



Striatal Ortaboy Dikensi Hücrelerdeki Senkronizasyonun Dopamin ile İlişisine Dair Bir Hesaplamalı Model

A Computational Model Investigating the Role of Dopamine on Synchronization of Striatal Medium Spiny Neurons

Rahmi Elibol¹, Neslihan Serap Şengör¹

¹ Elektrik Elektronik Fakültesi, İstanbul Teknik Üniversitesi

rahmielibol@itu.edu.tr, sengorn@itu.edu.tr

Özet

Bilişsel süreçlerin oluşumu, nörolojik hastalıkların ve semptomların açıklanmasında hesaplamalı modellerin yol gösterici ve açıklayıcı olabileceği son yıllarda sinirbilim alanında çalışanlar tarafından kabul edilmeye başlanmıştır. Dolayısıyla, sinirbilim çalışmalarında farklı seviyelerdeki hesaplamalı modeller gitgide daha fazla yer almaktadır. Bilişsel süreçlerin oluşmasında etkin olan nöral yapılardan bazal çekirdekler hesaplamalı sinirbilimde ilk ele alınan yapılardan olmuştur. Özellikle Parkinson hastalığı ve beyin pili çalışmalarında bazal çekirdeklerin rolünün anlaşılması için farklı seviyelerde hesaplamalı modeller önerilmiştir. Bu çalışmada, bazal çekirdeklerin giriş yapısı olan Striatumdaki ortaboy dikensi hücrelerdeki senkronizasyonun Dopamin ile etkilenebileceğine dair bir model önerilecektir. Özellikle D1 ve D2 tipi Dopamin almaçlarının karşıt etkisi ele alınıp, Dopamin seviyesindeki değişimlerin bu yapıların senkronizasyonuna etkisi gösterilecektir. Önerilen model hücre duvarı davranışı seviyesinde oluşan değişimlere dayanarak sinir hücresi gruplarının davranışlarını açıklamakta etkili olabilir.

Abstract

In recent years, the researcher working in neuroscience begin to admit that computational models could be effective in understanding the processes ongoing during cognitive tasks and neurological symptoms and diseases. So, computational models of different scales are drawing more attention in neuroscience. Basal Ganglia which takes part in different cognitive processes has been the first neural structure that was investigated with mathematical models. Especially, the role of Basal Ganglia in Parkinson's disease and deep brain stimulations promoted computational models of different scales. In this work, a computational model of Striatum, which is the most effective input structure of Basal Ganglia circuits is proposed and the role of Dopamine on the synchronization of medium spiny neurons is investigated. The controversial role of D1 and D2 type receptors will be considered and the effect of Dopamine level on synchronization will be shown. The proposed model is spiking neural network where the behavior of a neuron group can be discussed based on the changes in membrane potentials.

Bu çalışma TÜBİTAK 111E264 projesi ile desteklenmiştir.

1. Giriş

Basal Ganglia (BG) devrelerinin bilişsel işlevlerin yerine getirilmesindeki rolleri ve beynin diğer alt bölümleri ile ilişkileri artık bilinmektedir [1, 2]. Aynı zamanda, Basal Ganglia devrelerinin hesaplamalı modelleri de son yıllarda literatürde ele alınmakta ve yeni hesaplamalı modeller de halen sunulmaktadır [3, 4, 5]. BG devrelerinin öğrenme, hareket seçimi ve nörolojik hastalıklarda ki etkileri gibi konuların araştırılması ve bunların önerilen modelleri yeni sonuçlar ve fikirler çıkarmaktadır. Bununla birlikte sinir hücrelerinin bağlantısalılığı ile bu bağlantıların esnekliği ve sinir iletilicilerin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerin ve Parkinson, Huntington gibi nörolojik hastalıkların sinapslar ve siniriletilicilerin etkisi ile oluştuğunu göstermiştir. Bu çalışmada BG girişi olan ve Orta boy dikensi hücreler (MSN) ile hızlı vuru üreten ara nöronlardan (IN) oluşan bir Striatum modeli verilmiştir. Bu çalışmada önerilen model, basit ve sınırlı olmakla beraber sinir iletilici Dopaminin (DA) etkisi ve oluşan senkronizasyonların etkisini göstermektedir. Önerilen model geliştirildiği takdirde öğrenmeye, nörodejeneratif hastalıklara ve nörolojik semptomlarla Dopaminin etkisinin tartışılması için bir araç geliştirilmiş olacaktır. İlk olarak hesaplamalı modeli oluşturulacak Striatum tanımlanacak ve nöral ağlardaki senkronizasyonun değerlendirilmesine ilişkin bilgi verilecektir. Bölüm 3'de önerilen model ve modele ilişkin parametreler verilecek, bölüm 4'de ise Striatuma ilişkin önerilen model ile elde edilen benzetim sonuçları tartışılacaktır. Son olarak model irdelenecek ve nasıl geliştirilebileceği tartışılacaktır.

2. Ön bilgi

2.1. Striatumun yapısı

Striatum, Subthalamic nucleus (STN) ile birlikte BG'nın temel girişlerini alan bölümdür. Striatumun özellikle korteksten aldığı girişler ile 5 farklı BG-Thalamus-Korteks devresi tanımlanmıştır [1]. Caudat, Putamen ve Nucleus Accumbens yapılarını içeren Striatumun, % 80-95' i MSN hücrelerinden oluşmaktadır. Striatumun diğer hücreleri ise ara hücrelerden (IN, interneuron) meydana gelmiştir. MSN hücreleri 200-500µm genişliğinde almaç yapılarına ve striatal hücreleri baskılayacak bağlantılara sahiptir. MSN hücreleri biyolojik



Nöral Sinyaller ve Modeller

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

biçimleri olarak homojen olmalarına rağmen, kimyasal yapıları farklıdır. Bu fark DA almaçlarında görülmektedir, G-protein bağlı 5 farklı almaca (D1-D5) sahip MSN hücreleri, temel olarak D1 ve D2 olarak iki gruba ayrılabilir. D1 grubunda bulunan hücrelerin, DA seviyesi artarken, korteksten aldıkları girişin etkisi artar, D2 grubunda bulunan hücrelerin ise, DA miktarının artmasına karşın, korteksten gelen girişin etkisi azalmaktadır [6]. Dolayısıyla DA miktarının değişimi korteksten gelen girişleri etkilediği için yukarıda belirtilen BG-Thalamus-Korteks devrelerinin davranışını etkilemektedir. Özellikle, Striatumda bulunan DA miktarının motor hareketler, Parkinson hastalığı (PD) ve ödüle dayalı öğrenme ile ilgilidir ve DA miktarının değişimi bilişsel süreçleri etkilediği gibi, nörodejeneratif hastalıklarda da etkin olmaktadır. Ödüle dayalı öğrenme de bir ödül alınacağı zaman veya bir ödül beklendiğinde DA miktarının arttığı görülmüştür. Ayrıca Parkinson hastalarında Striatumda DA miktarının normal insanlara göre daha az olduğu bilinmektedir [7].

2.2. Senkronizasyon

Dinamik süreçlerin senkronizasyonu, bir grup sistemin ortak davranışının ele alındığı çalışmalarda incelenmektedir. Sadece, fiziksel olaylarda gözlenen kimi davranışların açıklanmasında değil, ayrıca haberleşme sistemlerinde karşılıklı iletişimin sağlanması gibi mühendislik uygulamalarında önemlidir. Sinir sisteminde bir grup hücrenin aynı zamanlı ateşlenmesi özellikle EEG ölçümlerinin yorumlanmasında önemlidir. EEG yöntemi ile beyin dinamiğinin sınıflandırılmasında $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ve θ işaretlerinin oluşum nedenleri ve yorumlanması sinirbilimde araştırma konusu olmuştur. Elde edilen bu işaretlerin hangi bilişsel süreçlerde, hastalıklarda ve durumlarda ortaya çıktığı bilinmesine rağmen, senkronizasyonun sinirbilim açısından tüm yönleri henüz keşfedilmemiş bir konudur. Senkronizasyon Parkinson, epilepsi gibi hastalıklarla [8, 9, 10], ve öğrenme, dikkat gibi bilişsel süreçlerle [11, 12] ilişkilendirilmiştir. Hesaplamalı sinirbilimde, kimi çalışmalar beyin bir bölgesinde oluşan bir senkronizasyonun, diğer bir bölgedeki etkisini hücre davranışları düzeyinde ele aldığı [13] gibi, bu çalışmada da göstereceğimiz gibi vuru üreten hücrelerle nöral senkronizasyon nasıl elde edilebileceğini konu edinen [9, 14, 15] çalışmalar da mevcuttur.

Sinir hücrelerinin ürettiği işaretlerdeki senkronizasyonun bir ölçütü olarak önerilen [16] ve 1 denklemi ile tanımlanan ölçüt kullanılmıştır.

$$\rho = \frac{\langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N v_j(t)^2 \rangle_t - \langle \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N v_j(t) \rangle_t^2}{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (\langle v_j(t)^2 \rangle_t - \langle v_j(t) \rangle_t^2)}, \quad (1)$$

Burada, N gözönüne alınan işaret sayısını, $v_j(t)$, j 'inci işareti, $\langle \cdot \rangle_t$ zaman ortalamasını göstermektedir. Bizde bu çalışmada bu ölçütü kullanarak senkronizasyonun daha fazla olduğu durumları bu ölçütün artan değerleri ile belirleyeceğiz.

3. Önerilen Striatum Modeli

Striatumu oluşturan MSN ve IN sinir hücreleri Izhikevich sinir hücresi modeli ile ifade edilmiştir [17]. Bu modelin

kullanılmasının temel nedeni hesaplama yükünün az olmasıdır. Önceki çalışmalarımızda kullanılan biyofiziksel olarak daha gerçekçi olan Hodgkin Huxley modeli (HH) ve bu model temel alınarak yeni iyon kanalları ile oluşturulan iletkenlik tabanlı modellerin hesaplama yükleri daha fazla olduğundan, biyofiziksel olarak HH kadar gerçekçi olmasa da basit şekilde zengin hücre davranışlarının elde edilebileceği Izhikevich modeli kullanılmıştır. Özellikle sinir hücrelerinin dinamik davranışları ve bu dinamik davranışların, DA miktarı değişimi ve senkronizasyon ile ilişkisinin inceleneceği bu çalışmada, DA miktarının iyon kanallarına etkisi ele alınmayacağından, iyon kanalları ile temsil edilen HH modelinin ağır hesaplama yüküne katılmasını gereksizleştirmiştir. Izhikevich sinir hücresi modeli 2 ve 3 denklemleri ile verilmektedir.

$$\dot{v}' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I_{uyg} + g_e - g_i \quad (2)$$

$$\dot{u}' = a(bv - u) \quad (3)$$

yineleme şartı ise;

$$\text{if } v > 30\text{mV, then } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (4)$$

verilmektedir. Striatuma ilişkin hesaplamalı modelde MSN hücreleri için Izhikevich denklemleri ile ifade edilen D1 ve D2 almaçlarına sahip grupları 100'er ve IN grubu ise 20 sinir hücresinden oluşmuştur. D1 ve D2 grubu kendi aralarında baskılayıcı ve uyarıcı bağlantılara sahiptir [6]. Baskılayıcı bağlantılar için bağlantı olasılığı 0.25 ve uyarıcı bağlantıların bağlantı olasılığı ise 0.15 alınmıştır. IN hücreler ise D1 ve D2 gruplarına 0.50 olasılıkla bağlıdır. Striatum içinde tanımlanan bu bağlantılar rastgele tanımlanmıştır. Bağlantı akımı olarak modellenen sinaps akımı Denklem 5 ile verilmektedir. Bağlantı ağırlıkları ve Izhikevich modeli parametreleri Tablo 1 ile verilmiştir.

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

Burada e indisi arttırıcı, i ise azaltıcı sinaptik değişkenleri göstermektedir. Hücrelerarası bağlantı, j hücresinden k hücresine bağlantı olması durumunda 6 denklemi ile verilmektedir [13].

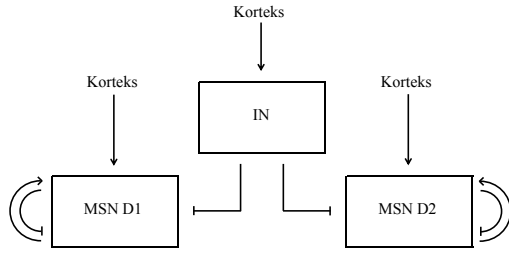
$$v^{(j)} > V_{thr} \quad \text{ise} \quad g_x^{(k)} \rightarrow g_x^{(k)} + DA \cdot w_{j-k,x} \quad (6)$$

Denklemde verilen DA parametresi D1 ve D2 gruplarının uyarıcı bağlantılarında vardır ve baskılayıcı bağlantılar için DA parametresi kullanılmamıştır [18]. Kurulan model Şekil 1 ile verilmiştir. Her bir gruba, korteksten gelen girişleri temsil eden birbirinden farklı Poisson dağılımlı vuru üreten grupların aktivitesi ile ilişkili giriş akımı verilmiştir. Poisson dağılımının frekansları D1 ve D2 grupları için 20Hz, IN grubu için ise 40 Hz olarak alınmıştır.

Bilgisayar benzetimi için açık kaynak ortam olan BRIAN ortamı kullanılmıştır [19].

Nöral Sinyaller ve Modeller

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



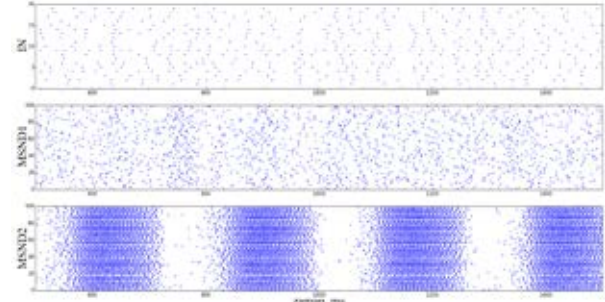
Şekil 1: MSND1, MSND2 ve IN ile kurulan model. Burada, \dashv nöral yapılar arasındaki azaltıcı bağlantıları, \rightarrow ise artırıcı bağlantıları göstermektedir.

Tablo 1: Bağlantı ağırlıkları ve Izhikevich modelinin parametreleri.

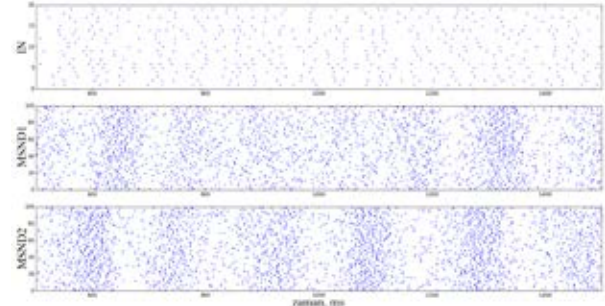
Bağlantı	Ağırlık, $w_{j-k,x}$
IN \dashv MSND1	$-5 * mV/s$
IN \dashv MSND2	$-5 * mV/s$
MSND1 \rightarrow MSND1	$DA * 200 * mV/s$
MSND1 \dashv MSND1	$-10 * mV/s$
MSND2 \rightarrow MSND2	$200 * mV/DA * s$
MSND2 \dashv MSND2	$-10 * mV/s$
τ_{syn}	$5 * ms$
a	$0.02/ms$
b	$0.25/ms$
c	$-65 * mV$
d	$0.05 * mV/ms$

4. Benzetim Sonuçları ve Tartışma

Dinamik sistemin başlangıç değerleri, diferansiyel denklemlerin çözüm kümesi değerleri içinden rastgele alındığı için, başlangıç koşullarının etkilerinden kurtulmak için benzetimin ilk 500ms süresi dikkate alınmamıştır. DA seviyesinin 3 farklı değeri için elde edilen grafikler Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4 ile verilmiştir. DA seviyesi modelde 0.5 ile 2 arasında bir ölçekte modellenmiştir. DA seviyesi için 0.5 değeri, DA miktarının azlığını, 1 değeri DA miktarının normal olduğunu ve 2 değeri ise DA miktarının normalden daha fazla olduğunu temsil etmektedir. DA miktarının az olduğu durumda, MSND1 grubunun aktivitesi azalırken, MSND2 grubunun aktivitesi artmıştır. D2 grubu daha senkron görülürken, D1 grubunda senkronizasyondan bahsedilemez bir durum ortaya çıkmıştır. Bu söylemi senkronizasyon ölçülerinde de doğrulayabiliriz. D2 grubunun senkronizasyon ölçüsü yaklaşık olarak D1 grubunun senkronizasyon ölçüsünün iki katıdır. Senkronizasyon ölçüleri şöyle hesaplanmıştır; D1 grubu için $\rho_{D1} \approx 0.12$ ve D2 grubu için $\rho_{D2} \approx 0.24$. DA seviyesinin 1 olarak temsil edildiği normal durumda D1 ve D2 gruplarının aktiviteleri aynıdır ve her iki grup için senkronizasyon yoktur, senkronizasyon ölçüleri ise yaklaşık eşittir ($\rho_{D1} \approx \rho_{D2} \approx 0.12$). DA seviyesinin arttığı durum için, modelde DA seviyesi 2 olarak alınmıştır. Bu durumda ise, DA seviyesinin az olduğu durumun simetrisi olduğu söylenebilecek bir durum oluşmuştur. D1 grubunun aktivitesi ve senkronizasyonu artmıştır. Senkronizasyon ölçüleri şöyle hesaplanmıştır; D1 grubu için $\rho_{D1} \approx 0.24$ ve D2 grubu için $\rho_{D2} \approx 0.12$. IN grubu DA seviyesi ile ilişkilendirilmediği için,



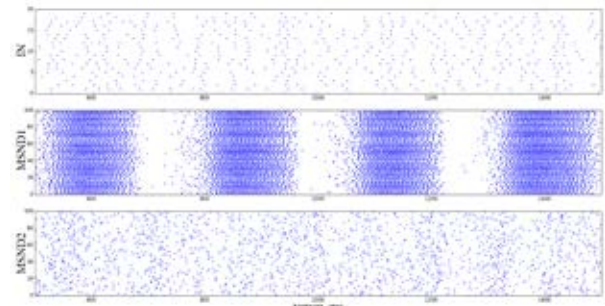
Şekil 2: DA seviyesinin 0.5 olduğu durumda IN, MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru üretme anları. DA seviyesinin azaldığı durumlarda D2 hücrelerinin etkinliği ve senkronizasyonunun arttığı görülmektedir.



Şekil 3: DA seviyesinin 1 olduğu durumda IN, MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru üretme anları. DA seviyesinin normal olduğu durumlarda D1 ve D2 hücrelerinin etkinliği ve senkronizasyonu birbirlerine yakın durumdadır ve senkronizasyon iki grup içinde yoktur.

her üç durumda da IN grubu için bir değişiklik olmamıştır.

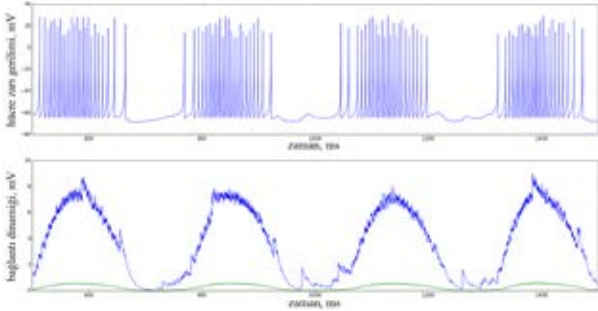
Oluşan senkronizasyonun frekans bilgisi için, sinaptik dinamiğin zamanla değişimine bakılabilir. DA seviyesinin normal olmadığı bir durum için rastgele seçilen bir MSN hücresinin Şekil 5 ile verilen hücre duvarı gerilimi ve sinaptik bağlantı dinamiğinin değişimi incelendiğinde yaklaşık 4Hz civarında bir frekans bandında senkronizasyon olduğu görülmektedir. Bu frekans bandının ise δ bandına karşı düştüğü söylenebilir. Bu frekans bandı, gerek Poisson ile temsil edilen korteksden gelen dinlenme durumu aktivitesinin bir uyarın nedeni ile değişmesi ile değişebilir, gerek bağlantıların değişmesi ile değişebilir. Uyarın ile değişmesi durumunda



Şekil 4: DA seviyesinin 2 olduğu durumda IN, MSND1 ve MSND2 gruplarının vuru üretme anları. DA seviyesinin arttığı durumlarda D1 hücrelerinin etkinliği ve senkronizasyonunun arttığı görülmektedir.

Nöral Sinyaller ve Modeller

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



Şekil 5: DA seviyesinin 2 olduğu durumda rastgele seçilen bir MSN hücrenin hücre zarı gerilimi ve sinaptik bağlantı dinamiğinin değişimi. 1000ms süre içinde yaklaşık 4 Hz civarında bir osilasyon olduğu görülmektedir.

dikkat süreçleri ele alınmış olacaktır, bağlantıların değişmesi ile farklı band aralığına kayması ise öğrenme sürecinin açıklanmasında yardımcı olabilir. Burada bu tür çalışmaların bir öncülü olarak, D1 ve D2 alanlarının farklı tepkileri ve hücrelerin senkronizasyonuna bakılarak bu farklı durumların incelenebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada MSN ve IN hücrelerinden oluşturulan bir Striatum modeli oluşturulmuştur. DA sinir ileticisinin etkili olduğu Striatumda MSN hücrelerinin DA'ne verdikleri cevap gözönüne alınarak D1 ve D2 gibi iki grup oluşturulmuş, DA seviyesinin değişimi modellenmiştir. DA seviyesi ile D1 ve D2 gruplarının aktivitesi ve senkronizasyonunun değişimi incelenmiştir. Elde edilen senkronizasyonun hangi frekans bandı ile ilişkili olduğu yorumlanmıştır.

5. Kaynaklar

- [1] Alexander, G.E., Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, vol. 13(7), pp. 266–271 (1990)
- [2] 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)
- [3] Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P.: A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern.*, 84(6), pp. 401–10 (2001)
- [4] Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., Wilson, C.J.: Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, vol. 22(7), pp. 2963–2976 (2002)
- [5] 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.
- [6] Squire, L., Berg, D., Bloom, F., du Lac, S., Ghosh, A. ve Spitzer, N., 2008. *Fundamental Neuroscience*, Elsevier, 3. sürüm.

- [7] DeLong, M. ve Wichmann, T., 2007. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia, *Arch Neurol.*, 64(1), 20-24.
- [8] B. S. Bhattacharya, Y. Cakir, N. S. Sengor, L. Maguire, D. Coyle, Model-based bifurcation and power spectral analyses of thalamocortical alpha rhythm slowing in alzheimer's disease, *Neurocomputing*, cilt 115, sf.11-22, 2013.
- [9] M. M. McCarthy, C. Moore-Kochlacs, X. Gu, E. S. Boyden, X. Han, N. Kopell, "Striatal Origin of the Pathologic Beta Oscillations in Parkinson's Disease", *PNAS Proceedings of National Academy of Sciences*, cilt 108(28), sf. 11620-11625, 2011.
- [10] F. L. Da Silva, W. Blanes, S. N. Kalitzin, J. Parra, P. Suffczynski, D. N. Velis, Epilepsies as Dynamical Diseases of Brain Systems: Basic Models of the Transition Between Normal and Epileptic Activity. *Epilepsia*, cilt 44, sf. 72-83, 2003.
- [11] M. Dipoppa, B. S. Gutkin, "Flexible Frequency Control of Cortical Oscillations Enables Computations Required for Working Memory", *PNAS Proceedings of National Academy of Sciences*, cilt 110, no.31, sf. 12828-12833, 2013.
- [12] P. Suffczynski, S. Kalitzin, G. Pfurtscheller, F. H. Lopes da Silva, Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythm's relation to focal attention, *International Journal of Psychophysiology*, cilt 43, sf. 25-40, 2001.
- [13] 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, vol., no., pp.1154,1157, 23-25 April 2014
- [14] G. Deco, V.K. Jirsa, P.A. Robinson, M. Breakspear, K. Friston, The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields, *PLoS Computational Biology*, cilt 4, no.8, sf. 2008.
- [15] O. David, K. J. Friston, A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics, *NeuroImage*, cilt 20, sf.1743-1755, 2003.
- [16] D. Hansel, G. Mato, C. Meunier, L. Neltner, "On numerical simulations of integrate-and-fire neural networks", *Neural Computation*, cilt 10, no. 2, sf. 467-483, 1998.
- [17] Izhikevich, E.M., "Simple model of spiking neurons," *Neural Networks, IEEE Transactions on*, vol.14, no.6, pp.1569,1572, Nov. 2003
- [18] Elibol, R., N.S. Sengor, "Ortaboy dikensi sinir hücrelerinin modeli ve dopamin seviyesi ile senkronizasyonu", *Ulusal Sinirbilim Kongresi, İstanbul*, 2014
- [19] D. F. Goodman, R. Brette, "Brian: a simulator for spiking neural networks in Python", *Frontiers of Neuroinformatics*, doi:10.3389/neuro.11.005.2008, 2008.