlantıların ağırlığına ve süresine etki eden bir parametre olarak modele konulmuştur. Ventral striatumda ise dopamin hücreleri modeli kullanılarak ve dopamin sinaptik akımı elde edilerek benzetimler yapılmıştır. Bunların yanı sıra dorsal striatum benzetimleri BRIAN kütüphanesinin ilk versiyonu [118] ile yapılmış iken, ventral striatum benzetimleri BRIAN2 kütüphanesi ile yapılmıştır [119].

4.1 Dorsal Striatum Modeli ve Sonuçları

Dorsal striatum modeli vuru üreten Izhikevich hücre modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Izhikevich hücre modeline uyarıcı ve baskılayıcı sinaptik bağantıları temsil eden iki dinamik daha eklenerek sinaptik bağlantıların modeli konulmuştur. Striatum üzerinde etkili bir sinir iletici olan dopamin parametre olarak modele konulmuştur.

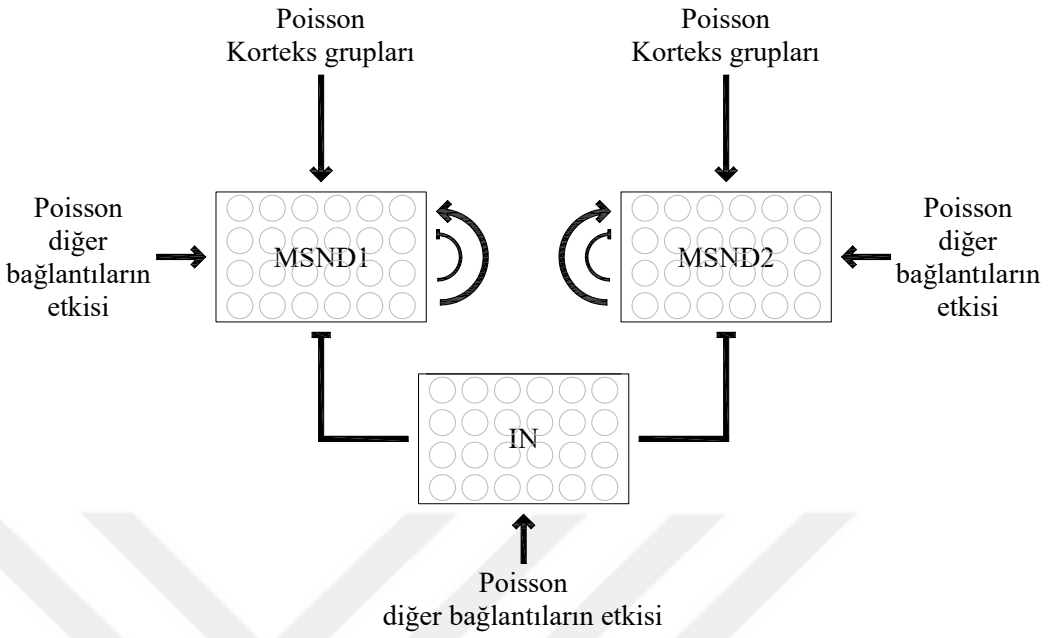
Dopamin değişimine göre hücrelerden elde edilen vuru hızları dikkate alınarak frekans analizleri yapılmıştır. Dopamin seviyesinin normalden daha az olduğu durumlarda β frekans bandında bir nöral aktivite oluşmaktadır. Ayrıca dopamin değişiminin dorsal striatumda ortaya çıkardığı nöral senkronizasyon bir ölçüte dayalı olarak gösterilmştir. Dopamin seviyesinin az olduğu durumlarda D2 tipi almaç taşıyan MSN hücrelerinin, dopamin seviyesinin çok olduğu durumlarda ise D1 tipi almaç taşıyan MSN hücrelerinin senkronizasyonlarında artışlar görülmektedir. Sinaptik dinamiklerden yararlanılarak benzetimlerde plastisitenin eş zamanlı vuru üretmeye etkisi gösterilmiştir. Sinaptik bağlantı ağırlıkları belirli bir kurala göre artırıldığında hücrelerinin vuru üretme anlarının eş zamanlılığı artmaktadır.

4.1.1 Hücreler ve sinaptik bağlantılar

Dopaminin dorsal striatumda oluşturabileceği senkronizasyonu incelemek için konulan modelde Izhikevich sinir hücresi modeli kullanılmıştır. Konulan modelin yapısı Şekil 4.1 ile verilmiştir. Verilen model 3 hücre popülasyonundan oluşmuştur. Bunlar D1 tipi almaç taşıyan MSND1, D2 tipi almaç taşılan MSND2 ve ara hücrelerden oluşan (IN) gruptur. MSND1 ve MSND2 grubu 100 hücreden, IN grubu 20 hücreden oluşturulmuştur.

Dorsal striatum korteksin farklı bölgelerinden girişler almaktadır [116]. Korteksten gelen girişleri temsil edebilmek için Poisson dağılımlı gruplar oşluşturularak MSN hücre gruplarını uyaracak sinasplar ile bağlanmıştır. Benzetimler süresince, kortikal uyarma nedeniyle striatumda aktivasyona neden olan duyusal uyaranlar, 50 vuru/saniye frekansında Poisson dağılımı olarak modellenmiştir.

Arka plan aktivitelerini temsil edebilmek için Poisson dağılımı ile uyarılan 3 nöron grubu oluşturulmuştur. MSN hücrelerinin arka plan aktiviteleri için 20 vuru/saniye frekansına sahip Poisson dağılımları kullanılmıştır. Ara hücrelerin arka plan aktiviteleri için Poisson dağılımın frekansı ise ara hücrelerin hızlı vuru üretmesini sağlayabilmek için 40 vuru/saniye olarak alınmıştır. Arka plan aktiviteleri ve korteks bağlantıları için oluşturulan grupları, MSN ve IN hücre grupları Şekil 4.1 ile verilmiştir. Dorsal striatum yapısı oluşturulurken hücre modeli olarak noktasal hücre modellerinden Izhikevich hücre modeli kullanılmıştır [113]. Model Denklem 3.1 ve Denklem 3.2 ile verildiği gibi hücre zarını ve geri dönüş dinamiği temsil eden



Şekil 4.1 : MSND1, MSND2 ve IN hücrelerini içeren dorsal striatum modeli. ⊣ baskılayıcı bağlantıları ve → uyarıcı bağlatıları temsil etmektedir. Korteks ve arka plan aktiviteleri Poisson dağılımı ile modellenmiştir.

iki dinamik ve iki yineleme koşulu ile ifade edilir. MSN ve IN hücreler için alınan parametre değerleri Çizelge 4.1 ile verilmiştir. Arka plan aktivitesi için oluşturulan Poisson grupları 100 hücreden oluşmaktadır ve MSN hücrelerine bire - bir bağlantı yapmaktadırlar. IN hücrelerin e ise tümü tümüyle bağlantı yapabilecek evrensel uayından % 20 olasılık ile seçilmektedir. Böylece arka plan aktivitesi için bir MSN hücresi 1 Poisson dağılımlı giriş alırken, bir IN hücresi yaklaşık 20 Poisson dağılımlı giriş almaktadır.

MSN hücrelerinin aktivasyonunu sağlamak için konulan bu uyarıcı bağlantıların yanısıra stiratumun iç bağlantılarında baskılayıcı bağlantılar vardır. Bunlardan biri IN grubundan MSN gruplarına gelen ve tüm IN hücrelerinin tüm MSN hücrelerine bağlanabileceği bir durumdan %20 olasılıkla seçilen baskılayıcı bağlantılardır. Ayrıca MSN hücrelerinin kolateral %15 olasılıkla bağlı uyarıcı ve %25 olasılıkla bağlı baskılayıcı bağlantıları bulunmaktadır. Fizyolojik olarak MSN hücrelerinin kendi aralarında bulunan bağlantıları baskılayıcı GABAerjik bağlantılardır. MSN hücrelerine gelen talamostriatal bağlantılar gibi diğer uyarıcı bağlantıları modellemek için kendi aralarında uyarıcı bağlantılar da konularak bu uyarıcı sinir ileticilerin etkisi

Çizelge 4.1 : Bağlantı ağırlıkları ve Izhikevich model parametreleri. Baskılayıcı bağlantıların temsili için $\dashv$ ve uyarıcı bağlantıların temsili için $\rightarrow$ kullanılmıştır.

Hücre Parametreleri	MSN	IN
a	0.02 / ms	0.1 / ms
b	0.2 / ms	0.2 / ms
c	-65 * mV	-65 * mV
d	8 * mV/ms	2 * mV/ms
Bağlantı	Ağırlık	Bağlantı olasılığı
IN $\dashv$ MSND1	5 * mV/s	0.2
IN $\dashv$ MSND2	5 * mV/s	0.2
MSND1 $\rightarrow$ MSND1	α*200 * mV/s	0.15
MSND1 $\dashv$ MSND1	10 * mV/s	0.25
MSND2 $\rightarrow$ MSND2	α*200 * mV/s	0.15
MSND2 $\dashv$ MSND2	10 * mV/s	0.25
Poisson (Korteks) $\rightarrow$ MSND1	α*10 * mV/s	bire-bir
Poisson (Korteks) $\rightarrow$ MSND2	α*10 * mV/s	0.2
Poisson (Arka plan aktivitesi) $\rightarrow$ MSND1	300 * mV/s	bire - bir
Poisson (Arka plan aktivitesi) $\rightarrow$ MSND2	300 * mV/s	bire - bir
Poisson (Arka plan aktivitesi) $\rightarrow$ IN	700 * mV/s	0.2

ve uyarıcı bağlantılar modellenmiştir. Bu yöntem MSN hücrelerinin iç osilasyonlarını olabildiğince basit bir model ile sağlamak amacıyla yapılmıştır. Aksi takdirde sadece Poisson dağılımlı uyarıcı dış bağlantılarla bu osilasyonların sağlanamayacağı açıktır. Sinaptik bağlantı ağırlıkları ve bağlantı olasılıkları Çizelge 4.1 ile verilmiştir.

Modelde bulunan sinaptik bağlantı modelleri birinci dereceden diferansiyel denklem ile ifade edilen dinamik bağlantılardır. MSN hücre gruplarının kendi aralarındaki baskılayıcı bağlantılar, IN hücrelerinden MSN hücrelerine gelen baskılayıcı bağlantılar ve arka plan aktivitesi için konulan uyrıcı sinaptik bağlantılar Denklem 4.1 ile ve bağlantı kuralı Denklem 4.2 ile verilmiştir. Bir j hücresinden k hücresine sinaptik bir bağlantı olduğu durumda, presinaptik j hücresi vuru ürettiği anlarda, postsinaptik k hücresinin sinaps dinamiğine ($g_x^{(k)}$) Denklem 4.2 ile verildiği gibi bir bağlantı ağırlığı ($w_{x,j-k}$) eklenir.

$$\dot{g}_x = -\frac{g_x}{\tau_{syn}} \quad x \in \{e,\ i\}, \tag{4.1}$$

Burada e indisi uyarıcı bağlantıları, i indisi ise baskılayıcı bağlantılara karşılık gelir.

$$v^{(j)} > V_{thr} \qquad ise \qquad g_x^{(k)} \rightarrow g_x^{(k)} + w_{x,j-k} \tag{4.2}$$

Striatumda bulunan hücreler arası uyarıcı ve korteksten gelen uyarıcı bağlantılar vuru zamanına bağlı plastisite (Spike-timing Dependent Plasticity, STDP) ile ağırlıkları güncellenen bir bağlantıya sahiptir [3, 92]. STDP kuralında presinaptik ve post sinaptik hücrelerin sinaptik bağlantı ağırlıkları presinaptik ve psotsinaptik hücrelerin vuru zamanlarına bağlı olarak değiştirilir [120–122]. STDP kuralına göre, eğer presinaptik hücre postsinaptik hücreden daha önce vuru üretirse, üretilen vuru süreleri arasındaki zamanın üstel fonksiyonuna bağlı olarak aralarındaki sinaptik bağlantı ağırlığı artırılarak sinaptık bağlantı kuvvetlendirilir. Post sinaptik hücre, presinaptik hücreden önce vuru üretirse, üretilen vuru süreleri arasındaki zamanın üstel fonksiyonuna bağlı olarak aralarındaki sinaptik bağlantı ağırlığı azaltılarak sinaptik bağlantı zayıflatılır.

Modelde DA etkisini gösterebilmek için MSN hücrelerine gelen uyarıcı sinaptik bağlantılara DA parametresi eklenmiştir. DA parametresi eklenerek yeniden düzenlenen sinaptik bağlantı dinamiği Denklem 4.3 ile verilmiştir. Dopaminin D1 ve D2 tipi DA almaçlarına sahip MSN hücrelerine etkisini gösterebilmek için 4.3 denkleminde sinaptik zaman sabitleri α parametresine göre değiştirilmiştir. MSND1 hücreleri için $\alpha = DA$, MSND2 hücreleri için $\alpha = 1/DA$ alınmaktadır. DA parametresi MSN hücrelerinin dendritlerine gelen DA sinir ileticisinin miktarını temsil etmektedir. DA etkisi konulan sinaptik bağlantılarda, bağlantıların değişimi STDP kuralı ile Denklem 4.4 ve Denklem 4.5 ile verilmektedir. Sinaptik bağlantılar ile ilgili paramatreler Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2 ile verilmiştir.

$$\dot{g}_x = -\frac{g_x}{\alpha \cdot \tau_{syn}} \quad x \in \{e\}, \tag{4.3}$$

$$v^{(j)} > V_{thr} \qquad ise \qquad g_x^{(k)} \rightarrow g_x^{(k)} + w_{STDP,j-k} \tag{4.4}$$

$$w_{STDP,j-k} = \{ \begin{array}{ll} A_{pre} e^{-\tau/\tau_{pre}} & , \quad \tau > 0 \\ A_{post} e^{+\tau/\tau_{post}} & , \quad \tau < 0 \end{array} \tag{4.5}$$

$$\tau = t_k^{post} - t_j^{pre} \tag{4.6}$$

Çizelge 4.2 : Sinaptik zaman sabitleri ve STDP parametreleri.

Sinaps ve STDP Parametreleri	τ_{syn}	τ_{pre}	τ_{post}	g_{max}	A_{pre}	A_{post}
Değerler	10 ms	10 ms	10 ms	2	0.01	0.01

MSN hücrelerine dair hücre ve sinaptik bağlantı dinamiği modelleri Denklem 4.7 ile bir arada verilmiştir.

$$\begin{aligned} \dot{v} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + g_e - g_i \\ \dot{u} &= a(bv - u) \\ \dot{g}_e &= -\frac{g_e}{\alpha \cdot \tau_{syn}} \\ \dot{g}_i &= -\frac{g_i}{\tau_{syn}} \end{aligned} \tag{4.7}$$

Şekil 4.1 yapısı ve yukarıdaki Denklemler ile dinamiği verilen dorsal striatum modeli kurgusu ve hesaplama yükü açısından basit olmasına rağmen striatal osilasyonları gösterebilecek kapasitededir. Modelden elde edilen benzetim sonuçları Bölüm 4.1.3 ile verilmiştir.

4.1.2 Striatal osilasyonlar

Bazal çekirdek devrelerinin osilasyonları on yıllardır çalışılmaktadır [123, 124]. Yapılan ilk çalışmalarda elde edilen fizyolojik kayıtlar daha çok kemirgenler ve primatlardan elde edilmiş olmasına rağmen, implante edilmiş derin beyin uyartımı elektrotlarından elde edilen kayıtlar nedeniyle insan verileri de elde edilmiştir [125]. Bazal çekirdeklerde oluşan osilasyonlarda beta frekansı Parkinson hastalığının ayırt edici özelliği olsa da, striatumdaki beta frekansı eylem seçimi ile [126], teta ve gama frekansları ise motor kontrolü ile [127] ilişkilendirilir. MSN hücrelerinin vuru üretme ve striatumda oluşan yerel alan potansiyelleri düşük frekanslı (delta bandı) olsalar bile, striatumda yüksek frekanslarda oluşan ritmik aktivite de gözlenmiştir [43, 125, 128]. Dorsal ve ventral striatumda oluşan osilasyonların farklılıkları [129] ve striatal osilasyonların nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü [59, 96, 130] tartışılmıştır. [131] çalışmasında, Dopaminin striatumdaki osilasyonlar üzerindeki rolü tartışılmaktadır ve bazal çekirdeklerde DA seviyesinin artmasının veya azalmasının osilasyonların beta frekansını etkilediği gösterilmiştir.

4.1.3 Benzetim sonuçları

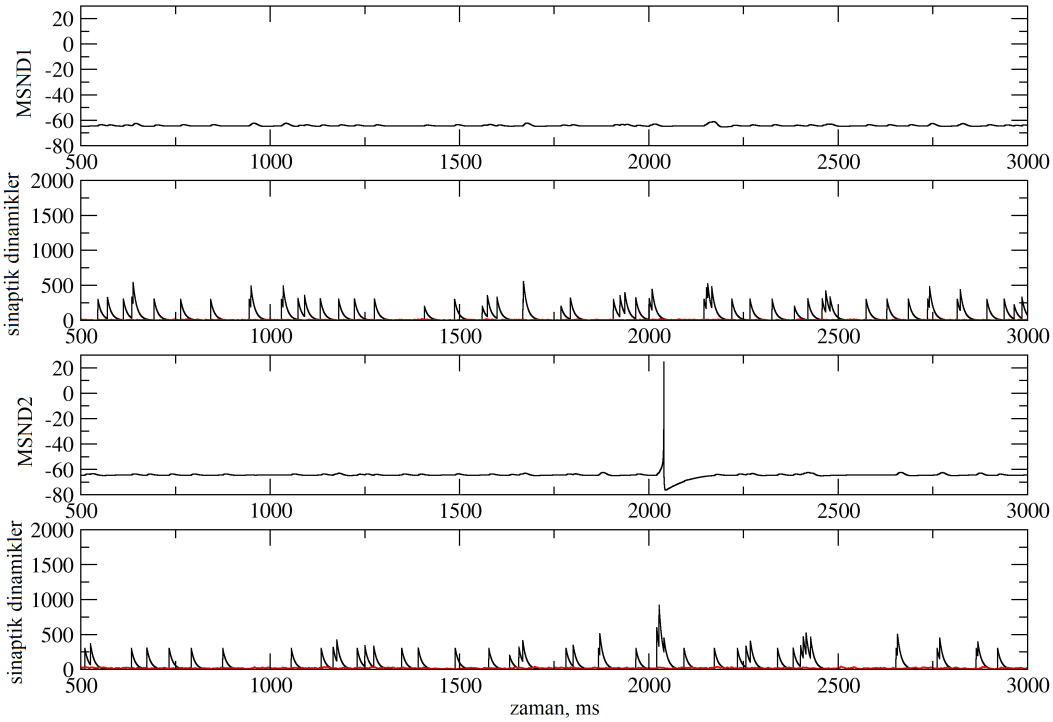
Verilen dorsal striatum modelinin benzetimleri BRIAN kütüphanesi [118] kütüphanesi kullanılarak yapılmıştır. Benzetimler 3 ayrı DA seviyesini temsil edecek durumlar için yapılmıştır:

- DA=0.9, DA seviyesi az
- DA=1.0, DA seviyesi normal
- DA=1.1, DA seviyesi fazla.

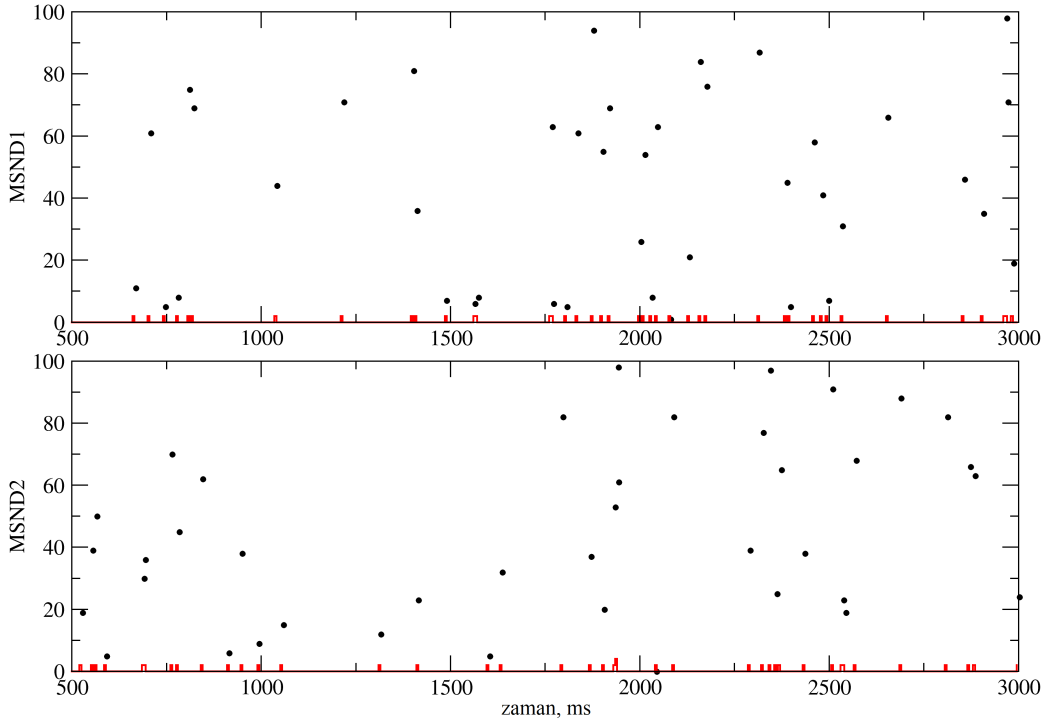
Her 3 durum için de DA seviyesinin MSND1 ve MSND2 gruplarında oluşturduğu senkronizasyonlar incelenmiştir. Farklı DA almaçlarına sahip MSN hücrelerinin DA seviyesine göre nasıl davrandıklarını gösterebilmek için benzetim sonuçları MSND1 ve MSND2 grupları için ayrı ayrı verilmiştir.

Benzetimlerin yapılmasında, dinamik sistem modeli ile verilen hücre modellerinde tüm başlangıç değerleri kararlı denge noktası civarında rastgele değerler verilerek alınmıştır. Sinaptik dinamiklerin başlangıç değerleri ise denge noktası sıfır olduğu için sıfır alınmıştır. Frekans-zaman analizleri ve vuru histogramlarının elde edilmesinde kullanılan veriler için benzetimler 20 kez tekrar edilerek elde edilen verilerin ortalaması kullanılmıştır. Senkronizasyon ölçütünün hesaplanmasında benzetimler 20 kez tekrar edilerek her seferinde oluşan senkronizasyon ölçütleri hesaplanmıştır. Her durum için hücre grupları içinden rastgele seçilen bir hücrenin hücre zarı gerilimi ve sinaptik bağlantı dinamiği, bu gruplar içinde bulunan hücrelerin dinamiklerinin değişimini göstermesi için sunulmuştur. Hücre gruplarının aktivitesi ise vuru-zaman (rasterplot) grafikleri ve vuru hızları (spike rate) ile verilmiştir.

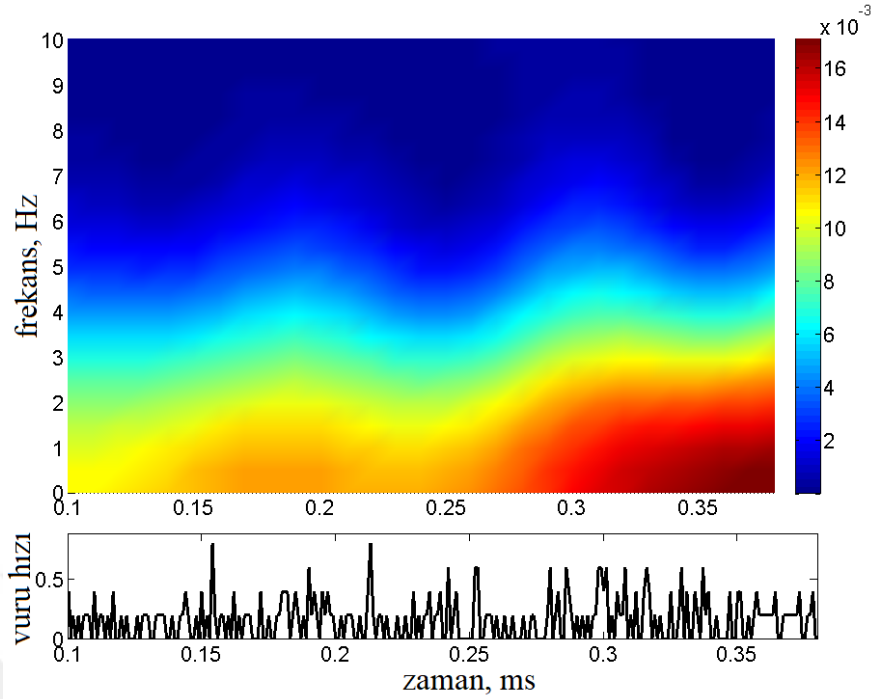
MSND1 ve MSND2 gruplarının aktivitelerini takip edebilmek için Şekil 4.3 ile verilen grupların vuru-zaman ve vuru histogramları grafiğine bakılabilir. MSND1 ve MSND2 hücreleri korteksten bir uyaran gelmediğinde literatürde verildiği gibi sessiz kalmaktadırlar [69, 75]. MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücre için hücre duvarı gerilimlerine ve vuru-zaman grafiklerine bakıp bir grubun diğer gruptan daha fazla vuru ürettiğini söylemek zor olsa da vuru histogramları ve vuru histogramlarının frekans analizlerinin de ele alınması gerekir. Bu amaçla Şekil 4.4 ile MSND1 hücre grubunun frekans-zaman grafiği ve Şekil 4.5 ile MSND2 grubunun



Şekil 4.2 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen bir hücrenin hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. DA=1.0 seviyesinde alınmıştır ve korteks bağlantıları kaldırılmıştır. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir.



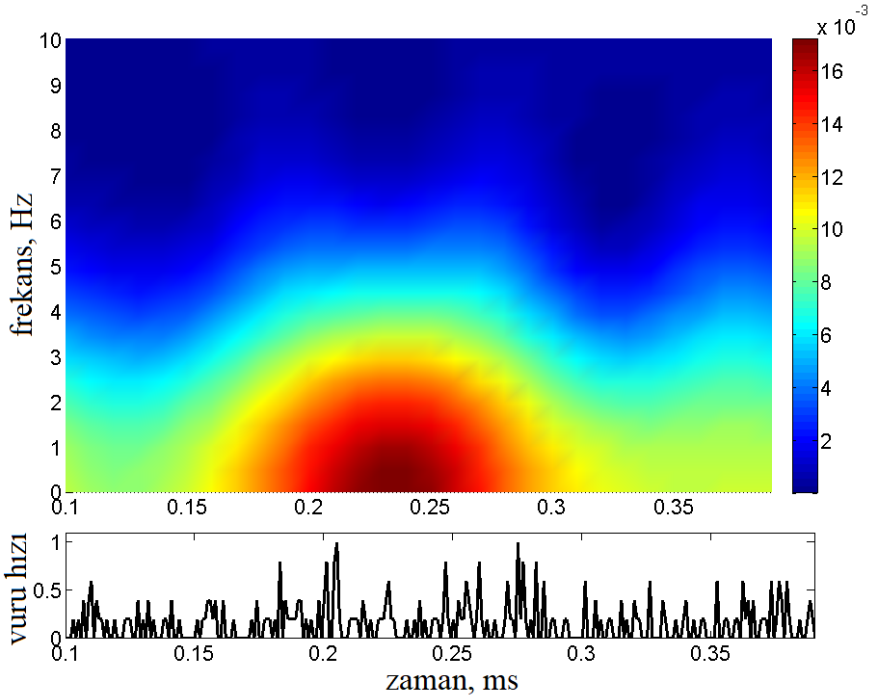
Şekil 4.3 : MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumu göstermektedir.



Şekil 4.4 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir.

frekans zaman grafiği verilmiştir. Frekans-zaman analizleri vuru hızları kullanılarak elde edilmiştir. Frekans-zaman grafiğine bakıldığında delta bandında bir aktivite görülüyor olsa bile, bu aktivitenin diğer frekanslardan çok büyük olmadığı ölçek çubuğundan anlaşılmaktadır [43, 128]. Ayrıca konulan modelin arka plan aktivitesinde kullanılan Poisson dağılımının frekansından (20 vuru/saniye) bağımsız olduğu da görülmektedir. Hücre zarı gerilimleri, sinaptik dinamiklerin zamanla değişimi, vuru-zaman, vuru hızı ve frekans-zaman grafiklerine bakıldığında korteks bağlantıları kaldırıldığında MSN hücrelerinde ve MSN grupları arasında kayda değer bir farklılık olmadığı görülmektedir [132]. Şekil 4.4 ve Şekil 4.5 ile verilen frekans-zaman grafiklerinde 10Hz değerinin üstünde önemli bir aktivite olmadığından frekans ekseni 10Hz değerinde sonlandırılmıştır. 10 Hz ve üstü frekanslara dair bilgi Şekil 4.20 ile verilen frekans histogramlarında iç şekil olarak verilmiştir.

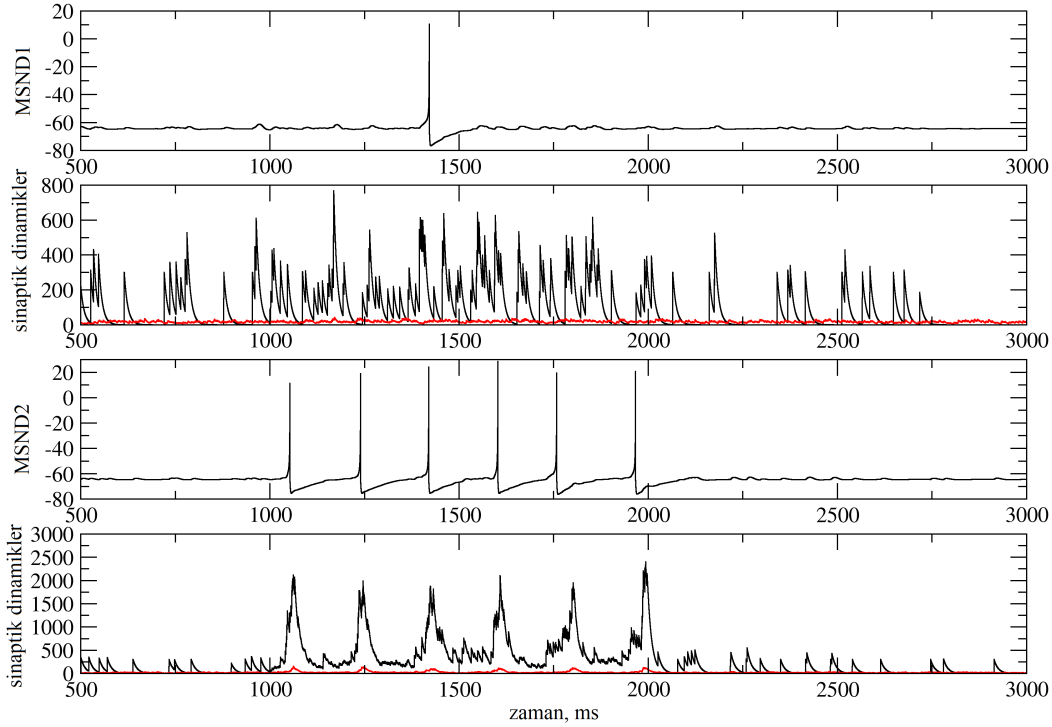
Elde edilen bu ilk durumdan sonra benzetimler şu senaryoya göre devam edecektir. DA seviyesinin az olduğu (DA=0.9), DA seviyesinin çok olduğu (DA=1.1) ve DA seviyesinin normal olduğu (DA=1.0) durumlar ele alınacaktır. Bu durumlar incelenirken benzetimlerin ilk 500ms süresi dinamik sistemin başlangıç koşuularından kaynaklanan etkilerin sonuca etki etmemesi için alınmamıştır. Korteksten gelen



Şekil 4.5 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. Korteksten bir uyaran gelmediği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir.

uyaranlar ise MSN gruplarına 1000ms-2000ms arasındaki süre boyunca verilmiştir. Benzetimler her defasında korteks uyaranları 2000ms anında kaldırılmış olmasına rağmen 3000ms süreye kadar devam ettirilerek, uyarandan sonraki etkileri izlenmiştir. Frekans analizleri yapılırken sadece uyaranın olduğu zaman aralığındaki vuru hızları dikkate alınarak frekans-zaman grafikleri elde edilmiştir. Bu senaryo ile elde edilen grafikler hücre zarı ve sinaps dinamiği ile hücre gruplarına ait vuru-zaman ve frekans-zaman grafikleri sırasıyla her durum için verilmiştir.

DA seviyesinin dorsal striatumda normalden daha az olduğu durumlar PD hastalığının bir göstergesi olarak bilinmektedir [3, 71, 92]. Bazal çekirdek devrelerinde DA seviyesinin az olması durumunda dolaylı yolağın, doğrudan yolağa göre daha aktif olması beklenmektedir. Bunun temel nedeni MSND2 hücre grubunun DA seviyesinin az olduğu durumda MSND1 grubundan daha aktif olmasıdır [132, 133]. Benzetim sonuçlarına göre MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin hücre zarı gerilimi ve sinaptik dinamiklerinin değişimi Şekil 4.6 ile verilmiştir. Şekil 4.6 ile verilen hücre zarı gerilimlerinin değişimlerine bakıldığında MSND2 hücresinin MSND1 hücresine göre daha çok vuru ürettiği görülmektdir. MSN hücre gruplarının davaranışı vuru-zaman grafiği ve vuru hızları grafiği olarak Şekil 4.7 ile verilmiştir.

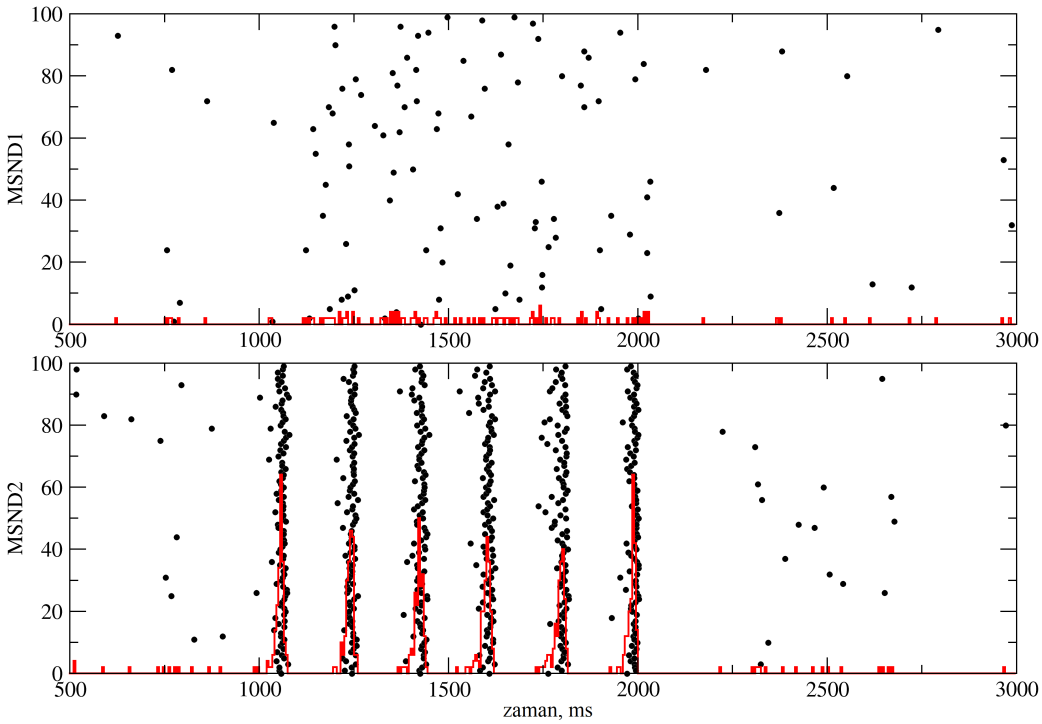


Şekil 4.6 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=0.9 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir.

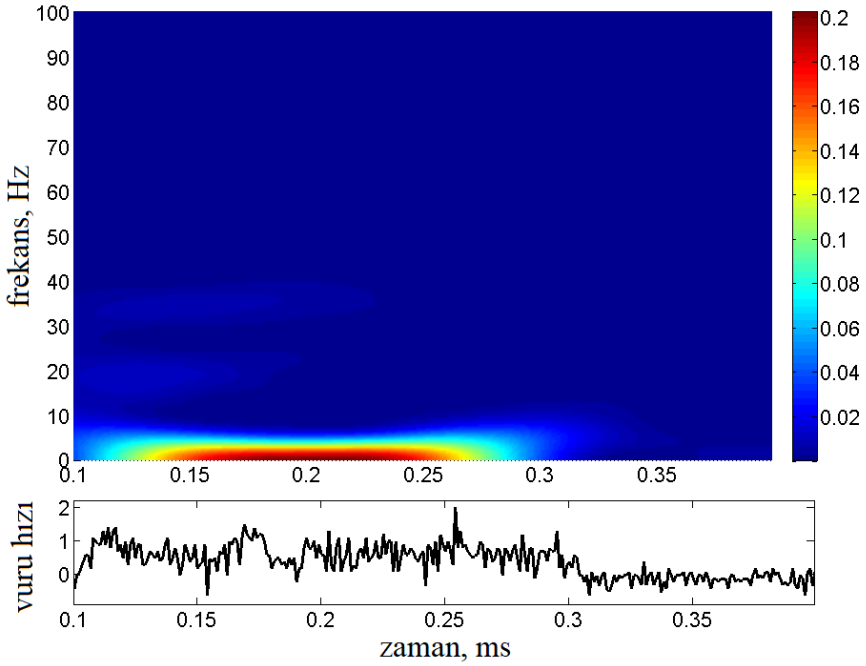
MSND2 gruplarının, DA seviyesinin az olduğu durumda MSND1 gruplarına göre daha çok vuru ürettiği görülmektedir.

MSN gruplarında korteksten gelen uyaran ve DA seviyesinin az olduğu durumda ortaya çıkan frekansları göstermek için yapılan fekans analizleri MSND1 grubu için Şekil 4.8 ve MSND2 grubu için Şekil 4.9 ile verilmiştir. MSND1 grubunun frekans analizinde *delta* bandında bir aktivite olduğu görülmektedir. MSND2 grubunun frekans analizinde ise δ bandının yanısıra β bandının da daha güçlü bir şekilde ortaya çıktığı görülmektedir. Modelden elde edilen benzetim sonuçlarına göre MSN hücrelerinin D1 ve D2 tipi almaç bulundurmalarına göre farklılıkları ortaya konulabilmiştir [123, 131, 134]. D1 tipi almaç bulunduran MSN hücre grupları ile D2 tipi almaç bulunduran MSN hücre grupları arasındaki bulundurdukları farklı DA almaçlarına göre Şekil 4.20 ile verilen histogramlarda diğer frekans bantlarına dair bilgi verilmiştir.

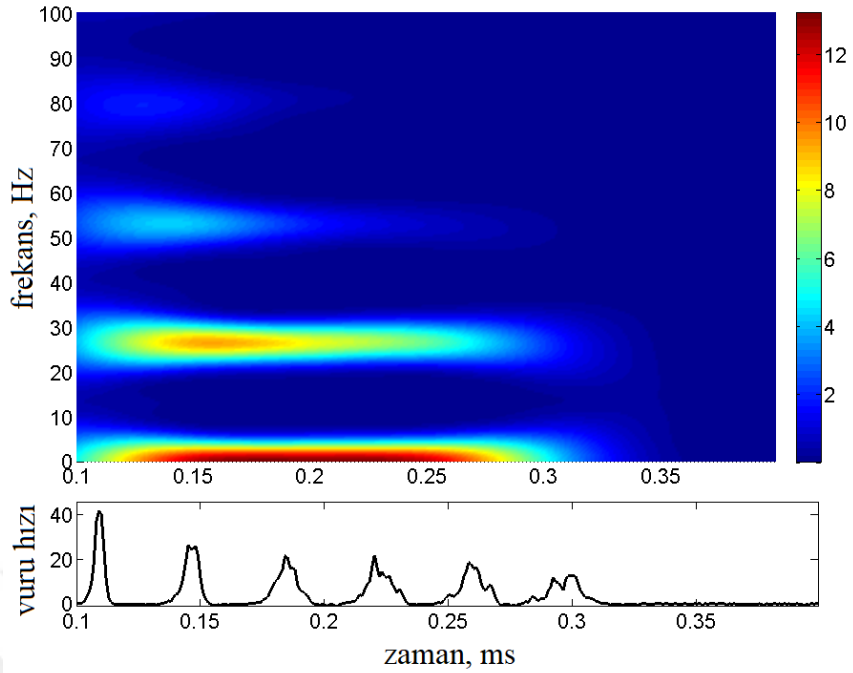
Benzetim sonuçlarına göre DA seviyesinin fazla olduğu durumda (DA=1.1), DA seviyesinin az olduğu durumun tersi bir durum ortaya çıkmıştır. Doğrudan yolağın başlangıcını oluşturan MSND1 hücrleri önceki durum ve MSND2 hücrelerine göre



Şekil 4.7 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir.



Şekil 4.8 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda elde edilmiştir.

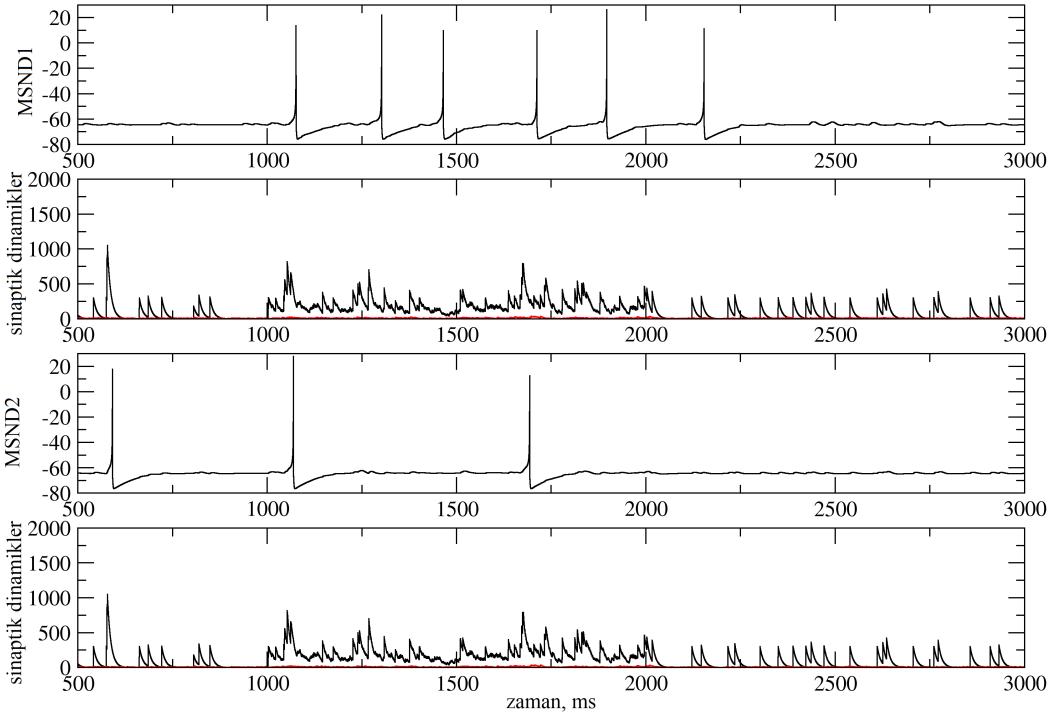


Şekil 4.9 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin az (DA=0.9) olduğu durumda elde edilmiştir.

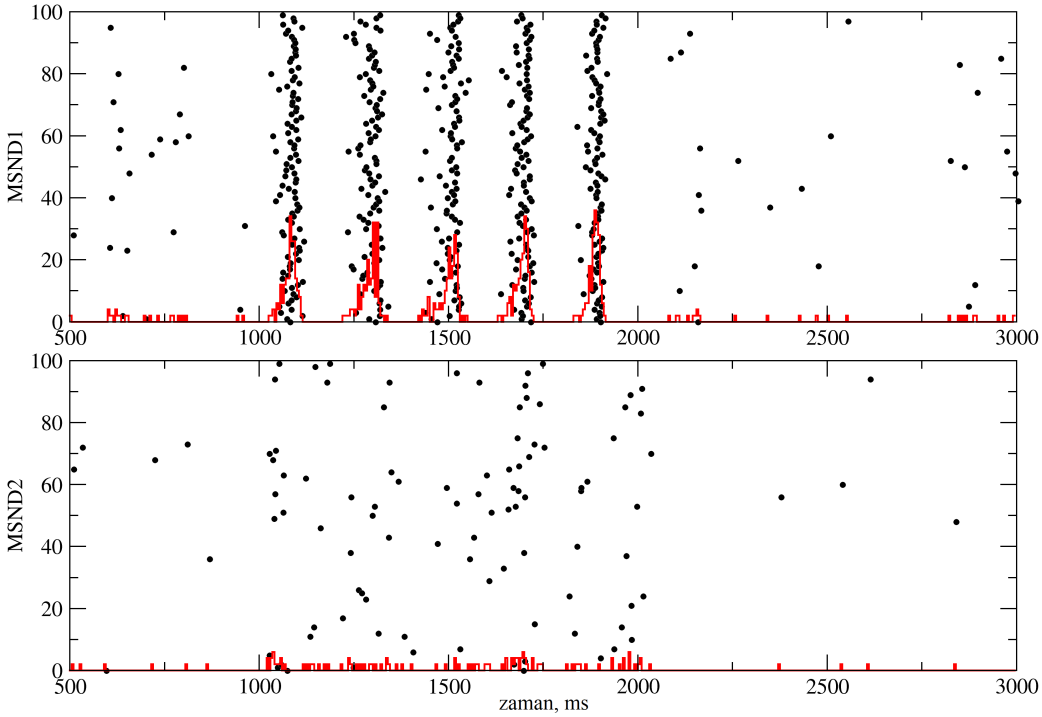
daha çok vuru üretirler ve MSND1 hücre grubunda bu aktiviteye dayalı bir osilasyon oluşur. Şekil 4.10 ile MSND1 ve MSND2 grubundan rastgele seçilen birer hücrenin hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri verilmiştir. Şekil 4.11 ile MSN gruplarının vuru-zaman grafikleri ve vuru hızları grafikleri verilmiştir.

Şekil 4.12 ve Şekil 4.13 ile verilen frekans analizlerine bakıldığında DA seviyesinin az olduğu durumda ortaya çıkan *beta* bandının MSND2 grubundan MSND1 grubuna geçtiği görülmektedir.

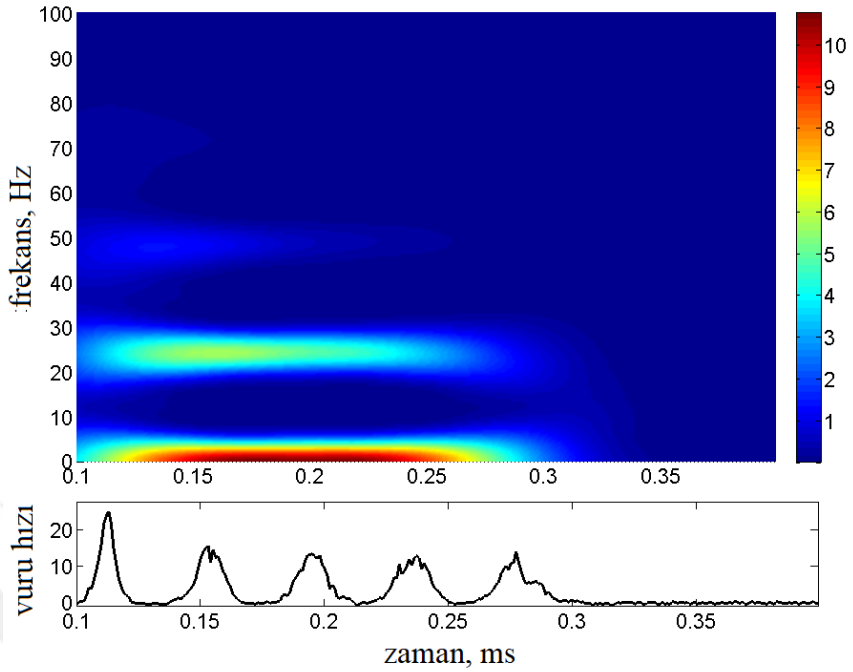
DA seviyesinin az ve çok olduğu durumlardan sonra DA seviyesinin normal olduğu (DA=1.0) durum ele alınmıştır. Hücre zarı davranışı açısından bakıldığında D1 ve D2 hücrelerinin davranışı yakın gibi dursa da, vuru-zaman ve vuru hızı grafiklerinde MSND2 grubunun MSND1 grubuna göre daha çok vuru ürettiği görülmektedir. Bu durum literatür çalışmaları [74] ve Bölüm 2.2.1 ile verildiği gibi D2 tipi almaçlara sahip MSN hücrelerinin D1 tipi hücrelere göre daha kolay vuru üretebildiği ve vuru üretme frekanslarının daha yüksek olmasını doğrulamaktadır. DA seviyesinin normal olduğu durumda MSN hücrelerinin hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri Şekil 4.14 ile, vuru-zaman grafikleri ve vuru hızı grafikleri Şekil 4.15 ile verilmiştir.



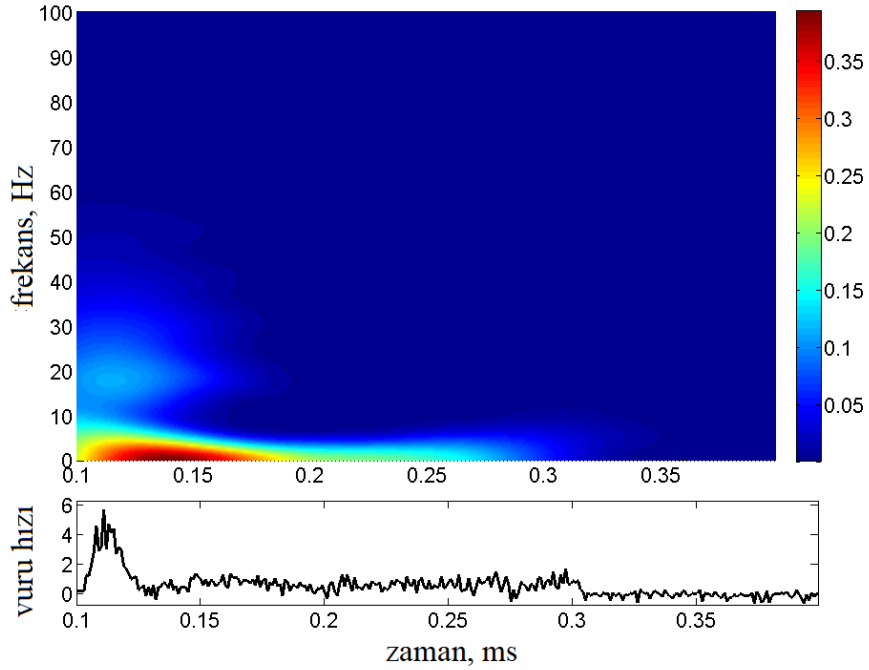
Şekil 4.10 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=1.1 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir.



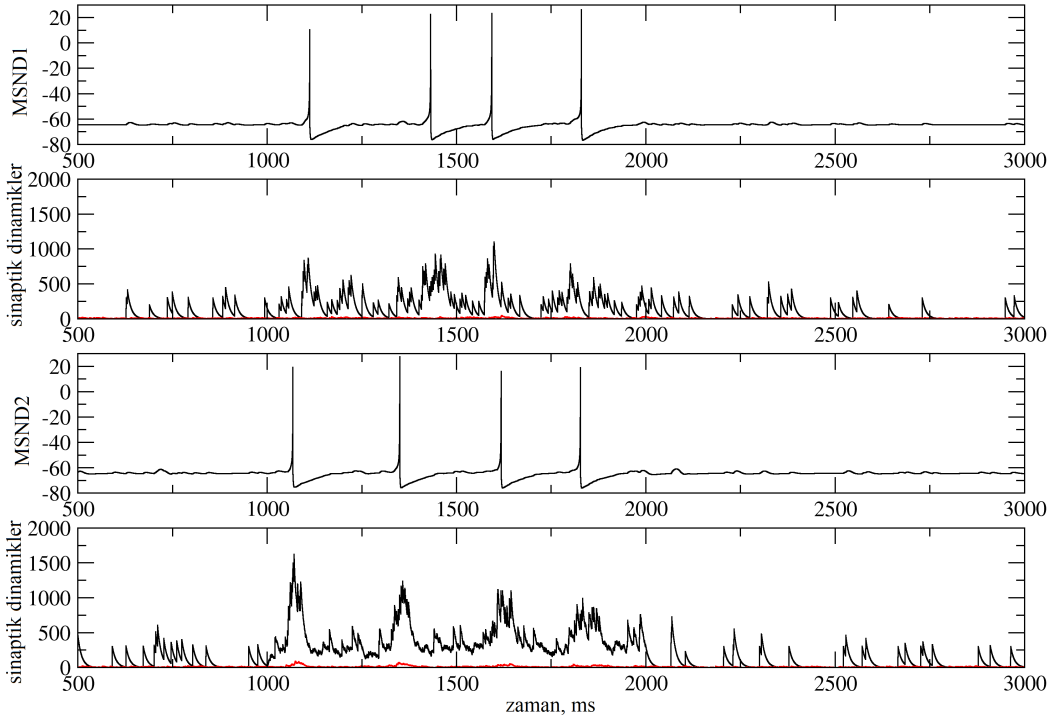
Şekil 4.11 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir.



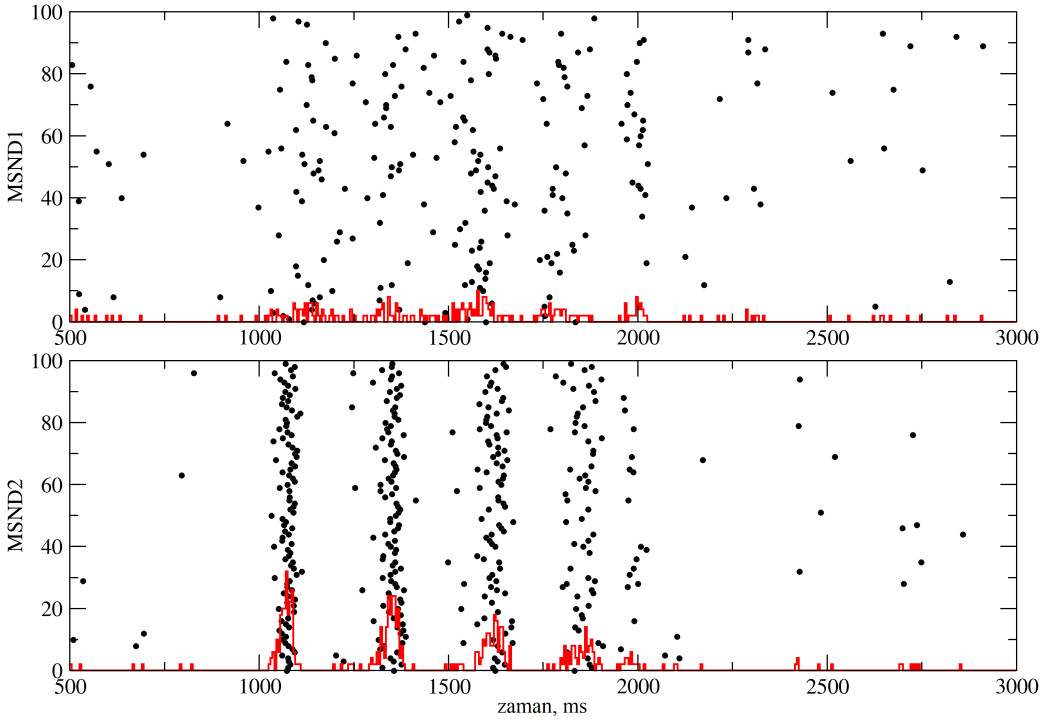
Şekil 4.12 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda elde edilmiştir.



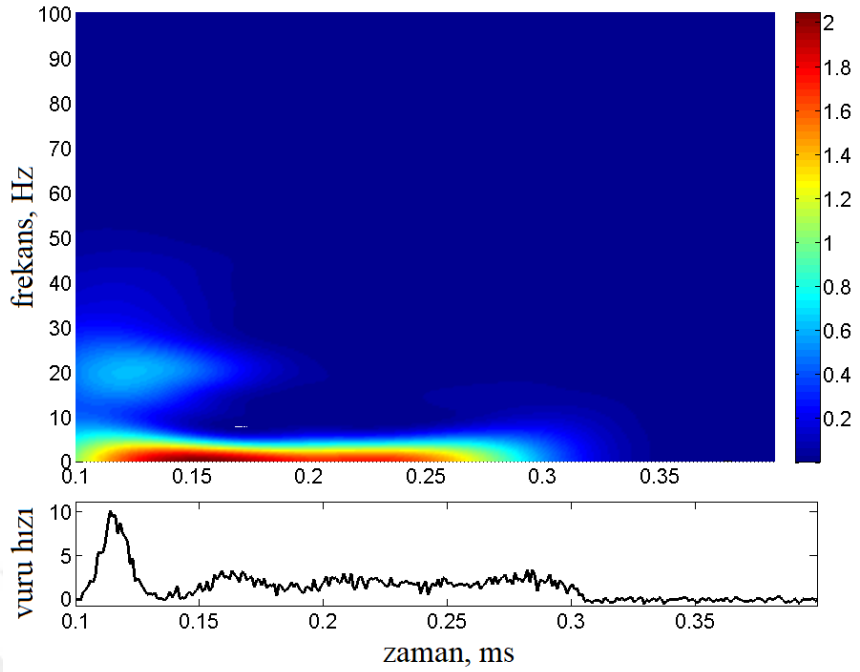
Şekil 4.13 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin fazla (DA=1.1) olduğu durumda elde edilmiştir.



Şekil 4.14 : MSND1 ve MSND2 gruplarından rastgele seçilen birer hücrenin DA=1.0 iken hücre zarı gerilimleri ve sinaptik dinamikleri. Sinaptik dinamiklerde siyah uyarıcı, kırmızı ise baskılayıcı sinaps dinamiklerini göstermektedir.



Şekil 4.15 : Korteksten uyaran geldiği ve DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru-zaman ve vuru hızı grafikleri. Vuru hızları kırmızı ile gösterilmektedir.



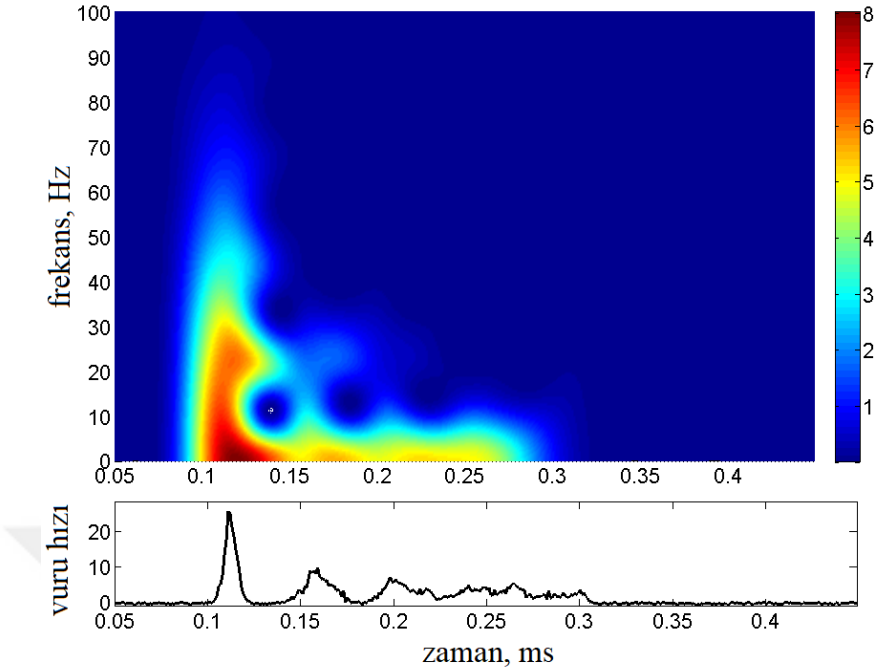
Şekil 4.16 : MSND1 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir.

Vuru-zaman grafiklerinde görülen MSND2 gruplarının daha çok vuru üretmesi ve vuru hızı frekansının β bandında Şekil 4.16 ve Şekil 4.17 ile verilen frekans analizlerinde de görülmektedir.

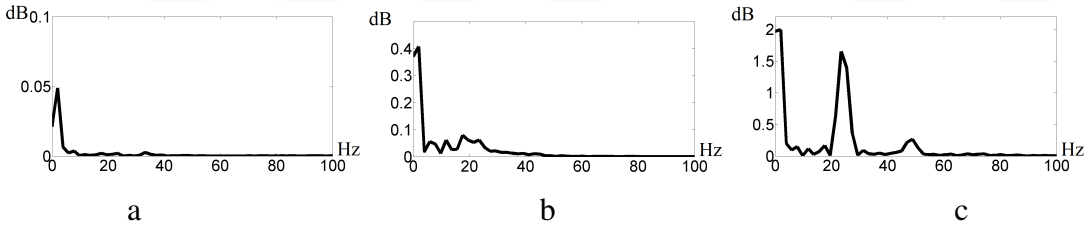
MSN hücre gruplarında DA seviyesinin farklı durumlarında ortaya çıkan frekanslara birlikte bakabilmek için MSND1 grubu için Şekil 4.18 ve MSND2 grubu için Şekil 4.19 verilmiştir. DA seviyesinin artması ile MSND1 grubunda oluşan β bandı artmakta iken MSND2 grubunda oluşan β bandı azalmaktadır. δ bandı osilasyonları olarak her iki grupta da vuru sayısının artmasına bağlı olarak artmaktadır.

MSND1 ve MSND2 gruplarının birlikte dorsal striatumu oluşturdukları göz önüne alınırsa DA seviyesinin normalden az veya fazla olduğu her durumda dorsal staritumda bir β bandı ortaya çıkmaktadır [43, 135]. Elde edilen tüm frekans bantlarına ilişkin bilgiler Şekil 4.20 ile verilmiştir.

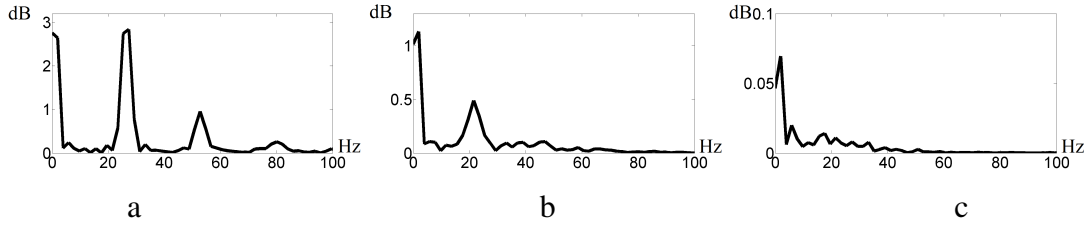
Dinamik sistem açısından ele alındığında DA seviyesinin değişmesi ile frekans analizlerinde ortaya β bandının çıkması için MSN gruplarında bulunan hücrelerin eşzamanlı vuru üretmeleri gerekmektedir. Bu nedenle DA değişimine bağlı olarak MSND1 ve MSND2 gruplarında ortaya çıkan senkronizasyon Denklem 4.8 ile verilen ölçüt kullanılarak Şekil 4.21 ile gösterilmiştir [136]. Denklem 4.8 ve senkronizasyon



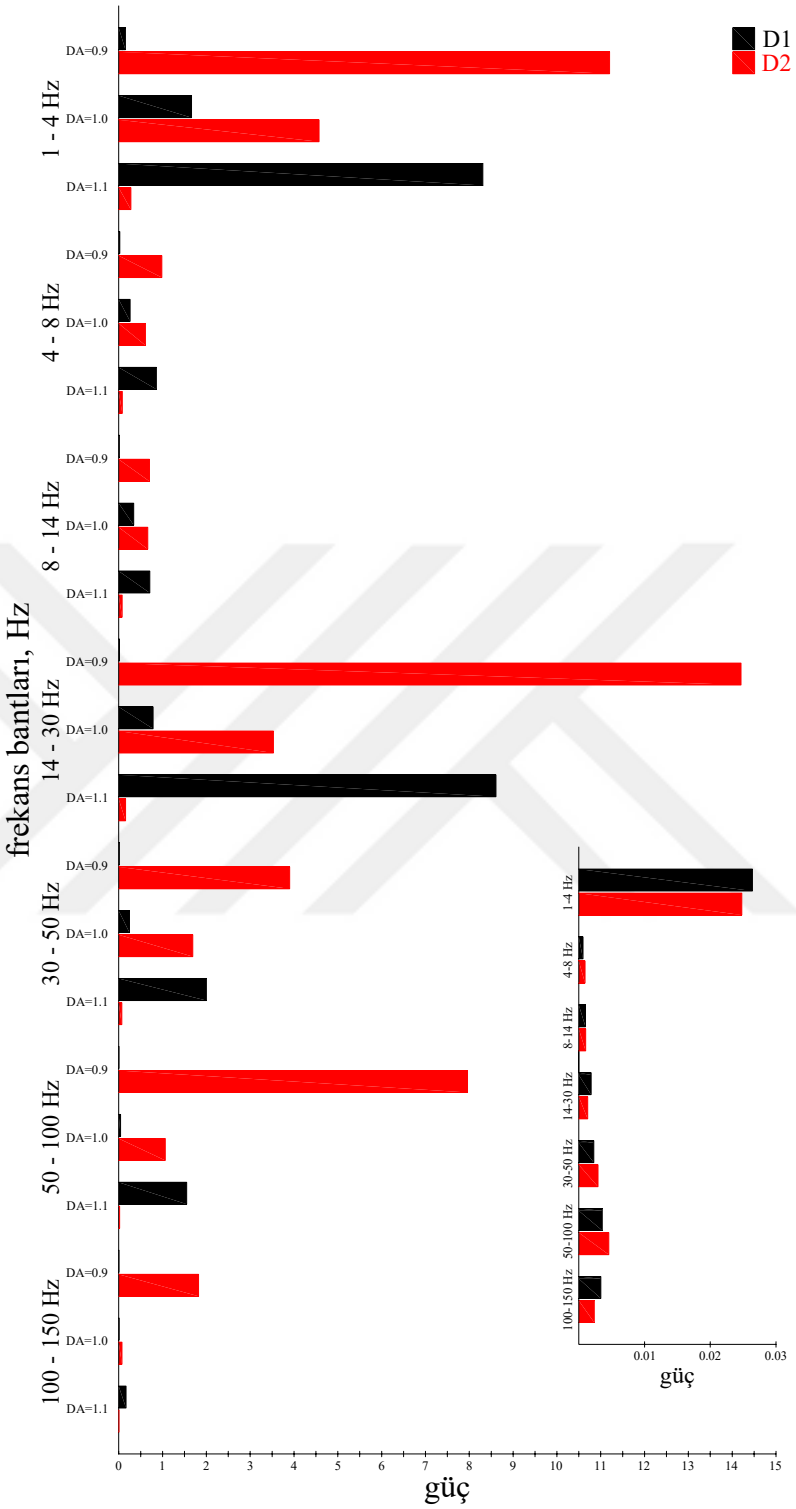
Şekil 4.17 : MSND2 grubu için frekans-zaman spektrogramı ve vuru hızı. DA seviyesinin normal (DA=1.0) olduğu durumda elde edilmiştir.



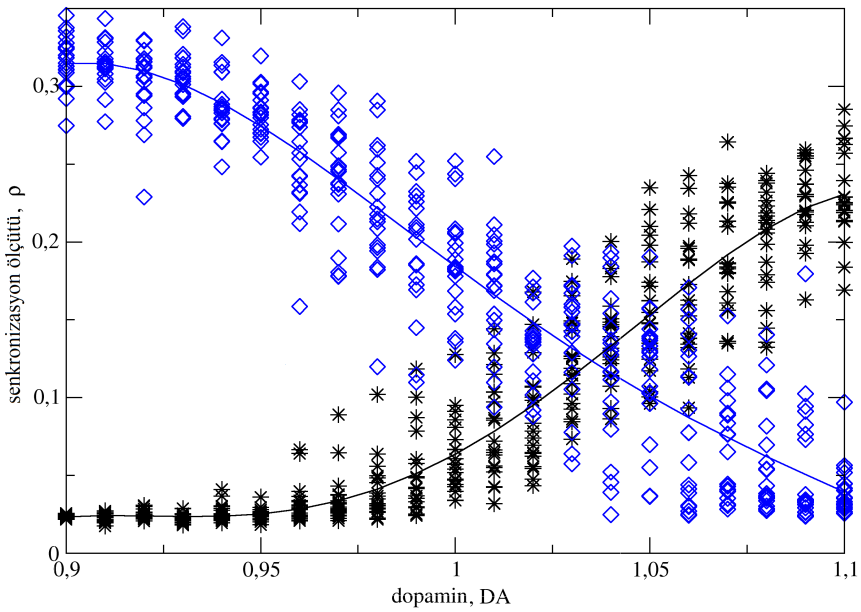
Şekil 4.18 : DA seviyesinin (a) az, (b) normal ve (c) fazla olduğu durumlarda MSND1 grubunun frekans güç spektrumu. DA seviyesinin değişmesiyle β ve δ bantları değişmektedir.



Şekil 4.19 : DA seviyesinin (a) az, (b) normal ve(c) fazla olduğu durumlarda MSND2 grubunun frekans güç spektrumu. DA seviyesinin değişmesiyle β ve δ bantları değişmektedir.



Şekil 4.20 : MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru hızlarına ait frekans bantlarına ilişkin histogram. Sinirbilimde kullanılan temel frekanslar dikkate alınarak DA seviyesinin az (DA=0.9), normal (DA=1.0) ve fazla (DA=1.0) olduğu durumlarda ortaya çıkan frekans bantlarından elde edilmiştir. Şeklin içinde verilen iç histogram DA seviyesinin normal olduğu ve korteksten bir uyaran gelmediği durumda elde edilen frekans bantlarını göstermektedir.



Şekil 4.21 : MSN hücre gruplarının senkronizasyon ölçütlerinin DA seviyesine göre değişimi. MSND1 grubunun senkronizasyon ölçütünü $\star$, MSND2 grubunun senkronizasyon ölçütünü $\diamond$ göstermektedir. DA seviyesi az olan 0.9 değerinden fazla olan 1.1 değerine kadar değiştirilmektedir ve her benzetim 20 kez tekrar edilmiştir. MSND1 grubunu temsil eden siyah ve SMND2 grubunun temsil eden kırmızı eğriler benetim sonuçları kullanılarak 4. dereceden eğri uydurma yöntemi ile elde edilmiştir.

ölçütleri ile ilgili daha fazla bilgi için Ek C bölümüne bakılabilir.

$$\rho = \frac{\langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} v_j(t)^2 \rangle_t - \langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} v_j(t) \rangle_t^2}{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} (\langle v_j(t)^2 \rangle_t - \langle v_j(t) \rangle_t^2)} \tag{4.8}$$

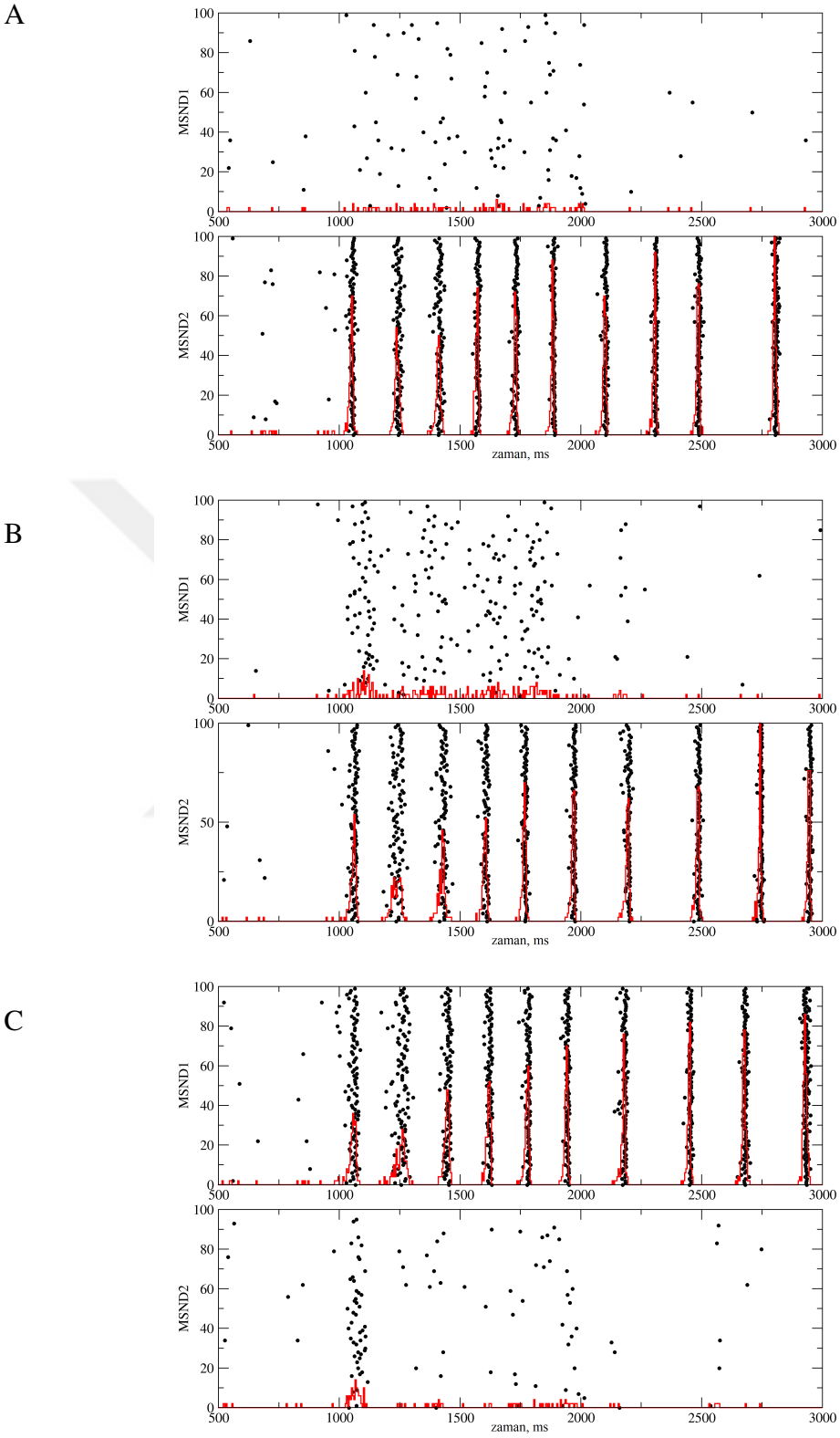
MSND1 ve MSND2 gruplarında oluşan senkronizasyon için DA seviyesi 0.9 ve 1.1 değerleri arasında 21 farklı değerde alınarak benzetimler sonucu elde edilmiştir. Herbir DA değerinde benzetimler 20 kez tekrar edilerek MSND1 grubu için siyah ($\star$) ve MSND2 grubu için mavi ($\diamond$) olarak verilmiştir. Eğriler 4. dereceden eğri uydurma yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. DA seviyesinin artması ile MSND1 hücre grubunun senkronizasyonu artmış, MSND2 grubunun senkronizasyonu ise azalmıştır. Ancak elde edilen bu eğriler simetrik değildirler ve MSND2 hücre grubunun daha kolay ve daha çok senkronize olması yönünde kaymıştır. Bu durum β bandının MSND2 hücre grubunda daha fazla çıkmasının nedenidir.

MSN gruplarında oluşan senkronizasyonda STDP'nin rolünü görebilmek için Çizelge 4.2 ile verilen STDP parametreleri değiştirilerek farklı DA seviyelrinde benzetimler

tekrar edilmiştir. Elde edilen benzetim sonuçları Şekil 4.22 ile verilmiştir. Şekil 4.22 ile verilen benzetim sonuçları Şekil 4.7, Şekil 4.15 ve Şekil 4.11 ile verilen vuru-zaman ve vuru hızı grafikleriyle karşılaştırılırsa STDP'nin senkronizasyonu ve hücre gruplarının DA seviyesine bağlı olarak vuru üretmelerini artırmuştır. Ayrıca korteksten gelen uyaran kalktığında aktivitesi sona eren MSN gruplarının STDP ile ağırlıkları güncellendikten sonra önceki benzetimlerin aksine korteksten gelen uyaran kalktığında da vuru üretmeleri devam etmektedir. Bu süreç DA seviyesine bağlıdır. Çünkü MSND1 grubunda DA seviyesi az iken korteksten uyaran kalktığında üretilen vurular azalmıştır. Ancak DA seviyesi fazla iken korteks uyaranı kalksa da ağırlıkların hızlıca artırılmasından dolayı vurular oluşmaya devam etmiştir. MSND2 grupları için de bu durumun tersi bir durum olumuştur.

Hücrelerin hücre zarı gerilimleri, hücre gruplarının vuru-zaman, vuru hızı grafikleri ve frekans analizleri birlikte değerlendirildiğinde MSND1 ve MSND2 grupları için şu bulgular elde edilmiştir [137, 138].

- DA seviyesinin az olduğu durumda MSND1 hücreleri normal duruma göre daha az vuru üretir.
- DA seviyesinin az olduğu durumda MSND2 hücreleri normal duruma göre daha çok vuru üretir.
- DA seviyesinin normal olduğu durumda MSND2 hücreleri, MSND1 hücrelerine göre literatürde verildiği gibi daha fazla vuru üretir.
- DA seviyesinin fazla olduğu durumda MSND1 hücreleri normal duruma göre daha çok vuru üretir.
- DA seviyesinin fazla olduğu durumda MSND2 hücreleri normal duruma göre daha az vuru üretir.
- DA seviyesinin az olduğu durumda MSND1 grubunun frekans analizinde hakim bir frekans bandı yok iken MSND2 grubunun frekans analizinde *beta* bandı görülmektedir.
- DA seviyesinin normal olduğu durumda MSND2 grubunun frekans analizinde δ ve β bantları MSND1 grubunun frekans analizine göre daha belirgin olmuştur.



Şekil 4.22 : STDP ağırlıkları artırılarak yapılan benzetimlerle elde edilen vuru-zaman ve vuru hızı sonuçları. (g_{max}=5, A_{pre}=0.1 and A_{post}=0.1) alınarak DA seviyesinin (A) az , (B) normal ve (C) fazla olduğu durumlarda MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru üretmeleri korteksten gelen uyaran kalksa da arka plan aktivitesi ile devam etmektedir.

- DA seviyesinin fazla olduğu durumda MSND2 grubunun frekans analizinde hakim bir frekans bandı yok iken MSND1 grubunun frekans analizinde *beta* bandı görülmektedir.
- DA seviyesinin değişimi hücre davranışını, hücrelerin vuru üretme hızlarını ve hücre gruplarının senkronize olmasını sağlamıştır. DA seviyesinin mormalden az veya fazla olduğu durumlarda MSN hücrelerinin eşzamanlılıkları artar.
- DA seviyesinin fazla olduğu durumlarda MSND1 hücrelerinin eşzamanlı vuru üretmeleri artarken, DA seviyesinin az olduğu durumlarda MSND1 hücrelerinin eşzamanlı vuru üretmeleri azalır.
- DA seviyesinin az olduğu durumlarda MSND2 hücrelerinin eşzamanlı vuru üretmeleri artarken, DA seviyesinin fazla olduğu durumlarda MSND2 hücrelerinin eşzamanlı vuru üretmeleri azalır.
- STDP, MSN hücrelerinin eşzamanlılıklarını artırır [132, 139].

4.2 Ventral Striatum Modeli ve Sonuçları

Ventral striatum verilen modelde akumbens çekirdeğinden oluşmaktadır. Akumbens çekirdeğinin merkez ve kabuk olarak iki kısmı vardır. Merkez kısmı dorsal striatumda bulunan putamene yakındır ve MSN hücre davranışları dorsal striatumda bulunan MSN hücre davranışlarına daha yakındır. Akumbens çekirdeği modeli merkez ve kabuk kısımdaki hücrelerin davranışları dikkate alınarak vuru üreten hücre modeli ile elde edilmiştir. Hücre davranışlarının temsili için literatürde verilen davranışlara uygun olarak Izhikevich modelinde gerekli düzenlemeler yapılmıştır. IN hücreleri yoğun aksonal dallanmaları olan kolinerjik hızlı vuru üreten hücre modeli olarak konulmuştur. 3 boyutlu bir yapı içinde modellenen akumbens çekirdeğinde sinaptik akımlar striatumda bulunan sinir ileticiler dikkate alınarak dinamik olarak ele alınmıştır. Akumbens çekirdeği ile sinaptik bağlantıları olan ve BG devrelerinde bulunan yapılar vuru üreten hücreler ile modellenmiştir. Akumbens çekirdeğinde oluşan yerel alan potansiyellerini (LFP) modelleyebilmek için sinaptik akımlar ve 3 boyutlu yapı içerisindeki hücrelerin elektrotlara olan mesafesi göz önüne alınmıştır. Elde LFP değerlerinin korteks veya VTA'da bulunan hücrelerin aktiviteleri değiştirilerek frekans analizi yapılmıştır. Akumbens çekirdeği için dopamin kaynağı

olan VTA'da bulunan dopaminerjik hücrelerin aktivitesine göre LFP değerlerinde görülen β frekans bandı aktiviteleri gösterilebilmiştir.

4.2.1 Akumbens çekirdeği modeli

Akumbens çekirdeğinin anatomik ve fizyolojik yapısı gereği merkez (core) ve kabuk (shell) bölgelerinde bulunan MSN ve IN hücrelerinin hücre zarı davranışlarına uygun modeller ile akumbens çekirdeği modeli kurulmuştur. Bunun yanısıra akumbens çekirdeğinin bağlantı aldığı ve gönderdiği yapılar korteks, VTA, bazal çekirdekler ve talamus da hücre zarı davranışları temelinde modellenmiş ve sinaptik akımlar ile akumbens çekirdeği modeline eklenmiştir.

Akumbens çekirdeğini oluşturan MSN hücrelerinin kabuk ve merkez kısma göre ve bulundurdukları DA almaçlarına göre davranışları Bölüm 3.2.1 ile verilmiştir. Modelde yer alan IN hücrelerin modeli ise Bölüm 3.2.2 ile verilmiştir. Verilen modellerde Izhikevich sinir hücresi modeli kullanılmıştır. Çekirdek bölgesinden bulunan MSN hücrelerinin alt ve üst seviye hücre zarı gerilim değerleri dorsal striatuma yakın ve kabuk kısmına göre daha düşük mertebelerdedir. Bu nedenle uyarılmaları daha zordur. MSN hücreleri korteksten ve talamustan glutamaterjik (AMPA, NMDA ve mGlu almaçları ile) ve VTA'dan dopaminerjik (D1 ve D2 tipi almaçlar ile) girişler almaktadır. VTA dan gelen dopaminerjik giriş D1 tipi hücreleri uyarırken D2 tipi hücreleri bastırmaktadır. Akumbens çekirdeğinde bulunan hızlı vuru üreten ve MSN hücrelerini bastıran ara hücreler grubu konulmuştur. Ara hücreler hızlı vuru üretirler ve piramidal nöronlar tarafından uyarılmaktadırlar [140] MSN hücreleri ara hücreleri ve diğer MSN hücrelerini bastıran kolateral bağlantılara sahiptir [71]. MSN hücresine gelen sinaptik bağlantıları şematik gösterimi Şekil 2.3 ile verilmiştir.

NAcc yapısı içinde bulunan bir MSN hücresinin hücre zarı modeli sinaptik akımlar ile birlikte Denklem 4.9 ile, model parametreleri Çizelge 4.3 ile sinaps modeli

Çizelge 4.3 : NAcc modelinde bulunan hücrelerin zar davranışları ve hücre sayıları. N: Hücre sayısı, B: patlama (bursting), FS: hızlı vuru (fast spike).

Hücre	N	Davranış
MSND1 merkez	100	B
MSND2 merkez	100	B
MSND1 kabuk	100	B
MSND2 kabuk	100	B
IN	50	FS

parametreleri Çizelge 3.2 ile verilmiştir.

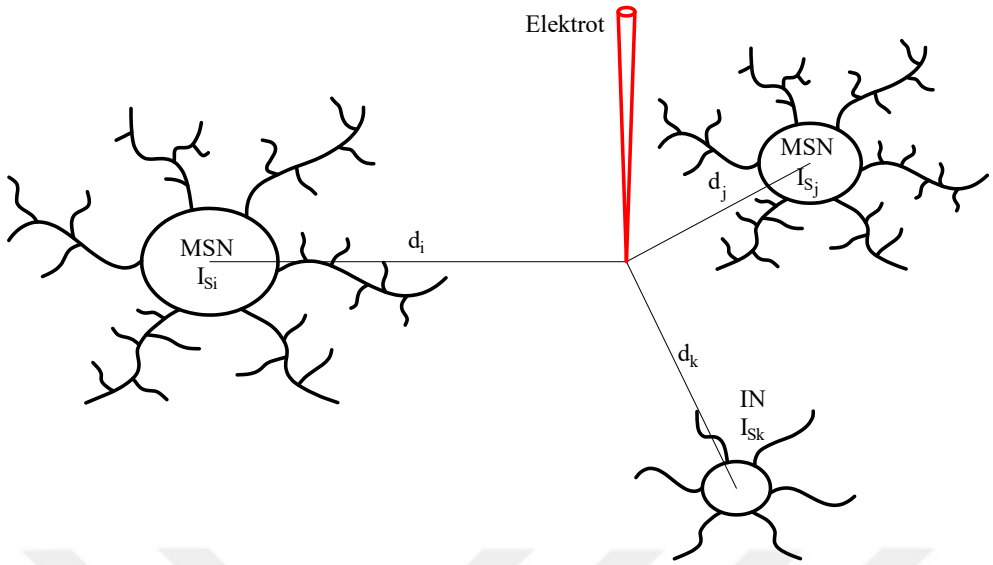
$$
\begin{aligned}
\dot{v} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I_s \\
\dot{u} &= a(bv + k - u) \\
\dot{g}_{Glu} &= -g_{Glu}/\tau_{Glu} \\
\dot{g}_{DA} &= -g_{DA}/\tau_{DA} \\
\dot{g}_{GABA} &= -g_{GABA}/\tau_{GABA} \\
\dot{g}_{Ach} &= -g_{Ach}/\tau_{Ach} \\
I_s &= g_{Glu}(V_e - v) + g_{DA}(V_x - v) + g_{GABA}(V_i - v) + g_{Ach}(V_i - v)
\end{aligned}
\tag{4.9}
$$

Sinaptik akım denkleminde (I_s) bulunan V_x D1 tipi almaçları olan MSN hücreleri için uyarıcı gerilim (V_e), D2 tipi almaçları olan MSN hücreleri için ise baskılayıcı gerilim (V_i) olarak alınır.

4.2.2 LFP modeli

Yerel alan potansiyelleri (local field potentials, LFP) bilişsel süreçlerin ve hastalıkların belirteci olarak sinirbilimde önemli bir role sahip elektrofizyolojik işaretlerdir. LFP dizi elektrotlar ile ölçülür ve sinaptik akımlar ve dipoller tarafından oluşturulur. Ölçüm sonuçları EEG verilerine benzer olarak genellikle frekans analizi ile yorumlanır [141–143]. Hesaplamalı modeller ile LFP elde edebilmek için kullanılan yöntemlerden bir kısmı hücrelerin morfolojik özelliklerine odaklanarak, bu hücrelerden oluşturulan hücre gruplarından LFP değerlerini elde etmeye çalışır [144, 145]. Bunun yanısıra bazı modeller ise noktasal hücre modelleri ile LFP hesaplamaya çalışır [146, 147].

Önerilen modelde noktasal hücreler NAcc boyutlarına uygun bir 3 boyutlu yapı içinde düşünülerek, yapı içine yerleştirilmiş elektrotlar yardımıyla LFP değerlerinin elde



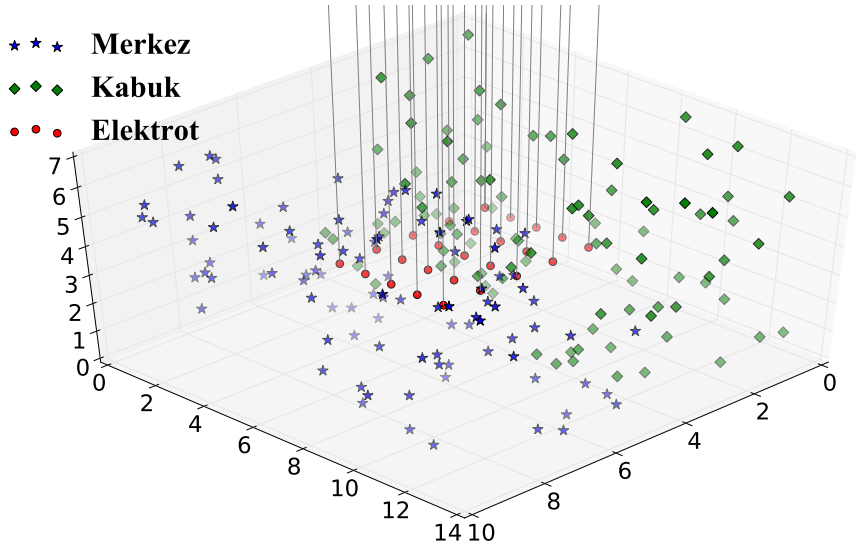
Şekil 4.23 : Noktasal hücrelerden LFP değerlerinin hesaplanması. LFP değerleri NAcc içinde bulunan hücrelerin sinaptik akımları (I_s) ve hücrelerin elektrotlara olan uzaklığı (d) kullanılarak hesaplanmaktadır.

edileceği varsayılmıştır. 3 boyutlu yapı içinde hücrelerin herbirine bir koordinat atanmıştır. Yapının bir kısmını kabuktaki hücreler diğer kısımını ise merkezdeki hücreler oluşturmaktadır. Elektrotların pozisyonu bir kısmı kabukta bir kısmı merkezde kalacak şekilde konulmuştur. Oluşturulan model Şekil 4.23 ve Şekil 4.24 ile verilmiştir. Herbir hücrede oluşan sinaptik akımlar (I_{s_i}), hücrelerin elektrotlara olan uzaklığına (d_i) bölünmektedir. Elde edilen sonuç fiziksel büyüklüklere uygun olması amacıyla birim iletkenlikle çarpılarak LFP değerleri Denklem 4.10 ile elde edilmektedir.

$$v_{LFP} = \sum_{i=1}^{N} \frac{I_{s_i}}{d_i^2} \tag{4.10}$$

4.2.3 Benzetim sonuçları

NAcc modeli için BRIAN2 kütüphanesi kullanılarak benzetimler yapılmıştır [119]. Hücre zarı modeli ve sinaptik dinamikler için Denklem 4.9 kullanılmıştır. Denklemde kullanılan parametreler Çizelge 3.1 ile verilmiştir. MSN hücreleri davranış olarak birbirlerine benzeseler dahi her hücre bir diğerinden farklı olacağı için modelin davranışı temsil eden parametreler davranışı değiştirmeyecek %10 aralığında rastgele alınmıştır. Benzetim için dinamik sistemin başlangıç koşulları denge noktası civarında rastgele alınmıştır.



Şekil 4.24 : Akumbens çekirdeği için kurulan modelde bulunan hücrelerin ve LFP elektrotlarının 3-boyutlu görünümü. Akumbens çekirdeğinin yapısal ve anatomik olarak farklılık gösteren merkez ve kabuk bölgelerinde bulunmalarına ve taşıdıkları dopamin alıcılarına göre davranış farklılıkları dikkate alınarak elde edilen MSN hücrelerinden ve ara hücrelerden oluşturulmuştur.

Akumbens çekirdeğini oluşturan MSN ve IN hücrelerinin tüm sinaptik bağlantıları dinamik olarak modellenmiş, tüm hücrelerin birbiri ile bağlantı kurabildiği evrensel uzayından %25 olasılıkla seçilerek oluşturulmuştur. MSN ve IN hücrelerine gelen sinaptik bağlantılar için vuru üreten hücrelerden korteks, talamus ve VTA'yı temsil eden gruplar oluşturulmuştur.

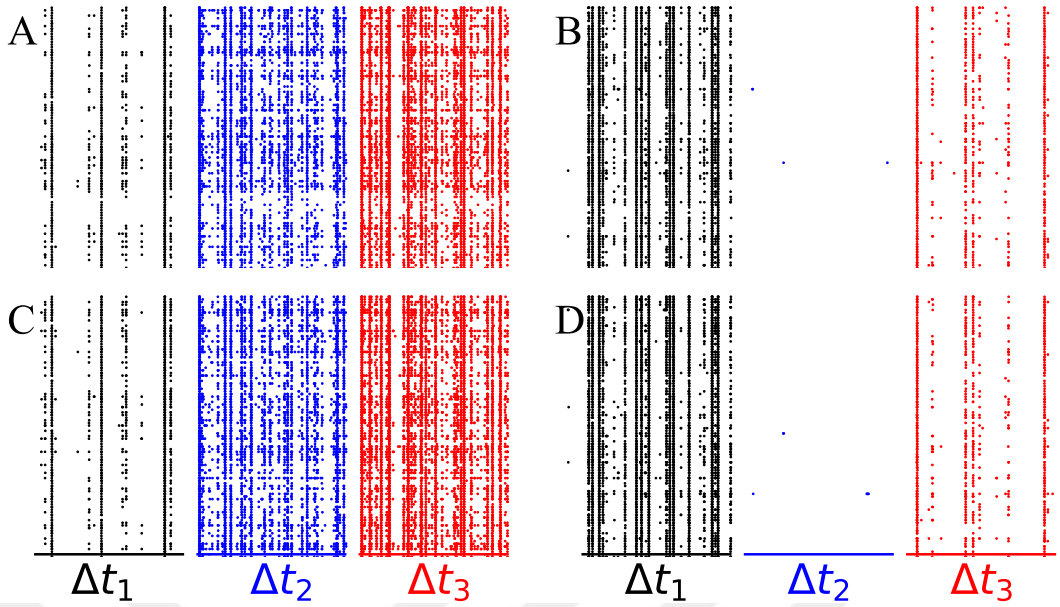
MSN ve IN hücrelerinin hücre zarı davranışları ve sinaptik akım sonuçları Bölüm 3.2.1 ile verilmiştir. Bu bölümde akumbens çekirdeğini oluşturan hücre gruplarının gelen sinaptik bağlantı senaryolarına göre Şekil 4.25 vuru-zaman grafikleri, Şekil 4.26 ile verilen LFP değerleri ve LFP değerlerinin frekans analizleri verilecektir.

Sinaptik girişlerin NAcc grubu üzerinde etkisini görebilmek için iki farklı senaryo uygulanmıştır. İlk senaryoda şu zaman dilimleri vardır:

- Δt_1: uyaran olarak sadece korteksin olduğu zaman dilimi,
- Δt_2: uyaran olarak sadece VTA'nın olduğu zaman dilimi,
- Δt_3: uyaran olarak korteks ve VTA'nın olduğu zaman dilimi.

Şekil 4.25 ile verilen senaryoda zaman dilimleri 1000ms boyunca uygulanmıştır ve her zaman dilimi arasında 100ms süresince önceki uyaranın etkisiinin dinamik sistem üzerinden kalkması için dinlenim süresi konulmuştur. Δt_1 zaman aralığında korteksten gelen uyaranlar MSND1 ve MSND2 gruplarını aynı ağırlık ile etkilemektedir. D2 tipi almaçlara sahip MSN hücreleri, D1 tipi almaçlara sahip MSN hücrelerine göre daha kolay uyarılabilir olduklarından ve eşit uyaranlara daha karşı fazla vuru ürettiklerinden dolayı MSND2 grupları MSND1 gruplarına göre daha çok vuru üretirler. Δt_2 zaman aralığında VTA'dan gelen bağlantılar etkindir. VTA'dan MSND1 grubunu uyarıcı dopaminerjik girişler gelirken, MSND2 grubunu baskılayıcı girişler gelir. Bu nedenle MSND1 grubunun aktivitesi MSND2 grubunun aktivitesinden daha fazla olur. Δt_3 zaman aralığında, korteks ve VTA'dan gelen uyarıcı girişler nedeniyle MSND1 gruplarının ürettiği vuruların sayıları önceki iki zaman dilimine göre artmıştır. Korteksten gelen uyarıcı ve VTA'dan gelen baskılayıcı girişler nedeniyle MSND2 gruplarının aktivitesi Δt_1 zaman diliminden az, Δt_2 zaman diliminden de fazla olmuştur. VTA'dan gelen dopaminerjik bağlantıların ödül bilgisi olduğu gözönüne alınırsa model ve benzetim ile elde edilen sonuçlar, literatürde verilen sonuçları doğrulamaktadır [25, 26, 28, 29, 37]. MSN gruplarının vuru-zaman graifkleri ve zaman aralıkları Şekil 4.25 ile verilmiştir.

NAcc modeli ile edilen LFP sonuçları ve frekans analizleri Şekil 4.26 ile verilmiştir. Modelde bulunan 400 MSN ve 50 IN hücrelerinden gelen sinaptik akımların etkisi ile LFP değerleri Denklem 4.10 kullanılarak elde edilmiştir. Sinaptik akımların LFP değerlerine etkisi için korteks ve VTA'dan gelen sinaptik bağlantıların ayrı ayrı verildiği durumlar ele alınmıştır. Benzetim süresinin ilk yarısında korteksten, ikinci yarsında ise VTA'dan gelen sinaptik uyaranlar vardır. Her iki bağlantı arasında frekans-zaman grafiğinde (Şekil 4.26 - C) görüldüğü gibi hiçbir uyaranın olmadığı bir dinlenme süresi konulmuştur. Bu sonuçlara göre bir elektrotta oluşan LFP korteks (siyah) ve VTA (kırmızı) ayrı ayrı aktif iken Şekil 4.26 A ile verilmiştir. LFP değerlerinin güç spektrum yoğunluğu (PSD) korteks (siyah) ve VTA (kırmızı) için ayrı ayrı olacak şekilde Şekil 4.26 B ile verilmiştir. Frekans zaman grafiği ise Şekil 4.26 C ile verilmiştir. Frekans analizlerine bakıldığında sadece korteksten uyaran geldiğinde LFP değerlerinin aktivitesinin β bandında (15.3Hz) olduğu görülmektedir. VTA'dan

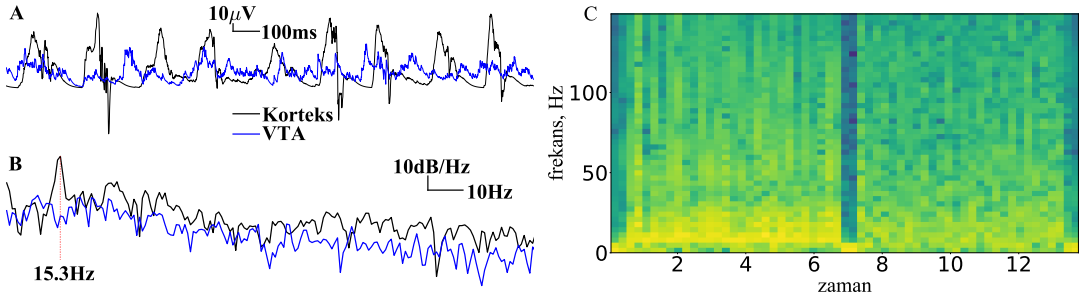


Şekil 4.25 : MSN gruplarının vuru-zaman grafikleri. (A) MSND1 Merkez, (B) MSND2 Merkez, (C) MSND1 Kabuk ve (D) MSND2 Kabuk. Δt_1 (siyah) süresince korteksten glutamaterjik girişler gelmektedir. Δt_2 (mavi) süresince VTA'dan dopaminerjik girişler gelmektedir. Δt_3 (kırmızı) süresince korteks ve VTA'dan girişler gelmektedir.

uyaran geldiğinde ise herhangi bir frekansın daha baskın olmadığı görülmektedir. Elde edilen frekans analizi literatürde verilen sonuçları doğrulamaktadır [77, 143, 148, 149].

Vuru-zaman grafikleri, LFP ve frekans analizinden çıkan sonuçlar şöylece özetlenebilir [150]:

- NAcc modeline sadece korteksten bir uyaran geldiğinde MSND2 grubunun aktivitesi, MSND1 grubunun aktivitesinden daha fazladır.
- NAcc modeline sadece VTA'dan bir uyaran geldiğinde MSND1 grubunun aktivitesi, MSND2 grubunun aktivitesinden daha fazladır.
- NAcc modeline korteksten ve VTA'dan bir uyaran geldiğinde MSND1 grubunun aktivitesi, MSND2 grubunun aktivitesinden daha fazladır.
- NAcc modeline sadece korteksten bir uyaran geldiğinde NAcc'in hesaplanan LFP değerlerinde β bandı görülmektedir.
- NAcc modeline sadece VTA'dan bir uyaran geldiğinde NAcc'in hesaplanan LFP değerlerinde baskın bir frekans bandı görülmemektedir.



Şekil 4.26 : NAcc modelinden elde edilen LFP, güç spektrum yoğunluğu (PSD) ve frekans-zaman (spektrogram) grafikleri. A LFP, B PSD, C Spektrogram. Sadece korteks uyaranı varken elde edilen LFP ve PSD siyah, sadece VTA varken elde edilen LFP ve PSD kırmızı ile gösterilmektedir. Spektrogram grafiğinde zamanın ilk yarısında korteks, ikinci yarsında VTA uyaranları bulunmaktadır. Korteks varken β bandında bir aktivite olduğu görülmektedir.

4.3 Tartışma

Bu bölümde bir önceki bölümde ele alınan hücre ve sinaps modelleri seviyesinden, striatumu oluşturan dorsal ve ventral çekirdekler seviyesine geçilmiştir. Striatumu oluşturan, benzer hücrelere sahip olan ventral ve dorsal striatumda MSN tipi hücreler ve kolinerjik IN hücrelerin davranışlarını gösterebilmek için Izhikevich hücre modeli kullanılmıştır. Hücreler arasındaki sinaptik bağlantılar ise dorsal striatum için uyarıcı ve baskılayıcı dinamikler ile, ventral striatum için ise sinir ileticilerin dinamikleri ile ifade edilmiştir. Dorsal striatumda frekans analizleri vuru sayıları üzerinden yapılmıştır. Ventral striatumda ise sinaptik akımlar kullanılarak elde edilen LFP üzerinden yapılmıştır.

4.3.1 Dorsal striatum sonuçlarının tartışılması

Dopamin seviyesinin MSN hücreleri üzerine olan etkisini gösterebilmek için vuru üreten hücre modelleri kullanılarak dorsal striatum modeli verilmiştir. Hücre modelleri ikinci dereceden topla ve ateşle modellerinden olan Izhikevich modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Hücreler arası bağlantılar dinamik değişkenler ile modellenmiştir. DA seviyesi ise modelde MSN hücrelerinin D1 ve D2 tipi almaçlarına sahip olmalarına göre farklılık gösteren bir parametre olarak konulmuştur. MSN hücrelerine striatum dışından gelen uyarıcı korteks ve diğer yapıları temsilen Poisson dağılımlı gruplar oluşturulmuştur. MSN hücrelerinin kolateral bağlantıları ve IN bağlantıları modele eklenmiştir.

DA seviyesinin az, normal ve fazla seviyelerinde hücre zarı gerilimleri, sinaptik dinamikler, MSN popülasyonlarının davranışı, popülasyonların vuru hızı ve frekans analizleri elde edilmiştir. Ayrıca MSN hücrelerinin DA seviyesine göre senkronizasyonlarının nasıl değiştiği ve STDP'nin farklı DA seviyesinde etkisi gösterilmiştir. Benzetimler Python dilinde yazılan BRIAN kütüphanesi kullanılarak yapılmıştır [118].

DA seviyesinin az olduğu durumda D2 tipi almaçlara sahip olan MSN hücrelerinin vuru hızlarının frekans analizinde β bandı elde edilmiştir. DA seviyesinin fazla olduğu durumda MSND1 hücrelerinin vuru hızlarının frekans analizinde β bandı elde edilmiştir. DA seviyesinin normal olduğu durumda β bandı görece diğer durumlara göre daha az olmaktadır. DA seviyesinin az ve fazla olduğu durumlarda ise β bandının kaynağı D1 ve D2 tipi almaçlara sahip MSN hücreleri arasında el değiştirmektedir. DA seviyesi az iken MSND2 hücreleri daha senkronize, DA seviyesi fazla iken MSND1 hücreleri daha senkronize olmaktadır. Arıca STDP DA seviyesinin artmasında etkilenerek D1 ve D2 tipi hücrelerin aktivitesinin artmasına neden olmaktadır.

4.3.2 Ventral striatum sonuçlarının tartışılması

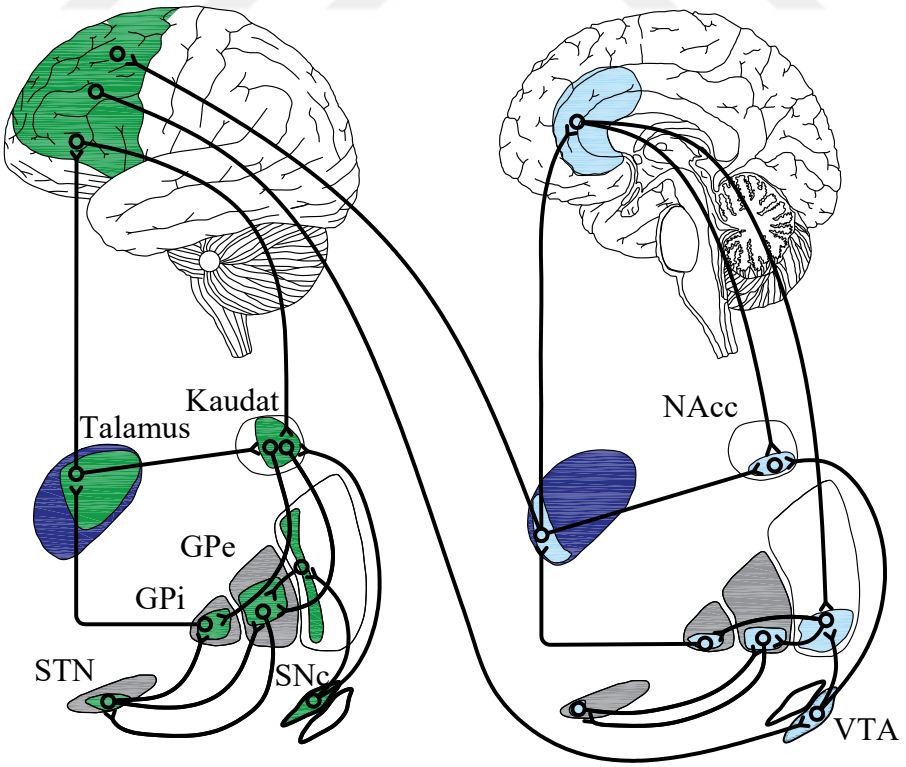
Sinirbilimde farklı seviyelerde modeller önemli olsa da aynı modelin içinde farklı seviyelerin temsil edilebilmesi daha iyi bir yaklaşım olacaktır [151]. Akumbens çekirdeği modeli, akumbensin kabuk ve merkez kısmına göre ve DA almaçlarına göre hücre davranışına uygun olarak konulan hücre modellerinden oluşturulmuştur. Hücreler arası sinaptik bağlantılar sinaps dinamikleri yardımıyla sinaptik akımlar olarak konulmuştur. Hücre modelleri Izhikevich modelinin düzenlenmesiyle biyofiziksel hücre davranışlarına uygun olarak elde edilmiştir. Böylece basit bir modelden yola çıkılarak ve hücre sayısı kolayca artırılarak akumbens modeli oluşturulabilmiştir. Benzetimler BRIAN2 kullanılarak yapılmıştır [119].

Akumbens çekirdeğine sinaptik bağlantıların temsil edilebilmesi için korteks, VTA ve THL çekirdekleri de modellenerek sinaptik akımlar konulmuştur. Korteks ve VTA'nın farklı zaman dilimlerinde Akumbens çekirdeğinde bulunan hücrelere etkisi incelenmiş ve literatür sonuçları ile kıyaslanmıştır. Buna göre litertürde verilenlere uygun olarak korteksten ve VTA'dan gelen bağlantıların etkisi ile D1 ve D2 tipi hücrelerin aktivitesi değişmektedir [132].

Modelde noktasal vuru üreten hücrelerden LFP değerlerinin elde edilebilmesi için Akumbens çekirdeği literatürde verilen fiziksel boyutlarına uygun olarak 3-boyutlu bir yapı olarak konulmuştur. Yapının içinde herbir hücre bir noktaya denk düşürülmüş ve yapının içine LFP elektrotları ile ölçüm yapılması modellenerek LFP değerleri elde edilmiştir. Elde edilen LFP değerlerinin frekans analizleri yapılmıştır. LFP sonuçlarına göre korteksten gelen bağlantılar akumbens çekirdeğinde β frekans bandında bir aktivite oluştuturlar. VTA'dan gelen bağlantılarda böyle bir aktivite oluşmamaktadır. Dorsal striatumda elde edilen sonuçlara benzer olarak, β bandının oluşması ventral striatumda da DA seviyesinin az olmasından kaynaklanmaktadır. DA seviyesinin artması (VTA'dan gelen bağlantıların etkin olması) β bandının oluşmasını engellemektedir. Ventral striatum modeli ile dorsal striatum modeli, hücre davranışı ve frekans analizlerinin yapıldığı veri setleri bakımından farklı olsa da elde edilen sonuçlarda β frekans bandı hem dorsal hem de ventral striatumda görülmüştür [138, 148–150].

5. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNDE STRİATUM

Bazal çekirdek devreleri literatürde Şekil 2.6 ile verildiği gibi herbir bilişsel fonksiyon için ayrık birer döngüdürler [3, 54, 71]. Ancak son yıllarda ayrık döngüler yerine birbirleri ile bağlantılı veya birbirlerini etkileyen (Şekil 5.1) Bazal çekirdek devreleri öne sürülmüştür [71, 100, 152]. Bu devrelerde öne çıkan ortak nokta bilginin ventral stiraumdan dorsal striatuma doğru aktarılmasıdır. Bir diğer ifade ile duygusal süreçleri içeren devrelerden, eylem seçimi, karar verme ve hareket devrelerine doğru bir bilgi aktarımı olduğudur. BG döngüleri için literatürde verilen ayrık devreler modellenmiştir. Bu çalışmada ventral ve dorsal devreler birbirleri ile etkileşime girecek şekilde literatürde verilen bağlantılar konularak Şekil 5.2 ile verildiği gibi modellenmiştir.



Şekil 5.1 : Bazal çekirdek devrelerinin bağlantısallığı. Dorsal striatum ve ventral striatum devrelerinin birbirleri ile olan bağlantıları görülmektedir.

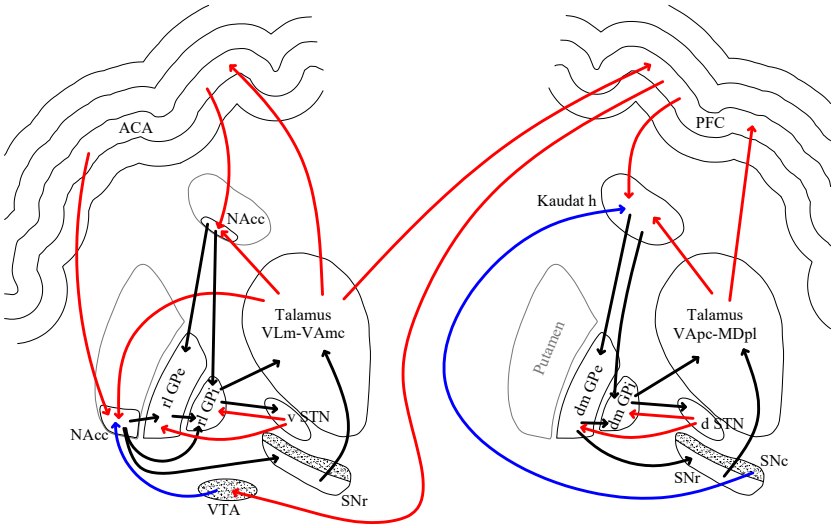
5.1 Bazal Çekirdek Devreleri Modeli

BG devresi modeli için oluşturulan şematik gösterim Şekil 5.2 ile verilmiştir. Verilen modelde her ne kadar literatürde verilen bağlantılar konulmuş olsa da tüm sinaptik bağlantıları içermemektedir. Örneğin kortekste bulunan piramidal hücreler ile ara hücreler arasında karşıklı sinaptik bağlantılar vardır ve şekilde tüm bunlar gösterilememektedir. Sözkonusu durum striatum çekirdekleri içinde de vardır. BG devresi modeli için benzetimlerde kurulan sinaptik bağlantı sayısı 95'tir. Sinaptik bğlantıların parametreleri ve ağırlıkları Çizelge 3.2 ile verilmiştir.

Model için konulan tüm çekirdekler vuru üreten hücrelerden oluşturulmuştur. Vuru üreten hücre modelleri için Izhikevich modeli kullanılmıştır ve modelin parametreleri Çizelge 5.1 ile verilmiştir. Modelde bulunan hücreler aynı çekirdekte olsalar dahi birbirlerinin birer kopyaları olmaması 10% aralıkta alınmıştır. Böylece dinamik sistemlerinin parametre değerleri davranışları değiştirmeyecek bir aralıkta ancak hepsi birbirinden farklı alınmıştır. Modelde konulan hücre sayısı BG devreleri için verilen hücre sayılarına benzer olacak şekilde daralan bir projeksiyon ile oluşturulmuştur. En fazla sayıda hücreyi korteks içermektedir. Striatum diğer BG çekirdeklerinden daha fazla nöron bulundurmaktadır. Hücre davranışları literatürde verilen davranışlara uygun olarak konulmuştur.

Modelde yeralan yapılar vuru üreten hücrelerden oluşturulmuştur. Vuru üreten hücrelerin zar potansiyelleri değişimini temsil etmek için Izhikevich modeli kullanılmıştır. Ancak her hücrenin dinamik davranışları ve biyofiziksel özellikleri göz önüne alınarak farklı parametre değerleri kullanılmıştır. Herbir yapıda bulunan aynı tür ve aynı davranışı gösteren hücreler kendine özgü dinamik davranışını gösterebileceği parametre aralığında rastgele parametre değerleri ile temsil edilerek tüm hücrelerin tamamen aynı olmaması sağlanmıştır. Oluşturulan bazal çekirdek devresi modeli Şekil 5.2 ile verilmiştir.

- Korteks: Piramidal ve ara hücrelerden oluşmuştur ve hücre sayısı bakımından en büyük gruptur. Temel hücresi glutamaterjik piramidal hücreler ile STN ve NAcc çekirdeklerini uyarıcı sinapslar yapar. Piramidal hücrelerin ve ara hücrelerin uyarılması için Poisson grupları ile uyarılırlar. Ara hücreler piramidal hücreleri



Şekil 5.2 : Spiral bağlantılı ventral ve dorsal bazal çekirdek devreleri modeli. ACA, anterior cingulate alan; GPe, dış pallidal çekirdek; GPi, iç pallidal çekirdek; MDpl, mediodorsal nucleus of talamus, lateral part; NAcc, akumbens çekirdeği; PFC, prefrontal korteks; SNc, substantia pars compacta; STN, subtalamik çekirdek; VAmc, ventral anterior nucleus of talamus, magnocellular part; VApc, ventral anterior nucleus of talamus, parvocellular part; VLm, ventrolateral nucleus of talamus, medial part; VTA, ventral tegmental alan; d dorsal; dm dorsomedial; h, head; rl, rostrolateral; v, ventral.

bastıran bağlantılar yaparlar. Benzetimlerde piramidal hücrelerin vuru üretmeleri uyaran bilgisi ile ilişkilendirilmiştir.

- Striatum: MSN hücrelerinin davranışlarının gösterilebildiği hücre modelleri 3. bölümde, akumbens çekirdeği modeli ve LFP sonuçları ise 4. bölümde sunulmuştur. Dorsal striatumdaki kaudatta bulunan MSN hücrelerinin modeli de akumbens çekirdeğinde bulunan hücre modellerine benzer olarak elde edilmiştir. Elde edilen modellere göre MSN hücrelerinin uyaran akımı değerine göre ürettikleri vuruların frekansının değişimi literatürde verilen sonuçlara uyumlu olarak elde edilmiştir. Kabuk ve merkez kısım olarak ikiye ayrılan akumbens çekirdeğinin modeli MSN hücrelerinin DA almaçları da dikkate alınarak kullanılarak elde edilmiştir. Akumbens çekirdeğine gelen sinaptik bağlantılar dikkate alınarak sinaptik akımlar modele eklenmiştir. Hücre ve sinaps seviyesinde konulan model ile akumbens çekirdeğinin yapı olarak davranşını görebilmek için literatürde varolan yerel alan potansiyelleri ve frekans cevapları hesaplanmıştır. Elde edilen LFP değerleri ve frekans analizi sonuçlarına göre beta bandında bir aktivite

görülmektedir. LFP frekans analizi için frekans ile ters orantılı olarak (1/f) gücün düşmesi elde edilen sonuçlarda da görülmektedir [143].

- VTA: Akumbens çekirdeğine giden dopaminerjik hücreleri bulunduran gruptur. Dopaminerjik hücreler düzenli vuru üretirler. Dopaminerjik hücrelerin vuru üretmesi ödül bilgisi ile ilişkilendirilmiştir.

- SNc: Kaudat çekirdeğine giden dopaminerjik hücreleri bulunduran gruptur. Dopaminerjik hücreler düzenli vuru üretirler. Benzetimlerde dopaminerjik hücrelerin uyarılması için Poisson grubu kullanılmıştır. Bir eylemin seçilip seçilmemesi SNc de bulunan hücrelerin aktivitesine bağlıdır.

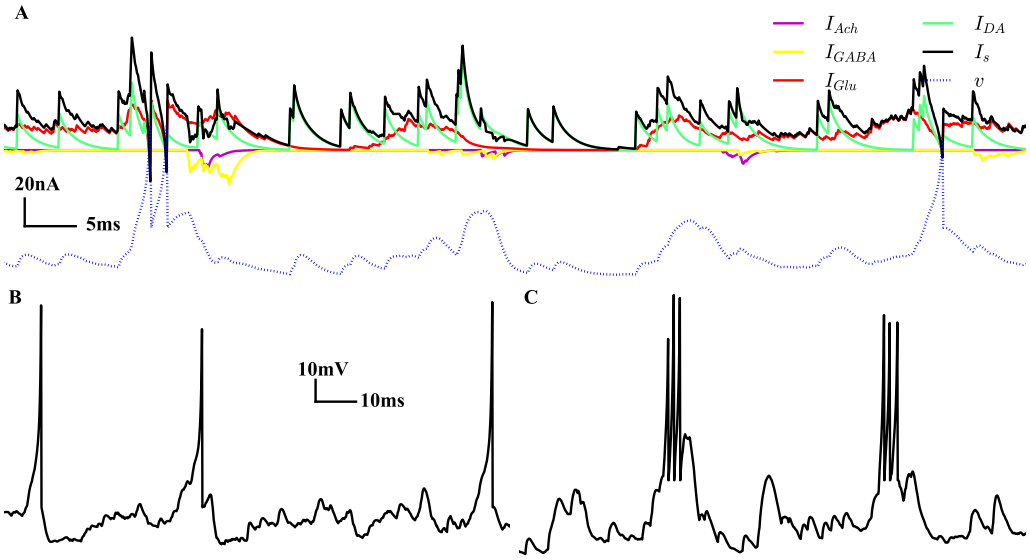
- Pallidal çekirdekler: Bazal çekirdek devrelerinin hızlı vuru üreten çekirdekleridir. İç (GPi) ve dış (GPe) pallidal çekirdekler bazal çekirdek devrelerinin doğrudan ve dolaylı yolaklarını oluşturur.

- STN: Hızlı vuru üreten hücrelere sahiptir. Korteksten giriş alır ve pallidal çekirdekleri uyararak doğrudan-üstü yolağı oluşturur.

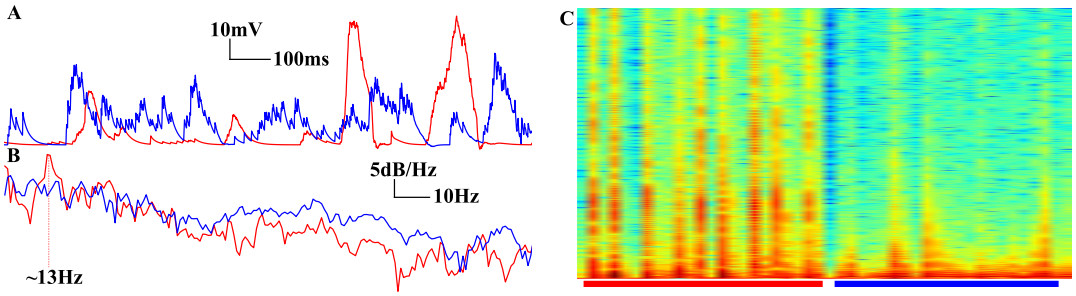
- Talamus: Geri tepmeli vuru üreten hücrelere sahiptir. NAcc ve Kaudat hücrelerine uyarıcı glutamaterjik sinapsları vardır. Talamus hücreleri döngüyü başlatan korteks grubuna ve bir sonraki bazal çekirdek devresine bilgi iletir.

5.1.1 Bazal çekirdek devrelerinde bulunan yapıların davranışları

Bu tezde özel olarak striatuma odaklanılmış olsa da striatumun rol aldığı sinaptik bağlantılar ile ilişki kurduğu korteks, bazal çekirdekler ve talamus bölgeleri de hücre zarı davranışları seviyesinde modellenerek bazal çekirdek devreleri modeli oluşturulmuştur. Bu bakımdan modelde bulunan yapıların hücre zarı gerilimlerinin değişimi literatürde verilen davranışlarına [69, 77, 140, 153–156] uygun olarak modellenmiştir. Hücre zarı gerilimleri ve sinaptik gerilimlere dayalı olarak oluşturulan modelde, hücrelerin ve oluşturdukları popülasyonların davranışları elde edilmiştir. Hücrelerin oluşturdukları yapıların aktivitelerini görebilmek için vuru zaman grafikleri kullanılmaktadır. Oluşturulan bazal çekirdek devresinde bulunan yapıların vuru zaman grafikleri Şekil 5.5 ile ve grafiklerde yer alan yapıların isimleri Çizelge 5.2 verilmiştir. Korteks ve VTA'dan gelen bağlantıların değişimine göre



Şekil 5.3 : Sinaptik akımlar ve hücre zarı davranışları. A, Bir MSN hücresine ait sinirleticilerin etkisi ile oluşan sinaptik akımlar. B, Kortekste bulunan bir piramidal hücrenin davranışı. C, striatumda bulunan bir MSN hücresinin davranışı.

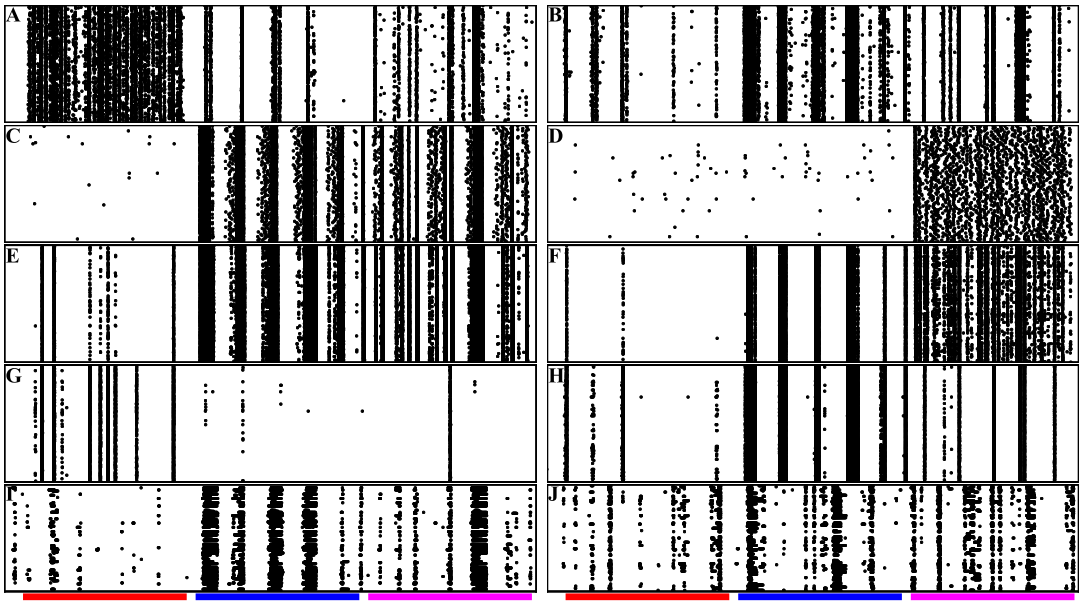


Şekil 5.4 : Bazal çekirdek devrelerinde yer alan ventral striatumdan elde edilen LFP değerleri (A), LFP değerlerinin frekans analizi (B) ve spektrogram (C). A ve B grafiklerinde kırmızı korteksten uayaran geldiğinde, mavi VTA'dan dopaminerjik bağlantılar geldiğinde striatumda oluşan LFP değerlerini ve frekans analizi göstermektedir. Spektrogramda ise kırmızı korteksten gelen uyaran süresini (1000ms), mavi VTA'dan gelen uyaran süresini (1000ms) göstermektedir.

Çizelge 5.1 : Hücre davranışları, hücre sayıları ve parametre değerleri. Parametre değerleri, verilen değerlerin ±%10 aralığında her hücre için rastgele alınmıştır. B: patlama, FS: hızlı vuru, RB: geri tepmeli vuru, RS: yavaş vuru, IN: ara hücre, ACA: anterior cingulate cortex, GPe: Globus pallidus external, GPi: Globus pallidus internal, PFC: prefrontal cortex, SNc: substantia nigra pars compacta, STN: subtalamik çekirdek, THL: talamus, VTA: ventral tegmental area.

Hücre	Davranış	N	a	b	c	d	k
Piramidal (ACA)	RS	900	0.02	0.2	-70	7.2	-
Kortex IN (ACA)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
Piramidal (PFC)	RS	900	0.02	0.2	-70	7.2	-
Kortex IN (PFC)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
MSND1 merkez	B	100	0.02	0.2	-54	0.6	35
MSND2 merkez	B	100	0.02	0.2	-54	0.6	20
MSND1 kabuk	B	100	0.02	0.2	-50	0.4	35
MSND2 kabuk	B	100	0.02	0.2	-50	0.4	20
IN (NAcc)	FS	50	0.01	0.2	-70	2	-
MSND1 dorsal	B	200	0.02	0.2	-65	0.6	35
MSND2 dorsal	B	200	0.02	0.2	-65	0.5	20
IN dorsal	FS	50	0.01	0.2	-70	2	-
VTA	RS	100	0.02	0.2	-70	7.2	-
SNc	R	100	0.02	0.2	-70	7.2	-
GPe (rl)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
GPe (dm)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
GPi (rl)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
GPi (dm)	FS	100	0.01	0.2	-70	2	-
STN (v)	RS	100	0.02	0.2	-70	7.2	-
STN (d)	RS	100	0.02	0.2	-70	7.2	-
THL (VLm-VAmc)	RBB	100	0.03	0.25	-52	0	-
THL (VApc-MDpl)	RBB	100	0.03	0.25	-52	0	-

D1 ve D2 tipi MSN hücrelerin vuru sayılarındaki değişim Şekil 5.6 ile verilmiştir. 600-1600ms arası (kırmızı zaman dilimi) Kortekste bulunan hücrelerin aktivitesi ile D2 tipi hücreler D1 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler. 1700-2700ms mavi zaman aralığında korteksden gelen bağlantı kaldırılarak VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. 2800-3800ms aralığında (yeşil zaman dilimi) VTA ve korteksten gelen bağlantılar nedeniyle D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler ancak bir önceki zaman aralığına göre, korteksten gelen bağlantıarın etkisi ile, D2 tipi hücrelerin avuru sayılarında da artış görülmektedir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında talamusun aktivitesi artmaktadır. Bazal

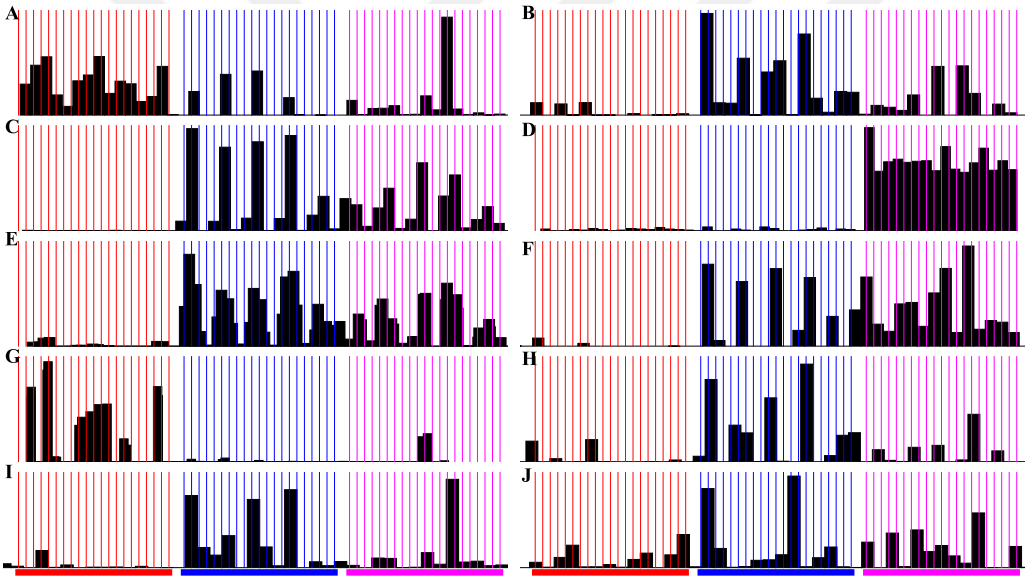


Şekil 5.5 : BG devresinden bulunan yapıların vuru zaman grafikleri. 600-1600ms arası (kırmızı zaman dilimi) Kortekste bulunan hücrelerin aktivitesi ile D2 tipi hücreler D1 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler. 1700-2700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. 2800-3900ms (eflatun zaman dilimi) aralığında VTA ve Korteksten gelen bağlantılar nedeniyle D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler ancak bir önceki zaman aralığına göre, korteksten gelen bağlantıarın etkisi ile, D2 tipi hücrelerin vuru sayılarında da artış görülmektedir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında Talamus aktivitesi artmaktadır. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir.

çekirdek devreleri için doğrudan yolak ve dolaylı yolağın talamus üzerine etkileri vuru sayıları açısından vuru histogramları ile görülebilmiştir [3, 54]. Ventral BG devresinin dorsal striatumu içeren devreye etkisi THL üzerinden PFC ile olmaktadır. Dorsal tarafın, akumbensi içeren ventral tarafa etkisi ise PFC üzerinden VTA'ya gelen girişler ile olmaktadır. Dolayısıyla BG devreleri kendi çevrimlerini tamamlarken bir önceki ve bir sonraki devreleri de etkilemektedirler. Ventral devrede korteksten ve VTA'dan gelen girişlere göre dorsal devrede oluşan etkiler SNc'nin aktivitesine göre Şekil 5.6 ve Şekil 5.7 ile verilmiştir. SNc'de aktivite olması ve olmaması durumuna göre D1 tipi almaçlara sahip hücrelerin ve D2 tipi almaçlara sahip hücrelerin aktivitesi değişmektedir. SNc de aktivite olmadığı durumda D1 tipi hücrelerin aktivitesinden dolayı doğrudan yol üzerinden THL aktivitsi artarken, SNc'de aktivite olmadığında D2 tipi hücrelerin aktivitesi ile dolaylı yol üzerinden THL baskılanır ve aktivitesi azalır.

Çizelge 5.2 : Şekil 5.5, 5.6 ve 5.7 ile verilen vuru zaman ve vuru hızı grafiklerinde yer alan yapıların kısaltmaları ve isimleri.

Kısaltma	Açıklama
A	Piramidal hücreler, ACA
B	Piramidal hücreler, PFC
C	DA hücreleri, VTA
D	DA hücreleri, SNc
E	MSND1, NAcc
F	MSND1, dorsal
G	MSND2,NAcc
H	MSND2, dorsal
I	VLm - VAmc, Talamus
J	VApc - MDpl, Talamus

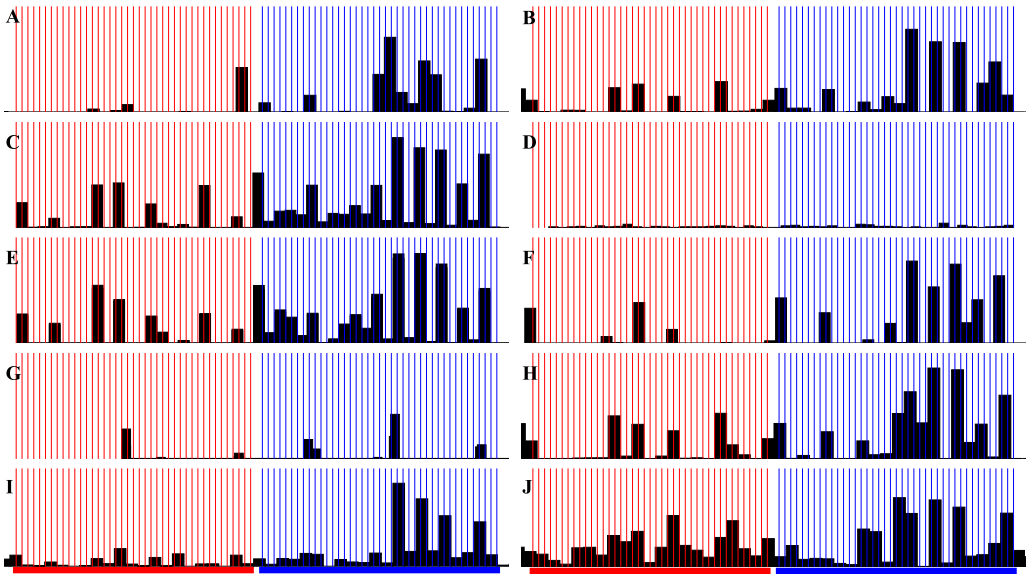


Şekil 5.6 : Korteks, dopaminerjik hücreler, striatum çekirdekleri ve talamus hücrelerinin vuru histogramları. 600-1600ms arası (kırmızı zaman dilimi) kortekste bulunan hücrelerin aktivitesi ile D2 tipi hücreler D1 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler. 1700-2700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. 2800-3900ms (eflatun zaman dilimi) aralığında VTA ve korteksten gelen bağlantılar nedeniyle D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru üretirler ancak bir önceki zaman aralığına göre, korteksten gelen bağlantıarın etkisi ile, D2 tipi hücrelerin vuru sayılarında da artış görülmektedir. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında talamus aktivitesi artmaktadır. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir.

Şekil 5.6 ile bazal çekirdek devrelerinde bulunan doğrudan ve dolaylı yolakğın çalışması her iki devre içinde gösterilmiştir. Kırmızı çizgi ile gösterilen zaman

aralığında sadece korteks uyaranı vardır ve dopaminerjik uyaran yoktur. D1 ve D2 tipi MSN hücrelerini biyofiziksel özelliklerinden dolayı, ki bu özellikler D2 tipi hücrelerin D1 tipi hücrelere göre daha fazla vuru üretmeleri ve daha düşük sinaptik akımlarda vuru üretmeye başlamalarıdır, striatopallidal D2 tipi hücreler daha çok vuru üretirler ve dolaylı yolak Talamusu baskılar. Mavi çizgi ile gösterilen zaman aralığında VTA'da bulunan dopaminerjik hücrelerden bir ödül bilgisi olarak yorumlanabilecek bir giriş verilmiştir ve korteks uyaranı kaldırılmıştır. Bu durumda dopaminin MSND1 hücrelerini uyardığı ve MSND2 hücrelerini baskıladığı için E ve G de görüldüğü üzere vuru sayıları D1 tipi hücrelerde daha fazla olmuştur. Bu durumda doğrudan yolak üzerinden Talamusu baskılayan inhibisyon kalkar ve bu disinhbiyon dolayısıyla Talamusun ürettiği vuru sayıları artar. Ventral Talamusun vuru sayısının artması B ile verilen PFC'nin de vuru sayısının artmasına neden olur. Magenta çizgi ile gösterilen zaman aralığında korteks ve dopaminejik girişler aynı anda gelir ve D1 tipi hücrelerin daha aktif olmasından dolayı THL altivasyonu artar. Bu zaman aralığında dorsal BG devresine SNc'den dopaminerjik girişler gelir ve dorsal talamus hücrelerininde vuru sayıları artar.

Şekil 5.7 ile ventral BG devresinden dorsal BG devresine bilgi akışının olduğu gösterilmektedir. Bu senaryo'da VTA'da bulunan dopaminerjik hücrelerin aktivitesinin dorsal BG devresinin etkilediği dorsal talamustaki hücrelerin aktivitesi nasıl etkilediği ortaya kanulmuştur. Kırmızı çizgi ile gösterilen zaman aralığında VTA'da bulunan dopaminerjik hücrelere Poisson gruplarından gelen sinaptik bağlantıların ağırlıkları nominal değerlerinden %75 oranında azaltılmıştır. Bu durum DA ventral striatumda dopaminin seviyesinin azalmasına neden olur ve ventral talamusta hücrelerin aktivitesi azalır. Kırmızı çizgi ile gösterilen zaman aralığında VTA'da bulunan dopaminerjik hücrelere Poisson gruplarından gelen sinaptik bağlantıların ağırlıkları nominal değerlerinde alınmıştır. Bu durumda VTA'daki dopaminerjik hücrelerin aktivitesindeki artış ventral striatumda bulunan D2 hücrelerinin aktivitesini artırmıştır. Doğrudan yolağın etkisi nedeniyle ventral talamusta bulunan hücrelerin aktiviteleri %160 oranında artmıştır. Ventral BG devresin yapılan bu ağırlık değişimlerine karşın dorsal BG devresinde herhangi bir ağırlık değişimi yapılmamıştır ve SNc'de bulunan dopaminerjik hücreler özellikle suskun bırakılmıştır. VTA'da yapılan ağırlık artışları dorsal talamus hücrelerinin aktivitesini yaklaşık olarak %20 oranında artırmıştır.



Şekil 5.7 : Korteks, dopaminerjik hücreler, striatum çekirdekleri ve talamus hücrelerinin vuru histogramları. Sol taraf ventral, sağ taraf ise dorsal BG devrelerinin vuru histogramlarını göstermektedir. 600-2600ms arası (kırmızı zaman dilimi) VTA'dan (C) dopaminerjik giriş gelmemektedir. 2700-4700ms (mavi zaman dilimi) zaman aralığında VTA'dan gelen uyarıcı ve baskılayıcı etki ile D1 tipi hücreler D2 tipi hücrelerden daha fazla vuru üretirler. D1 tipi hücrelerin D2 tipi hücrelere göre daha çok vuru ürettiği zaman aralıklarında talamus aktivitesi artmaktadır. VTA'dan gelen dopaminerjik girişlere karşın SNc'den (D) dorsal striatuma bir giriş gelmemesine rağmen dorsal BG devresinde THL aktivitesinde (J) artış görülmektedir. Harfler ile verilen bölgelerin isimleri Çizelge 5.2 ile verilmiştir.

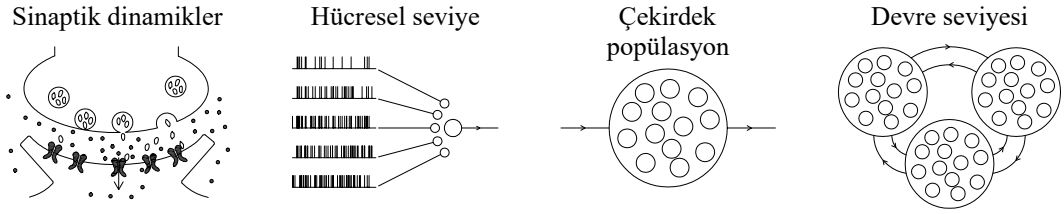
Böylece ventral BG devresinin, dorsal BG devresini ve dorsal BG devresinin talamus çıkışını etkilediği görülmektedir. BG devrelerinde hücre modellerinin paramatreleri ve sinaptik bağlantılar rastgele alındığından dolayı benzetimler 20 kez tekrar edilerek ortalama değişim dikkate alınmıştır.

6. TARTIŞMA

Bu tezde korteks altı yapılardan striatum ve bazal çekirdek yapılarının modellenmesi ele alınmıştır. Striatum, bazal çekirdek devrelerinin korteks ve talamustan giriş alan yapısıdır. Striatum BG devrelerinde farklı işlevleri yerine getiren devrelerde görev almaktadır. Bu görev ayrımında striatumun farklı bölümleri yer alır: motor aktivite ve eylem seçimi, planlama gibi süreçlerde yeralan dorsal striatum ve ödül ve bağımlılık gibi duygusal süreçlerde yer alan ventral striatum. BG devrelerinde özellikle duygusal devrelerde yer alan ventral striatumu oluşturan akumbens çekirdeği aldığı zengin bağlantılar nedeniyle dorsal striatumdan biraz farklılaşmıştır. Bu nedenlerle striatum ventral ve dorsal striatum olarak ele alınmış ve modellenmiştir.

Striatum bütün bir parça olmayıp farklı ama benzer yapıların bir araya gelmesi ile oluşmuştur. Dorsal ve ventral striatum olarak ele alınan striatumun dorsal parçalarını kaudat ve putamen çekirdekleri oluştururken, ventral striatumu akumbens çekirdeği oluşturmaktadır. Yapısal ve anatomik açıdan benzer özellikleri olan bu çekirdeklerin, işlevleri farklılaşmıştır ve farklı BG devrelerinde yer alırlar. Striatum hücre yapısı itibariyle MSN hücrelerinden ve IN hücrelerinden oluşmuştur. MSN hücreleri hücre sayısı bakımından en fazla olan hücredir. IN hücreleri ise birçok farklı alt çeşidi içermektedir. MSN hücreleri striatumun diğer çekirdeklere bilgi ileten temel projeksiyon hücresidir. Dikenli bir dendritik yapısı vardır ve aksonlarını BG devrelerinde yer alan GPe ve GPi/SNr çekirdeklerine uzatarak, BG çekirdeklerinin dolaylı ve doğrudan yolaklarını oluşturur.

Tez çalışmaları kapsamında striatumda bulunan hücrelerin bağlantıları, almaçlarına göre ve bulundukları yere göre elektrofizyolojik özellikleri gözönüne alınarak incelenmiştir. Striatumun temel projeksiyon hücresi olan MSN hücreleri, D1 ve D2 tipi DA almaçlarına göre farklı bağlantılar ve özellikler göstermektedir. D1 tipi hücreler, D2 tipi hücrelere göre daha zor uyarılır ve vuru sıklığı - uyartım akımı ilişkisi D2 tipi hücreye göre daha düşüktür. MSN hücreleri ayrıca bulundukları yere göre de farklılıklar göstermektedir. Dorsal (kaudat ve putamen) ve ventral (NAcc)



Şekil 6.1 : Tezde yapılan çalışmaların seviyeler bakımından grafik özeti.

striatumda bulunan hücrelerin hücre zarı potansiyelleri genel olarak ikili durumda olsalar da alt ve üst seviye gerilim değerleri farklıdır. Ancak üst seviyede iken ürettikleri patlama (bursting) davranışı benzerdir. MSN hücreleri için literatürde bulunan iyon kanalları seviyesinde verilen modeller incelenmiştir. Tez kapsamında literatürde sunulan MSN hücrelerinin bu özelliklerini ve davranışlarını temsil edecek basit bir model oluşturulmuştur. MSN hücrelerinin bu özelliklerini basit bir model ile ifade edebilmek için Izhikevich modelinden yararlanılmış ve Izhikevich sinir hücresi modeli MSN hücrelerinin davranışını gösterecek şekilde uyarlanmış ve 3. Bölümde Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 ile verilmiştir. İkinci dereceden doğrusal olmayan bir dinamik sistem olan modele ek bir parametre eklenerek hücrelerin vuru sıklığı - uyartım akımı ilişkisi elde edilmiş ve 3. Bölümde Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 ile verilmiştir.

Striatum modeli için hücre seviyesinden bir model elde edilmiş olsa da bu hücrelere gelecek sinaptik akımların ve sinir ileticilerin de etkisini gösterebilmek ve diğer BG çekirdeklerini modele ekleyebilmek için sinaptik bağlantılar da gözönüne alınmıştır. Bu durumda striatum ve BG devreleri için verilen model sadece hücre seviyesinde kalmayıp sinaptik seviyeleri de içermektedir. Sinir ileticilerin, özellikle striatum ve BG devreleri için önemli olan dopaminin, etkisinin sinir hücresi modeli üzerinde gösterilebilmesi için sinaptik bağlantı dinamikleri ile uyarıcı ve baskılayıcı sinaptik akımlar tanımlanmıştır. Sinir iletici akımlarının etkisi ile oluşan ve biyofizksel olarak önemli bir ölçüt olan LFP değerlerinin model ile elde edilebilmesi için 3-boyutlu striatum çekirdekleri modellenmiştir. BG devrelerinde bulunan diğer çekirdekler ve striatumun da yer aldığı vuru üreten hücreler ile oluşturulan BG devreleri modeli Şekil 6.1 ile verildiği gibi tüm seviyeler için tamamlanmıştır.

Vuru üreten hücre modelleri biyofiziksel davranışlarına uygun olarak elde edildikten sonra sinaptik akımların etkisi dinamik bir denklem ile sinir ileticilerin almaçları dikkate alınarak konulmuştur. Almaçların iyonotropik veya metabotropik, hızlı

veya yavaş olmalarına göre sinaptik dinamiklerin parametreleri belirlenmektedir. Ayrıca Ventral striatuma VTA'dan, dorsal striatuma SNc'den gelen dopaminerjik bağlantılarda D1 ve D2 tipi almaçlara göre MSN hücrelerinde uyarıcı veya baskılayıcı potansiyel oluşumuna neden olurlar. Bu nedenle MSN hücrelerinde bulunan D1 ve D2 tipi almaçlara göre dopaminerjik sinaptik akımların etkisi uyarıcı ve baskılayıcı sinaps olarak modele eklenmiştir. Kolinerjik ve GABAerjik sinapslar baskılayıcı, glutamaterjik sinapslar ise uyarıcı sinaptik akımlar oluşturarak modellenmiştir. Sinaptik akımların hücrelerin vuru oluşuma etkileri ve/veya vuru oluşumunu engellemeleri incelenmiş ve 3. Bölümde Şekil 3.7 ile verilmiştir.

Böylece striatumda bulunduğu bölgeye göre özellikleri gözönüne alınarak elde edilen MSN hücre modelleri ile modelleme de bir sonraki seviyeye geçilmiştir. Biyofiziksel olarak anlamlı MSN hücre modelleri kullanılarak 3 boyutlu bir striatum modeli sunulmuştur. Elde edilen modelin hücre davranışları ve vuru-zaman grafikleri 4. Bölümde Şekil 4.6, 4.7, 4.14, 4.15, 4.10, 4.11 ve 4.25 ile verilmiştir.

Striatum modelinde bulunan hücrelere gelen sinaptik akımlar ve hücrelerin elektrotlara olan mesafesi kullanılarak LFP değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen LFP değerlerinin frekans analizleri yapılarak striatumda DA eksikliğinde D2 tipi MSN hücrelerinin etkisi ile β frekans bandının ortaya çıkması gösterilebilmiş ve frekans analizleri sonuçları 4. Bölümde dorsal striatum için Şekil 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 4.12, 4.13, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19 ve 4.20 ile verilmiştir. Ventral striatum için sonuçlar 4. Bölümde Şekil 4.26 ile verilmiştir.

Ventral ve dorsal striatumun ve görev aldığı BG devrelerinde bulunan çekirdeklerin vuru üreten hücreler ile modeli oluşturulmuştur. Böylece striatuma gelen sinaptik bağlantılar ve striatumun BG devrelerindeki rolü modellenmiştir. BG devrelerinde D1 ve D2 tipi striato-pallidal ve striato-nigral MSN hücrelerinden başlayan doğrudan ve dolaylı yolağın etkisi gösterilmiştir. D1 tipi MSN hücrelerinin aktivitesinin DA etkisi ile arttığı durumlarda doğrudan yolak üzerinden talamusta aktivite artışı olur. D2 tipi MSN hücrelerinin aktivitesinin artması ile (dopaminerjik hücrelerin daha az vuru üretmesi veya DA seviyesinin azalması durumunda) dolaylı yolak aktif üzerinden talamus baskılanır ve az vuru üretir. DA sinir ileticisinin vental BG devresi için ödül, dorsal BG devresi için harekete başlatma veya eylem seçme için gerekli olduğunu düşünülürse, doğrudan ve dolaylı yolaklar üzerinden BG devrelerinin işlevlerini yerine

getirdiği model ile görülmektedir ve sonuçlar 5. Bölümde Şekil 5.5 ve 5.6 ile verilmiştir.

BG devreleri ayrık devreler olarak önerilmişse de bu devrelerin birbirleri ile bağlantılı olduğu ve ventral BG devrelerinden dorsal BG devrelerine doğru bir bilgi iletimi olduğu bilinmektedir. DA yok iken dolaylı yolak aktiftir. DA var iken doğrudan yolak aktiftir ve ödül bilgisi veya harekette başlama eylem seçme bilgisi olarak alınır, talamustan aktivite artar. Bununla birlikte dorsal BG devresinde yeterince DA olmasa bile ventral tarafta bulunan DA dorsal tarafı etkileyerek eylemin seçilmesine katkıda bulunduğu görülmüştür ve 5. Bölümde Şekil 5.7 ile verilmiştir.

Önerilen modelde elde edilen BG devreleri ile ödüle dayalı öğrenme, eylem seçimi ve motor aktivitenin başlatılması gibi bilişsel süreçler ve bağımlılık, hareket hastalıkları (PD, HD) gibi hastalıkların modelleri gösterilebilecektir.

KAYNAKLAR

[1] **Ronan, C.A.** (2005). *Bilim Tarihi: Dünya Kültürlerinde Bilimin Tarihi ve Gelişmesi*, TÜBİTAK, Ankara, 4. sürüm.

[2] **Shapin, S.** (2000). *Bilimsel Devrim*, İzdüşüm Yayınları, İstanbul, 1. sürüm.

[3] **Kandel, E.R.**, **Schwartz, J.H.**, **Jessell, T.M. ve Mack, S.** (2013). *Principles of neural science*, McGraw-Hill Medical, New York, Chicago, San Francisco, `http://opac.inria.fr/record=b1135227`.

[4] **Sejnowski, T.**, **Koch, C. ve Churchland, P.** (1988). Computational neuroscience, *Science*, *241*(4871), 1299–1306, `http://science.sciencemag.org/content/241/4871/1299`, `http://science.sciencemag.org/content/241/4871/1299.full.pdf`.

[5] **Ermentrout, G.B. ve Terman, D.H.** (2010). *Mathematical Foundations of Neuroscience*, Springer, 1. sürüm.

[6] **Trappenberg, T.** (2010). *Fundamentals of Computational Neuroscience*, Oxford University Press, 2. sürüm.

[7] **Izhikevich, E.M.** (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience*, The MIT Press.

[8] **Gerstner, W. ve Kistler, W.** (2006). *Spiking Neural Models*, Cambridge University Press, 3. sürüm.

[9] **Abbott, L.F. ve Dayan, P.** (2001). *Theoretical Neuroscience Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, MIT Press, 1. sürüm.

[10] **Sterratt, D.**, **Graham, B.**, **Gillies, A. ve Willshaw, D.** (2011). *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*, Cambridge University Press, 1. sürüm.

[11] **Lytton, W.W.** (2002). *From Computer to Brain Foundations of Computational Neuroscience*, Springer-Verlag, New York, 1. sürüm.

[12] **Montague, P.R.**, **Dolan, R.J.**, **Friston, K.J. ve Dayan, P.** (2012). Computational psychiatry, *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 72 – 80, `http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661311002518`, special Issue: Cognition in Neuropsychiatric Disorders.

[13] **Doya, K.** (1999). What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex?, *Neural Networks*, *12*(7–8), 961 – 974, `//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608099000465`.

[14] **Taylor, J.G. ve Taylor, N.R.** (2000). Analysis of recurrent cortico-basal ganglia-thalamic loops for working memory, *Biological Cybernetics*, *82*(5), 415–432, http://dx.doi.org/10.1007/s004220050595.

[15] **Gurney, K.**, **Prescott, T.J. ve Redgrave, P.** (2001). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy, *Biological Cybernetics*, *84*(6), 401–410, http://dx.doi.org/10.1007/PL00007984.

[16] **Gurney, K.**, **Prescott, T.J. ve Redgrave, P.** (2001). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour, *Biological Cybernetics*, *84*(6), 411–423, http://dx.doi.org/10.1007/PL00007985.

[17] **Humphries, M.D.**, **Stewart, R.D. ve Gurney, K.N.** (2006). A Physiologically Plausible Model of Action Selection and Oscillatory Activity in the Basal Ganglia, *The Journal of Neuroscience*, *26*(50), 12921–12942, http://www.jneurosci.org/content/26/50/12921.abstract, http://www.jneurosci.org/content/26/50/12921.full.pdf+html.

[18] **Wolf, J.A.**, **Moyer, J.T.**, **Lazarewicz, M.T.**, **Contreras, D.**, **Benoit-Marand, M.**, **O'Donnell, P. ve Finkel, L.H.** (2005). NMDA/AMPA Ratio Impacts State Transitions and Entrainment to Oscillations in a Computational Model of the Nucleus Accumbens Medium Spiny Projection Neuron, *Journal of Neuroscience*, *25*(40), 9080–9095, http://www.jneurosci.org/content/25/40/9080, http://www.jneurosci.org/content/25/40/9080.full.pdf.

[19] **Moyer, J.T.**, **Wolf, J.A. ve Finkel, L.H.** (2007). Effects of Dopaminergic Modulation on the Integrative Properties of the Ventral Striatal Medium Spiny Neuron, *Journal of Neurophysiology*, *98*(6), 3731–3748, https://doi.org/10.1152/jn.00335.2007, pMID: 17913980, https://doi.org/10.1152/jn.00335.2007.

[20] **Steephen, J.E. ve Manchanda, R.** (2009). Differences in biophysical properties of nucleus accumbens medium spiny neurons emerging from inactivation of inward rectifying potassium currents, *Journal of computational neuroscience*, *27*(3), 453—470, https://doi.org/10.1007/s10827-009-0161-7.

[21] **Spiga, S.**, **Lintas, A.**, **Migliore, M. ve Diana, M.** (2010). PRECLINICAL STUDY: FULL ARTICLE: Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence, *Addiction Biology*, *15*(3), 266–276, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1369-1600.2010.00218.x, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1369-1600.2010.00218.x.

[22] **Guthrie, M.**, **Myers, C. ve Gluck, M.** (2009). A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: A comparison with cognitive deficits in Parkinson's disease, *Behavioural Brain Research*, *200*(1), 48 – 59, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432809000023.

[23] **Yucelgen, C.**, **Denizdurduran, B.**, **Metin, S.**, **Elibol, R. ve Sengor, N.S.**, (2012). A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.177–184, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-33269-2_23.

[24] **Şengör, N.S. ve Özkan Karabacak**, (2015), A computational model revealing the effect of dopamine on action selection, arXiv,1512.05340.

[25] **Schultz, W.**, **Dayan, P. ve Montague, P.R.** (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward, *Science*, *275*(5306), 1593–1599, http://science.sciencemag.org/content/275/5306/1593, http://science.sciencemag.org/content/275/5306/1593.full.pdf.

[26] **Suri, R.E. ve Schultz, W.** (1998). Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal, *Experimental Brain Research*, *121*(3), 350–354, http://dx.doi.org/10.1007/s002210050467.

[27] **Suri, R.**, **Bargas, J. ve Arbib, M.** (2001). Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning, *Neuroscience*, *103*(1), 65 – 85, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452200005546.

[28] **Dayan, P. ve Balleine, B.W.** (2002). Reward, Motivation, and Reinforcement Learning, *Neuron*, *36*(2), 285 – 298, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627302009637.

[29] **Joel, D.**, **Niv, Y. ve Ruppin, E.** (2002). Actor–critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives, *Neural Networks*, *15*(4–6), 535 – 547, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608002000473.

[30] **Montague, P.R.**, **Hyman, S.E. ve Cohen, J.D.** (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control, *Nature*, *431*, 760 – 767, http://dx.doi.org/10.1038/nature03015.

[31] **Haruno, M. ve Kawato, M.** (2006). Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning, *Neural Networks*, *19*(8), 1242 – 1254, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608006001614, neurobiology of Decision MakingNeurobiology of Decision Making.

[32] **Hjorth, J.J.J.**, **Kozlov, A.**, **Carannante, I.**, **Frost Nylén, J.**, **Lindroos, R.**, **Johansson, Y.**, **... ve Grillner, S.** (2020). The microcircuits of striatum in silico, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(17), 9554–9565, https://www.pnas.org/content/117/17/9554, https://www.pnas.org/content/117/17/9554.full.pdf.

[33] **Girard, B.**, **Lienard, J.**, **Gutierrez, C.E.**, **Delord, B. ve Doya, K.** A biologically constrained spiking neural network model of the primate basal ganglia with overlapping pathways exhibits action selection, *European Journal of Neuroscience*, *n/a*(n/a), https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.14869, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.14869.

[34] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.** (2017). Building Neurocomputational Models at Different Levels for Basal Ganglia Circuit, *Istanbul University - Journal of Electrical & Electronics Engineering (IU-JEEE)*, *17(1)*, https://electricajournal.org/Content/files/sayilar/35/3121-3128.pdf.

[35] **Gonzalez-Redondo, A.**, **Naveros, F.**, **Ros, E. ve Garrido, J.A.** (2020). A Basal Ganglia Computational Model to Explain the Paradoxical Sensorial Improvement in the Presence of Huntington's Disease, *International Journal of Neural Systems*, *30*(10), 2050057, https://doi.org/10.1142/S0129065720500574, pMID: 32840409, https://doi.org/10.1142/S0129065720500574.

[36] **Chartove, J.A.K.**, **McCarthy, M.M.**, **Pittman-Polletta, B.R. ve Kopell, N.J.** (2020). A biophysical model of striatal microcircuits suggests gamma and beta oscillations interleaved at delta/theta frequencies mediate periodicity in motor control, *PLOS Computational Biology*, *16*(2), 1–30, https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007300.

[37] **Berns, G.S. ve Sejnowski, T.J.** (1994). A Model of Basal Ganglia Function Unifying Reinforcement Learning and Action Selection, *Joint Symposium on Neural Computation*.

[38] **Şengör, N.**, **Karabacak, O. ve Steinmetz, U.**, (2008). A Computational Model of Cortico-Striato-Thalamic Circuits in Goal-Directed Behaviour, Artificial Neural Networks - ICANN 2008, cilt5164 of *Lecture Notes in Computer Science*, Springer Berlin Heidelberg, s.328–337, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-87559-8_34.

[39] **Gutkin, B.S.**, **Dehaene, S. ve Changeux, J.P.** (2006). A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(4), 1106–1111, http://www.pnas.org/content/103/4/1106.abstract, http://www.pnas.org/content/103/4/1106.full.pdf.

[40] **Ahmed, S.H.**, **Graupner, M. ve Gutkin, B.** (2009). Computational Approaches to the Neurobiology of Drug Addiction, *Pharmacopsychiatry*, *42*(S144), 144–152.

[41] **Metin, S. ve Sengor, N.S.** (2012). From Occasional Choices to Inevitable Musts: A Computational Model of Nicotine Addiction, *Intell. Neuroscience*, *2012*, 18:18–18:18, http://dx.doi.org/10.1155/2012/817485.

[42] **Terman, D.**, **Rubin, J.E.**, **Yew, A.C. ve Wilson, C.J.** (2002). Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia, *The Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2963–2976, http://www.jneurosci.org/content/22/7/2963.abstract, http://www.jneurosci.org/content/22/7/2963.full.pdf+html.

[43] **McCarthy, M.M.**, **Moore-Kochlacs, C.**, **Gu, X.**, **Boyden, E.S.**, **Han, X. ve Kopell, N.** (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(28), 11620–11625, http://www.pnas.org/content/108/28/11620.abstract, http://www.pnas.org/content/108/28/11620.full.pdf+html.

[44] **Prescott, T.J.**, **Montes González, F.M.**, **Gurney, K.**, **Humphries, M.D. ve Redgrave, P.** (2006). A robot model of the basal ganglia: Behavior and intrinsic processing, *Neural Networks*, *19*(1), 31 – 61, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608005001589.

[45] **Fiore, V.**, **Sperati, V.**, **Mannella, F.**, **Mirolli, M.**, **Gurney, K.**, **Friston, K.**, **Dolan, R. ve Baldassarre, G.** (2014). Keep focussing: striatal dopamine multiple functions resolved in a single mechanism tested in a simulated humanoid robot, *Frontiers in Psychology*, *5*, 124, https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.00124.

[46] **Chersi, F.**, **Mirolli, M.**, **Pezzulo, G. ve Baldassarre, G.** (2013). A spiking neuron model of the cortico-basal ganglia circuits for goal-directed and habitual action learning, *Neural Networks*, *41*(0), 212 – 224, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608012003061, special Issue on Autonomous Learning.

[47] **Erçelik, E. ve Şengör, N.S.** (2015). A neurocomputational model implemented on humanoid robot for learning action selection, *2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, s.1–6.

[48] **Willis, T.** (1664). *Cerebri Anatome: Cerebri Anatome, cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus*, Martyn and Allestry, Londra, 1. sürüm.

[49] **Erzurumlu, R.**, **Şengül, G. ve Ulupınar, E.** (2018). *Nöroanatomi*, Güneş Tıp Kitabevleri, 1. sürüm.

[50] **Neto, L.L.**, **Oliveira, E.**, **Correia, F. ve Ferreira, A.G.** (2008). The Human Nucleus Accumbens: Where Is It? A Stereotactic, Anatomical and Magnetic Resonance Imaging Study, *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *11*(1), 13–22, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2007.00138.x.

[51] **Salgado, S. ve Kaplitt, M.G.** (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review, *Stereotact Funct Neurosurg*, *93*, 75–93.

[52] **Bentivoglio, M. ve Morelli, M.**, (2005). Chapter I The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain, Dopamine, cilt 21 of *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Elsevier, s.1 – 107, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924819605800053.

[53] **Gerfen, C. ve Bolam, J.**, (2016). Chapter 1 - The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia, Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition, cilt 24 of *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Elsevier, s.3 – 32, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128022061000015.

[54] **Alexander, G.**, **Crutcher, M. ve DeLong, M.** (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions, *Progress in brain research*, *85*, 119–146, http://europepmc.org/abstract/MED/2094891.

[55] **Kreitzer, A.C.** (2009). Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons, *Annual Review of Neuroscience*, *32*(1), 127–147, https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135422, pMID: 19400717, https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135422.

[56] **Heimer, L.**, **Switzer, R. ve Hoesen, G.V.** (1982). Ventral striatum and ventral pallidum: Components of the motor system?, *Trends in Neurosciences*, *5*, 83 – 87, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166223682900376.

[57] **Shirayama, Y. ve Chaki, S.** (2006). Neurochemistry of the Nucleus Accumbens and its Relevance to Depression and Antidepressant Action in Rodents, *Current Neuropharmacology*, *4*(4), 277–291, http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cn/2006/00000004/00000004/art00002.

[58] **van Dongen, Y.**, **Deniau, J.M.**, **Pennartz, C.**, **de Graaf, Y.G.**, **Voorn, P.**, **Thierry, A.M. ve Groenewegen, H.** (2005). Anatomical evidence for direct connections between the shell and core subregions of the rat nucleus accumbens, *Neuroscience*, *136*(4), 1049 – 1071, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452205009437.

[59] **Sukhodolsky, D.G.**, **Leckman, J.F.**, **Rothenberger, A. ve Scahill, L.** (2007). The role of abnormal neural oscillations in the pathophysiology of co-occurring Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder, *European Child & Adolescent Psychiatry*, *16*(1), 51–59, https://doi.org/10.1007/s00787-007-1007-3.

[60] **Gunaydin, L.A. ve Kreitzer, A.C.**, (2016). Cortico-Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease, ANNUAL REVIEW OF PHYSIOLOGY,

VOL 78, cilt 78 of *Annual Review of Physiology*, ANNUAL REVIEWS, 4139 EL CAMINO WAY, PO BOX 10139, PALO ALTO, CA 94303-0897 USA, s.327–350.

[61] **Prensa, L.**, **Richard, S. ve Parent, A.** (2003). Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures, *The Journal of Comparative Neurology*, *460*(3), 345–367, http://dx.doi.org/10.1002/cne.10627.

[62] **Mavridis, I.**, **Boviatsis, E. ve Anagnostopoulou, S.** (2011). Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study, *Surgical and Radiologic Anatomy*, *33*(5), 405–414, https://doi.org/10.1007/s00276-010-0766-6.

[63] **Lucas-Neto, L.**, **Neto, D.**, **Oliveira, E.**, **Martins, H.**, **Mourato, B.**, **Correia, F.**, **... ve Gonçalves-Ferreira, A.** (2013). Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens, *Acta Neurochirurgica*, *155*(12), 2389–2398, https://doi.org/10.1007/s00701-013-1820-z.

[64] **Irena, G.** (1979). Types of Striatonigral Neurons Labeled by Retrograde Transport of Horseradish Peroxidase, *Stereotact Funct Neurosurg*, *42*, 25–28.

[65] **Tepper, J.**, **Tecuapetla, F.**, **Koos, T. ve Ibanez-Sandoval, O.** (2010). Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons, *Frontiers in Neuroanatomy*, *4*, 150, https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2010.00150.

[66] **Bolam, J.**, **Wainer, B. ve Smith, A.** (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy, *Neuroscience*, *12*(3), 711 – 718, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306452284901659.

[67] **Kemp, J.M.**, **Powell, T.P.S. ve Harris, G.W.** (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, *262*(845), 383–401, https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.1971.0102, https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.1971.0102.

[68] **Pasik, P.**, **Pasik, T. ve DiFiglia, M.** (1979). The Internal Organization of the Neostriatum in Mammals, 5 – 36, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080231747500060.

[69] **Wilson, C.J.** (1993). Chapter 18 The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons, *99*, 277 – 297, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308613527.

[70] **Heimer, L.**, **Alheid, G.**, **de Olmos, J.**, **Groenewegen, H.**, **Haber, S.**, **Harlan, R. ve Zahm, D.** (1997). The accumbens: beyond the core-shell dichotomy, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *9*(3),

354–381, http://dx.doi.org/10.1176/jnp.9.3.354, pMID: 9276840, http://dx.doi.org/10.1176/jnp.9.3.354.

[71] **Squire, L.**, **Berg, D.**, **Bloom, F.**, **du Lac, S.**, **Ghosh, A. ve Spitzer, N.** (2008). *Fundamental Neuroscience*, Elsevier, 3. sürüm.

[72] **Kemp, J.M.**, **Powell, T.P.S. ve Harris, G.W.** (1971). The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: a study with the Golgi method, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, *262*(845), 429–439, https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.1971.0105, https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.1971.0105.

[73] **Smith], A.D. ve Bolam], J.P.** (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones, *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 259 – 265, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622369090106K.

[74] **Gertler, T.S.**, **Chan, C.S. ve Surmeier, D.J.** (2008). Dichotomous Anatomical Properties of Adult Striatal Medium Spiny Neurons, *Journal of Neuroscience*, *28*(43), 10814–10824, http://www.jneurosci.org/content/28/43/10814, http://www.jneurosci.org/content/28/43/10814.full.pdf.

[75] **Wilson, C.J. ve Groves, P.M.** (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum, *Brain Research*, *220*(1), 67 – 80, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899381902110.

[76] **Plenz, D. ve Kitai, S.T.** (1998). Up and Down States in Striatal Medium Spiny Neurons Simultaneously Recorded with Spontaneous Activity in Fast-Spiking Interneurons Studied in Cortex–Striatum–Substantia Nigra Organotypic Cultures, *Journal of Neuroscience*, *18*(1), 266–283, https://www.jneurosci.org/content/18/1/266, https://www.jneurosci.org/content/18/1/266.full.pdf.

[77] **Goto, Y. ve O'Donnell, P.** (2001). Network Synchrony in the Nucleus Accumbens In Vivo, *Journal of Neuroscience*, *21*(12), 4498–4504, https://www.jneurosci.org/content/21/12/4498, https://www.jneurosci.org/content/21/12/4498.full.pdf.

[78] **Gabel, L.A. ve Nisenbaum, E.S.** (1998). Biophysical Characterization and Functional Consequences of a Slowly Inactivating Potassium Current in Neostriatal Neurons, *Journal of Neurophysiology*, *79*(4), 1989–2002, http://jn.physiology.org/content/79/4/1989, http://jn.physiology.org/content/79/4/1989.full.pdf.

[79] **Mahon, S.**, **Deniau, J.M.**, **Charpier, S. ve Delord, B.** (2000). Role of a Striatal Slowly Inactivating Potassium Current in Short-Term Facilitation of Corticostriatal Inputs: A Computer Simulation Study, *Learning and Memory*,

7(5), 357–362, http://learnmem.cshlp.org/content/7/5/357.abstract, http://learnmem.cshlp.org/content/7/5/357.full.pdf+html.

[80] **Hines, M.L.**, **Morse, T.**, **Migliore, M.**, **Carnevale, N.T. ve Shepherd, G.M.** (2004). ModelDB: A Database to Support Computational Neuroscience, *Journal of Computational Neuroscience*, *17*(1), 7–11, http://dx.doi.org/10.1023/B:JCNS.0000023869.22017.2e.

[81] **Murer, M.G.**, **Tseng, K.Y.**, **Kasanetz, F.**, **Belluscio, M. ve Riquelme, L.A.** (2002). Brain Oscillations, Medium Spiny Neurons, and Dopamine, *Cellular and Molecular Neurobiology*, *22*(5), 611–632, http://dx.doi.org/10.1023/A:1021840504342.

[82] **O'Donnell, P. ve Grace, A.** (1995). Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input, *Journal of Neuroscience*, *15*(5), 3622–3639, http://www.jneurosci.org/content/15/5/3622, http://www.jneurosci.org/content/15/5/3622.full.pdf.

[83] **Goldberg, J. ve Wilson, C.**, (2016). Chapter 7 - The Cholinergic Interneuron of the Striatum, Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition, cilt 24 of *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Elsevier, s.137 – 155, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128022061000076.

[84] **Bolam, J.P.**, **Clarke, D.J.**, **Smith, A.D. ve Somogyi, P.** (1983). A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates $[^3H]$ γ-aminobutyric acid: Combination of golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy, *Journal of Comparative Neurology*, *213*(2), 121–134, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.902130202, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cne.902130202.

[85] **Tepper, J. ve Koós, T.**, (2016). Chapter 8 - GABAergic Interneurons of the Striatum, **H. Steiner ve K.Y. Tseng**, (düzenleyenler), Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition, cilt 24 of *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Elsevier, s.157 – 178, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128022061000088.

[86] **Apicella, P.**, **Ravel, S.**, **Deffains, M. ve Legallet, E.** (2011). The Role of Striatal Tonically Active Neurons in Reward Prediction Error Signaling during Instrumental Task Performance, *Journal of Neuroscience*, *31*(4), 1507–1515, https://www.jneurosci.org/content/31/4/1507, https://www.jneurosci.org/content/31/4/1507.full.pdf.

[87] **Schulz, J.M. ve Reynolds, J.N.** (2013). Pause and rebound: sensory control of cholinergic signaling in the striatum, *Trends in Neurosciences*, *36*(1), 41 – 50, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223612001701.

[88] **Assous, M. ve Tepper, J.M.** (2019). Excitatory extrinsic afferents to striatal interneurons and interactions with striatal microcircuitry, *European Journal of Neuroscience*, *49*(5), 593–603, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.13881, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.13881.

[89] **Tepper, J.M.**, **Koós, T.**, **Ibanez-Sandoval, O.**, **Tecuapetla, F.**, **Faust, T.W. ve Assous, M.** (2018). Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons: Update 2018, *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*, 91, https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2018.00091.

[90] **Kawaguchi, Y.** (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum, *Journal of Neuroscience*, *13*(11), 4908–4923, https://www.jneurosci.org/content/13/11/4908, https://www.jneurosci.org/content/13/11/4908.full.pdf.

[91] **Zhou, F.M.**, **Wilson, C.J. ve Dani, J.A.** (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum, *Journal of Neurobiology*, *53*(4), 590–605, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/neu.10150, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/neu.10150.

[92] **DeLong, M.R. ve Wichmann, T.** (2007). CIrcuits and circuit disorders of the basal ganglia, *Archives of Neurology*, *64*(1), 20–24, +http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.1.20, /data/Journals/NEUR/7125/nnr60018_20_24.pdf.

[93] **Jahanshahi, M.**, **Obeso, I.**, **Rothwell, J.C. ve Obeso, J.A.** (2015). A fronto–striato–subthalamic–pallidal network for goal-directed and habitual inhibition, *Nat Rev Neurosci*, *16*, 719 – 732.

[94] **Albin, R.L.**, **Young, A.B. ve Penney, J.B.** (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders, *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366 – 375, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622368990074X.

[95] **DeLong, M.R.** (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin, *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 281 – 285, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622369090110V.

[96] **Abi-Dargham, A.**, **Gil, R.**, **Krystal, J.**, **Baldwin, R.M.**, **Seibyl, J.P.**, **Bowers, M.**, **... ve Laruelle, M.** (1998). Increased Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia: Confirmation in a Second Cohort, *American Journal of Psychiatry*, *155*(6), 761–767, https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.155.6.761, pMID: 9619147, https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.155.6.761.

[97] **Graybiel, A.**, **Aosaki, T.**, **Flaherty, A. ve Kimura, M.** (1994). The basal ganglia and adaptive motor control, *Science*, *265*(5180), 1826–1831, https://science.sciencemag.org/content/265/5180/1826, https://science.sciencemag.org/content/265/5180/1826.full.pdf.

[98] **Alexander, G. ve Crutcher, M.** (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing, *Trends Neurosci.*, *13*(7), 266–271.

[99] **Haber, S.N.**, **Fudge, J.L. ve McFarland, N.R.** (2000). Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum, *The Journal of Neuroscience*, *20*(6), 2369–2382, http://www.jneurosci.org/content/20/6/2369.abstract, http://www.jneurosci.org/content/20/6/2369.full.pdf+html.

[100] **Haber, S.N. ve Knutson, B.** (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging, *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4 – 26, http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.129.

[101] **Berns, G.S. ve Sejnowski, T.J.**, (1996). How the Basal Ganglia Make Decisions, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.101–113, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-79928-0_6.

[102] **Balleine, B.W.**, **Delgado, M.R. ve Hikosaka, O.** (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making, *Journal of Neuroscience*, *27*(31), 8161–8165, http://www.jneurosci.org/content/27/31/8161, http://www.jneurosci.org/content/27/31/8161.full.pdf.

[103] **Teicher, M.H.**, **Anderson, C.M.**, **Polcari, A.**, **Glod, C.A.**, **Maas, L.C. ve Renshaw, P.F.** (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry, *Nature Medicine*, *6*(4), 470 – 473, http://dx.doi.org/10.1038/74737.

[104] **Chacko, R.C.**, **Corbin, M.A. ve Harper, R.G.** (2000). Acquired Obsessive-Compulsive Disorder Associated With Basal Ganglia Lesions, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(2), 269–272, http://neuro.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.12.2.269, pMID: 11001608, http://neuro.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/jnp.12.2.269.

[105] **Belin, D.**, **Jonkman, S.**, **Dickinson, A.**, **Robbins, T.W. ve Everitt, B.J.** (2009). Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction, *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 89 – 102, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432808005354, special issue on the role of the basal ganglia in learning and memory.

[106] **Mavridis, I.N.** (2014). Nucleus Accumbens stereotaxy for deep brain stimulation: anatomical focus, *Acta Neurochirurgica*, *156*(3), 589–591, https://doi.org/10.1007/s00701-013-1883-x.

[107] **Benabid, A.L.** (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease, *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(6), 696 – 706, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438803001739.

[108] **Cunha, C.D.**, **Boschen, S.L.**, **Gómez-A, A.**, **Ross, E.K.**, **Gibson, W.S.**, **Min, H.K.**, **... ve Blaha, C.D.** (2015). Toward sophisticated basal ganglia neuromodulation: Review on basal ganglia deep brain stimulation, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *58*, 186 – 210, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415000482, proceedings of the 2014 annual meeting of the International Behavioral Neuroscience Society.

[109] **Sui, J.**, **Pearlson, G.D.**, **Du, Y.**, **Yu, Q.**, **Jones, T.R.**, **Chen, J.**, **... ve Calhoun, V.D.** (2015). In Search of Multimodal Neuroimaging Biomarkers of Cognitive Deficits in Schizophrenia, *Biological Psychiatry*, *78*(11), 794 – 804, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315001274, schizophrenia: Glutamatergic Mechanisms of Cognitive Dysfunction and Treatment.

[110] **Mayberg, H.S.**, **Lozano, A.M.**, **Voon, V.**, **McNeely, H.E.**, **Seminowicz, D.**, **Hamani, C.**, **... ve Kennedy, S.H.** (2005). Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression, *Neuron*, *45*(5), 651 – 660, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730500156X.

[111] **Kopell, B.H. ve Greenberg, B.D.** (2008). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for {DBS} in psychiatry, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(3), 408 – 422, //www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763407000760, special section: Neurobiology of Deep Brain Stimulation: Innovations in Treatment and Basal Ganglia Function.

[112] **Hodgkin, A.L. ve Huxley, A.F.** (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *The Journal of Physiology*, *117*(4), 500–544, http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764.

[113] **Izhikevich, E.** (2003). Simple model of spiking neurons, *Neural Networks, IEEE Transactions on*, *14*(6), 1569–1572.

[114] **Izhikevich, E.** (2004). Which model to use for cortical spiking neurons?, *Neural Networks, IEEE Transactions on*, *15*(5), 1063–1070.

[115] **Nambu, A.** (2008). Seven problems on the basal ganglia, *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(6), 595 – 604, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438808001554.

[116] **Voorn, P.**, **Vanderschuren, L.J.**, **Groenewegen, H.J.**, **Robbins, T.W. ve Pennartz, C.M.** (2004). Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum, *Trends in Neurosciences*, *27*(8), 468 – 474, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223604001900.

[117] **Salamone, J.D.**, **Correa, M.**, **Farrar, A. ve Mingote, S.M.** (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits, *Psychopharmacology*, *191*(3), 461–482, https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9.

[118] **Goodman, D. ve Brette, R.** (2008). Brian: a simulator for spiking neural networks in Python, *Frontiers in Neuroinformatics*, *2*, 5, http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.11.005.2008.

[119] **Stimberg, M.**, **Brette, R. ve Goodman, D.F.** (2019). Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator, *eLife*, *8*, e47314, https://doi.org/10.7554/eLife.47314.

[120] **Markram, H.**, **Lübke, J.**, **Frotscher, M. ve Sakmann, B.** (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs, *Science*, *275*(5297), 213–215, https://science.sciencemag.org/content/275/5297/213, https://science.sciencemag.org/content/275/5297/213.full.pdf.

[121] **Bi, G.q. ve Poo, M.m.** (1998). Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type, *Journal of Neuroscience*, *18*(24), 10464–10472, https://www.jneurosci.org/content/18/24/10464, https://www.jneurosci.org/content/18/24/10464.full.pdf.

[122] **Izhikevich, E.M.** (2007). Solving the Distal Reward Problem through Linkage of STDP and Dopamine Signaling, *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2443–2452, http://cercor.oxfordjournals.org/content/17/10/2443.abstract, http://cercor.oxfordjournals.org/content/17/10/2443.full.pdf+html.

[123] **Bergman, H.**, **Feingold, A.**, **Nini, A.**, **Raz, A.**, **Slovin, H.**, **Abeles, M. ve Vaadia, E.** (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates, *Trends in Neurosciences*, *21*(1), 32 – 38, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016622369701151X.

[124] **Hammond, C.**, **Bergman, H. ve Brown, P.** (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments, *Trends in Neurosciences*, *30*(7), 357 – 364, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223607001233, july IN-MED/TINS special issue—Physiogenic and pathogenic oscillations: the beauty and the beast.

[125] **Gatev, P.**, **Darbin, O. ve Wichmann, T.** (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders, *Movement Disorders*, *21*(10), 1566–1577, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.21033, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mds.21033.

[126] **Courtemanche, R.**, **Fujii, N. ve Graybiel, A.M.** (2003). Synchronous, Focally Modulated β-Band Oscillations Characterize Local Field Potential Activity in the Striatum of Awake Behaving Monkeys, *Journal of Neuroscience*, *23*(37), 11741–11752, https://www.jneurosci.org/content/23/37/11741, https://www.jneurosci.org/content/23/37/11741.full.pdf.

[127] **Berke, J.D.**, **Okatan, M.**, **Skurski, J. ve Eichenbaum, H.B.** (2004). Oscillatory Entrainment of Striatal Neurons in Freely Moving Rats, *Neuron*, *43*(6), 883 – 896, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627304005628.

[128] **Sharott, A.**, **Moll, C.K.E.**, **Engler, G.**, **Denker, M.**, **Grün, S. ve Engel, A.K.** (2009). Different Subtypes of Striatal Neurons Are Selectively Modulated by Cortical Oscillations, *Journal of Neuroscience*, *29*(14), 4571–4585, http://www.jneurosci.org/content/29/14/4571, http://www.jneurosci.org/content/29/14/4571.full.pdf.

[129] **Malhotra, S.**, **Cross, R.W.**, **Zhang, A. ve van der Meer, M.A.A.** (2015). Ventral striatal gamma oscillations are highly variable from trial to trial, and are dominated by behavioural state, and only weakly influenced by outcome value, *European Journal of Neuroscience*, *42*(10), 2818–2832, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.13069, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.13069.

[130] **Northoff, G.** (2016). Spatiotemporal psychopathology I: No rest for the brain's resting state activity in depression? Spatiotemporal psychopathology of depressive symptoms, *Journal of Affective Disorders*, *190*, 854 – 866, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715002992.

[131] **Leventhal, D.**, **Gage, G.**, **Schmidt, R.**, **Pettibone, J.**, **Case, A. ve Berke, J.** (2012). Basal Ganglia Beta Oscillations Accompany Cue Utilization, *Neuron*, *73*(3), 523 – 536, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312000360.

[132] **Surmeier, D.J.**, **Ding, J.**, **Day, M.**, **Wang, Z. ve Shen, W.** (2007). {D1} and {D2} dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons, *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 228 – 235, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223607000690, fifty years of dopamine research.

[133] **Nicola, S.** (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit, *Psychopharmacology*, *191*(3), 521–550, http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0510-4.

[134] **Brown, P. ve Williams, D.** (2005). Basal ganglia local field potential activity: Character and functional significance in the human, *Clinical Neurophysiology*, *116*(11), 2510 – 2519, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245705002142.

[135] **Brooks, D.J.**, **Ibanez, V.**, **Sawle, G.V.**, **Playford, E.D.**, **Quinn, N.**, **Mathias, C.J.**, **... ve Frackowiak, R.S.J.** (1992). Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography, *Annals of Neurology*, *31*(2), 184–192, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410310209, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.410310209.

[136] **Hansel, D.**, **Mato, G.**, **Meunier, C. ve Neltner, L.** (1998). On numerical simulations of integrate-and-fire neural networks, *Neural Computation*, *10*(2), 467 – 483.

[137] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.** (2015). A computational model to investigate the effect of dopamine on neural synchronization in striatum, *2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, s.1–5.

[138] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.**, (2017). A Computational Model of Neural Synchronization in Striatum, bölüm 13, Springer International Publishing, Cham, s.373–403, https://doi.org/10.1007/978-3-319-49959-8_13.

[139] **Surmeier, D.J.**, **Plotkin, J. ve Shen, W.** (2009). Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection, *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(6), 621 – 628, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438809001408.

[140] **Haber, S.N.**, **Adler, A. ve Bergman, H.**, (2012). Chapter 20 - The Basal Ganglia, The Human Nervous System (Third Edition), Academic Press, San Diego, third edition sürüm, s.678 – 738, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742360100203.

[141] **Buzsáki, G.**, **Anastassiou, C.A. ve Koch, C.** (2012). The origin of extracellular fields and currents–EEG, ECoG, LFP and spikes, *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(6), 407—420, http://europepmc.org/articles/PMC4907333.

[142] **Bédard, C. ve Destexhe, A.**, (2012). Local field potentials, Cambridge University Press, s.136–191.

[143] **Bédard, C. ve Destexhe, A.**, (2013). Local Field Potential Interaction with the Extracellular Medium, Springer New York, New York, NY, s.1–10, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_720-1.

[144] **Lindén, H.**, **Hagen, E.**, **Leski, S.**, **Norheim, E.**, **Pettersen, K. ve Einevoll, G.** (2014). LFPy: a tool for biophysical simulation of extracellular potentials generated by detailed model neurons, *Frontiers in Neuroinformatics*,

7, 41, https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2013.00041.

[145] **Parasuram, H.**, **Nair, B.**, **D'Angelo, E.**, **Hines, M.**, **Naldi, G. ve Diwakar, S.** (2016). Computational Modeling of Single Neuron Extracellular Electric Potentials and Network Local Field Potentials using LFPsim, *Frontiers in Computational Neuroscience*, *10*, 65, https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2016.00065.

[146] **Hagen, E.**, **Dahmen, D.**, **Stavrinou, M.L.**, **Lindén, H.**, **Tetzlaff, T.**, **van Albada, S.J.**, **... ve Einevoll, G.T.** (2016). Hybrid Scheme for Modeling Local Field Potentials from Point-Neuron Networks, *Cerebral Cortex*, *26*(12), 4461–4496, https://doi.org/10.1093/cercor/bhw237, http://oup.prod.sis.lan/cercor/article-pdf/26/12/4461/8657457/bhw237.pdf.

[147] **Mazzoni, A.**, **Lindén, H.**, **Cuntz, H.**, **Lansner, A.**, **Panzeri, S. ve Einevoll, G.T.** (2015). Computing the Local Field Potential (LFP) from Integrate-and-Fire Network Models, *PLOS Computational Biology*, *11*(12), 1–38, https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004584.

[148] **McCracken, C.B. ve Grace, A.A.** (2009). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Produces Region-Specific Alterations in Local Field Potential Oscillations and Evoked Responses In Vivo, *Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5354–5363, https://www.jneurosci.org/content/29/16/5354, https://www.jneurosci.org/content/29/16/5354.full.pdf.

[149] **Zaehle, T.**, **Bauch, E.M.**, **Hinrichs, H.**, **Schmitt, F.C.**, **Voges, J.**, **Heinze, H.J. ve Bunzeck, N.** (2013). Nucleus Accumbens Activity Dissociates Different Forms of Salience: Evidence from Human Intracranial Recordings, *Journal of Neuroscience*, *33*(20), 8764–8771, https://www.jneurosci.org/content/33/20/8764, https://www.jneurosci.org/content/33/20/8764.full.pdf.

[150] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.** (2020). "Modeling Nucleus Accumbens: A Computational Model from Single Cell to Circuit Level, *Journal of Computational Neuroscience*.

[151] **Gleeson, P.**, **Cantarelli, M.**, **Marin, B.**, **Quintana, A.**, **Earnshaw, M.**, **Sadeh, S.**, **... ve Silver, R.A.** (2019). Open Source Brain: A Collaborative Resource for Visualizing, Analyzing, Simulating, and Developing Standardized Models of Neurons and Circuits, *Neuron*, *103*(3), 395 – 411.e5, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627319304441.

[152] **Haber, S.N.**, (2016). Corticostriatal Circuitry, Springer New York, New York, NY, s.1–21, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6434-1_135-1.

[153] **Connors, B.W.**, **Gutnick, M.J. ve Prince, D.A.** (1982). Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro, *Journal of Neurophysiology*, *48*(6), 1302–1320, https://doi.org/10.1152/jn.1982.48.6.1302, pMID: 6296328, https://doi.org/10.1152/jn.1982.48.6.1302.

[154] **McCormick, D.A.**, **Connors, B.W.**, **Lighthall, J.W. ve Prince, D.A.** (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex, *Journal of Neurophysiology*, *54*(4), 782–806, https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.4.782, pMID: 2999347, https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.4.782.

[155] **Connors, B.W. ve Gutnick, M.J.** (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons, *Trends in Neurosciences*, *13*(3), 99 – 104, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622369090185D.

[156] **Fanselow, E.E.**, **Sameshima, K.**, **Baccala, L.A. ve Nicolelis, M.A.L.** (2001). Thalamic bursting in rats during different awake behavioral states, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(26), 15330–15335, https://www.pnas.org/content/98/26/15330, https://www.pnas.org/content/98/26/15330.full.pdf.

[157] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.** (2015). A computational model of basal ganglia circuits investigating the role of dopamine on direct and indirect pathways, *Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO), 2015*, s.1–4.

[158] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.** (2015). Looking at the role of direct and indirect pathways in basal ganglia networks at different levels, *BMC Neuroscience*, *16*(1), P225, http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-16-S1-P225.

[159] **Pikovsky, A.**, **Rosenblum, M. ve Kurths, J.** (2003). *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*, Cambridge Nonlinear Science Series, Cambridge University Press, https://books.google.com.tr/books?id=FuIv845q3QUC.

[160] **Eccles, W.H. ve Vincent, J.H.** (1920). On the Variations of Wave-Length of the Oscillations Generated by Three-Electrode Thermionic Tubes due to Changes in Filament Current, Plate Voltage, Grid Voltage, or Coupling, *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *96*(680), 455–465, http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/96/680/455, http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/96/680/455.full.pdf.

[161] **Varela, F.**, **Lachaux, J.P.**, **Rodriguez, E. ve Martinerie, J.** (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration, *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 229–239, http://dx.doi.org/10.1038/35067550.

[162] **Mandali, A.**, **Rengaswamy, M.**, **Chakravarthy, V.S. ve Moustafa, A.A.** (2015). A spiking Basal Ganglia model of synchrony, exploration and decision making, *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 191, http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00191.

[163] **Deco, G.**, **Jirsa, V.K.**, **Robinson, P.A.**, **Breakspear, M. ve Friston, K.** (2008). The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields, *PLoS Comput Biol*, *4*(8), e1000092, http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pcbi.1000092.

[164] **Jalili, M.**, **Barzegaran, E. ve Knyazeva, M.G.** (2014). Synchronization of EEG: Bivariate and Multivariate Measures, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *22*(2), 212–221.

[165] **Zhang, Y.**, **Pan, X.**, **Wang, R. ve Sakagami, M.** (2016). Functional connectivity between prefrontal cortex and striatum estimated by phase locking value, *Cognitive Neurodynamics*, *10*(3), 245–254, http://dx.doi.org/10.1007/s11571-016-9376-2.

[166] **Izhikevich, E.M.** (2006). Polychronization: Computation with Spikes, *Neural Computation*, *18*, 245–282.

EKLER

EK A : MSN Hücresi Dinamiğinin Dallanma Analizi İle İncelenmesi
EK B : Yığın Modeli İle Bazal Çekirdek Devrelerinin Modeli
EK C : Senkronizasyon Ölçütleri

EK A : MSN Hücresi Dinamiğinin Dallanma Analizi İle İncelenmesi

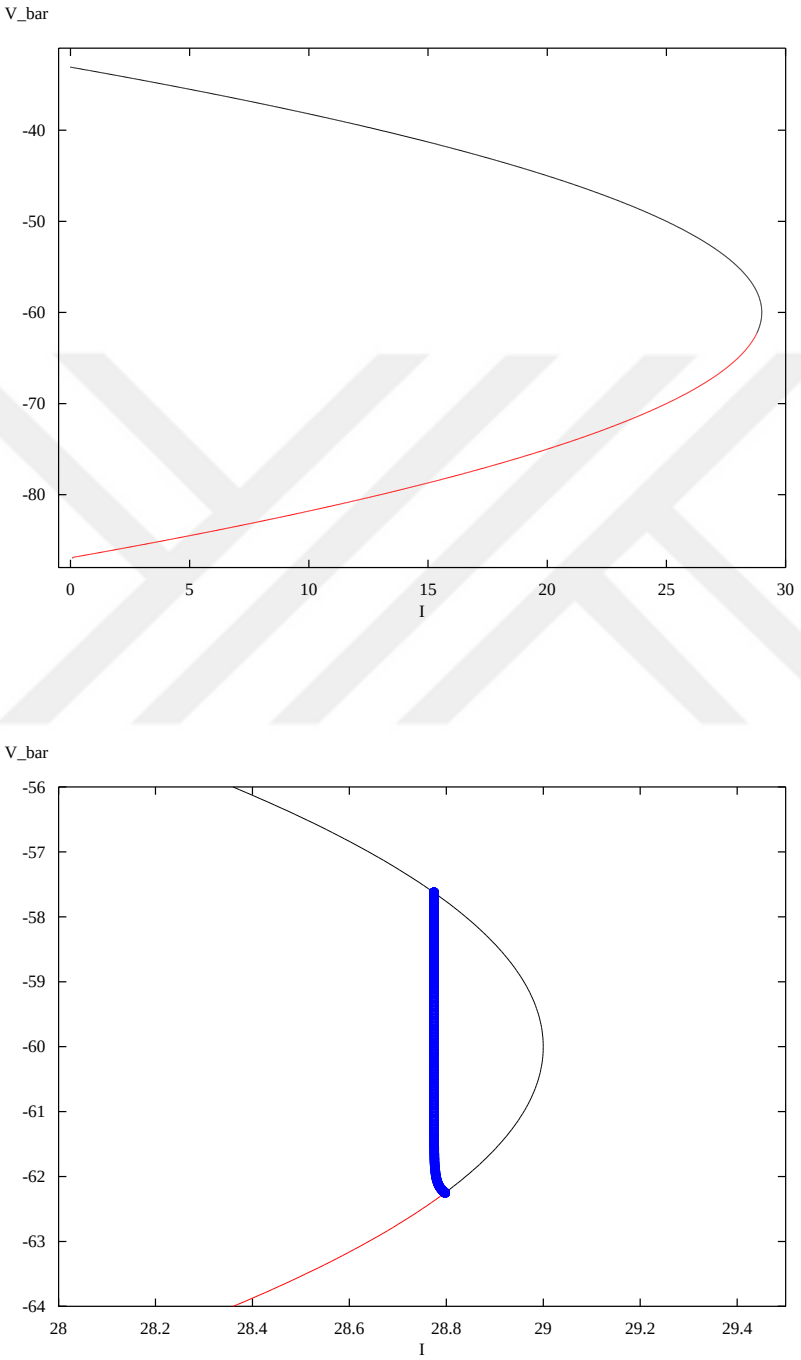
Bu ek bölümde MSN hücresinin davranışını temsil eden Izhikevich modelinin dinamiği incelenmiştir. İkinci dereceden doğrusal olmayan bir diferansiyel denklem takımı ile ifade edilen Izhikevich modeli sinir hücrelerinin gösterebildiği davranışların birçoğunu gösterebilmesi ve hesaplama yükü açısından basit olması gibi kullanışlı özellikleri nedeniyle vuru üreten hücreler ile kurulan modellerin oluşturulmasında tercih edilmektedir. Topla ve ateşle temelli olan Izhikevich modelinin reset koşulları bulunmaktadır. Denklemlerinde ve reset koşulllarında bulunan 4 adet parametresi değiştirilerek, sinir hücrelerinin temel davranışları elde edilebilmektedir. Ancak, bilinmektedir ki aynı çekirdekte bulunan temel sinir hücreleri dahi morfolojik olarak benzer olsalar bile, her hücre bir diğerinin tamamen aynısı değildir. Bu farklılıklar hem yapısal farklılıklar olarak hem de sinaptik bağlantı farklılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapısal farklılıkların başında hücrenin boyutları, dendrit ve akson dallanmaları ve almaç (reseptör) türleri ve sayıları gibi özellikler vardır. Sinaptik bağlantı farklılıkları ise her hücrenin dendritlerinden bağlantı aldığı hücreler ve aksonlarından bilgi gönderdiği hücreler ve sinaptik bağlantıların ağırlığı (güçlü veya zayıf) önemli faktörlerdir.

Bu belirtilen yapısal ve sinaptik bağlantı farklılıklarından dolayı hücreler farklı davranışlar sergilerler. Izhikevich modelinde bulunan a, b, c ve d parametrelerinin değiştirilmesi ile istenilen davranış elde edilmesine rağmen, literatürde verilen özel bir hücrenin davranışını tamamen gösterebildiği de söylenemez. Bu nedenle bu parametrelerin yanısıra bu modelde bir k parametresi daha tanımlanarak MSN hücresinin alt ve üst seviye gerilimleri ve uyaran akımına verdikleri yanıtlar literatür sonuçlarına benzer olarak elde edilebilmiştir. Ayrıca bulundurdukları DA almaçlarına göre gösterdikleri farklılıklar gösterilebilmiştir. Bunun yanısıra modele, diğer altyapılardan ve hücre gruplarından farklı sinir ileticiler ile gelen bağlantılar sinaptik akım olarak eklenmiştir. Bu akımlar, korteks ve talamustan gelen glutamaterjik, VTA'dan gelen dopaminerjik, diğer MSN ve IN hücrelerden gelen GABAerjik ve yine IN hücrelerinden gelen kolinerjik akımlarıdır.

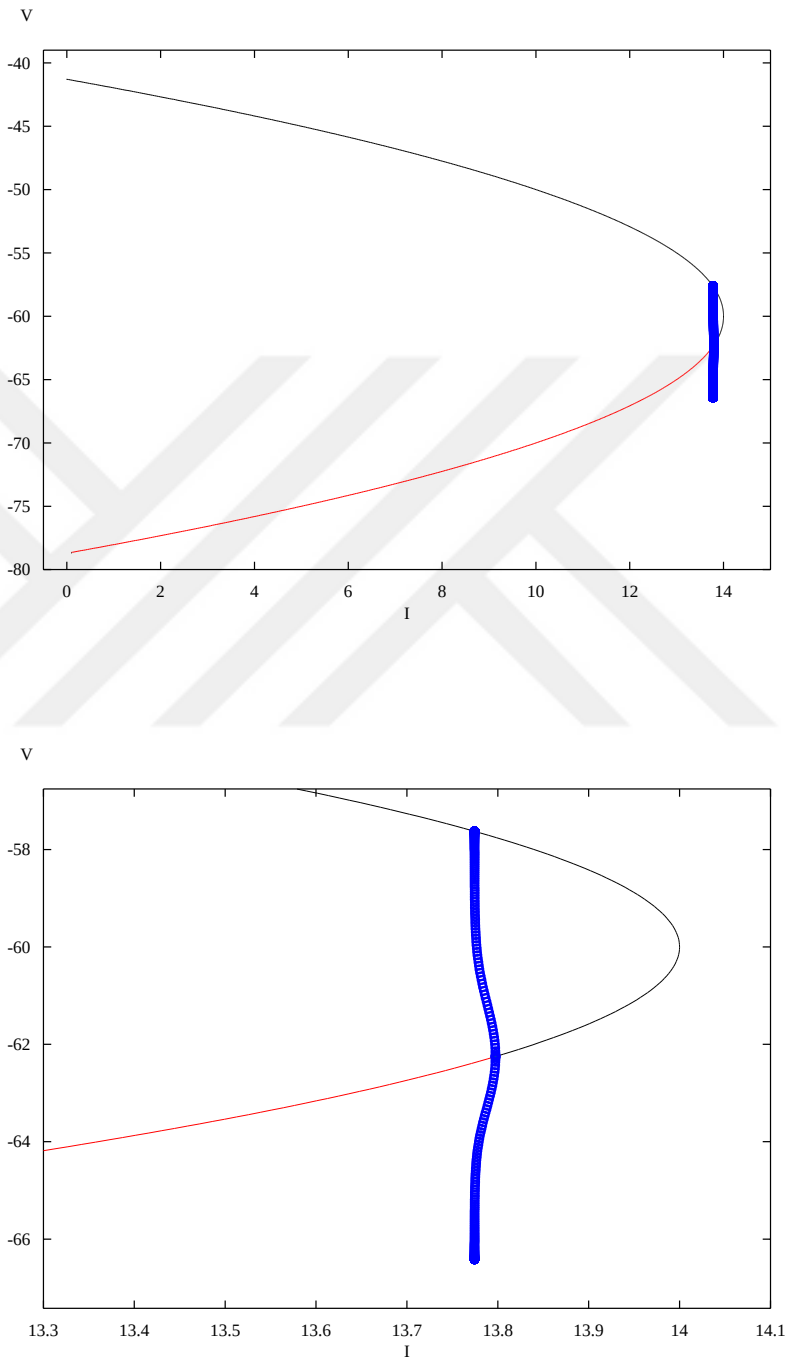
Ele alınan MSN hücresinin denklemi Denklem 3.3 ile ve parametre değerleri Çizelge A.1 ile verilmiştir. Bu parametreler ile elde edilen I_s akımına göre dallanma diyagramları Şekil A.1 ve Şekil A.2, dallanma anında oluşan faz portresi ve hücre zarı geriliminin zamanla değişimi Şekil A.3 ve hücre davranışı Şekil A.4 ile verilmiştir. Grafikler XPPAUT programı yardımı ile elde edilmiştir.

Çizelge A.1 : MSN hücresi modeli parametre değerleri.

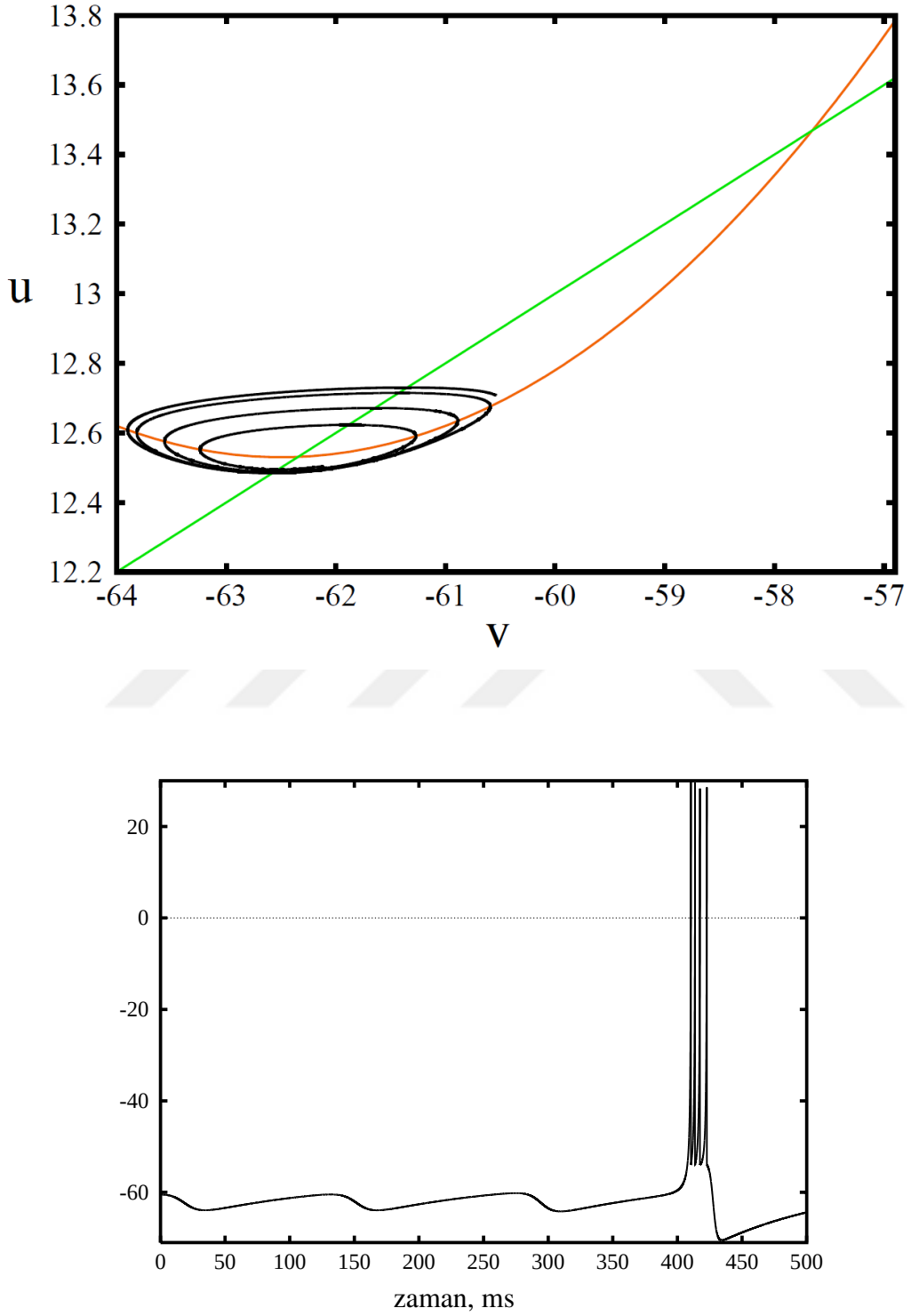
Hücre	a	b	c	d	k
MSN	0.02	0.2	-50	0.4	10



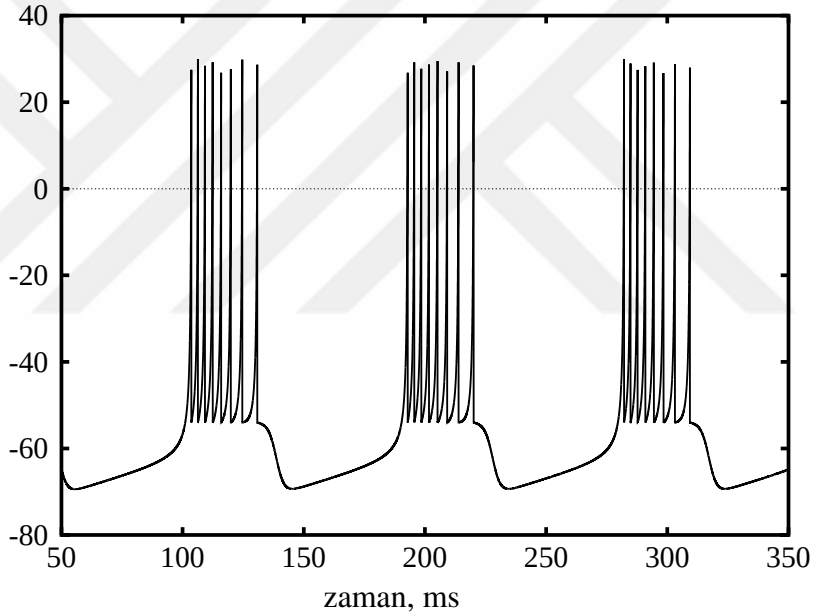
Şekil A.1 : Akumbens çekirdeğinin merkezinde (core) bulunan bir MSND1 hücresinin I_s akımına göre dallanma diyagramı. Modelde k= 25 alınmıştır ve dallanma anında I_s=28.79749pA değerindedir.



Şekil A.2 : Akumbens çekirdeğinin merkezinde bulunan bir MSND2 hücresinin I_s akımına göre dallanma diyagramı. Modelde k= 10 alınmıştır ve dallanma anında I_s=13.7975pA değerindedir.



Şekil A.3 : MSN hücresinin dallanma anındaki faz portresi ve vuru oluşumunun başlaması.



Şekil A.4 : MSN hücresinin hücre zarı geriliminin sabit bir I_s akımına göre zamanla değişimi (I_s=15pA).

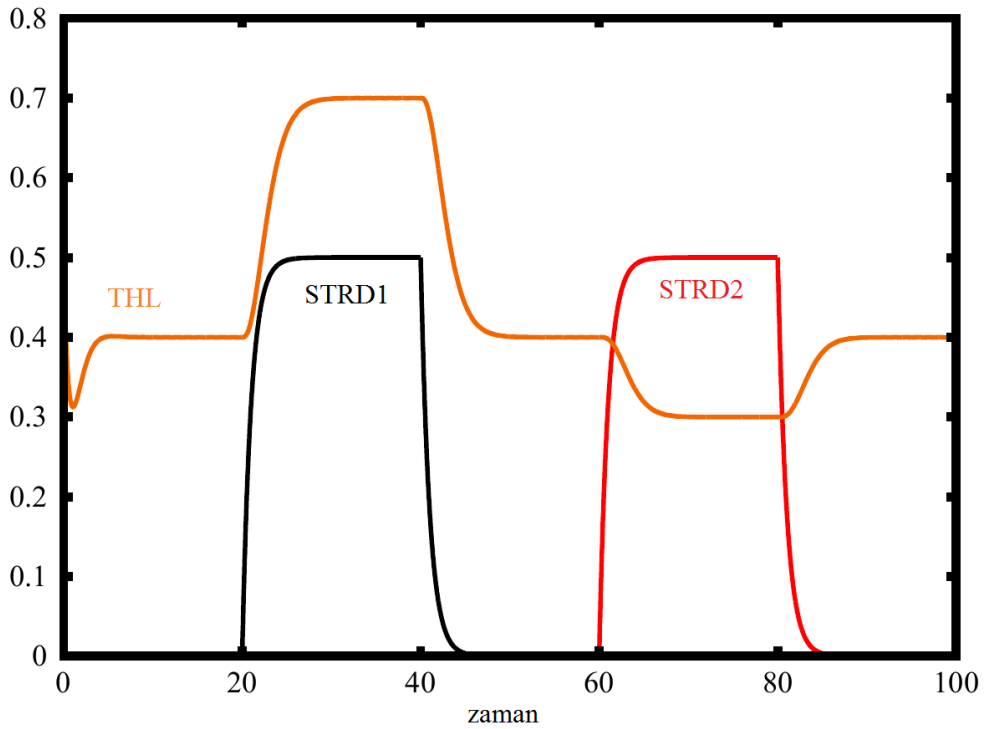
EK B : Yığın Modeli İle Bazal Çekirdek Devrelerinin Modeli

Bazal çekirdek yapılarında bulunan sinir hücresi tipleri ve davranışları oluşturulacak model için önemlidir. Striatumda bulunan ortaboy dikensi hücreler uyarılması zor ve sessiz hücrelerdir. Ancak bir uyaran geldiğinde ise patlama davranışı (bursting) yaparlar. Bu nedenle striatum modellenirken bir uyaran olmadığı sürece sessiz kalacak şekilde denklemi yazılmıştır. Pallidal çekirdekler, GABAergic ve sürekli aktivite gösteren sinir hücreleri içermektedir. STN hücreleri de bu yapının sürekli aktif olmasını sağlamaktadır. Pallidal çekirdekler ve STN için yazılan denklemde bir uyaran gelmese de aktif olacak şekilde modellenmişlerdir. Substantia nigra pars reticulata, iç pallidal çekirdek ile beraber olarak düşünülmüş ve ayrıca bir dinamik ile temsil edilmemiştir. Substantia nigra pars compacta ise striatum hücrelerine dopaminerjik yol ile bağlı olduğundan bu çekirdeğin dinamiği, dopamin seviyesinin değişimi ile incelenecektir. Bu yaklaşım ile oluşturulan model aşağıda denklem takımı ile verilmiştir. Bu modelin önceki versiyonları olarak sunulan ve vuru üreten sinir hücresi modellerinden oluşturulan modelde [157] ve yığın modeli ile verilen modelde [158] doğrudan üstü yolağın etkisi incelenmemiştir. *duw* parametresi doğrudan üstü yolağın etkisinin incelenebilmesi için eklenmiştir. *DA* parametresi ise dopamin değişiminin etkisinin incelenebilmesi amacıyla konulmuştur.

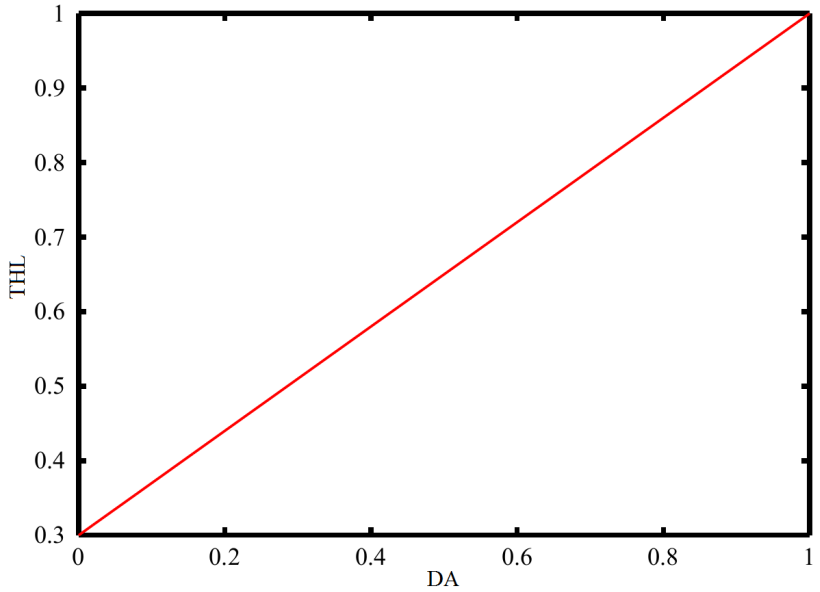
$$
\begin{aligned}
\dot{str}_{D1} &= -str_{D1} + w_{DA1} * crtx \\
\dot{str}_{D2} &= -str_{D2} + w_{DA2} * crtx \\
\dot{gp}_e &= -(gp_e - 0.5) - 0.5 * str_{D2} + 0.5 * stn \\
\dot{stn} &= -(stn - 1) - 0.5 * gp_e + duw * crtx \\
\dot{gp}_i &= -(gp_i - 1) - 0.5 * str_{D1} - 0.5 * gp_e \\
\dot{thl} &= -(thl - 1) - gp_i \\
w_{DA1} &= DA \\
w_{DA2} &= 1 - DA
\end{aligned}
$$

Modelde *crtx* aktivitesi, 20 ile 40 ve 60 ile 80 ms aralıklarında birim basamak işlevi olarak alınmıştır. Önerilen doğrusal sistemin başlangıç değerleri, otonom sistemin denge noktaları olacak şekilde alınmıştır.

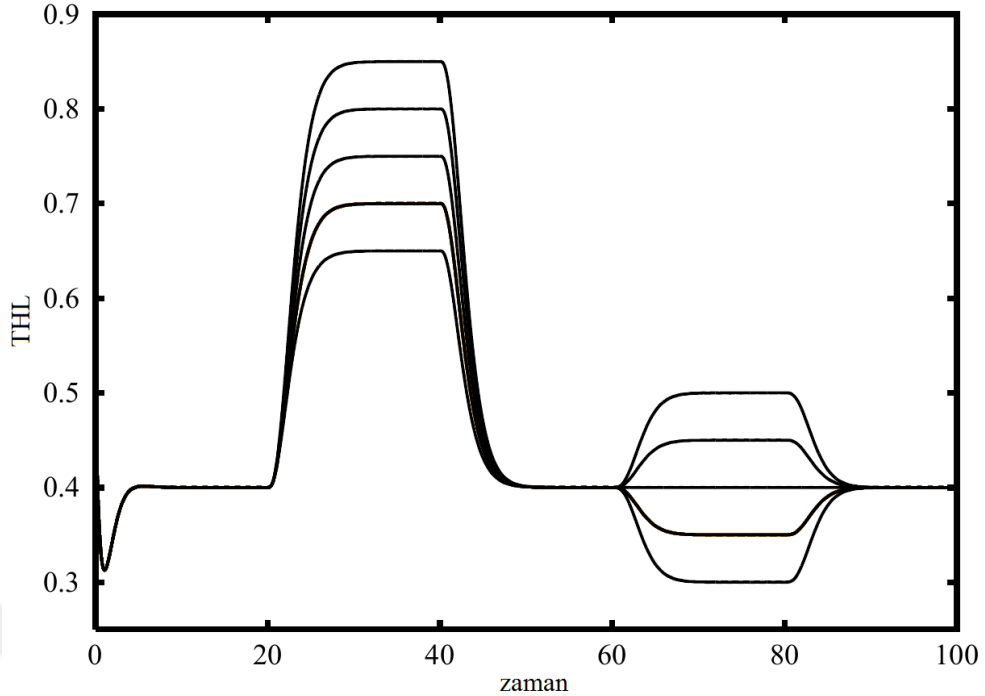
Doğrudan yolak ve dolaylı yolağın talamus aktivitesine etkisini ele alabilmek için doğrudan yolağın ve dolaylı yolağın davranışını etkileyen sırası ile D1 tipi almaçlara sahip STRD1 ve D2 tipi almaçlara sahip STRD2 yapılarını aktif edecek girişler uygulanmıştır. Bu etki ile talamusta oluşan aktivitenin değişimi Şekil B.1 ile verilmektedir. Doğrudan yolak aktif iken talamus aktivitesinde bir artma olduğu, dolaylı yolak aktif iken de talamus aktivitesinde bir azalma oldğu görülmektedir. *DA* seviyesinin artması ile STRD1 aktivitesi artmakta iken, STRD2 aktivitesi azalmaktadır. *DA* seviyesinin azalması durumunda ise bu durumun tersi sözkonusudur. Bu nedenle DA seviyesi arttıkça doğrudan yolak daha aktif olmakta ve talamus aktivitesininde artmasına neden olmaktadır. Şekil B.2 ile DA seviyesinin değişimi ile talamus aktivitesindeki doğru orantılı değişim verilmiştir. [158] çalışmasında verilen modele ek olarak konulan, doğrudan üstü yolağın incelenmesi amacıyla, doğrudan üstü



Şekil B.1 : Doğrudan yolak ve dolaylı yolakta oluşan aktivitelerin talamusa etkileri. Doğrudan yolağın etkisi, STRD1 aktif iken talamus aktivitesinde bir artış olduğu, dolaylı yolağın etkisi, STRD2 aktif iken talamus aktivitesinde bir azalma olduğu, izlenerek doğrudan yolak ve dolaylı yolağın zıt etkileri talamus aktivitesinde görülmektedir.



Şekil B.2 : *DA* değişimine göre talamus aktivitesinin değişimi. *DA* seviyesi arttıkça doğrudan yolağın etkisinin artması ile doğru orantılı olarak talamus aktivitesinde artış meydana gelmektedir.



Şekil B.3 : Doğrudan üstü yolağın etkisinin incelenmesi amacıyla farklı *duw* değerleri için THL aktivastonun değişimi. *duw* değeri artmakta ve doğrudan üstü yolağın ağırlığı artırıldıkça doğrudan yolağın etkisi artmış gibi THL aktivitesinde artış görülmektedir.

yolağın ağırlık parametresi *duw*, 0'dan 1'e kadar 0.25 aralıklarla artırılarak yapılan benzetimlerde talamus aktivitesindeki değişim Şekil B.3 ile verilmiştir. Doğrudan üstü yolak, doğrudan yolak gibi talamus aktivitesini artıran bir etkiye sahiptir [34].

EK C : Senkronizasyon Ölçütleri

3.1 Fiziksel Anlamda Senkronizasyon

Syn (hep beraber, birlikte) + chrono (zaman) kelimelerinden oluşan senkronizasyon günümüzde temel bilimler, mühendislik ve sosyal bilimler olmak üzere birçok bilim dalı ile ilgili bir olgudur. 17. yüzyılda Hollandalı araştırmacı olan Christiaan Huygens, duvarda aynı destekle asılı olan bir çift sarkaçlı saatin, sarkaçların zıt yönlerde hareket ettiklerini keşfetmiştir [159]. Senkronizasyon ile ilgili araştırmalar için yeni bir dönem elektrik ve radyo mühendisliği ile ilgilir. 1920 yılında W.H. Eccles ve J. H. Vincent senkronizasyon özelliği gösteren bir triod üretecinin icadı için patent ofisine başvurmuşlardır. Eccles ve Vincent iki üreteci birbirine bağlayarak ortak bir frekansta çalışmalarını sağlamıştır [159, 160].

3.2 Sinirbilimde Senkronizasyon

Senkronizasyon olgusu günümüzde birçok bilim dalında karşımıza çıkmaktadır. Bu bilim dallarından biri de sinirbilimdir. EEG işaretleri ve yerel alan poatnsiyelleri gibi ölçülebilen işaretler frekans bilgisi taşır ve bu frekans bilgisi beyin aktivitesi ile ilişkili olduğu açıklanabilmektedir. Literatürde frekans ve sinirbilim arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar [161] olduğu gibi hesaplamalı sinirbilim açısından ele alınan çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle BG ve striatumda oluşan frekansların bilişsel süreçler, nörolojik hastalıklar ile ilişkisine dair modeller bulunmaktadır [17, 42, 43, 162].

EEG işaretleri ve yerel alan potansiyelleri (local field potential, LFP) nöral yapılardaki senkronizasyon hakkında bilgi taşır. Senkronizasyonun beyinde bilgi akışında önemli bir olgu olduğu düşünülmektedir [161]. EEG işaretlerinin elde edilmesini gösteren hesaplamalı model içeren çalışmaların [163] yanısıra, BG ve striatumun hesaplamalı modelleri osilasyonlar ile ilgili olarak ta incelenebilmektedir ve deneysel çalışmalarda, alfa, beta, gama ve teta frekans bandlarında oluşan veriler elde edilmektedir [81, 128]. Sinirbilimde ölçülen verilerin farklı seviyelerde olmasına bağlı olarak farklı seviyelerde modeller ve farklı seviyelerde senkronizasyonlar görülmektedir [161].

3.3 Senkronizasyon Ölçütleri

Sinirbilimde ölçülen veriler arasında bir eşzamanlılıktan bahsedebilmenin bir yolu senkronizasyon ölçütleri koyarak bu ilişkileri gösterebilmektir. Bu amaçla fizik ve sinirbilim alanında birçok ölçüt sunulmuştur. Sinirbilim alanında kullanılan ölçütlerden bazıları aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır.

$$\mathbf{Y} = Y_i^t; t = 1, 2, ..., L; i = 1, 2, ..., N \tag{A.1}$$

$$Y_i^t \in \mathbf{R}^N \tag{A.2}$$

olmak üzere zaman serilerinden oluşturulmuş bir matrisle ifade edilen **Y** matrisi ele alınsın. Bu matris N sayıda hücrenin hücre zarı gerilimlerinin zamanla değişimi

olabileceği gibi, bir EEG verisinin kanallarından alınan ölçüm sonuçları da olabilir. **Y** matrisinin boyutları NxL'dir.

3.3.1 İki değişkenli senkronizasyon ölçütleri

Y ile verilen matrisin her bir satırı ayrı bir veri olarak ele alınır ve diğer satırlar ile arasındaki senkronizasyona bakılmak istenirse iki değişkenli senkronizasyon ölçütleri kullanılabilir. N satırlı bir matris için elde edilebilecek senkronizasyon ölçütlerinin sayısı, N elemanlı bir kümenin iki elemanlı alt kümelerinin sayısı kadar olacağından:

$$\frac{N(N-1)}{2} \tag{A.3}$$

kadardır [164].

İki değişkenli senkronizasyon ölçütleri şunlardır:

- Çapraz Korelasyon (Cross-Correlation)
- Çapraz Koherens (Cross-Coherence)
- Ortak Bilgi(Mutual Information)
- Faz Kilitleme Değeri (Phase Locking Value (PLV))

3.3.2 Çok değişkenli senkronizasyon ölçütleri

İkiden fazla zaman serisi arasındaki senkronizasyon için aşağıdaki ölçütler kullanılabilmektedir:

- Omega Karmaşıklığı (Omega Complexity)
- S-Kestirici (S-Estimator)
- Renyi entropisine dayalı S-Kestirici (S-Estimator Based on Renyi Entropy)
- Çok değişkenli faz senkronizasyonu (Multivariate Phase Synchronization)
- Global alan senkronizasyonu (Global Field Synchronization)

3.3.3 Vuru üreten hücrelerin hücre duvarı gerilimlerine bağlı olarak senkronizasyonu

Bir grup içinde bulunan N adet hücrenin hücre duvarı gerilimlerinin senkronizasyonu çok değişkenli senkrnizasyon ölçütleri ile incelenebilir. Varyasyonları oranlayan senkronizasyon ölçüsü bir çok değişkenli senkronizasyon ölçütüdür.

Bir grup sinir hücresinin zar potansiyelleri gözününe alınarak, sinir hücrelerinden oluşan bir grubun senkronizasyonunu ölçebilmek için verilen ölçütlerden biri Denklem **A.4** ile verilmiştir [136]. Verilen denklem incelendiğinde hesaplanması gereken pay ve paydanın sinir hücrelerinin zar potansiyellerinin zamanla değişimine ilişkin işaretin

varyasyonu olduğu görülmektedir.

$$\rho = \frac{\langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} v_j(t)^2 \rangle_t - \langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} v_j(t) \rangle_t^2}{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} (\langle v_j(t)^2 \rangle_t - \langle v_j(t) \rangle_t^2)} \tag{A.4}$$

Vuru üreten sinir hücreleri ağlarında, hücrelerin zar poatansiyellerinin zamana göre değişimlerinin incelenmesi ile 0 ve 1 arasında bir değer veren bu ölçüte göre, 0 değeri aralarında hiçbir senkronizasyon olmayan durumu 1 değeri ise aralarında tam senkronizasyon olan durumu göstermektedir.

3.3.4 Faz senkronizasyonu ölçütü

Birbirleri ile bağlı iki sistemin ortak bir frekansta salınım yapması ile ortaya çıkan senkronizasyon, faz senkronizasyonudur. Eğer iki sistem arasındaki bağlantı çok kuvvetli ise aralarında bir faz farkı oluşmaz ve bu durumda tam senkronizasyon oluşur [159]. Osilasyon yapan iki sistem eğer birbirleri ile bağlantılı ise bu sistemleri fazları arasında bir senkronizasyondan bahsedilebilir. Örneğin bilişsel bir süreçte, beyinde iki farklı bölgenin aktivitelerinde bir gecikme ile veya gecikme olmaksızın benzer artış ve azalışlarlar var ise bu iki bölge arasında da faz senkronizasyonu vardır denilebilir [165].

$$PLV = \left| \frac{1}{N} \sum_{1}^{N} exp(i[\phi_a(j\Delta t) - \phi_b(j\Delta t)]) \right| \tag{A.5}$$

Burada, N zaman serisinin uzunluğu, Δt örnekleme frekansı ve ϕ ise işaretin fazıdır.

3.4 Polikranizasyon

Polikranizasyon (Polichronization), aynı hücrelere bağlantısı olan hücrelerin sinaptik gecikmelerden dolayı farklı zamanlarda vuru üretmeleridir. Örneğin a ve b hücreleri c,d ve e hücrelerinden sinaptik bağlantı alsınlar. c, d ve e hücrelerinin a ve b hücrelerinin bulundukları konum farklarından dolayı farklı olan akson uzunlukları ile bağlı olacağından farklı sinaptik gecikmelere sahip olacaklardır. c, d ve e hücrelerinin vuru ürettiği anlara ve sinaptik gecikmelere bağlı olarak a ve b hücreleri farklı anlarda ancak c, d ve e hücrelerinin vuru anlarına bağlı olarak vuru üreteceklerdir. Bu durum senkronizasyon olarak değil polikranizasyon olarak tanımlanır [166].

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Rahmi Elibol

Doğum Tarihi ve Yeri:1981 - Erzincan

E-Posta: rahmielibol at itu edu tr

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans:** 2004, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği
- **Y. Lisans:** 2013, İstanbul Teknik Üniversitesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı, Elektronik Mühendisliği Programı.

MESLEKİ DENEYİMLER VE ÖDÜLLER:

- 2005 - 2009 Elektrik Elektronik Mühendisi
- 2009 - 2010 Erzincan Üniversitesi Öğretim Görevlisi
- 2010 - 2011 Erzincan Üniversitesi Araştırma Görevlisi
- 2011 - 2018 İstanbul Teknik Üniversitesi Araştırma Görevlisi
- 2018 - ... Erzincan Üniversitesi Araştırma Görevlisi

Ödüller:

- En iyi Poster sunumu ödülü - **R. Elibol** ve N. S. Şengör, "Analysis of frequency current relation with respect to parameter values in spiking neural networks", 17. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Trabzon, Turkiye, Nisan 04-07, (2019).
- En iyi bildiri ödülü - **R. Elibol** ve N. S. Şengör, "A Computational Model Investigating the Role of Dopamine on Synchronization of Striatal Medium Spiny Neurons", Medicine Technology Congress, Kapadokya, Turkiye (2014).

TEZ İLE İLGİLİ YAYINLAR

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, "A Computational Model Investigating the Role of Dopamine on Synchronization of Striatal Medium Spiny Neurons", Medicine Technology Congress, Kapadokya, Turkiye (2014).
- E. Erçelik, **R. Elibol**, ve N. S. Şengör, "A model on building and modifying the stimulus action association in the brain," in *2015 23nd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, Mayıs 2015, pp. 2533–2536.

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “A computational model to investigate the effect of dopamine on neural synchronization in striatum,” in *2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, Temmuz 2015, pp. 1–5.

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “A computational model of basal ganglia circuits investigating the role of dopamine on direct and indirect pathways,” in *Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO), 2015*, Ekim 2015.

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “Modeling Basal Ganglia Circuits with Mass Model Equations,” in *Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO), 2016*, Ekim 2016.

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “A Computational Model of Neural Synchronization in Striatum” in *Computational Neurology and Psychiatry*, Springer International Publishing AG 2017, P. Érdi et al. (eds.), Computational Neurology and Psychiatry, Springer Series in Bio-Neuroinformatics 6, DOI: 10.1007/978-3-319-49959-8_13.

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “Building Neurocomputational Models at Different Levels for Basal Ganglia Circuit”, Istanbul University - Journal of Electrical & Electronics Engineering (IU-JEEE), vol 17 (1), sayfa: 3121-3128, 2017, https://electricajournal.org/Content/files/sayilar/35/3121-3128.pdf

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör., “Functional connectivity between prefrontal cortex and striatum showed by computational model", 26th Annual Computational Neuroscience Meeting, Antwerp, Belgium, Temmuz 15-20, (2017).

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “Obtaining the frequency-input characteristics of the medium spiny neurons with a computational model”, 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Sakarya, Turkiye, Mayıs 7-10, (2017).

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “Analysis of frequency current relation with respect to parameter values in spiking neural networks”, 17. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Trabzon, Turkiye, Nisan 04-07, (2019).

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “A Computational Model of Basal Ganglia Network Including Ventral Striatum ", FENS Regional Meeting, Belgrad, Serbia, Temmuz 10-13, (2019).

- **R. Elibol** ve N. S. Şengör, “Calculating Local Field Potential from Spiking Neural Network Model", 28th Annual Computational Neuroscience Meeting, Barcelona, İSpanya, Temmuz 13-17, (2019).

- **R. Elibol** ve Şengor N.S., “Modeling Nucleus Accumbens: A Computational Model from Single Cell to Circuit Level”, Journal of Computational Neuroscience, 2020. doi: 10.1007/s10827-020-00769-y