



Bazal Çekirdek Devrelerinde Dopaminin Doğrudan ve Dolaylı Yollara Etkisine İlişkin Bir Hesaplamalı Model

A Computational Model of Basal Ganglia Circuits Investigating the Role of Dopamine on Direct and Indirect Pathways

Rahmi Elibol, Neslihan Serap Şengör
Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü
İstanbul Teknik Üniversitesi
İstanbul, Türkiye
{rahmielibol, sengorn}@itu.edu.tr

Özetçe —Bazal çekirdek devrelerinin motor hareketlerin oluşması ve denetlenmesinin ötesinde, bilişsel süreçlerde de etkin olduğu sinirbilim alanındaki çalışmalar ile belirlenmiştir. Son yıllarda, karar verme gibi üst seviye bilişsel süreçler, bağımlılık gibi davranış bozukluklarının incelenmesine ilişkin yapılan çalışmalarla bazal çekirdek devrelerinin bu süreçlerdeki rolünün önemi iyice açığa çıkmıştır. Bazal çekirdek devrelerinin incelemesinde özellikle belirtilen üç yoldan, doğrudan ve dolaylı yolların faaliyeti siniriletici dopamin tarafından uyarlanmaktadır. Bu çalışmada, bazal çekirdeklerin çıkış birimi olan globus pallidus eksterna ve kortekse bilgi ileten talamustaki faaliyetin dopaminin etkisi ile davranışı değişen doğrudan ve dolaylı yolları nasıl takip ettiğine dair bir matematiksel model oluşturulacaktır. Matematiksel model oluşturulurken bazal çekirdek devrelerinde yer alan yapılara ilişkin davranış, nokta sinir hücresi modeli (point neuron model) kullanılarak oluşturulan hücre topluluklarının davranışları, ele alınarak incelenmiştir. İlk olarak dinamik sistem ile ifade edilen tek hücre modelinde her bir alt yapıya ilişkin sinir hücresi davranışını veren değişiklikler belirlenmiştir. Tek bir hücre modeline ilişkin elde edilen sonuçlardan sonra, her bir yapıya ilişkin hücre topluluğunun nasıl oluşturulduğu açıklanmış ve önerilen model ile BRIAN benzetim ortamında elde edilen benzetim sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler—Bazal çekirdek devreleri, dopamin, doğrudan yolak, dolaylı yolak, hesaplamalı sinirbilim modeli

Abstract—Due to the investigations carried out in neuroscience, it has been clear that basal ganglia circuits are not active only in motor actions but also take part in cognitive processes. With recent studies on processes as decision making and behavioral deficits as addiction, the role of basal ganglia in these processes has been revealed without suspicion. The activity in direct and indirect pathways, two of the three most mentioned pathways of basal ganglia, is known to be modified by neurotransmitter dopamine. In this work, a mathematical model will be derived which will reveal how the activity in the output component of basal ganglia circuit, globus pallidus externa and in the thalamus, which conveys information

to the cortex, follows the activity of direct and indirect pathways modified by dopamine. While deriving the mathematical model, the activity in the structures forming the basal ganglia circuit is investigated through the neuron population activity obtained by point neurons. Firstly, the changes made in the single neuron model denoted by a dynamical system to obtain the neuronal activity of each structure is given. After these single neuron models, how each neuron population corresponding to basal ganglia structures is formed is explained and the simulation results obtained in BRIAN environment are discussed.

Keywords—Basal ganglia circuits, dopamine, direct pathway, indirect pathway, computational neuroscience model

I. GİRİŞ

Sinirbilim alanındaki gelişmeler ile bilişsel süreçlerin oluşumunda yer alan nöral yapılar ve bu yapıları etkileyen sinirileticilerin etkilerine dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Hesaplamalı sinirbilim alanındaki çalışmalarda ise, bu çalışmalarda toplanan veriler ve de ileri sürülen hipotezlerden yola çıkarak, bilişsel süreçlerin oluşumuna dair matematiksel modeller oluşturulmaktadır. Bu modeller aracılığı ile bu süreçlerin anlaşılmasına katkıda bulunulmakta, ayrıca bu süreçlerin oluşumunda ortaya çıkan sorunlar sonucunda oluşan nörolojik hastalıklar ve davranış bozukluklarına ilişkin gelişmiş tanı koyma ve tedavi geliştirme araçlarının oluşturulmasında da etkili olunmaktadır [1], [2]. Hesaplamalı sinirbilim tüm bunların ötesinde nöromorfolojik yapıların tasarlanabilmesini ve bu yapılardan yararlanarak geliştirilen donanımlar ile akıllı sistemlerin önerilmesinde de etkin olmaktadır [3].

Hesaplamalı sinirbilimde, en çok çalışılan konulardan biri görsel alanın incelenmesi ise, bir diğeri de bazal çekirdek devreleridir. Özellikle isteğe dayalı motor hareket oluşumundaki etkisi ve bu sürecin bozulduğu Parkinson, Huntington hastalıklarının ortaya çıkmasındaki rolü ve

Sinyal İşleme 3

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

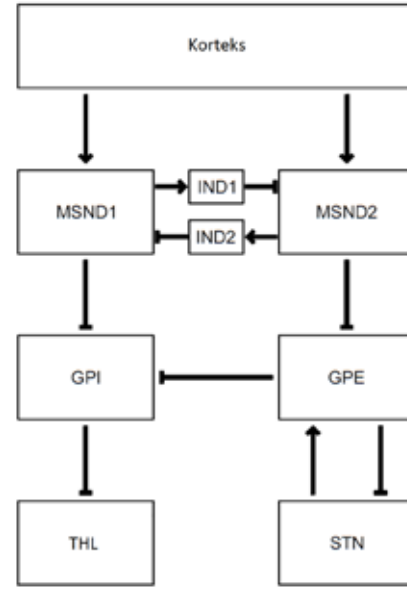
Parkinson hastalığı için geliştirilen beyin pili uygulamaları nedeniyle basal çekirdek devrelerinin modellenmesi konusunda çokça çalışma mevcuttur [4]. Son yıllarda basal çekirdeklerin karar verme [5], [6] gibi üst düzey bilişsel süreçler, madde bağımlılığı [7], [8] gibi davranış bozukluklarında ki rolüne ilişkin de çalışmalar yapılmaktadır.

Bazal çekirdek devrelerinin farklı süreçlerde etkin olduğuna ilişkin çalışmalarda [9], [10], doğrudan [11], dolaylı ve aşırı-doğrudan yollar ve bu yollara dopaminin (DA) etkisi incelenmiştir. DA seviyesinin özellikle doğrudan ve dolaylı yollardaki etkisi ile karar verme süreci, bağımlılık gibi, bilişsel süreçlerde ve davranış bozukluklarında etkin olduğu belirtilmiştir [12], [13].

Bu çalışmada vuru üreten hücreler ile basal çekirdek devrelerine ilişkin yapıların davranışları hücre seviyesinde modellenmiştir. Sunulan model ile basal çekirdeklerin ilişkileri ve korteksten aldıkları girişlerin basal çekirdek devreleri ile korteks arasındaki iletişimi sağlayan talamusa (THL) etkileri araştırılmıştır. Modellemede özellikle doğrudan ve dolaylı yollarda DA'nin farklı sinirletici alanlarının cevapları gözönüne alınarak modellenmiştir. DA sinirleticisinin, basal çekirdeklerin korteks girişlerini alan striatumdaki ortaboy dikensi sinir hücrelerine (medium spiny neuron, MSN) ve D1 ve D2 alanlarının zıt etkisi ve sinaps yapılarına ilişkin basit bir modeli sunulmuştur. D1 alanlarına sahip MSN hücrelerinin (MSND1) doğrudan yolak ile, D2 alanlarına sahip MSN hücrelerinin (MSND2) ise dolaylı yolak ile THL aktivitesine etkileri farklı DA değerleri için elde edilmiştir.

II. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNE İLİŞKİN BİR MODEL

Bazal çekirdekler, kendilerine atfedilen beş ayrı bilişsel süreç için farklı korteks bölgelerinden giriş almaktadır [9], [10]. Bu nedenle özel bir korteks bölgesi yerine düzenli vuru üreten (RS) genel bir korteks grubu oluşturulmuştur. Bazal çekirdekler, korteksten aldıkları girişleri THL üzerinden ilgili kortikal bölgelere iletirler. Korteksten uyarıcı girişler, Caudate, Putamen ve Nucleus Accumbens yapılarından oluşan, temel hücreleri MSN olan Striatum üzerinden alınmaktadır. MSN hücreleri, beş ayrı sınıfa ayrılmış olsalar da, bu yaklaşım DA sinirleticisine verdikleri cevaba göre genelleştirilerek iki ayrı sınıfa ayrılır. MSND1 hücrelerinin, sinapslarda salınan DA seviyesinin artmasına bağlı olarak aktiviteleri artarken, MSND2 hücrelerinin aktivitesi azalmaktadır. DA seviyesinin azalması da bu durumun tersi bir durum sözkonusudur ve MSND1 hücrelerinin aktivitesi azalırken, MSND2 hücrelerinin aktivitesi artmaktadır. Striatumda MSN hücrelerinin yanısıra bağlantılarını MSN hücreleri arasında yapan arahücreler de (IN) bulunmaktadır. IN hücreler, MSN grubundan uyarıcı giriş olarak, diğer MSN grubunu bastırarak biçimde modellenmiştir. Modelin genel yapısı Şekil 1 ile verilmiştir. Bağlantı ağırlıkları, bağlantı olasılıkları ile düzenli vuru (RS) ve hızlı vuru (RS) üreten Izhikevich hücre parametreleri Tablo I ile verilmiştir. MSND1 grubundan THL'a globus pallidus internal (GPI) üzerinden giden yol doğrudan yolak olarak adlandırılmaktadır. Striatumda DA seviyesinin artması ile MSND1 hücrelerinin etkinliği artmaktadır ve GPI hücrelerini daha fazla bastırmaktadır. GPI hücrelerinin etkinliği azalarak THL hücrelerini yeterince bastıramamakta ve THL hücrelerinin aktivitesi artmaktadır. Dolayısıyla Striatumda MSN hücrelerinin korteksten aldığı



Şekil 1: Bazal çekirdek devrelerine ilişkin model. Burada, - nöral yapılar arasındaki bastırıcı bağlantıları, -> ise uyarıcı bağlantıları göstermektedir.

girişleri modüle eden DA sinirleticisinin artması THL aktivitesini artırmaktadır. MSND2 grubundan globus pallidus externa (GPE) ve GPI üzerinden THL'a giden yol dolaylı yolak olarak tanımlanmıştır. Dolaylı yolak, DA seviyesinin azalması ile hücre aktivitesi artan MSND2 grubu GPE hücrelerini bastırır. GPI hücrelerini bastırmaya çalışan MSND1 ve GPE hücrelerinin aktivitelerinin azalması dolayısıyla GPI hücreleri bastırılmazlar ve GPI hücreleri de THL hücrelerini bastırırlar. Böylece DA seviyesinin azalması THL hücrelerinin aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bazal çekirdek devrelerinde doğrudan ve dolaylı yolak ile beraber aşırı-doğrudan yolak verilmiştir. Bazal çekirdek devrelerindeki aşırı-doğrudan yolak subthalamic nucleusun (STN) korteksten giriş almasına verilen addır. Modelde, korteks, pallidal çekirdekler, STN ve THL grupları Poisson dağılımlı vuru üreten gruplarla uyarılmışlardır. Korteks ve STN arasındaki aşırı-doğrudan yolak modele eklenmemiştir. Bunun yerine basal çekirdeklerin ve korteksin arkaplan aktivitelerini elde edebilmek için Poisson grupları kullanılmıştır. Poisson gruplarının frekansı Tablo II ile verilmiştir.

A. Bazal Çekirdek Devrelerindeki Yapılara İlişkin Sinir Hücre Davranışları

Bazal çekirdek devrelerinin modellenmesi için vuru üreten hücreler ile gruplar oluşturulmuştur. Hesaplamalı sinirbilimde vuru üreten hücre modellerinden hesaplama yükü az olan, ikinci dereceden doğrusal olmayan denklemle ifade edilen Izhikevich modeli, farklı sinir hücreleri davranışlarını gösterebilen bir modeldir [14]. Korteks hücreleri için RS davranışı gösteren 200 hücre alınmıştır. MSND1 ve MSND2 hücreleri için 100 hücreden oluşan RS davranışı gösteren hücreler alınmıştır. Korteks grubu, MSN gruplarına Tablo I

Sinyal İşleme 3

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

ile verilen ağırlık ve olasılıkla bağlıdır. DA sinirleticisi korteks ve MSN hücreleri arasındaki bağlantıları modüle ettiği için MSN hücrelerinin denkleminde diğer hücrelerden farklı olarak DA parametresi kullanılmıştır. GPE, STN, GPI ve THL grupları FS davranışı gösteren 100 hücreden oluşmuştur. Izhikevich modeli Denklem 1 ve yineleme şartı Denklem 2 ile verilmiştir.

$$\begin{aligned} v' &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + g_e - g_i \quad (1) \\ u' &= a(bv - u) \end{aligned}$$

$$v > 30 \text{ mV, ise } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (2)$$

Sinir hücrelerinin birbirlerine uyarıcı ve bastırıcı sinapslarla bağlantısının modellenebilmesi için g_e ve g_i dinamikleri Izhikevich modeline eklenmiştir. Bağlantı dinamiği Denklem 3 ile verilmiştir.

$$\dot{g}_x = -\frac{g_x}{\tau_{syn}}, \quad x \in \{e, i\}, \quad (3)$$

Burada, e indisi uyarıcı, i ise bastırıcı sinaptik değişkenleri göstermektedir. Hücreler arası bağlantı, j hücresinden k hücresine bağlantı olması durumunda 4 denklemi ile verilmektedir [11].

$$v^{(j)} > V_{eşik} \text{ ise } g_x^{(k)} \rightarrow g_x^{(k)} + w_{j-k,x} \quad (4)$$

MSND1 ve MSND2 grupları için DA sinirleticisinin etkisini modelleyebilmek için Denklem 5 içinde α parametresi tanımlanmıştır. α sinaptik boşluğa salınan DA miktarını temsil eden bir parametredir ve artıp veya azalması bağlantı ağırlığını değiştirmemekle birlikte, bağlantının etkin olduğu süreyi artırıp veya azaltmaktadır.

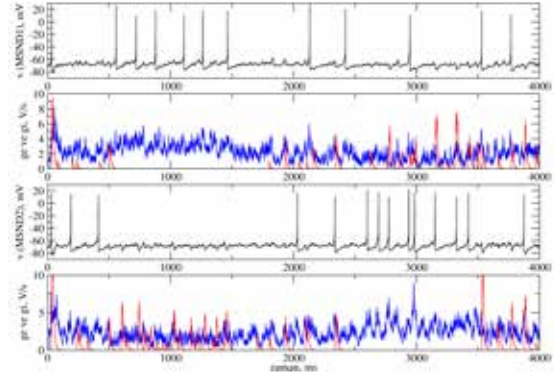
$$\dot{g}_x = -\frac{g_x}{\alpha \cdot \tau_{syn}}, \quad x \in \{e\}, \quad (5)$$

Burada, MSND1 grubu için $\alpha = DA$, ve MSND2 grubu için ise $\alpha = 1/DA$ olarak alınmaktadır [15]. MSND1 ve MSND2 gruplarından alınan bir hücrenin ve sinaps modelinin dinamikleri Şekil 2 ile verilmiştir.

RS ve FS davranışı gösteren hücrelerin Izhikevich modeli parametreleri Tablo I ile verilmiştir.

B. Sinir Hücresi Topluluklarının Modellenmesi

Korteks grubu RS davranışı gösteren 200 hücreden oluşturulmuştur. Frekansı Tablo II ile verilen Poisson grubu tarafından birebir bağlantı ile uyarılmaktadır. Korteks grubu her iki MSN grubuna eşit olasılıkla ve uyarıcı olarak bağlıdır. DA sinirleticisi korteks ve MSN grupları arasındaki bağlantıda tanımlıdır. MSN grupları RS davranışı gösteren 100 er hücreden oluşturulmuştur. MSND1 ve MSND2 gruplarında DA etkisi farklıdır. MSND1 ve MSND2 grupları IN hücreler tarafından birbirlerini bastırmaktadırlar. IN hücreler FS davranışı gösterirler ve sayıları MSN hücrelerinin 1/10 kadardır. MSND2 grubu GPE grubunu bastırarak bağlantılara sahiptir. Buna karşın GPE'nin bastırıldığı STN ise GPE grubunu uyarıcı bağlantılara sahiptir. MSND1 ve GPE grupları, GPI grubunu bastırarak bağlantılara sahiptir. GPI ise THL grubunu bastırmaktadır. Pallidal çekirdekler (GPE ve GPI), STN ve THL grupları FS davranışı



Şekil 2: MSND1 ve MSND2 gruplarından seçilen bir hücrenin hücre zarı potansiyeli (v) ve sinaptik dinamikleri. Hücrenin uyarılmasını sağlayan dinamik g_e mavi, baskılanmasını sağlayan dinamik g_i ise kırmızı olarak gösterilmiştir.

gösteren 100 hücreden oluşmuşlardır ve arka plan aktiviteleri (grup içi aktiviteleri) için farklı Poisson grupları tarafından uyarılmaktadırlar. Bağlantı ağırlıkları ve olasılıkları, Poisson gruplarının frekansları ve model parametreleri Tablo I ve II ile verilmiştir.

Tablo I: Izhikevich sinir hücresi modeli parametreleri ve bağlantı ağırlıkları. Bastırıcı bağlantılar \dashv ile ve uyarıcı bağlantılar \rightarrow ile temsil edilmektedir.

Hücre Parametreleri	RS	FS
a	0.02 / ms	0.1 / ms
b	0.25 / ms	0.2 / ms
c	-65 * mV	-65 * mV
d	8 * mV/ms	2 * mV/ms
Bağlantı	Ağırlıklar, $w_{j-k,x}$	Olasılıklar
CRTX \rightarrow MSND1	0.75 * V/s	0.5
IND2 \dashv MSND1	1 * V/s	0.5
CRTX \rightarrow MSND2	0.75 * V/s	0.5
IND1 \dashv MSND2	1 * V/s	0.5
MSND1 \rightarrow IND1	1 * V/s	0.25
MSND2 \rightarrow IND2	1 * V/s	0.25
MSND2 \dashv GPE	1 * V/s	0.25
STN \rightarrow GPE	1 * V/s	0.25
GPE \dashv STN	1 * V/s	0.25
MSND1 \dashv GPI	0.75 * V/s	0.25
GPE \dashv GPI	0.75 * V/s	0.25
GPI \dashv THL	1 * V/s	0.25

Tablo II: Sinaptik zaman sabiti ve Poisson gruplarının frekansları.

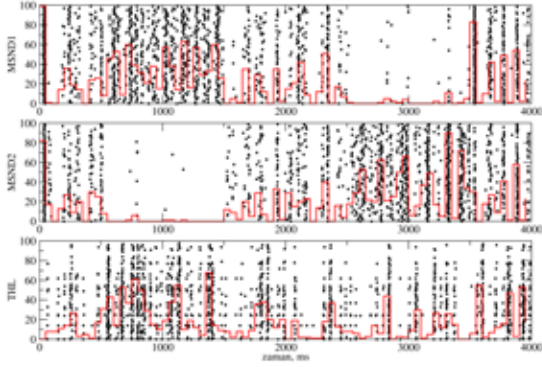
τ_{syn}	CRTX	GPE	STN	GPI	THL
10 ms	100 Hz	150 Hz	200 Hz	250 Hz	150 Hz

III. BENZETİM SONUÇLARI

Oluşturulan bazal çekirdek devrelerine ilişkin modelin benzetimi için Python programlama dilinde yazılan BRIAN kütüphanesi kullanılmıştır [16]. Benzetimlerde DA seviyesi 3 farklı durum için şu değerleri almıştır. DA seviyesinin normal olduğu durumlarda DA seviyesi 1 alınmaktadır. DA seviyesinin az olduğu ve fazla olduğu durumlarda ise DA seviyesi sırasıyla 2/3 ve 3/2 değerlerini almaktadır. Benzetimin

Sinyal İşleme 3

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma



Şekil 3: MSND1, MSND2 ve THL gruplarının vuru/zaman grafikleri ve vuru histogramları. DA seviyesi, benzetim süresince farklı durumları temsilen sırasıyla 1, 3/2, 1, 2/3 ve 1 değerlerini almaktadır.

İlk 500 ms süresinde DA seviyesi normal değerindedir. 500 ms ve 1500 ms süresinde DA seviyesi fazladır. 1500 ms ve 2500 ms süresinde DA seviyesi normal düzeye indirilmiştir. 2500 ms ve 3500 ms zaman aralığında DA seviyesi az olarak alınmıştır. Benzetimin son 500 ms süresinde DA seviyesi normaldir. DA seviyesinin değişimine bağlı olarak elde edilen MSND1, MSND2 ve THL gruplarının vuru/zaman grafiği ve vuru histogramı Şekil 3 ile verilmiştir. DA seviyesinin normal olduğu durumlarda MSN gruplarının aktiviteleri birbirlerine yakındır. DA seviyesinin arttığı durumlarda MSND1 grubunun aktivitesi, buna bağlı olarak doğrudan yolağın etkisi ile THL grubunun aktivitesi artmaktadır. Aynı zamanda IN gruplarının ve DA etkisi dolayısıyla MSND2 grubunun aktivitesi ise azalmaktadır. DA seviyesinin azaldığı durumlarda ise MSND2 grubunun aktivitesi artarken, dolaylı yolağın etkisi ile THL grubunun aktivitesi ve IN hücreler ve DA etkisi nedeniyle MSND1 grubunun aktivitesi azalmaktadır.

IV. SONUÇLAR VE YORUMLAR

Bu çalışmada bazal çekirdek devreleri ve devrelere DA sinirileticisinin etkileri modellenmiştir. Bazal çekirdek devrelerindeki yolların DA değişimine bağlı olarak THL üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Elde edilen model isteğe bağlı motor hareketlerin oluşması, DA eksikliğine ve bazal çekirdeklere bağlı hastalıkların modellenmesi, karar verme, öğrenme gibi bilişsel süreçlerin ve madde bağımlılığı gibi bozuklukların açıklanmasında kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Sejnowski T.J., Koch C., Churchland P.S.: "Computational Neuroscience", *Science*, vol. 241, pp. 1299-1306, 1988.
- [2] Coombes S., Terry J.R.: "The Dynamics of Neurological Disease: Integrating Computational, Experimental and Clinical Neuroscience", *European Journal of Neuroscience*, vol. 36, pp. 2118-2120, 2012.
- [3] Indiveri G., Chicca E., Douglas R.: "A VLSI Array of Low Power Spiking Neurons and Bi-stable Synapses with Spike Time Dependent Plasticity", *IEEE Trans. Neural Networks*, vol. 17(1), pp. 211-221, 2006.
- [4] Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., Wilson, C.J.: "Activity Patterns in a Model for the Subthalamic Nucleus of the Basal Ganglia", *The Journal of Neuroscience*, vol. 22(7), pp. 2963-2976, 2002.

- [5] Balleine B.W., Delgado R.M., Hikosaka O.: "The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making", *The Journal of Neuroscience*, vol.27(31), pp. 8161-8165, 2007.
- [6] C. Yucelgen, B. Denizdurduran, S. Metin, R. Elibol, N.S. Sengor, "A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection", ICANN 2012, 22th International Conference on Artificial Neural Networks, Lozan, İsviçre, 2012.
- [7] Huys Q.J.M., Beck A., Dayan P., Heinz, A.: "Neurobiological understanding and computational models of addictive behavior", *Phenomenological Neuropsychiatry: Bridging the Clinic and Clinical Neuroscience*, Springer Science, 2011.
- [8] Belin D., Jonkman S., Dickinson A., Robbins T.W., Everitt B.J.: "Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction", *Behavioural Brain Science*, vol.199(1), pp. 89-102, 2009.
- [9] Alexander, G.E., Crutcher, M.D.: "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing", *Trends Neuroscience*, vol. 13(7), pp. 266-271, 1990.
- [10] Haber, S.N., Fudge, J.L., McFarland, N.R.: "Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum", *The Journal of Neuroscience*, vol.20(6), pp. 2369-2382, 2000.
- [11] Karabacak, Ozkan; Elibol, Rahmi; Sengor, Neslihan Serap, "The role of synchronization of neural structures on neuron dynamics", Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2014 22nd, pp.1154,1157, 2014.
- [12] Frank, M.J.: "Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making", *Neural Networks*, vol.19(8), pp.1120-1136, 2006
- [13] DeLong, M. ve Wichmann, T.: "Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia", *Arch Neurol.*, vol.64(1), pp.20-24, 2007.
- [14] E. Izhikevich, "Simple model of spiking neurons," *Neural Networks, IEEE Transactions on*, vol. 14, no. 6, pp. 1569-1572, Nov 2003.
- [15] R. Elibol, and N. Sengor, "A Computational Model to Investigate the Effect of Dopamine on Neural Synchronization in Striatum," in *The International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 2015.
- [16] F. Goodman and R. Brette, "Brian: a simulator for spiking neural networks in python," *Frontiers of Neuroinformatics*, 2008.