



# Bazal Çekirdek Devrelerinin Yığın Modeli Denklemleri ile Modellenmesi Modeling Basal Ganglia Circuits with Mass Model Equations

Rahmi Elibol, Neslihan Serap Şengör

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, Türkiye  
{rahmielibol,sengorn}@itu.edu.tr

**Özetçe** — Hesaplamalı sinirbilimde bilişsel süreçler, motor hareketler ve bunların oluşumunda aksaklıkların meydana gelmesi ile ortaya çıkan davranış bozuklukları ve nörolojik rahatsızlıkları anlamak için farklı seviyelerde modeller geliştirilmektedir. Nöral yapıların dağıtık düzenekte ve doğrusal olmayan mekanizmalar ile işleyişine ilişkin geliştirilen modeller süreçlerin oluşturulmasında yardımcı olmakla beraber, karmaşık yapılarından dolayı anlaşılmasında yardımcı olamamaktadır. Ancak, çok basit modeller ile bu süreçleri tamamen anlamak da mümkün değildir. Bu farklı seviyedeki hesaplamalı modeller arasında bir ilişki kurmak, süreçlerin anlaşılabilirliğine dair bir mekanizma oluşturmak için bu çalışmada lineer model yaklaşımı ele alınmıştır. Motor hareketlerin oluşumunda, karar verme ve eylem seçiminde etkin olan Bazal çekirdek devrelerinin daha detaylı karmaşık modelleri aracılığı ile modellenmesinde yol gösterici olması ve çalışma prensibinin anlaşılabilmesi için doğrusal bir sistem modeli ile incelemesi ele alınmıştır. Sunulan model oldukça basit olmasına rağmen Bazal çekirdek devrelerinin işlevini açıklayabilmekte ve Bazal çekirdek devrelerinin korteksten aldığı girişleri modüle eden Dopamin sinir ileticisinin etkisini gösterebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler**—Bazal çekirdek devreleri, yığın modeli, doğrudan ve dolaylı yolak, doğrudan üstü yolak, Dopamin.

**Abstract**—In order to understand the cognitive processes, motor actions and the behavioral deficits and neurological disorders rising due to malfunctioning of the related neuronal structures, models at different levels are proposed in computational neuroscience. Models developed considering the nonlinear and distributed working principles of neural structures help to reconstruct the processes but are far away from giving an explicit understanding of the phenomena due to their complexity. However, it is not possible to understand these processes thoroughly with very simple models. To build a relation between these different levels of models and to build a mechanism for understanding these processes, in this work linear model approach is considered. Basal ganglia circuits which are effective in motor action initiation, decision making and action selection is considered and in order to guide through more complex computational models and to understand the working principle, a linear system approach is considered. Though the model proposed is very simple, it gives enough insight to understand the role of basal ganglia circuits and the model is able to show the role of dopamine on modulating the inputs from cortex.

**Keywords**—Basal Ganglia circuits, mass model, direct and indirect pathway, hyper-direct pathway, Dopamine.

978-1-5090-2386-8/16/\$31.00 ©2016 IEEE

## I. GİRİŞ

Sinirbilim literatüründe sinir hücrelerinin ve nöral yapıların farklı seviyelerde modelleri ile karşılaşmak mümkündür. Bunun en temel nedenlerinden biri, farklı seviyelerde ölçümler yapılmasıdır. Kimi zaman sinir hücrelerinin aksiyon potansiyellerinin ölçülmesi ile iyon kanalları seviyesinde, hücre davranışları modellenirken [1], [2], kimi zaman ise manyetik rezonans görüntüleme ile bir övede aktif olan bölgeler belirlenmekte ve aktif olan bu yapılar yığın modeli ile temsil edilmektedir [3]. Bunların yanısıra vuru üreten hücrelerden oluşturulan gruplarla yapılan modeller veya bu modellerin birlikte kullanıldıkları modeller de bulunmaktadır [4]. Üst seviyeden alt seviyelere veya detaylı modellere inildikçe bazı bilgiler önem kazanırken bazıları ise anlamını yitirmektedir. Halbuki sinirbilim çalışmalarında bazı süreçlerin veya hastalıkların oluşumunda senkronizasyon gibi bir grup hücrenin ortak davranışı önem kazanırken, bazı durumlarda iyon kanallarının açılıp kapanması veya sinirileticilerin ve iyonların konsantrasyonu önem kazanmaktadır. Bundan dolayı tüm bu farklı seviyeden elde edilen modellerin bir anlamı ve verdikleri bilgiler vardır. Bu nedenle model kurulurken hangi seviyede model kurulacağı, modelin dayandırılacağı ölçüm sonuçları ile birlikte modellenecek bilişsel sürece de bağlı olmaktadır.

Vuru üreten sinir hücreleri ile oluşturulan bir modelde, elde edilen sonuçları karşılaştırabilmek için, grupların aktivitelerinin bir ölçü ile verilmesi gerekir. Bu ölçülerden bazıları, zamana bağlı vuru üretme sayıları, aktivasyon seviyeleri (firing rate), yerel alan potansiyelleri (local field potential) veya senkronizasyon ölçüleri olabilmektedir. Bu nedenle, vuru üreten hücre grupları olmadan vuru üretme sayılarını, aktivasyon seviyelerini modellemek hesaplama yükü açısından daha basit olacaktır. Bu çalışmada vuru üreten hücreler ile oluşturulan Bazal çekirdek devrelerinin bir modelinin [5] incelenmesi için elde edilen aktivasyon seviyelerinin daha basit bir model ile elde edilebilmesi için [6] çalışmada oluşturulan model yeniden ele alınmıştır.

Bunların yanısıra, modellerin bilgisayar ortamında benzetimleri de modelleme seviyesi açısından bir kıstas olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar SpiNNaker [7], Neurogrid [8] gibi özel kartlar/çipler geliştirilmiş olsa da, mobil ve robotik uygulamalarda dahil olmak üzere bilgisayarlarda

## Sistem Modelleme 2

1. Gün / 27 Ekim 2016, Perşembe

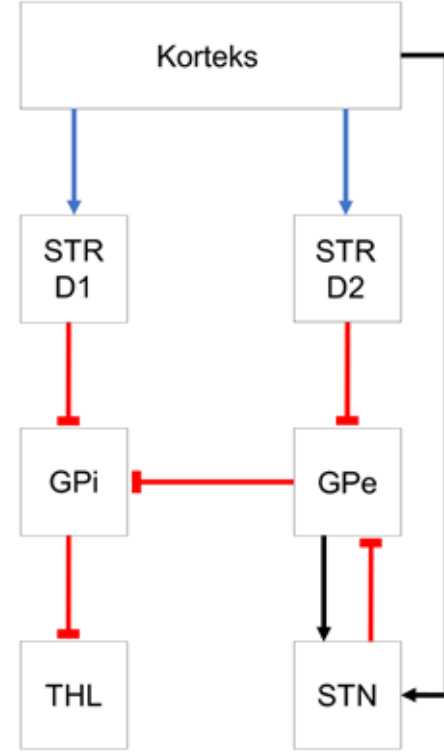
sinir hücrelerinin ve nöral altyapıların gerçek zamanlı davranışlarının benzetimlerini yapabilmek için kurulan modellerin belirli bir seviyede tutulması gerekmektedir [4]. Örneğin vuru üreten hücre grubu oluşturulurken modele konulan hücre sayısı, modellenmek istenen nöral altyapıda bulunan sinir hücresi sayısı kadar alınmamakla birlikte, o yapıyı temsil edecek yeteri miktar seçilmektedir. Benzer olarak, sinir hücrelerinin hücre duvarı gerilimi modelleri, o hücrenin dinamik değişkenlerini içeren bir model yerine, basitlik ve hesaplama hızı açısından, birinci dereceden doğrusal topla ve ateşle modeli, ikinci dereceden doğrusal olmayan Fitzhugh-Nagumo [9], [10] ve Izhikevich [11] gibi temsili modeller seçilebilmektedir. Bu çalışmada Bazal çekirdek devrelerinde bulunan yapılar için bir yığın modeli önerilecektir. Bazal çekirdek devreleri yolaklarının ve bu yolaklar üzerinden dopaminin farklı değerlerinin çıkış birimi olan talamus aktivitesindeki değişimine etkisi önerilen model aracılığı ile irdelenmesi amaçlanmaktadır.

## II. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİ VE ÖNERİLEN MODEL

### A. Bazal çekirdek devreleri

Bazal çekirdek devreleri korteksaltı bölgede yer almaktadır, motor hareketlerin ve bazı bilişsel süreçlerin oluşumunda etkilidirler [12]. Alexander ve arkadaşlarının çalışmalarından [13] bugüne, sinirbilimde en çok çalışılan konulardan biri olan Bazal çekirdek devreleri dört temel yapıdan oluşmuştur. Korteksten giriş alan striatum, aldığı bilgiyi alt yapılara iletir. Striatumun önemli bir özelliği aldığı bilgiyi iki ayrı yolak üzerinden pallidal çekirdeklere iletmesidir. Striatum üç ayrı yapıdan oluşmuştur ve bu yapılar bazal çekirdek devrelerinde aynı bağlantılara sahip olsalar da farklı bilişsel süreçlerde görev alırlar. Dorsal striatumu oluşturan caudate ve putamen motor hareketlerin oluşumunda yer almakta iken ventral striatumda yer alan nucleus accumbens duyuşal (limbic) devrede yer almaktadır. Pallidal çekirdekler iç ve dış pallidal çekirdekler olarak ikiye ayrılmaktadır. Dış pallidal çekirdek Subthalamic nucleus ile bağlantılıdır. İç pallidal çekirdek, Bazal çekirdek devrelerinin çıkışıdır ve talamusa bağlantısı vardır. Subthalamic nucleus, bazal çekirdeklerin korteksten giriş alan diğer çekirdeğidir. Substantia nigra iki çekirdeğe sahip bir yapıdır ve pars compacta kısmı dopaminerjik yolağın başladığı bölgedir. Dopaminerjik bağlantıları striatumda bulunan D1 ve D2 tipi almaçlara sahip ortaboy dikensi sinir hücreleri ile sinaps yapar. Pars reticulata kısmı ise, internal pallidal çekirdek ile beraber Bazal çekirdek devrelerinin çıkışında yer alır ve talamusa bağlantı yapar. Bazal çekirdek devrelerinde oluşan kusurlar, motor hareketler ile ilgili hastalıkların yanı sıra nöropsikiyatrik hastalıklara da yol açmaktadır [14].

Bazal çekirdek devreleri korteksten aldığı girişleri talamusa gönderir. Korteksten giriş alan yapı striatumdur. Striatum yapısal olarak çoğunluğu ortaboy dikensi sinir hücrelerinden (medium spiny neuron) ve ara hücrelerden (interneuron) oluşmuştur. Morfolojisi gereği uyarılması zor olan orta boy dikensi sinir hücrelerine korteksten gelen uyarıcı bağlantılar ve ara hücrelerden gelen baskılayıcı bağlantılar vardır. Korteksten gelen bağlantıların oluşturduğu sinapslarda Glutamate sinir ileticisi etkilidir ancak bu bağlantıları modüle eden bir başka sinir iletici daha vardır: Dopamine. Ortaboy dikensi sinir hücrelerinde Dopamin için farklı tipte almaçlar vardır.



Şekil 1: Bazal çekirdek devrelerinin şematik resmi. Siyah ve mavi (→) bağlantılar uyarıcı, kırmızı (-) bağlantılar ise baskılayıcı bağlantıları göstermektedir. Dopamin sinir ileticisi korteksten striatuma gelen mavi bağlantıları modüle etmektedir. STRD1 → GPi → THL yolağı doğrudan, STRD2 → GPe → GPi → THL yolağı dolaylı ve Korteks → STN yolağı ise doğrudan üstü yolak olarak adlandırılmaktadır.

Ancak bu almaçlar ortak özelliklerine göre iki ayrı tipte ele alınmaktadır. D1 tipi almaçlar, dopamin seviyesinin artması ile aktivitesi artan orta boy dikensi sinir hücrelerinde bulunmaktadır. D2 tip almaçlar ise dopamin seviyesi ile aktivitesi azalan hücrelerde bulunmaktadır. Almaçların yapısal özelliklerinin yanı sıra, D1 tipi almaçlara sahip hücreler bağlantılarını daha çok iç pallidal çekirdek (Globus Pallidus internal, GPi) ile yaparken, D2 tipi almaçlara sahip hücreler bağlantılarını dış pallidal çekirdek (Globus Pallidus externa, GPe) ile yapmaktadırlar. Bu iki ayrı yoldan ilki doğrudan yolak olarak adlandırılırken ikinci yol ise dolaylı yolak olarak adlandırılmaktadır [15], [16]. Doğrudan yolak, dopaminin arttığı durumlarda, dolaylı yolak ise dopaminin az olduğu durumlarda aktif olmaktadır. Bir eylemin seçilmesinde veya bir motor hareketin oluşmasında doğrudan yolak etkili iken, seçilmemesinde veya istenmemesinde ise dolaylı yolak etkilidir. Bazalçekirdek devrelerinde korteksten Subthalamic nucleusa (STN) gelen doğrudan üstü yolak olarak adlandırılan bir yolak daha vardır. Bu yolak ise doğrudan yolağı destekleyici bir işlevi bulunmaktadır [17]. Bazal çekirdek devrelerinde bulunan altyapılar ve bağlantıları Şekil 1 ile verilmiştir.

## Sistem Modelleme 2

1. Gün / 27 Ekim 2016, Perşembe

### B. Önerilen model

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 uyarın geldiğinde ise patlama davranışı (bursting) yaparlar. Bu nedenle striatum modellerinden bir uyarın olmadığı sürece sessiz kalacak şekilde denklemi yazılmıştır. Pallidal çekirdekler, GABAergic ve sürekli aktivite gösteren sinir hücreleri içermektedir. Subthalamic nucleus hücreleri de bu yapının sürekli aktif olmasını sağlamaktadır. Pallidal çekirdekler ve Subthalamic nucleus için yazılan denklemde bir uyarın gelmesi de aktif olacak şekilde modellenmiştir. 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 (1) denklem takımı ile verilmiştir. Bu modelin önceki versiyonları olarak sunulan ve vuru üreten sinir hücresi modellerinden oluşturulan modelde [5] ve yığın modeli ile verilen modelde [6] doğrudan üstü yolağın etkisi incelenmemiştir.  $duw$  parametresi doğrudan üstü yolağın etkisinin incelenebilmesi için eklenmiştir.  $DA$  parametresi ise Dopamin değişiminin etkisinin incelenebilmesi amacıyla konulmuştur.

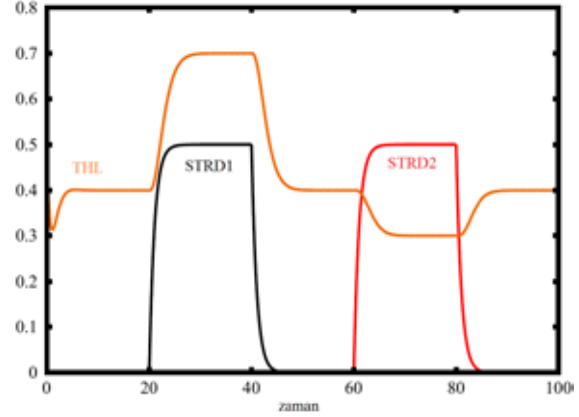
$$\begin{aligned}
 \dot{str}_{D1} &= -str_{D1} + w_{DA1} * crt_x \\
 \dot{str}_{D2} &= -str_{D2} + w_{DA2} * crt_x \\
 \dot{gp}_e &= -(gp_e - 0.5) - 0.5 * str_{D2} + 0.5 * stn \\
 \dot{stn} &= -(stn - 1) - 0.5 * gp_e + duw * crt_x \quad (1) \\
 \dot{gp}_i &= -(gp_i - 1) - 0.5 * str_{D1} - 0.5 * gp_e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

Modelde  $crt_x$  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.

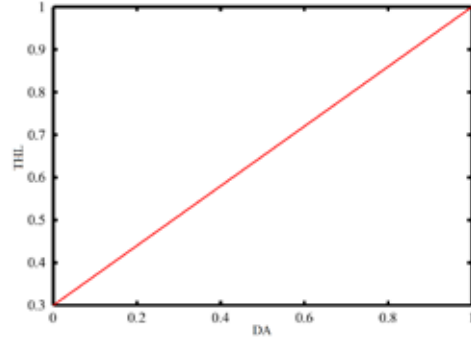
### III. SONUÇLAR

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 2 ile verilmektedir. Doğrudan yolak aktif iken talamus aktivitesinde bir artma olduğu, dolaylı yolak aktif iken de talamus aktivitesinde bir azalma olduğu 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 aktivitesinde artmasına neden olmaktadır. Şekil 3 ile  $DA$  seviyesinin değişimi ile talamus aktivitesindeki doğru orantılı değişim verilmiştir.



Şekil 2: 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.



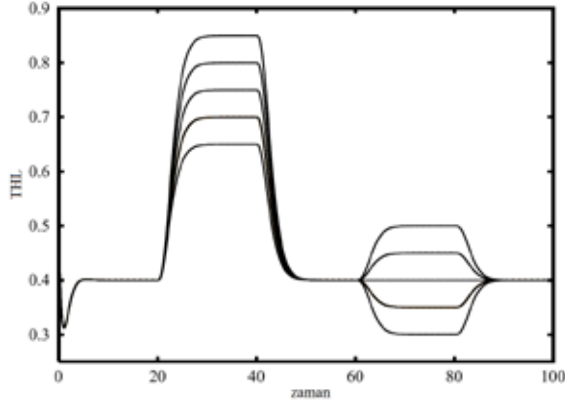
Şekil 3:  $DA$  değişimine göre talamus aktivitesinin değişimi.  $DA$  seviyesi arttıkça doğrudan yolağın etkisinin artması ile doğru orantılı olarak talamus aktivitesinde artış meydana gelmektedir.

[6] çalışmasında verilen modele ek olarak bu çalışmada konulan, doğrudan üstü yolağın incelenmesi amacıyla, doğrudan üstü yolağın ağırlık parametresi  $duw$ , 0'dan 1'e kadar 0.25 aralıklarla artırılarak yapılan benzetimlerde talamus aktivitesindeki değişim Şekil 4 ile verilmiştir. Doğrudan üstü yolak, doğrudan yolak gibi talamus aktivitesini artıran bir etkiye sahiptir.

Bu çalışmada, motor hareketlerin oluşumunda ve duyuşal süreçlerde yer alan bazal çekirdek devrelerinin bir hesaplamalı modeli sunulmuştur. Model bazal çekirdek devrelerinde bulunan temel altyapılarında bulunan bütün hücrelerin ortak davranışlarının bir toplamını yansıtan yığın modeli ile kurulmuştur. Model oluşturulurken alınan denklemler, kolay hesaplama yapılabilmesi için olabildiğince basit alınmasına rağmen model, doğrudan, dolaylı ve doğrudan doğrudan üstü yolağın etkilerini ve dopamin değişimine göre talamus aktivitesindeki değişimi göstermesi bakımından anlamlı sonuçlar vermiştir. Model, her ne kadar detaylı bir model

## Sistem Modelleme 2

1. Gün / 27 Ekim 2016, Perşembe



Şekil 4: Doğrudan üstü yolağın etkisinin incelenmesi amacıyla farklı *duw* değerleri için THL aktivasyonunun değişimi. *duw* değeri artmakta ve doğrudan üstü yolağın ağırlığı artırdıkça doğrudan yolağın etkisi artmış gibi THL aktivitesinde artış görülmektedir.

olmasa da ve Bazal çekirdek devrelerinde yer alan tüm bilişsel süreçleri ve hastalıkları açıklayamasa da, bu devrelerin temel çalışma prensibinin anlaşılabilmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKÇA

- [1] 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.
- [2] Elibol, R. and Şengör, N. S. "A computational model to investigate the effect of dopamine on neural synchronization in striatum," in *2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, July 2015, pp. 1–5, doi:10.1109/IJCNN.2015.7280762.
- [3] Şengör, N.S. and Karabacak, O., "A computational model revealing the effect of dopamine on action selection," *arXiv preprint*, arXiv:1512.05340, 2015.
- [4] Erçelik, E., Elibol, R. and Şengör, N. S., "A model on building and modifying the stimulus action association in the brain," in *2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, May 2015, pp. 2533–2536, doi:10.1109/SIU.2015.7130400.
- [5] Elibol, R. and Şengör, N. S., "A computational model of basal ganglia circuits investigating the role of dopamine on direct and indirect pathways," in *Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO)*, 2015, Oct 2015, pp. 1–4, 2015, doi:10.1109/TIPTEKNO.2015.7374578
- [6] Elibol R. and Şengör N.S.: "Looking at the role of direct and indirect pathways in basal ganglia networks at different levels," *BMC Neuroscience*, 16(Suppl 1):P225, doi:10.1186/1471-2202-16-S1-P225, 2015.
- [7] Furber, S. B., Galluppi, F., Temple, S., Plana, L. A., "The SpiNNaker Project". *Proceedings of the IEEE*, 1, 2014, doi:10.1109/JPROC.2014.2304638
- [8] B. V. Benjamin et al., "Neurogrid: A Mixed-Analog-Digital Multichip System for Large-Scale Neural Simulations," in *Proceedings of the IEEE*, vol. 102, no. 5, pp. 699–716, May 2014, doi: 10.1109/JPROC.2014.2313565.
- [9] FitzHugh R., "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane," *Biophysical Journal*, 1(6):445-466, 1961.
- [10] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active pulse transmission line simulating nerve axon," *Proceedings of the IRE*, vol. 50, no. 10, pp. 2061–2070, Oct 1962.
- [11] E. Izhikevich, "Simple model of spiking neurons," *Neural Networks, IEEE Transactions on*, vol. 14, no. 6, pp. 1569–1572, Nov 2003.

- [12] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, and S. Mack, Eds., *Principles of neural science*. New York, Chicago, San Francisco: McGraw-Hill Medical, 2013. [Online]. Available: <http://opac.inria.fr/record=b1135227>
- [13] G. Alexander, M. Crutcher, and M. DeLong, "Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions," *Progress in brain research*, vol. 85, pp. 119–146, 1990. [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/2094891>
- [14] Gunaydin, L.,A., Kreitzer A.,C., "Cortico–Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease", *Annual Review of Physiology*, vol.78, no.1, pp.327-350, 2016, doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105355.
- [15] 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.
- [16] DeLong, M. ve Wichmann, T.: "Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia", *Arch Neurol.*, vol.64(1), pp.20-24, 2007.
- [17] 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