



## Beyinde Anatomik ve İşlevsel Bağlantılılık Arasındaki İlişkilerin Nöral Kütle Modelleriyle Araştırılması

### Investigating the relationships between Brain Anatomic and Functional Connectivity using Neural Mass Models

Koray Çiftçi

Biyomedikal Mühendisliği Bölümü  
Çorlu Mühendislik Fakültesi  
Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ  
kciftci@nku.edu.tr

#### Özetçe

Bu çalışmada kedi beynine ilişkin bilinen kortiko-kortikal bağlantı bilgisinden yola çıkılarak beyindeki yapısal ve işlevsel bağlantılılık arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Her bir beyin bölgesi 2 farklı nöron popülasyonu ve nöral kütle modelinden yararlanarak modellenmiş ve tüm bölgeler birbirlerine söz konusu bağlantılılık bilgisine dayalı bir şekilde bağlanmıştır. Ortaya çıkan ağın davranışı simüle edilmiş ve tüm bölgeler için zaman serileri üretilmiştir. Bölgeler arasındaki bağlantılılık kuvvetiyle beyin ağlarının senkronizasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

#### Abstract

In this study the relationships between structural and functional connectivity is investigated based on the cortico-cortical connectivity data of the cat brain. Each brain region is modeled with two neural populations using neural mass model and these regions are connected to each other using the aforementioned connectivity information. The behavior of the resultant network is simulated and time series are generated for all regions. The relation between the coupling strength among regions and the synchronization of the network is investigated.

#### 1. Giriş

Sinirbilimin önünde çözülmeyi bekleyen en önemli problemlerden biri beyindeki yapısal bağlantılarla işlevsel bağlantılar arasındaki ilişkilerin anlaşılmasıdır. Bu konudaki yaygın görüş anatomik bağlantılılığın işlevsel bağlantılılığı bir dereceye kadar belirlediğidir [1,2]. Anatomik ve işlevsel bağlantı haritalarını eşanlı olarak çıkaran çeşitli çalışmalarda anatomik olarak bağlı olan bölgelerin işlevsel olarak da bağlı olması olasılığının aralarında anatomik bağlantı olmayan bölgelere göre anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur [3]. Buna karşın arasında doğrudan anatomik bağlantı olmayan beyin bölgeleri arasında da işlevsel olarak bağlantılılık olabileceği de gözlenmiştir [3,4]. Bunun mekanizması olarak aynı bölge tarafından sürülen iki bölgenin arasında doğrudan bağlantı olmasa da ortaya çıkacak işlevsel davranışın benzer olacağı şeklinde bir açıklama yapılabilir.

Beyindeki bağlantılılık biçimleri arasındaki ilişkiler sinirbilimin gündemine yeni girmemiş olmakla birlikte son dönemde bu yöndeki araştırmalarda yaşanan artışın başlıca nedenlerinden biri beyni incelemekte kullanılacak hem donanımsal hem de yazılımsal araçlarda önemli gelişmeler

olmasıdır. Bir yandan difüzyona dayalı görüntüleme teknikleriyle beyin bölgeleri arasındaki bağlantılar kestirilebilmekte diğer yandan da eşanlı olarak alınan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalogram kayıtlarıyla işlevsel sinyaller gözlenebilmektedir [5]. Öte yandan hesaplamalı sinirbilimdeki ve bilgisayarların işlem güçlerindeki gelişmelerle birlikte beyne ilişkin daha karmaşık ve fizyolojik gerçekliğe daha uygun modeller geliştirilebilmektedir. Böylece beyindeki çeşitli bağlantılılık biçimlerini hem deneysel hem de modele dayalı olarak inceleme olanağı doğmaktadır. Bu gelişmelere karşın beyin anatomik bağlantılılık haritasına ilişkin en doğru bilgiler post-mortem çalışmalardan ve hayvanlarda yapılan lezyona dayalı çalışmalardan gelmektedir. Bunun sonucunda c. elegans [6] ile başlayan anatomik bağlantılılık veritabanı oluşturma çabaları kedi [7] ve makak maymunu [8] ile devam etmiştir. Fakat aynı çalışmaları gerçekleştirmek mümkün olmadığı için henüz insan beyninin anatomik bağlantılılığı hakkında aynı düzeyde ayrıntılı bilgiye sahip değiliz.

Bu çalışmada çok sayıda sinir hücrelerinin toplu davranışını betimleyen nöral kütle modellerinden ve kedinin bilinen anatomik bağlantılılık haritasından yararlanarak anatomik bağlantı biçimindeki değişimlerin beyin işlevsel sinyalleriyle ortaya çıkan senkronizasyon özelliğini nasıl etkilediği incelenmiştir. Beyindeki bu bağlantıların aydınlığa kavuşturulması kuşkusuz beyin gösterdiği çeşitli davranış biçimlerinin altında yatan dinamikleri anlayabilmek için büyük önem arz etmektedir.

#### 2. Yöntem

Sinir hücrelerinin davranışlarını modellemek için mikro boyuttan makro boyuta kadar çeşitli yaklaşımlar vardır. Nöral kütle modelleri bu modeller içerisinde makro ölçekte yer almakta ve çok sayıda sinir hücrelerinin ortalama ateşleme oranlarını ve membran voltajlarını yansıtmaktadır [9]. Bu modelde piramidal ( $v_p$ ), baskılayıcı ( $v_e$ ) ve uyarıcı ( $v_i$ ) hücre gruplarının membran potansiyelleri Denklem 1'de verilmiş olan ikinci dereceden diferansiyel denklemlerle gösterilmektedir. Bu modele göre bastırıcı ve uyarıcı hücre gruplarından piramidal hücrelere giriş olmakta ve piramidal hücrelerden de uyarıcı ve bastırıcı hücrelere geri besleme yapılmaktadır. Bu denklemde  $A$  ve  $B$  katsayıları ortalama sinaptik kazançlarını;  $1/a$  ve  $1/b$  ise ortalama dendritik membran zaman sabitlerini göstermektedir.  $C_1$  ve  $C_2$  ile  $C_3$  ve  $C_4$  sırasıyla uyarıcı ve bastırıcı hücreler için ortalama sinaptik bağlantı sayısını göstermektedir. Bu katsayıların belli değerleri için EEG sinyallerinde gözlenen osilasyonlar ortaya

## Nöral Sinyaller ve Modeller

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (17.00-18.30)

çıkılmaktadır. Denklemde gösterilen  $p(t)$  sinyali spesifik olmayan bir harici darbe yoğunluğunu göstermektedir ve stokastik bir Gauss süreci olarak modellenmiştir.  $M$  matrisi bağlantılılık matrisini göstermektedir. Denklemde de anlaşılacağı gibi her bir beyin bölgesi bağlantı içinde olduğu beyin bölgelerinden gelen bastırıcı ve uyarıcı sinyallerin farkını da girdi olarak almaktadır.  $f(.)$  fonksiyonu ise sigmoid fonksiyondur. Bu fonksiyon nöron popülasyonunun ortalama membran potansiyelini nöronların ateşlediği ortalama aksiyon potansiyeli oranına dönüştürmektedir.  $g$  bağlantı kuvvetini gösteren bir sabit olup,  $\langle S \rangle$  bir bölgenin sahip olduğu tüm bağlantıların toplamını vermektedir.

$$\dot{v}_p = Aa f(v_e - v_i) - 2a v_p - a^2 v_p$$

$$\dot{v}_i = Bb C_4 f(C_3 v_p) - 2b v_i - b^2 v_i$$

$$\dot{v}_e = Aa \left[ C_2 f(C_1 v_p) + p(t) + \frac{g}{\langle S \rangle} \sum_j M_{j1} f(v_e^j - v_i^j) \right] - 2a v_e - a^2 v_e \quad (1)$$

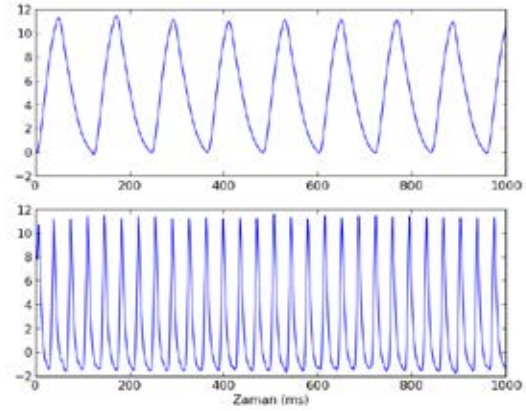
Bu çalışmada bağlantılılık matrisi olarak kediye ait kortiko-kortikal anatomik bağlantı matrisi kullanılmıştır (Şekil 2). Toplam 52 farklı beyin bölgesinden oluşan bu matriste toplam 818 adet yönlü bağlantı vardır. Bu bağlantılar bağlantı kuvvetine göre 1, 2 veya 3 ağırlığını alabilmektedir. Her bir beyin bölgesi iki adet nöron popülasyonunu ile modellenmiştir. Bu popülasyonlardan biri alfa bandında diğeri ise gamma bandında osilasyon yapmaktadır. Bu iki popülasyonun ilgili bölgedeki ağırlığı toplam 1 olacak şekilde rasgele değişmektedir. Şekil 3'te 3 bölge üzerinden söz konusu model gösterilmektedir.

Hızlı ve yavaş osilasyon yapan nöron popülasyonları birbirleriyle etkileşmekte ve farklı bölgelerde bağlantılılık matrisine göre birbirleriyle uyarıcı ve bastırıcı membran potansiyelleri üzerinden etkileşmektedir. Böylece ortaya dinamik bir ağ yapısı çıkmaktadır.

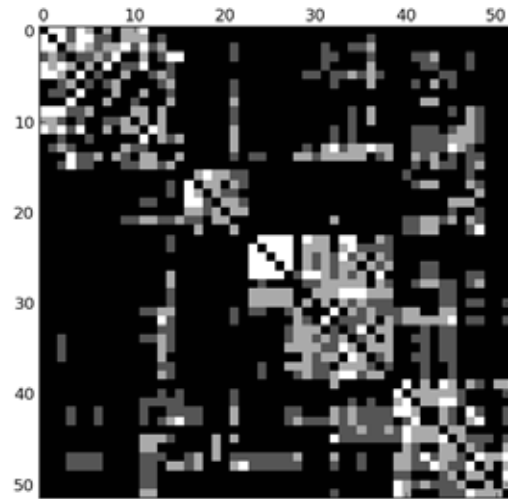
Modele ilişkin diferansiyel denklemlerin çözümü Euler yöntemiyle yapılmıştır. Zaman aralığı 1 ms olarak alınmış ve simülasyon süresi toplam 1300 ms olarak belirlenmiştir. Bu sürenin ilk 300 ms'i ağın oturması için gereken süre olarak alınmış ve bu bölüm analizlere dahil edilmemiştir.

Simülasyonun ardından beyin bölgelerinin birbirleriyle ne kadar senkronize olduğunun incelenmesi için faz kilit değerlerine bakılmıştır. İki zaman serisi arasındaki faz kilit değeri Denklem 2 ile hesaplanabilir.  $a$  ve  $b$  zaman serilerinin  $j$  anındaki fazları  $\theta(j)$  ile gösterilmek üzere, bu iki zaman serisinin tüm anlardaki ortalama faz farklarının mutlak değeri bize bu iki zaman serisinin arasındaki faz kilitlenmesini verecektir.  $P$ , 0 ile 1 arasında bir değer olacak olup 1'e ne kadar yakınsa faz kilitlenmesi o kadar yüksektir.  $P$ , iki sinyalin aynı fazda olduklarının değil aralarındaki faz farkının sabit kalıp kalmadığının bir ölçütüdür.

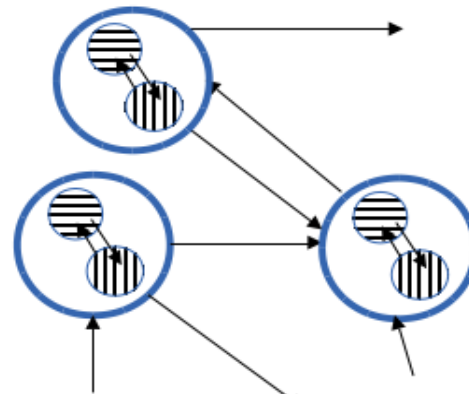
$$P = \left| \frac{1}{N} \sum_j e^{i(\theta_a(j) - \theta_b(j))} \right| \quad (2)$$



Şekil 1. Modeldeki katsayılar aracılığıyla EEG gözlenen farklı osilasyonlar (burada alfa ve beta) gözlenebilir.



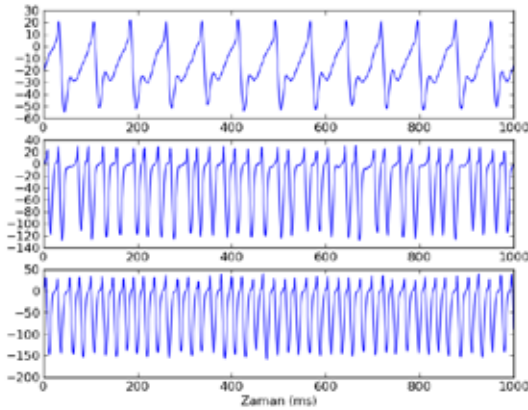
Şekil 2. Kedi beyne ait 52 bölge kortiko-kortikal anatomik bağlantılılık matrisi.



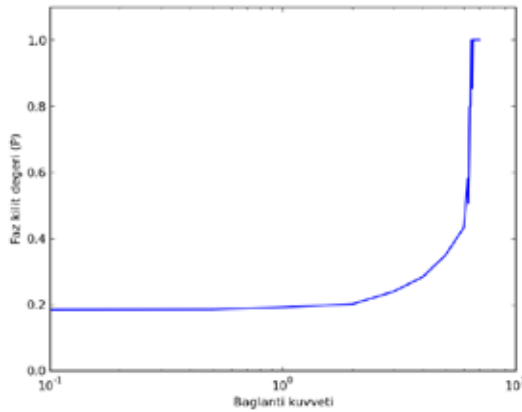
Şekil 3. Toplam 52 bölge ağdan temsili 3 bölge. Her bir bölge yatay ve dikey çizgilerle gösterilen hızlı ve yavaş osilasyon yapan iki farklı popülasyondan oluşmaktadır. Bu bölgeler birbirleriyle de bastırıcı ve uyarıcı nöron potansiyelleri aracılığıyla etkileşmektedir.

### 3. Sonuçlar ve Tartışma

Simülasyon sonucunda 52 beyin bölgesine ilişkin zaman serileri elde edilmiştir. Bu zaman serilerine ilişkin 3 örnek Şekil 4'te verilmiştir. Ağın senkronizasyon özelliğini incelemek için ağdaki bağlantı kuvveti 0.1 ile 8 arasında değiştirilerek her bir bağlantı kuvveti için ağ 5 kere yaratılmıştır. Ağın toplam senkronizasyonu tüm bölge çiftleri arasındaki senkronizasyonun ortalaması olarak alınmış ve her ağ için toplam senkronizasyon hesaplanmış ve bunun bağlantı kuvvetiyle nasıl değiştiği incelenmiştir. Bu değişim Şekil 5'te gösterilmiştir. Görüldüğü gibi faz kilit değeri, bağlantı kuvveti 2'nin üzerine çıkınca artmaya başlamakta ve bu değer 6'nın üzerine çıkınca hızla 1'e doğru yaklaşmaktadır. Beynin bu gösterdiği bu senkronizasyon özelliği daha önce de gözlenmiştir [10].

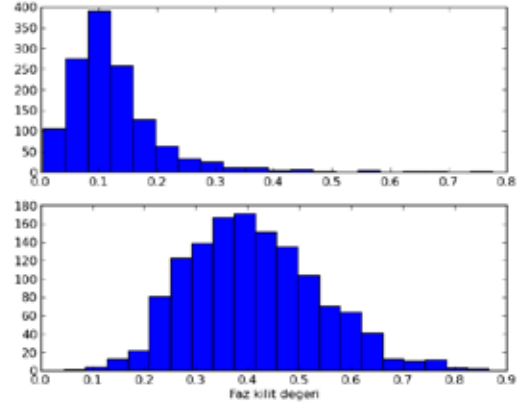


Şekil 4. Ağda üretilen zaman serilerinden bazı örnekler.



Şekil 5. Bağlantı kuvvetiyle faz kilit değerinin değişimi.

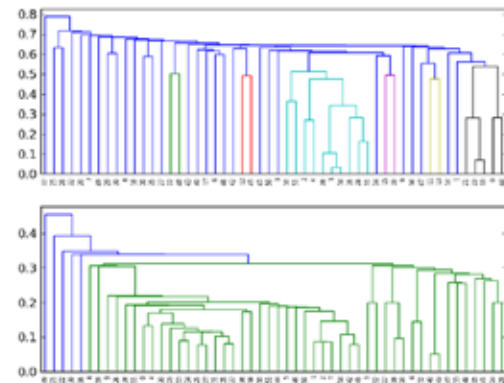
Beyin senkronizasyonundaki bu değişimi daha ayrıntılı gözlemek için tüm bağlantıların faz kilit değerlerinin histogramı çıkarılmıştır. Bunun için senkronizasyonun artışa geçmeden hemen önceki bağlantı kuvveti değeri olan 2 ve artışın hızlandığı değer olan 6 alınmıştır. Şekil 6'da verilen histogramlarda bağlantı kuvvetinin artışıyla birlikte faz kilit değerlerinin 1'e doğru kaydığı görülmektedir.



Şekil 6. Bağlantı kuvveti 2 (üstte) ve 6 iken ağdaki tüm bölgeler arası faz kilit değerlerinin histogramı. Bağlantı kuvveti arttıkça faz kilit değeri 1'e doğru kaymaktadır.

Beynin gösterdiği önemli bir özellik modülerliktir. Diğer bir deyişle beyin çeşitli bölgeleri belli işlevlere özelleşmiş bir davranış sergilemektedir. Beynin bu davranışının söz konusu ağda gözlenip gözlenemeyeceğini incelemek için beyin toplama örüntüsü çıkarılmıştır. Bunun için hiyerarşik toplama yapılmıştır. Beyin bölgeleri arasındaki işlevsel uzaklık olarak 1 – faz kilit değeri alınmıştır. Şekil 7'de gösterilen hiyerarşik toplama sonuçlarına göre düşük bağlantı kuvvetinde belli bir toplama davranışı gözlenemezken, bağlantı kuvveti arttıkça iki temel topağın ortaya çıktığı görülmektedir.

Bu sonuçlar kedi beyininin anatomik bağlantı haritasından yola çıkılarak benzetimi yapılan işlevsel ağın beyin temel senkronizasyon özelliklerini sergilediğini göstermektedir. Bölgeler arasındaki bağlantı kuvvetinin artması senkronizasyonu artırmakta, fakat bir noktadan sonra bu kuvvetin çok artması bütün bölgeleri tamamen birbirine benzer hale getirmektedir. Beynin gerçek durum davranışının arada bir noktada olduğu düşünülmektedir. Fakat bu tip küçük değişikliklerle beyin işlevsel ağlarının niteliksel olarak önemli değişimler göstermesi beynin önemli özelliklerinden biridir.



Şekil 7. Bağlantı kuvveti 2 (üstte) ve 6 iken beyindeki hiyerarşik toplama davranışı.



#### 4. Kaynakça

- [1] Park, H.J, ve Friston, K., “Structural and functional brain networks: from connections to cognition,” *Science*, 342, 1238411, 2013.
- [2] Honey, C.J., Thivierge, J.P., Sporns, O., “Can structure predict function in the human brain?,” *Neuroimage*, 52, 766-776, 2010.
- [3] Messe, A., Rudrauf, D., Benali, H., Marrelec, G., “Relating structure and function in the human brain: relative contributions of anatomy, stationary dynamics, and non-stationarities,” *PLOS Computational Biology*, 10, e1003530, 2014.
- [4] Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe T., Matsui, T., Miyamoto, K., Miyashita, Y., “Functional connectivity between anatomically unconnected areas is shaped by collective network-level effects in the macaque cortex,” *Cerebral Cortex*, 2011.
- [5] Sui, J., Huster, R., Yu, Q., Segall, J.M., Calhoun, V., “Function-structure associations of the brain: evidence from multimodal connectivity and covariance studies,” *Neuroimage*, 2013.
- [6] Varshney, L.R., Chen, B.L., Paniagua, E., Hall, D.H., Chklovskii, D.B., “Structural properties of the caenorhabditis elegans neuronal network,” *PLOS Computational Biology*, doi. 10.1371/journal.pcbi.1001066. 2011.
- [7] Scannell, J.W., Blakemore, C., Young, M.P., “Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex,” *The Journal of Neuroscience*, 15, 1463-1483, 1995.
- [8] Kötter, R., “Online retrieval, processing, and visualization of primate connectivity data from the CoCoMac Database,” *Neuroinformatics*, 2, 127-144, 2004.
- [9] David, O., ve Friston, K., “A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics,” *Neuroimage*, 20, 1743-1755, 2003.
- [10] Zhou, C., Zemanova, L., Zamora, G., Hilgetag, C.C., “Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks,” *Physical Review Letters*, 238103, 2006.