



Biyolojik Nöral Devrelerde Senkronizasyonun İncelenmesi

Investigation of Synchronization in Biological Neural Circuits

Salih Çilli¹, Ali Çalım², Muhammet Uzuntarla²

¹Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Bülent Ecevit Üniversitesi, 67100 İncivez/Zonguldak, Türkiye
salihcilli@gmail.com

²Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Bülent Ecevit Üniversitesi, 67100 İncivez/Zonguldak, Türkiye
ali.calim@hotmail.com, muzuntarla@yahoo.com

Özetçe—Canlılardaki hayati fonksiyonlar elektriksel aktivite değişimleri yoluyla gerçekleşir. Bu aktiviteler osilatör davranış sergileyen farklı frekanslardaki beyin ritimlerinden oluşur ve bölgesel alan potansiyelleri veya EEG kayıtlarıyla monitörize edilebilir. Sinir sisteminde büyük öneme sahip olan bu ritmik dalgaların ortaya çıkmasının altında nöral aktivitede meydana gelen senkronizasyon yatmaktadır. Bu çalışmada, iki sinir hücresinden oluşan ve farklı sinaptik bağlantı türleriyle bağlantılı olan nöron çiftinin senkronizasyonu üzerine, nöral aktivite oluşturan içsel mekanizmalar ve hücreler arası iletişimdeki değişikliklerin biyolojik olarak anlamlı bir şekilde araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, nöronların senkronize olabilmeleri için uyarılabilirlik durumlarının, sinaptik ve iyonik iletkenlik seviyesinin hayati öneme sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca iyon kanallarının stokastik doğasından kaynaklanan gürültünün, senkronizasyonun elde edilebilmesi için yardımcı bir biyolojik bileşen olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler — *Hodgkin-Huxley; senkronizasyon; uyarılabilirlik.*

Abstract—Vital functions in living organisms occur through changes in electrical activity. These activities consist of brain rhythms with different frequencies that exhibit oscillatory behavior and can be monitored by local field potentials or EEG recordings. The synchronization of neural activity underlies the emergence of these rhythmic waves, which are of great importance in the nervous system. In this study, the effects of changes in intrinsic mechanisms and intercellular communication, that are constituting neural activity, on the synchronization of neuron pair which is composed of two nerve cells and connected with different types of synaptic junction were investigated in a biologically meaningful way. The obtained results showed that the excitability, synaptic and ionic conductivity levels are crucial for neurons to synchronize. It has also been found that the noise caused by the stochastic nature of the ion channels is an auxiliary biological component to achieve synchronization.

Keywords — *Hodgkin-Huxley; synchronization; excitability.*

I. GİRİŞ

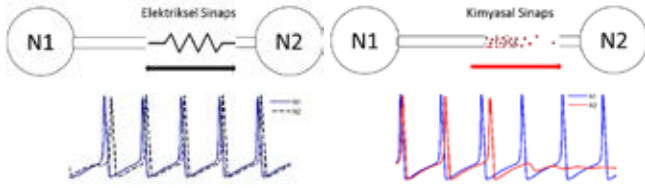
Karmaşık bir yapıya sahip olan sinir sistemi, milyarlarca sinir hücresi (nöron) ve birbirleri arasındaki bağlantılardan meydana gelmektedir [1-2]. Sinir sistemi canlının iç ve dış ortam arasındaki uyumundan sorumludur. Konuşma, düşünme, tatma, yürüme gibi canlıların yaptığı davranışların tamamı sinir sistemi üzerinden gerçekleşmektedir. Bilginin işlenmesi, gerekli yerlere iletilmesi ve depolanması gibi görevleri yerine getiren sinir sisteminin ileri derecedeki kompleks yapısı halen tam olarak çözülememiştir [3].

Sinir sisteminin en temel elamanı nöronlar buldukları ortam ve dış dünya ile sürekli olarak iletişim halindedirler. Bu iletişimde çeşitli kimyasal değişimler sonucu ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri (spayk) kullanılmaktadırlar [4]. Fizyolojik ve morfolojik olarak karmaşık yapıdaki sinir sisteminde oldukça tutarsız ve düzensiz yapıdaki spayk dizilerinden de anlaşıldığı üzere bu iletişim gayet gürültülü bir ortamda gerçekleşmektedir [5-6]. Vücut sıcaklığı, hücre membranının moleküler yapısı, sinaps dinamikleri, iyon kanalları ve beyin konnektomundaki karmaşık ağ yapıları nöral gürültüyü oluşturan unsurlar olarak görülmektedir.

Sinir sisteminde bu gürültü kaynaklarının varlığına rağmen nöronların senkronize olabilmeye yeteneklerine sahip oldukları da birçok deneysel gözlem ile tespit edilmiştir. Öğrenme, dikkat ve hafıza gibi olayların gerçekleştiği beyin bölgelerinden elde edilen kayıtlar göstermektedir ki nöron popülasyonları bu bilişsel olayları gerçekleştirirken senkronizasyona ihtiyaç duymaktadır [7]. “Beyin ritimleri” olarak bilinen delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa/mu (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), gama (30-80 Hz), ve yüksek gama (80-150 Hz) dalgalarının da temelinde senkronizasyon yatmaktadır [8]. Ancak nöral senkronizasyon her zaman istenen bir durum olarak araştırmacıların karşısına çıkmamıştır. Çeşitli mental hastalıklarda patofizyolojik senkronizasyon engellenebildiğinde semptomların ortadan kaybolduğu gösterilmiştir [9].

Örneğin Parkinson araştırmalarında, normal ve hastalıklı durumdaki beynin Basal Ganglia olarak bilinen bölgesindeki elektriksel aktivitelerin karşılaştırmasına göre hastalıklı bireyleri ayıran en önemli farkın bu bölgedeki senkronizasyon olduğu anlaşılmıştır. İlaç kullanımı (Levodopa) veya Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) gibi cerrahi yöntemlerle bu senkronizasyon bozulduğunda Parkinson semptomları giderilebilmektedir [10]. Sözü edilen örneklerden anlaşılacağı üzere nöral senkronizasyon bazen kolaylaştırıcı bazen de engelleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle, senkronizasyonu ortaya çıkaran biyolojik faktörlerin belirlenmesi, senkronizasyon vasıtasıyla gerçekleşen diğer başka fonksiyonların keşfi ve senkronizasyonun kontrolü oldukça önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, nöral senkronizasyon en temel düzeyde ele alınarak, iki nöronun elektriksel aktivitelerinin senkronize olma şartları farklı nörofizyolojik koşullar altında araştırılmıştır. Bu amaçla, nöronların haberleşmede kullandıkları elektriksel ve kimyasal sinapslarla bağlı olma durumları ayrı ayrı ele alınarak, nöronların farklı uyarılabilirlik seviyelerine sahip olmalarının, hücre membranları iyonik iletkenliklerinin ve iyon kanal gürültüsünün iki nöronun senkronize olabilmesine etkileri sistematik bir biçimde araştırılmıştır.



Şekil 1. N1 ve N2 etiketleriyle gösterilen nöron çiftlerinde elektriksel ve kimyasal sinaps bağlantısının şematik gösterimi ve iki nörona ait nöral aktiviteyi temsil eden örnek membran potansiyellerinin çizimi.

II. MODEL VE METOT

Çalışmada iyon kanal gürültüsü dinamiklerine entegre edilen iki Hodgkin-Huxley (H-H) nöronundan oluşan bir nörodevre ele alınmıştır. Elektriksel ve kimyasal sinapslar ile bağlı nöron çiftleri Şekil 1'de şematize edilmiştir. Stokastik H-H nöronu membran potansiyellerinin zamanla değişimi aşağıdaki denklemlerle verilmiştir [11]:

$$C\dot{V}_i = -g_K n_i^4 (V_i - V_K) - g_{Na} m_i^3 h_i (V_i - V_{Na}) - g_L (V_i - V_L) - I_i^{syn} - I_i \quad (1)$$

Burada V_i terimi membran potansiyelini ve $C=1\mu F/cm^2$ membran kapasitansını ifade etmektedir. Maksimum kanal iletkenlikleri sodyum için $g_{Na}=120mS/cm^2$, potasyum için $g_K=36mS/cm^2$ ve sızıntı akımı için $g_L=0.3mS/cm^2$ şeklinde bu değerler standart olarak verilmektedir. Bunlara karşılık olarak $V_K=-77mV$, $V_{Na}=50mV$ ve $V_L=54.4mV$ değerleri de iyon akımlarına ait denge potansiyelleridir. I_i , i . nörona dışarıdan uygulanan harici akımdır. Sodyum kapılarının aktivasyonu ve inaktivasyonu m_i ve h_i , potasyum kapılarının aktivasyonu ise n_i olasılığı ile kontrol edilmektedir. İyon kapılarının rasgele hareketi nöron

dinamiklerindeki stokastik etki oluşturmaktadır. Stokastisite varlığındaki kapı olasılıklarının zamanla değişimi Fox algoritmasına göre modellenmektedir [12]:

$$\dot{x} = \alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x + \xi_x(t), \quad x = m, n, h \quad (2)$$

Eşitlik (2)'de verilen α_x ve β_x , membran potansiyeline bağlı değişen iyon kapılarının açılma ve kapanmasını gösteren hız fonksiyonlarıdır [13]. Kapılardaki rastgelelik ise özilişki fonksiyonu aşağıdaki gibi olan beyaz Gauss gürültüsü ile tanımlanmaktadır:

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3a)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3b)$$

$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3c)$$

Burada N_{Na} ve N_K parametreleri sırasıyla toplam sodyum ve toplam potasyum kanal sayılarını ifade etmektedir. Toplam kanal sayıları, \mathcal{M} büyüklüğündeki membran alanı için $N_{Na}=\rho_{Ns}\mathcal{M}$ ve $N_K=\rho_K\mathcal{M}$ eşitlikleri ile hesaplanmaktadır (aksi belirtilmedikçe $\mathcal{M}=10^6$). Bu eşitliklerdeki $\rho_{Na}=60\mu m^{-2}$ ve $\rho_K=18\mu m^{-2}$ değerleri iyon kanal yoğunluklarıdır. Son olarak I_i^{syn} , her bir hedef nörona komşu nöronlardan gelen toplam postsinaptik akımını göstermektedir. Sinaps modeli olarak elektriksel bağlantı yapısında iletim çift yönlüdür ve buna göre i . nöronun toplam postsinaptik akımı:

$$I_i^{syn} = g_e(V_i - V_j), \quad i, j = 1, 2 \quad \text{ve} \quad i \neq j \quad (4)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Kimyasal uyarıcı sinaptik bağlantı yapısında ise ikinci nöron hedef nörondur ve toplam postsinaptik akımı şu şekilde ifade edilmektedir:

$$I_i^{syn} = g_c s_r (V_i - V_r), \quad i = 2 \quad (5)$$

Burada $V_r=70mV$ presinaptik nöronun sinaptik denge potansiyelidir. s_r ise salınan nörotransmitter madde oranını göstermektedir. Eşitlik (4-5)'te g_e ve g_c , sırasıyla elektriksel ve kimyasal sinaptik iletkenlik parametreleridir. Nörotransmitter madde salınımı ile iletimin gerçekleştiği kimyasal sinapslarda iletkenlik lineer olmayan bir değişim göstermektedir. Buna göre bir nöron $V_{th}=10mV$ ateşleme eşiğini geçtiğinde nöronlara ait sinaptik iletkenlik g_c kadar artar ve zamanla üstel olarak aşağıda ifade edildiği gibi azalır: $\dot{s}_r = -s_r \tau_s^{-1}$ ($\tau_s=3ms$ alınmıştır).

Nöron ağındaki senkronizasyonun tanımlanması için ortalama membran potansiyelinin zaman ile değişimlerinin tanımlanması gerekmektedir.

$$\Delta_N = \langle A_N(t)^2 \rangle_t - \langle A_N(t) \rangle_t^2 \quad (6)$$

denklemindeki $\langle . \rangle$ işareti zamansal ortalamayı belirtmektedir. $A_N(t) = \sum_{i=1}^N V_i(t)/N$ denklemi uzaysal ortalamadır. Nöral aktivitede popülasyon ortalaması varyansı şu şekilde ifade edilmektedir:

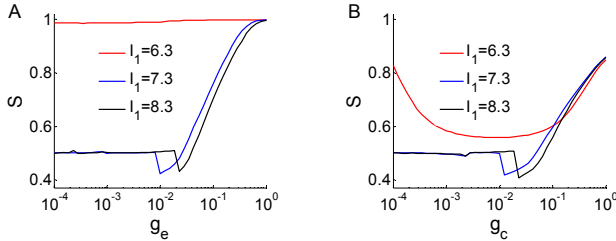
$$\Delta = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\langle A_N(t)^2 \rangle_t - \langle A_N(t) \rangle_t^2) \quad (7)$$

Sonuç olarak senkronizasyon $S = \Delta_N \Delta^{-1}$ denklemi ile hesaplanmaktadır. Nümerik çözümler için adım aralığı $10\mu s$ seçilen Euler-Maruyama yöntemi kullanılmıştır.

III. SONUÇLAR

Hodgkin-Huxley modelinde nöronun dinamik davranışını belirlemek için harici uyartım akımı I biyofiziksel bir olgu olan uyarılabilirliğin modellenmesi için kullanılmıştır. Uyarılabilirlik parametresi bir nöronun dinlenim ve sürekli ateşleme durumunu açık bir şekilde ayırmaktadır. Dinamik sistem teorisine göre, Hopf dallanması yaptığı noktada Hodgkin-Huxley nöronu belirli bir frekansta ateşlemeye başlar. Buna karşılık Hodgkin-Huxley modeli uyartım ve ateşleme oranının parçalı kazanç fonksiyonu ve tip-II uyarılabilirliği sergilemektedir. Bizim modelimizde uyarılabilirliğin dallanma noktası olan bu kritik değer $I=6.26\mu A/cm^2$ olarak bulunmuştur. Bu noktanın öncesinde nöron uyarılabilir kabul edilirken, sonrasında sürekli ateşlediğinden dolayı pacemaker olarak isimlendirilir.

Bu kapsamda, incelenen nöron çiftinde homojen ya da heterojen uyarılabilirliklere sahip hücrelerin senkronizasyon durumları elektriksel ve kimyasal sinaptik iletkenlik seviyesinin bir fonksiyonu olarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 2'de verilmiştir.



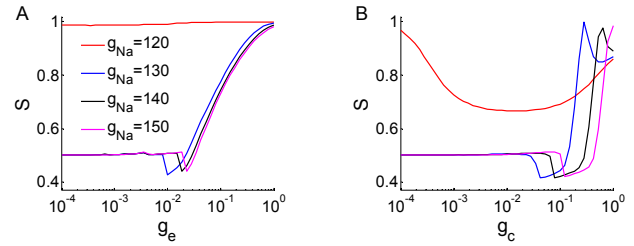
Şekil 2. A) Elektriksel ve B) kimyasal sinapslarla bağlı olan nöron çiftinde sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak farklı uyarılabilirlik durumlarının senkronizasyona etkisi. N2 hedef nöron için $I_2=6.3\mu A/cm^2$ alınmıştır.

İlk olarak elektriksel sinapslarda senkronizasyon ölçeklendirilmiştir. N2 nöronu için akım parametresi $I_2=6.3\mu A/cm^2$ alınarak sistemin sürekli ve düzenli ateşlemeler yaptığı bir durum elde edilmiştir (Şekil 2A). Bu durumda yalnızca aynı uyarılabilirlik seviyelerindeki nöron çiftinin kolaylıkla senkronize olduğu görülmüştür. Ancak uyarılabilirlik seviyesi N1 için artırılarak heterojen durumlar göz önüne alındığında senkronizasyon için yüksek iletkenlik değerlerinin gerektiği gözlenmektedir. Uyarılabilirlik seviyesinin artmasıyla senkronizasyon için ihtiyaç duyulan sinaptik iletkenlik değerinin de artmakta olduğu anlaşılmaktadır.

Kimyasal sinapsların varlığı söz konusu olan sistemde ise senkronizasyonun sağlanmasının çok daha güç olduğu, yüksek kimyasal sinaptik iletkenlik değerlerinde bile tam senkronizasyon durumuna ulaşmasının mümkün olmadığı gözlenmektedir. Bu durumda nöronlar arasındaki sinaptik iletişim kimyasal madde (nörotransmitter) salınımı, difüzyonu ve hedef nörona ulaşması mekanizmalarını

içerdiğinden tek yönlü ve yaştır. Uyarıcı tipteki kimyasal sinapslara rağmen yüksek sinaptik iletkenlik seviyelerinde dahi senkronizasyon oluşmamaktadır. Uyarılabilirlik seviyeleri eşit olan nöron çiftinde tam senkronizasyonun oluşması için uyarılabilirlik ve artan iletkenlik seviyeleri yeterli olmasa da, diğer farklı I_1 değerlerine kıyasla özellikle düşük ve yüksek iletkenlik seviyelerinde senkronize olmaya daha eğilimli bir davranış sergilediği görülmüştür.

Nöral aktivitenin spayk dizileri ile gerçekleştiği varsayılırsa, bu aktiviteler iyon kanalları vasıtasıyla taşınan iyon akımları ile gerçekleşmektedir. Bunların en başında sodyum iyon akımı gelmektedir. Sodyum iyon akımının oluşmasında sodyum (Na^+) iyon kanal iletkenliği önemli bir parametredir. Çalışmamızın bu kısmında, sodyum kanal iletkenliği değiştirilerek nöral sistem senkronizasyonu incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3'te verilmiştir.



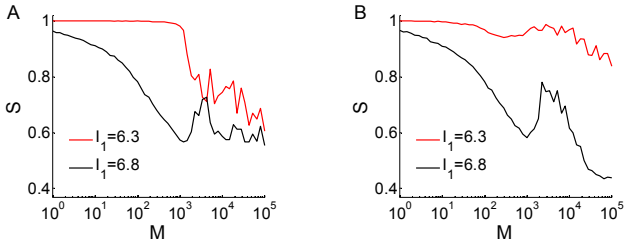
Şekil 3. A) Elektriksel ve B) kimyasal sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak N2 hedef nörona ait g_{Na} değerinin senkronizasyona etkisi. Sistem parametreleri $I_1=I_2=6.8\mu A/cm^2$, N1 için $g_{Na}=120mS/cm^2$ seçilmiştir.

İlk olarak elektriksel sinapslarla bağlı nöronlarda kanal iletkenliği kontrollü olarak değiştirilmiş, sinaptik iletkenliğin fonksiyonu olarak senkronizasyon ölçümü yapılmıştır. N1 ve N2 nöronlarına ait sodyum iletkenlikleri bakımından homojen bir sistem oluşturulduğunda senkronizasyonun hızlıca gerçekleştiği ancak artan farklı iletkenlik seviyelerine gidildikçe senkronizasyon için monoton artan sinaptik iletkenlik değerlerine ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak kimyasal sinapslarda, sodyum iletkenliğinin en düşük değerinden yüksek olanlara gidilirken öncelikle tam senkronizasyonun sağlanamadığı, $g_{Na}>120mS/cm^2$ için sinaptik iletkenliğe bağlı olarak senkronizasyon derecelerinde hızlı değişimlerin yaşandığı görülmektedir. Şöyle ki, sinaptik iletkenliğin belli bir derecesinde nöron davranışları farklılaşmakta ve daha sonra hemen tam senkronizasyon olduğu anlaşılmaktadır. Daha sonra artan iletkenlikler nedeniyle oluşan daha büyük genlikli sinaptik akımların neden olduğu uyarıcı yöndeki aktiviteler hedef nörona ulaşarak senkronizasyonu bozma eğilimi göstermektedir. Anlatılan bu durum artan g_{Na} değerlerinde daha da yüksek sinaptik iletkenliklerde gerçekleşmektedir.

İyon kanalları sinir hücre membranında eşit olarak belirli bir yoğunlukta dağılmışlardır. Her bir iyon kapısının açılıp kapanma hızı aynı olduğu kabul edilmektedir. Küçük bir membran alanına sahip nöronda bu durum iyon kapı sayısının az olması anlamına gelir. Buna karşılık rasgele

iyon kapı konumları arasında standart sapma yüksek olacaktır. Ancak büyük membran alanına sahip bir nöron söz konusu olduğunda ise iyon kapı sayısı da aynı oranda büyük olacaktır. Büyük miktarda rasgele iyon kapı hareketi sırasında standart sapma miktarı ters oranda düşecektir. Bahsedilen bu standart sapma miktarı nöron membranında iyon kapıları tarafından oluşturulan gürültünün şiddetini tarif etmektedir. Son olarak bu adımda, hücre membran alanına göre değişen iyon kanal gürültüsünün nöral sistem senkronizasyonuna etkisini araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4'te verilmiştir.

Her iki bağlantı şeklinde nöronlar arasındaki iletişimin nispeten yüksek kuplaj şiddetine sahip olduğu varsayılmıştır. Kanal gürültüsüne bağlı olarak senkronizasyon ölçüldüğünde, nöral devrenin düşük gürültü seviyelerinde senkronize olamadığı görülmüştür. Ancak kimyasal sinapslarda uyarılabilirlikleri aynı nöron çiftinde senkronize olma eğiliminin çok yüksek olduğu görülmektedir. Daha yüksek frekanslarda ateşleyen bir presinaptik nöron olduğunda, her iki durumda da nöral devremizin senkronizasyonunun ancak yüksek gürültü seviyelerinde ve güçlükle sağlanabildiği anlaşılmaktadır. Eğer komşu nöron aynı kritik uyarılabilirlik seviyesine de yakın noktada bir uyarılabilirliğe sahipse ($I_1=6.3\mu A/cm^2$), elektriksel sinapslarla bağlı nöronlar arasındaki senkronizasyonun düşük gürültü seviyelerinin hemen ardından yüksek oranda ve kolaylıkla sağlanabildiği bulunmuştur.



Şekil 4. A) Elektriksel ve B) kimyasal sinapslarla bağlı nöral sistemde iyon kanal gürültüsünün senkronizasyona etkisi. Her durum için $g_e=0.1mS/cm^2$ ve $I_2=6.3\mu A/cm^2$ alınmıştır.

Yapılan bu çalışma farklı sinaps türleriyle birbirine bağlı nörodevrelerde, nöronların senkronizasyonları için uyarılabilirlik durumlarının, iyonik iletkenlik seviyesinin ve sinaptik bağlantı kuvvetinin belirleyici parametreler olduğu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan hesapsal bir başka çalışmada hiponatremi gibi elektrolit bozukluklarında senkronizasyonun sinaptik bağlantı kuvvetinin uygun şekilde ayarlanmasıyla yeniden sağlanabileceği ortaya konulmuştur [14]. Ayrıca hüresel sodyum ve potasyum konsantrasyonlarının vücudun elektrofizyolojik fonksiyonlarında ve onları kontrol eden nöronlarda hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmayla paralel olarak sodyum iletkenliklerindeki dengesizlikten dolayı bozulan senkronizasyon, elektriksel ve kimyasal bağlantılar uygun şekilde düzenlendiğinde yeniden elde edilebildiği sonuçlarda gösterilmiştir. Ayrıca

farklı frekanslarda çalışan nöron çiftlerinin de uygun bağlantılılıkla senkronizasyon oluşturabilecekleri ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar ışığında fonksiyonel bozukluklar ve biyofizyolojik heterojenlikler içeren bir nöral sistemde senkronizasyon durumuna ulaşmak için başka bir homojenliğe ve belirli bir derecede iyileştirilmiş kuplaj şiddetine gerek duyulmaktadır. Son olarak, iyon kanal gürültüsünün, heterojen olana kıyasla, homojen bir nörodevrede senkronizasyonun elde edilebilmesi için daha yardımcı bir biyolojik bileşen olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Hille, B., *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1992.
- [2] Nunez, P. L., *Electric Fields of the Brain*, Oxford University Press, New York, 1981.
- [3] Perkel, D. H. and Bullock, T. H., "Neural Coding", *Neurosci. Res. Prog. Bull.*, Vol. 6, 1968, p 221-348.
- [4] Stuart, G., Schiller, J., and Sakmann, B., "Action Potential Initiation and Propagation in Rat Neocortical Pyramidal Neurons", *J. Physiol.*, Vol. 505(3), 1997, p 617-632.
- [5] Faisal, A. A., Selen, L. P. J., and Wolpert, D. M., "Noise in the Nervous System", *Nat. Rev. Neurosci.*, Vol. 9(4), 2008, p 292-303.
- [6] Gerstner, W. and Van Hemmen, J. L., "Coherence and Incoherence in a Globally Coupled Ensemble of Pulse-Emitting Units", *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 71(3), 1993, p 312.
- [7] Jensen, O., Kaiser, J., and Lachaux, J. P., "Human Gamma-Frequency Oscillations Associated with Attention and Memory", *Trends Neurosci.*, Vol. 30(7), 2007, p 317-324.
- [8] Groppe, D. M., Bickel, S., Keller, C. J., Jain, S. K., Hwang, S. T., Harden, C., and Mehta, A. D., "Dominant Frequencies of Resting Human Brain Activity as Measured by The Electroencephalogram", *Neuroimage*, Vol. 79, 2013, p 223-233.
- [9] Uhlhaas, P. J. and Singer, W., "Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology", *Neuron*, Vol. 52(1), 2006, p 155-168.
- [10] Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P., "Pathological Synchronization In Parkinson's Disease: Networks, Models and Treatments", *Trends Neurosci.*, Vol. 30(7), 2007, p 357-364.
- [11] Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F., "A Quantitative Description of Ion Currents and Its Applications to Conduction and Excitation In Nerve Membranes", *J. Physiol.*, Vol. 117, 1952, p 500-544.
- [12] Fox, R. F., "Stochastic Versions of The Hodgkin-Huxley Equations", *Biophys. J.*, Vol. 72(5), 1997, p 2068-2074.
- [13] Uzuntarla, M., Torres, J. J., Calim, A., and Barreto, E., "Synchronization-Induced Spike Termination in Networks of Bistable Neurons", *Neural Netw.*, Vol. 110, 2019, p 131-140.
- [14] Sadegh-Zadeh, S. A., Kambhampati, C., and Davis, D. N., "Ionic Imbalances and Coupling in Synchronization of Responses in Neurons", *J.*, Vol. 2(1), 2019, p 17-40.