



# Uyarıcı Nöronal Ağlarda Senkronizasyona Bağlı Susmada İyon Kanal Bloklamanın Etkisi The Role of Ion Channel Blocking on Synchronization-Induced Termination in Excitatory Neuronal Networks

Tuğba PALABAŞ, Hatice Hilal GÜRLEYEN, Muhammet UZUNTARLA

Biyomedikal Mühendisliği

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Zonguldak, Türkiye

tugba.palabas@gmail.com, haticehilalgurleyen@gmail.com, muzuntarla@yahoo.com

**Özetçe**— Yeterli akım uyarısı ile iki durumlu (bistable) nöron popülasyonlarında güçlü bir senkronizasyon sonucu aktivitenin aniden sonlandığı bilinmektedir. Bu çalışmada uyarıcı kimyasal sinapslarla bağlı iki durumlu nöron ağında devam eden aktivitenin kendiliğinden sonlanması fenomeni üzerinde stokastik Hodgkin-Huxley (H-H) denklemleri kullanılarak iyon kanal bloklamanın etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar kuplaj şiddetine bağlı olarak potasyum iyon kanallarının farklı oranlarda bloklanmasıyla nöron dinamiklerinde önemli değişimler meydana geldiğini göstermiştir. Bu oranlara bağlı olarak sinaptik etkileşim şiddeti arttıkça nöronlar arasındaki senkronizasyon artmış ve senkronizasyona bağlı aktivite sonlanması gerçekleşmiştir. Simülasyon sonuçları aynı fenomen üzerinde sodyum iyon kanallarının etkili olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler** — İyon kanal bloklama, kuplaj şiddeti, senkronizasyon, Hodgkin-Huxley, kimyasal sinaps.

**Abstract**— It is known that activity is terminated abruptly as a result of strong synchronization in bistable neuron populations when there is sufficient current stimulation. The aim of this study is to investigate the effect of ion channel blocking on the phenomenon of spontaneous termination of ongoing activity in the bistable neural network connected by excitatory chemical synapses using stochastic Hodgkin-Huxley (H-H) equations. The obtained results show that significant changes in the dynamics of neurons occur due to the blocking of potassium ion channels at different rates depending on the coupling strength. As the coupling of synaptic interaction increases, the synchronization between neurons increases and the activity terminates. Simulation results showed that sodium ion channels are not effective on this phenomenon.

**Keywords** — Ion channel blocking, coupling strength, synchronization, Hodgkin-Huxley, chemical synapses.

## I. GİRİŞ

Sinir sisteminde nöronlar arasında bilgi transferi aksiyon potansiyelleri (spayk) olarak bilinen hücre membran potansiyelinde meydana gelen ani değişimler ile

sağlanmaktadır. Nöral sistemde bir spaykın nöronlar arasında iletimi iki tür sinaps üzerinden gerçekleşmektedir: elektriksel ve kimyasal sinapslar [1, 2]. Elektriksel sinapslar üzerinden spayk iletimi oldukça hızlı gerçekleşirken, iletimin nörotransmitter madde salınımı ile yapıldığı kimyasal sinapslarda ise oldukça yavaş gerçekleşmektedir. Kimyasal sinapslarda nörotransmitter madde, yapısına göre uyarıcı (excitatory) ya da baskılayıcı (inhibitory) etki göstermektedir. Uyarıcı sinapslar hedef nöronun membran potansiyelini artırırken baskılayıcı sinapslar azaltmaktadır. Bu da iletilen spaykın hedef nöronda yeni bir spayk oluşumunu doğrudan etkilemektedir. Bir nöronun spayk oluşturabilmesinde anahtar biyofiziksel elemanlar membran içerisinde gömülü halde bulunan voltaj kapılı iyon kanallarıdır. Membran yapısında Kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ), Potasyum ( $K^+$ ), Sodyum ( $Na^+$ ) gibi çeşitli iyon kanalları bulunmaktadır [3, 4]. Bu iyon kanallarının çeşitliliği ve dinamikleri nöronların uyarılabilirliğini ve spayk oluşturabilme yeteneklerini önemli derecede etkilediği bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada gösterilmiştir [5, 6, 7]. Ayrıca kanalların mutasyonu sonucunda ortaya çıkan patofizyolojik elektriksel aktivite durumlarının epilepsi ve parkinson gibi çeşitli mental hastalıklar ile diğer bazı bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu yine pek çok araştırma ile ortaya konmuştur [8, 9, 10]. İyon kanalları ile ilgili tek bir nöron seviyesinde gerçekleşen iyon kanal dinamiklerindeki değişimler, binlerce nörondan oluşan nöron popülasyonlarının davranışlarını da etkileyebileceği şüphe götürmeyen bir gerçektir. Dolayısıyla nöron popülasyon dinamiklerinin anlaşılmasında iyon kanallarının dinamiklerinin göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir. Hem deneysel hem de teorik nörobilim araştırmalarında sıklıkla gözlemlenen ve araştırmacıların en çok ilgisini çeken popülasyon ölçeğindeki dinamiklerden biri nöronların elektriksel aktivitelerindeki senkronizasyondur [11, 12, 13]. Nöral senkronizasyon; algılama, öğrenme ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonların gerçekleşmesi esnasında gözlemlendiği gibi çeşitli mental hastalıklara ait patolojik durumlarda da tespit edilmiştir [14, 15]. Literatürde senkronizasyonunun nöral sistemdeki varlığını tespit etmeye yönelik araştırmaların yanında bu kadar kompleks

yapıların nasıl senkronize olabildiği ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Nöral senkronizasyon araştırmalarının yoğunlaştığı bir diğer husus ise senkronizasyon dolayısıyla ortaya çıkan yeni popülasyon dinamikleridir. Bu bağlamda, son zamanlardaki bir çalışmada Uzuntarla ve arkadaşları [16] bir nöron popülasyonunda senkronizasyona bağlı olarak bu güne kadar rapor edilmemiş yeni bir nöral fenomenin varlığını ortaya koymuştur. Bu fenomen, Senkronizasyona Bağlı Aktivite Sonlanması (SBAS) olarak tanımlanmıştır. Farklı sinaptik özelliklere sahip iki-durumlu (bistable) nöronlarla oluşturulan popülasyonlarda senkronizasyonun artmasıyla birlikte nöron ateşleme paternlerinin aniden kaybolduğu gösterilmiştir. Ancak, sözü edilen bu SBAS etkisi sadece kimyasal-uyarıcı sinapslarla iletişim ağı oluşturulmuş olan popülasyonlarda gözlemlenmiştir. Elektriksel ve kimyasal-bastırıcı sinapslarla oluşturulan nöral ağlarda ise senkronizasyon ne kadar şiddetli olursa olsun SBAS olgusu gözlemlenmemiştir. Ortaya konulan bu ilginç fenomenin senkronizasyon, lokal nöron dinamiklerindeki iki durumluluk ve popülasyondaki sinaps tipine bağlı meydana gelen sinaptik akım karakteristikleri ile açıklanabileceği gösterilmiştir.

Ancak yukarıda sözü edilen çalışmada iyon kanallarının membran üzerindeki sayılarının ve dağılımlarının homojen olduğu kabul edilmiştir. Böyle bir kabul biyofiziksel gerçekliği tam olarak yansıtmamaktadır. Çünkü, yaşam devam ederken hücre membranı üzerinde bulunan iyon kanalları çeşitli mutasyonlara uğramakta olup zamanla fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Tek bir hücrede meydana gelen bu değişimler nöron popülasyonları seviyesinde düşünüldüğünde popülasyonun elektriksel aktivitesini şüphesiz önemli derecede etkileyecektir. Bu nedenle, bu çalışmada SBAS fenomeninin iyon kanallarının heterojen dağılımı söz konusu olduğunda nöral popülasyonun elektriksel aktivitesindeki varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla, her biri biyofiziksel gerçekliği en iyi şekilde yansıtan Hodgkin-Huxley (H-H) nöron model denklemleri ile modellenen nöronlardan meydana gelmiş bir popülasyon elde edilmiştir. Popülasyonun bağlantılılık topolojisi ölçeksiz ağ (scale-free network) algoritması ile oluşturulmuştur. Her bir nöron için sodyum ve potasyum kanal sayıları blokla metoda ile kontrol edilerek, simülasyonlarla popülasyonun elektriksel aktivitesi analiz edilmiştir.

## II. MODEL VE METOT

Ağdaki her bir nöronun stokastik dinamiklerini modellemek için iyon kanal davranışlarını da içeren matematiksel Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modeli kullanılmıştır. H-H modeli ile ağdaki nöronların membran potansiyellerinin zamanla değişimi [17]:

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L - I_{syn} - I_{app} \quad (1)$$

ile ifade edilmektedir. Eşitlikte,  $C_m = 1 \mu F/cm^2$  birim alandaki membran kapasitansını,  $V_i$  popülasyondaki  $i$ . nöronun membran potansiyelini göstermektedir.  $I_{Na}$ ,  $I_K$ , ve  $I_L$  ise sırası ile nöronların sodyum iyonları, potasyum iyonları ve diğer iyonlar için tanımlanmış iyonik akımlarını belirtmektedir. Dinamik olarak değişen bu akımlar aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$I_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h (V_i - E_{Na}) \quad (2)$$

$$I_K = g_K^{max} n^4 (V_i - E_K) \quad (3)$$

$$I_L = g_L (V_i - E_L) \quad (4)$$

Eşitliklerdeki,  $g_{Na}^{max} = 120 \text{ mS/cm}^2$  ve  $g_K^{max} = 36 \text{ mS/cm}^2$  sırası ile sodyum ve potasyum iyonlarının maksimum kanal iletkenliğini göstermektedir.  $g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$  ise kaçak iyonlara ait toplam kanal iletkenliğidir.  $E_{Na} = 115 \text{ mV}$ ,  $E_K = -12 \text{ mV}$  ve  $E_L = 10.6 \text{ mV}$

değişkenleri ise sodyum, potasyum ve kaçak iyonlarının denge potansiyellerini göstermektedir.  $m$  ve  $h$  sırası ile sodyum aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının açık olma olasılığını,  $n$  ise potasyum aktivasyon kapısının açık olma olasılığını göstermektedir. Kapı değişkenlerinin başlangıç olasılık değerleri rastgele belirlenmekle birlikte zamana bağlı kinetikleri literatürde sıklıkla kullanılan Fox algoritması ile modellenmiştir. Bu algoritmada kapı değişkenlerinin  $t$  anındaki değeri aşağıda ifade edilen Langevin denklemleri ile hesaplanmaktadır [18].

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)(x) + \xi_x(t), \quad x=m, n, h \quad (5)$$

Burada;  $\alpha_x$  ve  $\beta_x$  iyon kapılarının açık veya kapalı duruma geçiş hızını gösteren değişkenlerdir.  $V$  membran potansiyeli, bu geçiş hızını etkilemektedir. Kapılardaki rasgelelikten kaynaklanan, kanalların stokastik doğası aşağıda verilen otokorelasyon fonksiyonları ile modellenmektedir.

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (6)$$

$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (7)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (8)$$

Eşitliklerde  $\rho_{Na} = 60 \mu\text{m}^{-2}$  ve  $\rho_K = 18 \mu\text{m}^{-2}$  değerleri sodyum ve potasyum kanal yoğunluklarını ifade etmektedir. Elde edilen değerlere bağlı olarak  $S$  büyüklüğünde membran alanındaki toplam sodyum ve potasyum kanal sayıları  $N_{Na} = S \times \rho_{Na}$  ve  $N_K = S \times \rho_K$  eşitlikleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu alan değeri, nöronlara etki eden gürültü seviyesini çok küçük değerlerde tutmak için  $S = 10^5$  olarak alınmıştır.

Eşitlik (1)'deki  $I_{app} = 6.8 \mu\text{A/cm}^2$  dışarıdan uygulanan sabit bir akım değeridir. Bu akım değeri ağdaki her bir nöronun iki-durumlu karakteristikte çalışabilmesi için kullanılmaktadır. Bu değer literatürde yapılmış olan çatallanma (bifurcation) analizlerine göre belirlenmiştir [19].

Son olarak  $I_{syn}$  her bir nöron için sinaptik gürültü etkisi ile komşu nöronlardan dolayı meydana gelen toplam postsinaptik akımı ifade etmektedir. Kimyasal-uyarıcı nöron ağında  $i$ . nörona giren sinaptik akım aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$I_i^{syn} = \sum_{k=1}^N g_{syn}(V_i - E_e) \quad (9)$$

Burada,  $V_i$  ağdaki  $i$ . nöronun membran potansiyelini,  $E_e = 70 \text{ mV}$  kimyasal-uyarıcı nöron popülasyonunda presinaptik nöronun dinlenme potansiyelini göstermektedir.  $g_{syn}$  nöronlar arasındaki sinaptik iletkenlik parametresidir ve presinaptik hücrelerde her ateşleme olduğunda aşağıdaki denklemlere göre  $\Delta g$  kadar artış ve  $\tau = 3 \text{ ms}$  zaman sabitine bağlı olarak da üstel bir azalma göstermektedir:

$$g_{syn} = g_{syn} + \Delta g \quad (10)$$

$$\frac{dg_{syn}}{dt} = -\frac{g_{syn}}{\tau_{syn}} \quad (11)$$

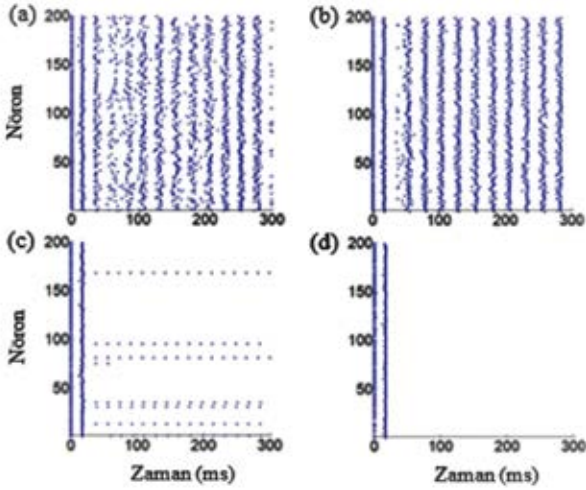
Çalışmada  $N=200$  nörondan oluşan ve birbirlerine kimyasal-uyarıcı sinapslarla bağlı bir nöron popülasyonu ele alınmıştır. Popülasyonun bağlantılılık topolojisi ölçeksiz ağ (scale-free network) algoritması ile oluşturulmuştur.

## III. SONUÇLAR

Kimyasal-uyarıcı sinapslardan oluşan nöron popülasyonu göz önünde bulundurularak iki durumlu H-H nöronları ölçeksiz bir ağ üzerinden etkileşime sokulmuştur. Düzenli ritmik

ateşlemeler sonucu popülasyonda senkronize davranışlar ve bu davranışlara bağlı aktivite sonlanması (SBAS) gözlemlenmiştir.

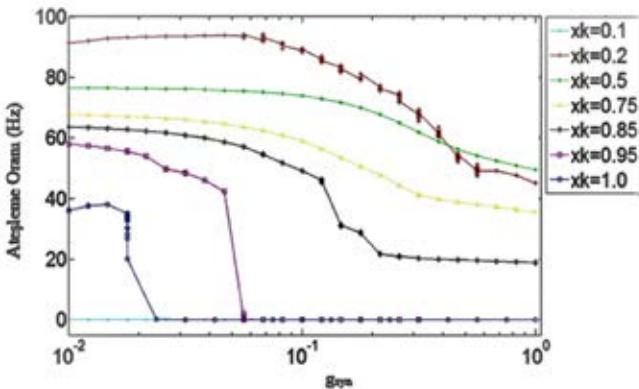
Bu bağlamda öncelikle iyon kanallarının membran üzerindeki sayılarının ve dağılımlarının homojen olduğu kabul edilerek kimyasal-uyarıcı ağda kuplaj şiddetinin SBAS üzerindeki etkisi araştırılmış ve her bir nöronun ateşleme zamanı işaretlenerek Şekil 1'deki saçılım grafikleri elde edilmiştir.



Şekil 1. Kimyasal-uyarıcı nöron ağında kuplaj şiddetinin senkronizasyon ve SBAS üzerindeki etkisi.  $x_k=1$ ,  $x_{Na}=1$  (a)  $g_{syn}=0.01$   $mS/cm^2$ , (b)  $g_{syn}=0.015$   $mS/cm^2$ , (c)  $g_{syn}=0.02$   $mS/cm^2$ , (d)  $g_{syn}=0.03$   $mS/cm^2$

Ağdaki 200 nöronun 300 ms boyunca ateşleme zamanları tutularak elde edilen grafiklere göre artan kuplaj şiddeti  $g_{syn}$  ile nöronlar düzenli ritmik ateşlemeler meydana getirerek senkronize davranış göstermiştir. Kuplaj şiddeti yüksek değerlere ulaştığında ise aşırı senkronizasyon sonucu SBAS gerçekleşmiştir.

Benzer şekilde, biyofizyolojik gerçekliği simüle etmek için iyon kanallarının heterojen dağılımı da göz önünde bulundurularak farklı oranlarda iyon kanal bloklayıcı yapılmış ve nöral popülasyonun elektriksel aktivitesindeki davranışlar gözlemlenmiştir.



Şekil 2. Potasyum iyon kanallarının farklı oranlarda bloklanması sonucu uyarıcı-kimyasal nöron popülasyonunda ortalama spayk ateşleme oranının sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak değişimi

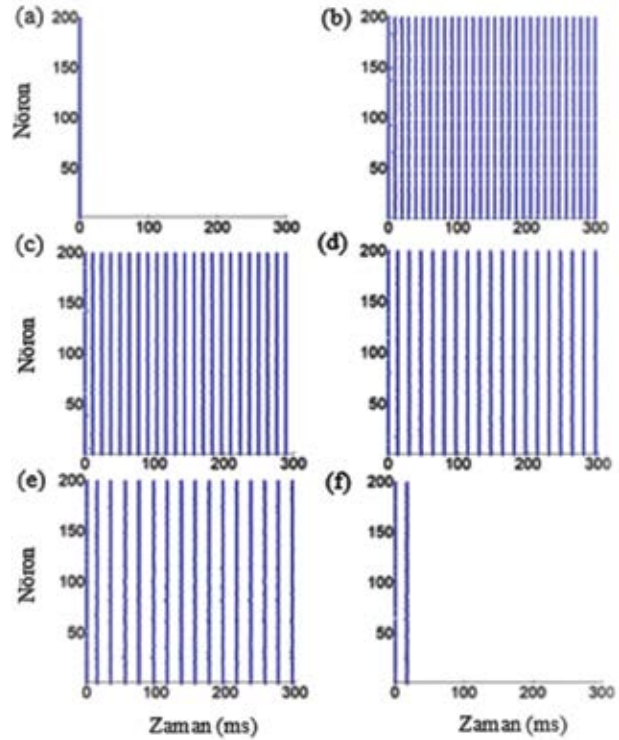
Nöronal ağ düzenliliğini belirleyen parametrelerden biri ortalama ateşleme oranıdır. Ateşleme oranı arttıkça düzenlilik artmakta, düzenliliğe bağlı olarak da senkronizasyon meydana gelmektedir. Buna göre heterojen dağılmış iyon kanallarına sahip nöron

popülasyonlarının ayrı ayrı kuplaj şiddetine bağlı olarak ortalama ateşleme oranları elde edilmiştir.

İlk olarak sodyum iyon kanalları sabit tutularak, potasyum iyon kanallarının SBAS üzerindeki etkisi incelenmiş ve %90 ile %0 aralığında değişen oranlarda potasyum iyon kanal bloklayıcı yapılmış ve kuplaj şiddetine bağlı olarak elde edilen ateşleme oranları Şekil 2'deki grafik ile gösterilmiştir.

Grafiğe göre kimyasal-uyarıcı ağlarda kuplaj şiddeti nöronal popülasyonun ortalama ateşleme oranında önemli değişikliklere yol açmıştır.  $g_{syn}=0$   $mS/cm^2$ 'den farklı olduğunda komşu nöronlardan gelen uyarıcı karakteristiğe sahip sinaptik akım, ilgili nöronun ateşleme dinamiklerinde değişime sebep olmuştur. Bu etki ile tüm popülasyonlarda kuplaj şiddetine bağlı olarak ateşleme oranında monoton olmayan bir değişim söz konusu olmuştur.

Potasyum iyon kanallarının bloklanması popülasyonun ateşleme davranışı üzerindeki etkisini daha ayrıntılı incelemek için kuplaj şiddeti  $0.1$   $mS/cm^2$  alınarak nöronların ateşleme düzenliliği araştırılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 3'teki grafikte gösterilmiştir.



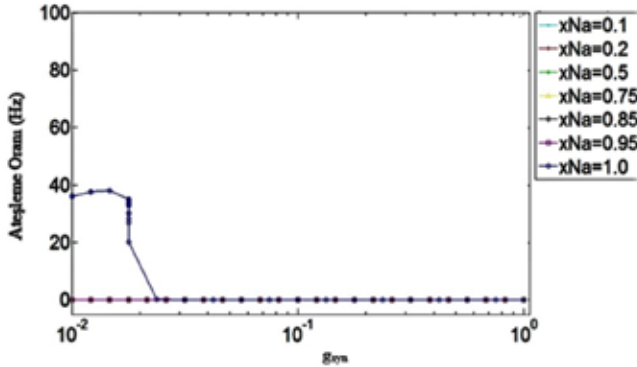
Şekil 3.  $g_{syn}=0.1$   $mS/cm^2$  ve  $x_{Na}=1$  olduğunda uyarıcı nöron ağında potasyum iyon kanal bloklayıcının nöronal ateşleme davranışına etkisi (a)  $x_k=0.1$  (b)  $x_k=0.2$  (c)  $x_k=0.5$  (d)  $x_k=0.75$  (e)  $x_k=0.85$  (f)  $x_k=0.95$

Simülasyon sonuçlarına göre potasyum iyon kanalları %90 ve üzerinde bir oranda bloklandığında Şekil 3(a)'da gösterildiği gibi ateşleme meydana gelmemiş, Şekil 3 (b-c-d-e)'de gösterildiği gibi daha küçük orandaki blokmalarda ise kuplaj şiddetine ( $g_{syn}=0.1$   $mS/cm^2$ ) de bağlı olarak senkronizasyon artmıştır. Bu oran %5'ten küçük olduğunda ise Şekil 3 (f)'de görüldüğü gibi aşırı senkronizasyon sonucu SBAS meydana gelmiştir.

Potasyum iyon kanallarından sonra, farklı oranlarda kanal bloklayıcı yapılarak sodyum iyon kanallarının SBAS fenomeni üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu etkiyi ifade etmek için farklı bloklayıcı oranlarında kuplaj şiddetine bağlı ortalama ateşleme oranları elde edilmiş ve Şekil 4'teki grafikte gösterilmiştir.

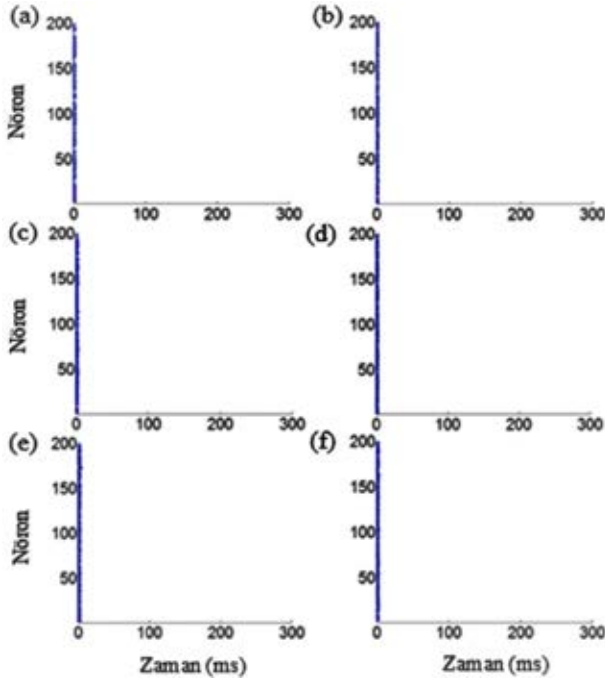
Kimyasal-uyarıcı nöron popülasyonunda  $g_{syn}=0.1$   $mS/cm^2$  ve potasyum iyon kanalları açık olduğunda farklı oranlarda sodyum iyon kanal bloklayıcının nöron davranışlarındaki etkisi incelenmiş ve simülasyon sonuçları Şekil 5'te gösterilmiştir.





Şekil 4. Sodyum iyon kanallarının farklı oranda bloklanması sonucu uyarıcı nöron popülasyonunda ateşleme davranışı

Şekil 4 ve Şekil 5'teki grafiklere göre herhangi bir kuplaj şiddetinde, sodyum iyon kanal bloklama yapıldığında uyarıcı ağda ateşleme meydana gelmemiştir. Bu grafiklerden, sodyum iyon kanallarının kimyasal-uyarıcı nöron ağında SBAS fenomeni üzerinde etkisi olmadığı anlaşılmıştır.



Şekil 5.  $g_{syn}=0.1$  ve  $x_k=1$  olduğunda uyarıcı nöron ağında sinaptik iletkenliğin nöronal ateşleme davranışına etkisi (a)  $x_{Na}=0.1$  (b)  $x_{Na}=0.2$  (c)  $x_{Na}=0.5$  (d)  $x_{Na}=0.75$  (e)  $x_{Na}=0.85$  (f)  $x_{Na}=0.95$

#### IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kimyasal-uyarıcı sinapslarla bağlı bistable nöron popülasyonlarında iyon kanal blokmanının SBAS fenomeni üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sodyum iyon kanal blokmanının depolarizasyonun gerçekleşmesini önlediği, nöronun ateşlemede etkili olduğu ve potasyum kanal blokmanının repolarizasyona dönüşü önlediği, ateşleme oranının artmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, öncelikle tüm iyon kanallarının açık olduğu durumda, nöronal ağ davranışları incelenmiş ve aktiviteyi sonlandıran kuplaj şiddeti belirlenmiştir. Buna göre iyon kanal blokmanının SBAS fenomeninin oluşumuna etkisi gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda görülmüştür ki, sodyum iyon kanallarının

bloklanması depolarizasyonun gerçekleşmesini önemli derecede etkileyerek aksiyon potansiyelinin oluşmasına engel olmaktadır. Bu sebeple SBAS fenomeni gerçekleşmemektedir. Potasyum kanallarının bloklanması ise nöronların ateşleme dinamiklerinde monoton olmayan bir etki yaratmaktadır. %0-80 aralığında yapılan bloklamalarda nöronlarda senkronize davranışlar görülmekte, düşük oranda yapılan bloklamalarda da aşırı senkronizasyon sonucu SBAS fenomeni gerçekleşmektedir.

#### KAYNAKLAR

- [1] Hestrin, S. ve Galarreta M., Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons, *Trends Neurosci.* 28(6):304-9, 2005.
- [2] Kopell N, Ermentrout B. Chemical and electrical synapses perform complementary roles in the synchronization of interneuronal networks. *PNAS.* 2004; 101(43): 15482–15487.
- [3] Lvtan I.B. Modulation of Ion Channels in Neurons and Other Cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 1988; 11:119-136.
- [4] Hodgkin A.L., Huxley A. F., A Quantative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol.*, Vol.117, pp.500-544, 1952.
- [5] Schmid, G., Goychuk, I., Hanggi, P., Effect of channel block on the spiking activity of excitable membranes in a stochastic HodgkinHuxley model, *Physical Biology*, 1(1-2): 61-66, 2004.
- [6] Gong, Y. B., Xu, B., Ma, X. G., Han, J. Q., Effect of channel block on the collective spiking activity of coupled stochastic Hodgkin-Huxley neurons, *Science in China Series B-Chemistry*, 51(4): 341-346, 2008.
- [7] Ozer, M., Perc, M., Uzuntarla, M., Controlling the spontaneous spiking regularity via channel blocking on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons, *EPL*, 86(4), 2009.
- [8] Nashef, L., So, E.L., Ryvlin, P., Tomson, T., Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy, *Epilepsia*, 53(2): 227–33, 2012.
- [9] Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D.S., Avoli, M., Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders, *Lancet Neurology*, 9: 413-424, 2010.
- [10] Kang, G., Lowery, M.M. A model of pathological oscillations in the basal ganglia and deep brain stimulation in Parkinson's disease, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009, 3909-12, 2009.
- [11] Gutkin, B.S., Laing, C.R., Colby, C.L., Chow, C.C., Ermentrout, G.B., Turning on and off with excitation: The role of spike timing asynchrony and synchrony in sustained neural activity. *Journal of Computational Neuroscience*. 11(2): 121-134, 2001.
- [12] Novikov N, Gutkin B. Robustness of persistent spiking to partial synchronization in a minimal model of synaptically driven self-sustained activity. *Physical Review E*. 94: 052313, 2016.
- [13] Whittington, M.A. et al. (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373, 612–615
- [14] Deco, G., Buehlmann, A., Masquelier, T., Hugues, E., The role of rhythmic neural synchronization in rest and task conditions, *Front Hum Neuroscience*, 2011.
- [15] Fell, J., Fernandez, G., Klaver, P., Elger, C.E., Fries, P., Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention?, *Brian Research Reviews*, 442(3), 265-272, 2003.
- [16] Uzuntarla M., Torres J. J., Calim A., Barreto E., Synchronization-Induced Spike Termination in Networks of Bistable Neurons, *Neural Networks*, 110: 131-140, 2019.
- [17] Hodgkin A.L. and Huxley A.F., A Quantitative Description Of Membrane Currents And Its Application To Conduction And Excitation In Nerve, *J. Physiol.*, 1952, vol. 117, pp. 500-544.
- [18] Fox, R.F., Stochastic Versions of the Hodgkin-Huxley Equations, *Biophys. J.*, 72(4): 2068-74, 1997.
- [19] Dovzhenok, A., Kuznetsov, A.S., Exploring Neuronal Bistability at the Depolarization Block, *Plos One*, 7(8), 2012.