

Hodgkin-Huxley Sinir Hücresi Modelinin Doğru, Altaernatif ve Rastlantısal Akım Uyarılarına Tepkisinin İncelenmesi

Ahmet TURAN^{1*}, Temel KAYIKÇIOĞLU²

¹Ordu Üniversitesi, TBMYO, Elektronik Bölümü, Ordu, TÜRKİYE

²KTÜ, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Trabzon, TÜRKİYE

Özet

Son yıllarda özellikle beyinde bulunan sinir hücrelerinin yapısı, davranışları, bağlantıları ve bellek yapısı üzerinde çalışılmaktadır. Sinir hücrelerinin davranışlarını anlamak için canlılar üzerinde çok çeşitli biyolojik deneyler yapılmaktadır. Ayrıca bu deneyleri tekrarlamak yerine elde edilen verilerden faydalanarak matematiksel modeller kurulmaktadır. Bu modellerle oluşturulan bilgisayar yazılımları yapılan uyarım denemelerine gerçek hücrelere benzer davranışlar göstermektedir. Bu çalışmada biyolojik sinir hücrelerine uygulanan farklı uyarımlar sonucunda gösterdikleri davranışlar değerlendirilmiştir. Sinir hücrelerini modellemek için Hodgkin-Huxley model kullanılmıştır (Bower & Beeman 1998; Izhikevic 2007). Bir sinir hücresi soma, akson, dentrit bölümlerinden oluşur. Bu çalışmada hücre bölmeli modelleme metoduyla, basit olması açısından somanın tek bölmesi şeklinde modellenmiştir (Dayan & Abbott 2002). Oluşturulan matlab simülasyon yazılımı çok bölmeli modellemeye uygundur. Hücreye Doğru akım, Sinüzoidal ve Rastlantısal bir akım uygulanarak hücre zarı voltajındaki etkisi gözlenmiştir.

Bu çalışmanın; bir hücrenin hangi aralıklarda bu tip uyarımlara cevap vereceği, uyarılmayacağı ve cevap vermeyeceğini belirlemek için deneysel çalışmalara yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Model; Sinir hüresi; Akım; Zar gerilim; Uyarım; Cevap

Investigation of Hodgkin-Huxley Neuron Model Response to Direct, Alternative and Random Current Stimulation

Abstract

In recent years, studies have been carried out especially on the structures of nerve cells in the brain as well as their behaviors, connections, and relations memory structures. To understand nerve cell behaviors various biological experiments on living beings have been done. Besides, mathematical models are established by using obtained data instead of repeating these experiments. Computer programs written with these models exhibit similar behaviours to that of biological nerve cells. In this study, after different stimulations that are applied to biological nerve cells, behaviors exhibited by these cells are evaluated. Hodgkin-Huxley model is used for modeling a nerve cell (Bower & Beeman 1998; Izhikevic 2007). A nerve cell consists of soma, akson, and dentrit sections. In this study, a cell is modeled as a single-partitional of soma for simplicity with partitional modeling method (Dayan & Abbott 2002). The written Matlab simulation program is suitable to multi-partitional modeling. The effects of currents on

the voltage of cell membrane are observed by applying direct, sinusoidal, and random currents to a cell.

This study is considered to be helpful for the experimental studies to figure out in what intervals cell may actually respond, can not be stimulated, and it do not respond for this kind of stimulations.

Keywords: Model; Nerve Cell; Current; Membrane Voltage, Stimulation; Response

*aturan@odu.edu.tr

1. GİRİŞ

Yapılan bir çok çalışmada sinir hücrelerine DC akımlar uygulanmaktadır (Li 2008). Örneğin nöronların kodlama ve dekodlama mekanizmalarının anlaşılabilmesi amacıyla bir aksiyon potansiyeli dizisi cevabının araştırılması çalışmasında statik bir DC akım hücreye giriş olarak uygulanabilmektedir (Yang et al 2002).

Bazı uygulamalarda ise hücrelere sinüzoidal akımlar uygulanmaktadır. Buna içsel doğal frekanslara sahip olan nonliner olasılıksal sistemlerde ortaya çıkan olasılıksal rezonansın sinir hücrelerindeki yapısını araştırılması örnek verilebilir (Lee et al 1999). Özellikle ritmik uyarılar alan hücrelerin davranışlarını görmek için kullanılmaktadır.

Yine bir çok çalışmada hücrelere olasılıksal girişler uygulanmaktadır. Buna örnek olarak beynin bilgi saklama sürelerinin tespit edilmesi verilebilir. Biyolojik hücre ağlarına rastlantısal akımlar uygulayarak, hücrelerin bu yapılarının uzun veya kısa dönem bellek davranışı gösterip göstermediği araştırılmaktadır (Li 2008).

Biz bu çalışmada tek bölme halinde Hodgkin-Huxley matematiksel modelle modellenmiş bir hücreye çeşitli akımlar uygulayarak, yapılacak çalışmalarda en uygun akım değerlerini; genlik, akım frekansı, rastlantısal akım tepe değeri türünden değerlendirdik. Deneysel çalışmalar için en iyi çalışma değerlerini elde etmeye çalıştık.

2. METARYAL VE YÖNTEM

Hodgkin-Huxley model; sinir hücresinin hücre zarı parçacığının elektriksel özellikleri fikrine dayalıdır. Hücre modellemesinde hücrenin elektriksel modeli kullanılmaktadır. Hücre zarının iki iletken sıvı arasında bir yalıtkan olması durumundan kapasite özelliği

taşıdığı ve çeşitli tipteki iyonların hücre zarını geçtiği ilişkisi kurulmuştur. Hücre zarı hücre iç ve dış iletken sıvısını ayıran bir yalıtkan olduğundan kondansatör olarak modellenmektedir. Hücrelerde bulunan iyon kanalları, iletkenle ifade edilen bir direnç ve iyon iletim eşik gerilimine karşılık bir gerilim kaynağı ile modellenmektedir. Ayrıca diğer hücrelerden veya dış kaynaktan gelen uyarılar da bir akım kaynağı olarak modellenmektedir. İyonik akımlar üç belirgin bileşenden oluşur; sodyum akımı I_{Na} , potasyum akımı I_K ve sızıntı akımı I_L (Bower & Beeman 1998). Bu akımların oluşturduğu Hodgkin-Huxley elektriksel model Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1’deki devrenin çözümü eşitlik 1’de, bir diferansiyel denklem şeklindeki ifadeyle tanımlanabilir.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{inject} \quad (1)$$

Burada C_m ; hücre zarı kapasitansı, V_m ; hücre zarı gerilimi, I_{ion} ; hücre zarından geçen net iyonik akım, I_{inject} ; dışarıdan uygulanan akımdır. Şekil 1’deki devreden toplam iyonik akım eşitlik 2’de biraz daha açılarak ifade edilmiştir.

$$I_{ion} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L) \quad (2)$$

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I_{inject} - (G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L)) \quad (3)$$

G_{Na} , G_K , G_L , sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının geçtiği iyon kanallarının iletkenlik değerleridir (Gerstner & Kistler). Bu değerler; iyon kanallarında bulunan aktivasyon ve in-aktivasyon kapılarının zar gerilimine ve iyon çözünürlüğüne bağlı olarak rastlantısal hareket eden doğrusal olmayan değerdedirler. Yani bu iletkenlikler zar geriliminin bir fonksiyonuyla değişkendir. Oluşturulan bilgisayar yazılımı ile eşitlik 3’ün sayısal diferansiyel denklem çözümü yapılmıştır. Her zaman adımı için eşitlik 3’deki V_m başta olmak üzere bu değişken değerler hesaplanmaktadır (Bower & Beeman 1998). E_{Na} , E_K , E_L sırasıyla, sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının zardaki net iyonik akımın sıfır olduğu durumdaki dinlenme gerilim değerleridir (Kandel at all 2000). Bu değerler iyon çözünürlüğüne bağlı değişseler de biz bu çalışmada simülasyon süresi açısından genel kabul görülen statik eşik gerilim değerlerini kullanmayı tercih ettik (Weiss 1997). Hücre zarı gerilimi değişiminden

hücre içi ve dışı arasındaki hücre zarı üzerinde bulunan iyon kanallarından iyon geçişi aksiyon potansiyelleri üretir (Jackson 2006; Trigle et al 2006).

Hücre modeli oluşturmak için; Eşitlik 3’de görülen diferansiyel denklem, barındırdığı doğrusal olmayan parametreleri de içeren bir Matlab yazılımıyla simüle edilmiştir. Modele; Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’de görülen akımların çeşitli parametreleri değiştirilerek (genlik, frekans, uygulama süresi) eşitlik 3’deki I_{inject} şeklinde uygulanması sonucunda hücre zarında oluşan aksiyon potansiyelleri gözlemlenmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 Sinir Hücresi Modeline Doğrusal Akım Uygulaması

Doğrusal akım uygulamalarında akımın genliği artırıldığında hücrenin ürettiği aksiyon potansiyeli sayısının (frekans) artışı gözlemlenmiştir. DC akımlar altında sistemler periyodik aksiyon potansiyelleri üretimine eğilimlidir (Arcas & Fairhall 2003; Yang et al. 2002). Hücre dışarıdan bir uyarı aldığı zaman hücre zarı gerilimi aksiyon potansiyeli üretmek için +20mV civarlarında bir değer alır (Malmivuo & Plonse 1995).

Yapılan bu çalışmada modele farklı genliklerde DC akımlar uygulanarak hücre zarında görülen aksiyon potansiyeli hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular Çizelge 1 ve Şekil 5-10 da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hücrelere çeşitli akımlar uygulanmakta sonuçlar değerlendirilmektedir. Bu çalışmada gayemiz, yapılan çalışmalarda uygulanan doğru akım genlik değerlerinin hangilerinin faydalı çıkışlar verdiğini ortaya koymaktır. Bu nedenle özellikle aksiyon potansiyeli üreten genlik alt ve üst değerleri elde edilmeye çalışılmıştır. Böylece en verimli akım uygulama aralığının çizelge-1 de görüldüğü gibi 7-30 μ A olduğu elde edilmiştir.

3.2 Sinir Hücresi Modeline Rastlantısal Akım Uygulaması

Rastlantısal akım uygulamalarında, Şekil 2’de görüldüğü gibi akımın aktif bölgesinde, her zaman adımında, akım değeri 0-maksimum akım değeri arasında rastlantısal bir değer alır (Li 2008; Lee). Bu akım uygulamasında hücrenin dışarıdan aldığı uyarıların toplamsallığı modellenmiştir. Bu çalışmada uygulanan rastlantısal akım; Şekil 3’de

görüldüğü gibi 20 ms'ye kadar sıfır, 20-100ms arasında, farklı maksimum genlik değerlerinde (0-maksimum değer arasında, her zaman adımı için rastlantısal olacak şekilde) ve 100-300 ms arasında yine sıfır değerlerini alır.

Bu akım uygulamasında; akım, her zaman diliminde değişken olacağından, aksiyon potansiyellerinin oluşma zaman ve genlikleri değişken olacaktır. Bunu göstermek için hücreye bu tür akım uygulaması 10 kez ve her denemenin her zaman diliminde Şekil 3'deki formatta rastlantısal uygulanmıştır. Denemelerin her birisi için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe değerlerinin oluşum zaman değerleri Şekil 11'de görüldüğü gibi aynı değildir. Ayrıca maksimum değeri farklı çeşitli akım uygulamaları için elde edilen hücre zarı aksiyon potansiyelleri Şekil 12-18'de gösterilmiştir. Çizelge 2'de bu tür akım uygulamalarında en uygun genlik aralığı 12-50 μ A olarak tespit edilmiştir.

3.3 Sinir Hücresi Modeline Sinüzoidal Akım Uygulaması

Diğer bir çalışma Sinüzoidal akım uygulamasıdır. Bu uygulamada akımın genliği ve frekans değerlerine karşılık hücre zarının cevabı incelenmiştir.

Bazı uygulamalarda modellere sinüzoidal akımlar uygulanmaktadır (Lee at all 1999). Burada amaç hücreye belli ritim ve frekanslarda gelen akım uyarılarının toplamsallığı sonucu hücrede oluşan etkiyi gözlemlemektir. Bu çalışmalarda değerlendirmelere ışık tutmak amacıyla sinüzoidal akımın genlik ve frekansının tek hücre uygulamalarında nasıl bir etkiye sebep olduğu araştırılmıştır. Bu maksatla yaptığımız bir çok denemenin ortak özellikli olanları Çizelge 3'de bir araya getirilmiştir. Böylece hücreye uygulanan akım sonucunda oluşan aksiyon potansiyellerinin şekilleri dikkate alınarak, bir sınıflandırma yapılmıştır. Bazı akım uygulamaları sonucu hücre zarında oluşan etki Şekil 19-23'de üretilen çeşitli aksiyon potansiyeli örnekleri ile gösterilmiştir.

4. SONUÇLAR

DC akım uygulama sonuçları; Çizelge 1 ve Şekil 5-10 incelendiğinde modelin en uygun DC akım çalışma aralığının 7 μ A ile 30 μ A aralığında olduğu ortaya konulmuştur. 7 μ A'den daha düşük akımlarda hücre ya hiç aksiyon potansiyeli üretmemekte ya da çok düşük frekanslarda üretmektedir. 30 μ A üzeri akımlarda ise bir başka hücreyi uyarıya yetmeyen, depolarizasyon (hücre zarı gerilim değerinin dinlenme durumundan artı değerlere yükselmesi) genliği düşük sinyaller

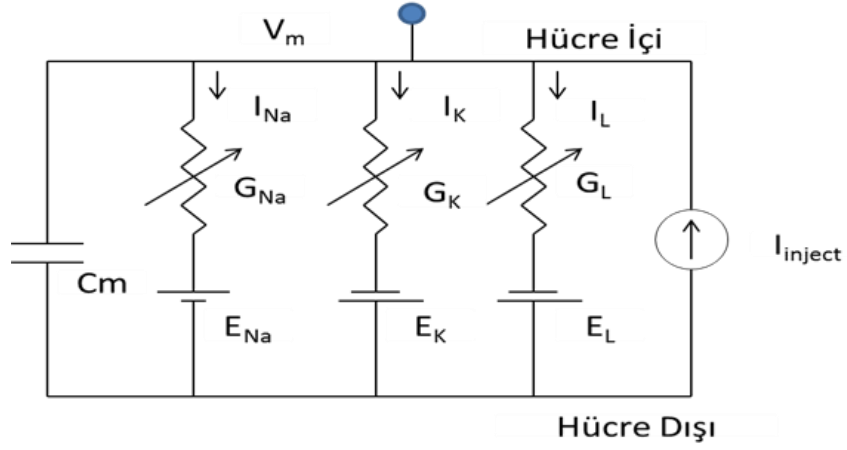
üretilmektedir. Biz bu çalışmada bir sinyalin aksiyon potansiyeli sayılabilmesi için minimum genlik eğik değerini çalışmalarda kabul gören +20mV olarak kabul ettik.

Rastlantısal akım uygulama sonuçları; izelge 2'den görüleceği gibi çalışma aralığı olarak 12-50 μ A akımları arasında bir maksimum akım seçiminin uygun olacağı gözlemlenmiştir. Daha düşük genlikli akımlarda aksiyon potansiyeli frekansı çok düşmektedir. Daha yüksek genlikli akımlarda ise frekans artarken uyarıcı olma özelliğini kaybedecek derecede genlik kaybına uğramaktadır. Bu durum Şekil 12-18'de gözlemlenmiştir.

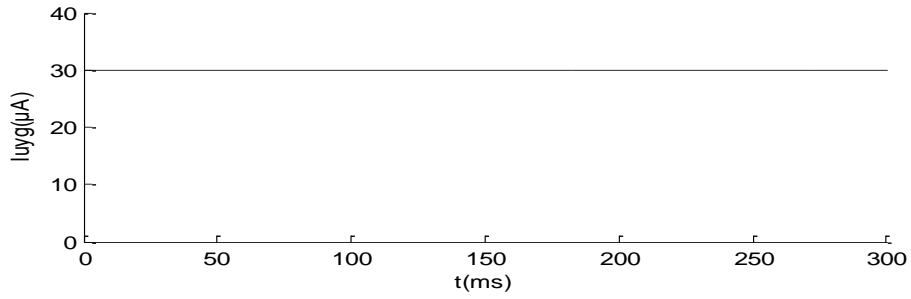
AC akım uygulama sonuçları; izelge 3'de hücreye uygulanan akımın genliği ve frekansının değişik değerlerine karşılık üretilen aksiyon potansiyeli Şekil benzerlikleri dikkate alınarak kodlanmıştır. Örneğin '30Hz,3 μ A', '70Hz,12 μ A', vb. akım uygulamaları Şekil olarak benzer olduklarından A1 ile kodlanarak yazılmıştır. Bu Şekilde tüm deneylerin sonuçları sınıflandırılarak izelge 3'de gösterilmiştir. Çizelgedeki kodlar aşağıdaki Őekildedir.

A1; Uygulanan akımın her bir periyodunda bir aksiyon potansiyeli üretenler. **A2;** Uygulanan akımın her bir periyodunda bir aksiyon potansiyeli üreten fakat aksiyon potansiyellerinde hiperpolarizasyon (zar geriliminin dinlenme geriliminden çok negatif olması) biraz daha fazla olanlar. **A3;**Uygulanan akımın her bir periyodunda bir aksiyon potansiyeli üreten fakat aksiyon potansiyellerinde hiperpolarizasyon oldukça fazla olanlar. **A4;**Periyodik bir aksiyon potansiyeli özelliği taşımayanlar.

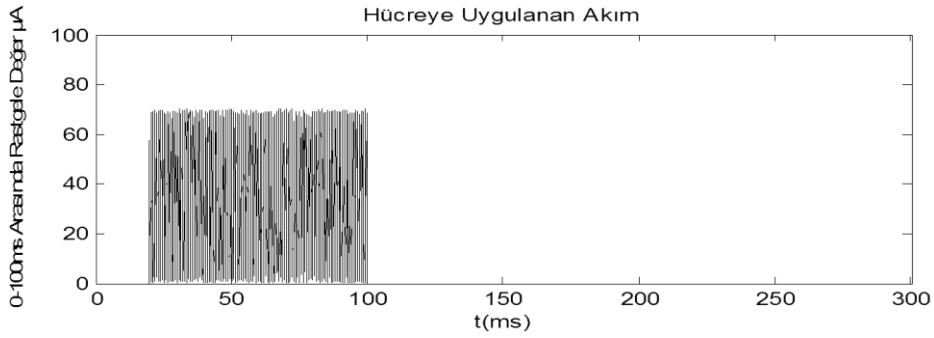
Çizelge 3'den görüldüğü gibi eğer uygulanan AC sinyalin her periyodunun artı kısmında bir aksiyon potansiyeli alınmak isteniyorsa; A1,A2,A3 kodlu akım uygulaması uygun olacaktır. Diğer tüm uygulamalar için detay izelge 3'den gözlemlenebilir. En uygun akım uygulama değerleri A1 ile belirtilen genlik ve frekansa sahip kısımlar olarak tespit edilmiştir. Şekil 19-23'de üretilen çeşitli aksiyon potansiyeli örnekleri gösterilmiştir.



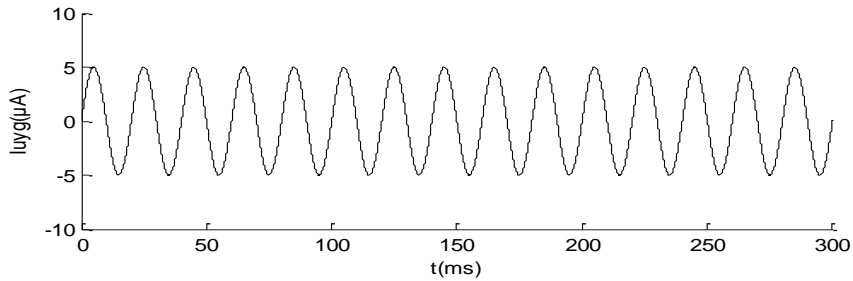
Şekil 1: Hodgkin-Huxley tarafından mürekkep balığı aksonu için önerilen eşdeğer elektriksel devre. Değişken dirençler gerilim bağımlı iletkenlikler şeklinde düzenlenmiştir (Bower & Beeman 1998; Izhikevic 2007)



Şekil 2: DC analizler için modele uygulanan akım



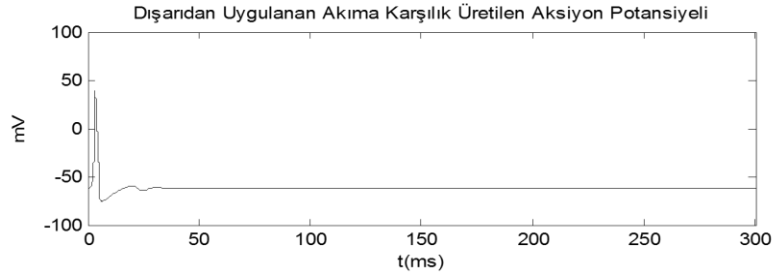
Şekil 3: Rastlantısal analizler için modele uygulanan akım



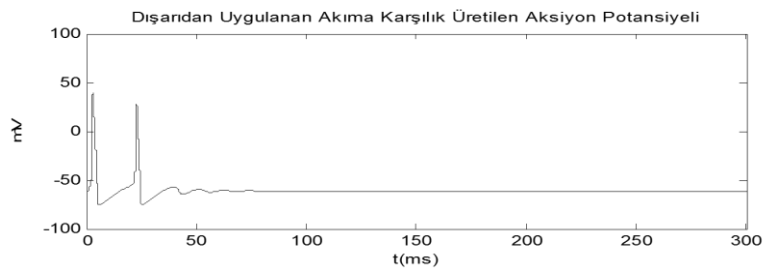
Şekil 4: AC analizler için modele uygulanan akım

Çizelge 1: Tek Hücrede DC Akım Genliğine Bağlı Aksiyon Potansiyeli Değişimi

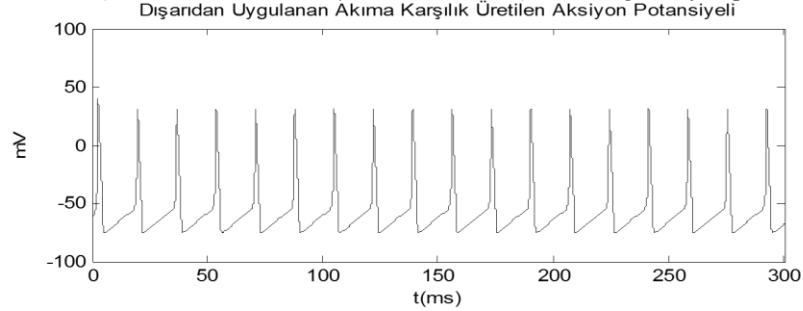
Uygulanan Akım (μA)	Aksiyon Potansiyelin		
	Sayısı	Frekansı (Hz)	En Düşük Genlik(mV)
2	—	—	—
3	1	3,33333333	39,51
4	1	3,33333333	39,51
5	1	3,33333333	39,51
6	2	6,66666667	28,89
7	18	60	31,85
8	19	63,3333333	31,98
9	20	66,6666667	31,78
10	21	70	31,05
20	26	86,6666667	26,69
30	30	100	20,2
40	33	110	14,57
50	36	120	8,36
60	38	126,666667	2,3
70	40	133,333333	-3,05
80	42	140	-8,9
90	43	143,333333	-14,2
100	45	150	-20,11



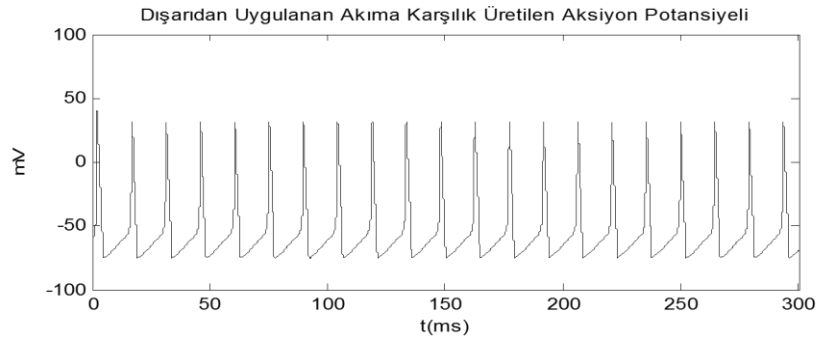
Şekil 5: Şekil 1'deki modelin 5 μA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleri



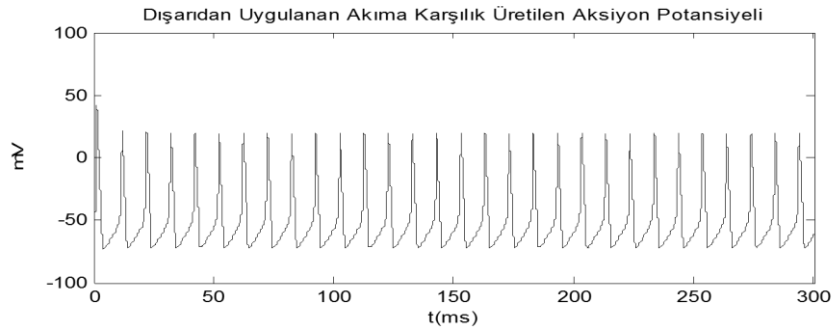
Şekil 6: Şekil 1'deki modelin 6 μA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleri



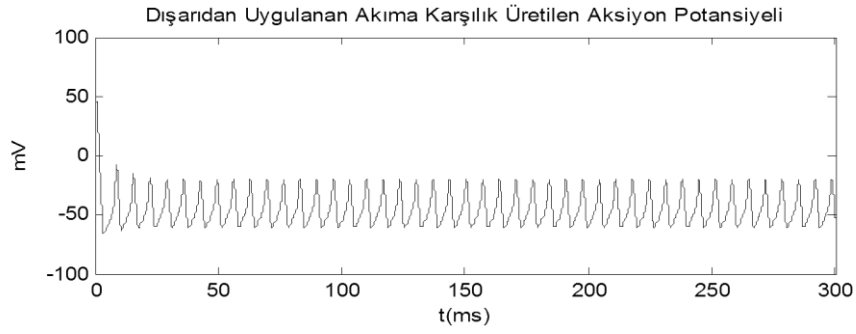
Şekil 7: Şekil 1'deki modelin 7 μA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleridir



Şekil 8: Şekil 1'deki modelin 10 µA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleri



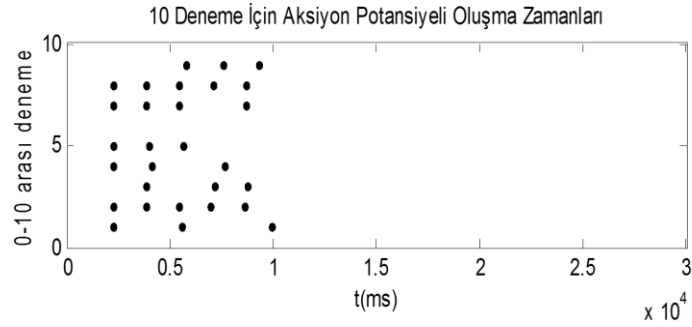
Şekil 9: Şekil 1'deki modelin 30 µA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleri



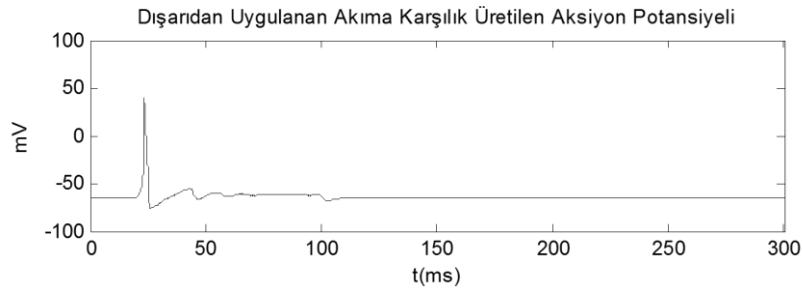
Şekil 10: Şekil 1'deki modelin 100 µA DC akıma karşılık ürettiği aksiyon potansiyelleri

Çizelge 2: Tek Hücrede Rastlantısal Akım Genliğine Bağlı Aksiyon Potansiyeli Değişimi

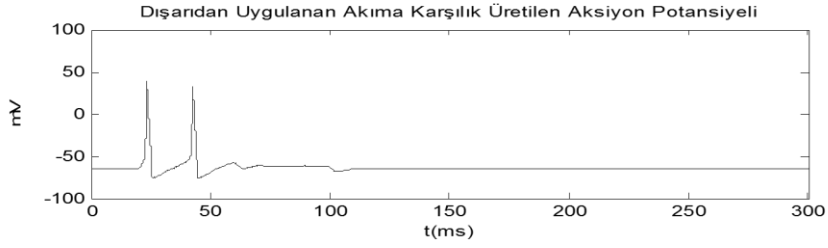
Uygulanan Akım (μA)	Aksiyon Potansiyelin	
	Sayısı	En Düşük Genlik(mV)
4	—	—
5	1	37,06
6	1	38,19
7	1	37,67
8	1	38,81
9	1	38,87
10	1_2	32,05
11	1_2	28,76
12	1_5	31,11
13	1_5	31,84
14	3_5	31,4
15	5	30,62
20	6	30,65
30	7	28,94
40	7_8	24,9
50	8	23,77
60	8	19,1
70	9	16,76
80	9	13,35
90	9_10	9,33
100	10	8,14



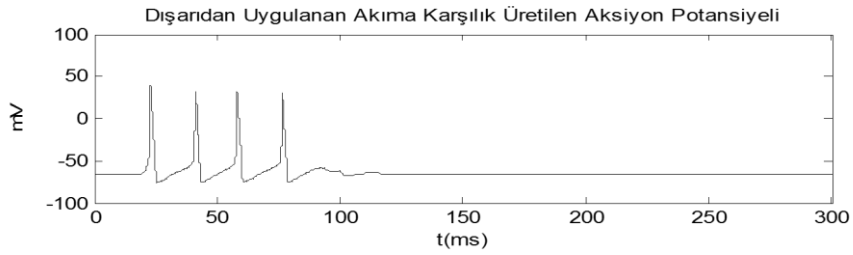
Şekil 11: En büyük değer $14\mu\text{A}$ olacak şekilde $0-14\mu\text{A}$ arasında akım uygulayarak, 10 deneme sonunda aksiyon potansiyel oluşum zamanları



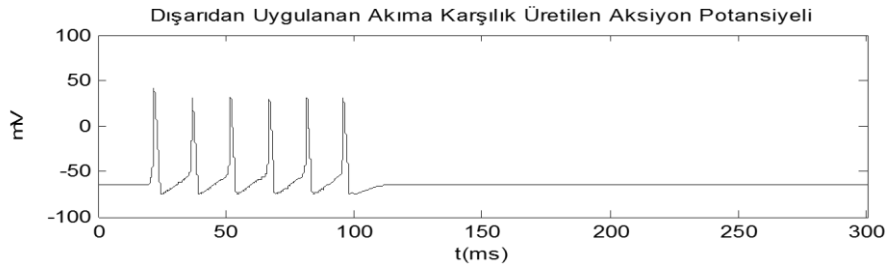
Şekil 12: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 8 μ A akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



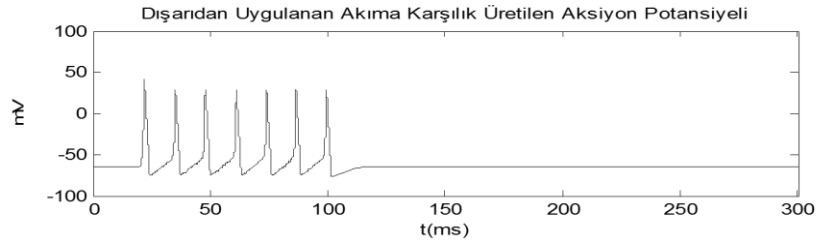
Şekil 13: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 10 μ A akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



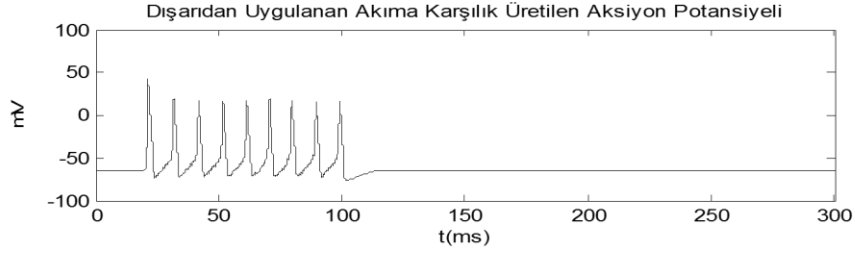
Şekil 14: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 12 μ A akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



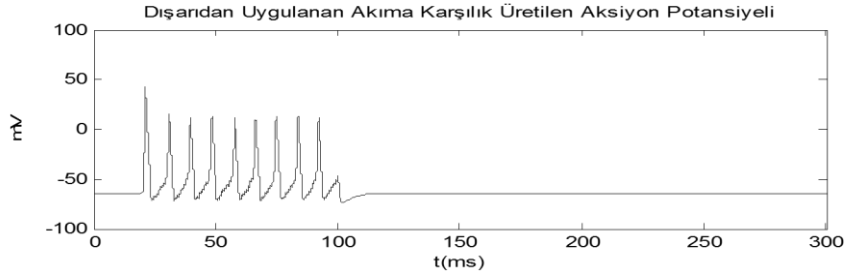
Şekil 15: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 20 μ A akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



Şekil 16: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 30 μ A akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



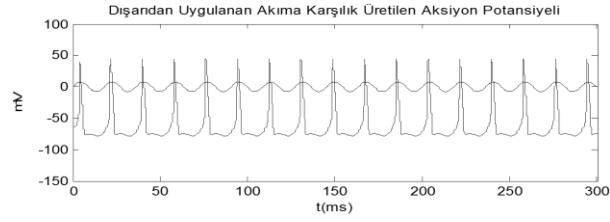
Şekil 17: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 70 µA akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri



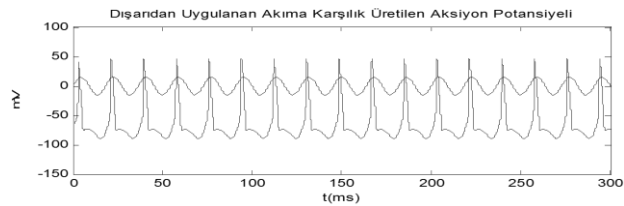
Şekil 18: Hücreye, Şekil 3’de görülen akım formatında 90 µA akım uygulandığında hücre zarında üretilen aksiyon potansiyelleri

Çizelge 3. Farklı genlik ve frekanslarda akımların ürettiği aksiyon potansiyeli türlerini kodlandırarak gösterdik

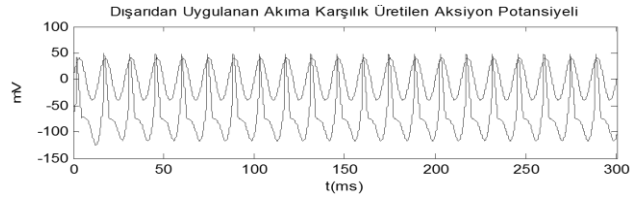
Frekans	Uygulanan Akım (µA)										
	2	5	9	10	13	15	20	25	30	50	90
10Hz	A0	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4
20Hz	A0	A1	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4
30Hz	A0	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A3	A4	A4
40Hz	A4	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A3	A4	A4
45Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
50Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
55Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
60Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
65Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
70Hz	A4	A4	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
75Hz	A4	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4
80Hz	A4	A4	A1	A1	A1	A1	A2	A2	A3	A3	A4
90Hz	A4	A4	A4	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A3	A4
100Hz	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A1	A1	A1	A3	A3
200Hz	A0	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4



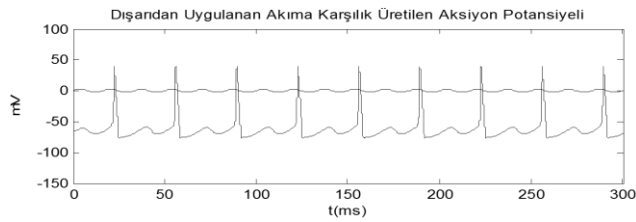
Şekil 19: Hücreye 50Hz,10µA akım uygulandığında elde edilen aksiyon potansiyelleri. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir



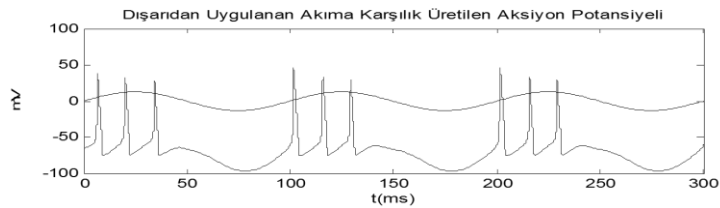
Şekil 20: Hücreye 55Hz,15µA akım uygulandığında elde edilen aksiyon potansiyelleri. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir



Şekil 21: Hücreye 70Hz,30µA akım uygulandığında elde edilen aksiyon potansiyelleri. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir



Şekil 22: Hücreye 60Hz,2µA akım uygulandığında elde edilen aksiyon potansiyelleri. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir



Şekil 23: Hücreye 10Hz,1µA akım uygulandığında elde edilen aksiyon potansiyelleri. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir

5.KAYNAKLAR

- Bower J.M. & Beeman D. (1998). The Book of GENESIS Second edition. *Springer-Verlag, New York*
- Li C. (2008). Functions of neuronal network motifs. *physical review E* **78**(3 PT 2):037101
- Yang H., Zhao F., Zhuo Y., Wu X. & Li Z. (2002). Dynamical characteristics of a Hodgkin-Huxley neuron. *Physics Department, Hebei University of Technology, Tianjin 300130.*
- Lee S, Lee G. & Kim S. (1999). Parameter dependence of stochastic resonance in the stochastic Hodgkin-Huxley neuron. *Brain Research Center and Nonlinear and Complex Systems Laboratory, Department of Physics and Mathematics,* **60**(1):826-30.
- Arcas B.A., Fairhall A. (2003). Computation in a Single Neuron: Hodgkin and Huxley Revisited. *Massachusetts Institute of Technology Neural Computation* **15**, 1715–1749
- Malmivuo J., Plonse R. (1995). Bioelectromagnetism, Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic. *New York Oxford univercity pres.*
- Izhikevich, E.M, *Dynamical Systems in Neuroscience, The MIT Press Cambridge, London, 16-17, 2007.*
- Gerstner, W. ve Kistler, W.M., *Spiking Neuron Models, Cambridge University Press, 2002.*
- Dayan, P. ve Abbott, L.F., *Theoretical Neuroscience, file:///E:/Media_folder/Books/books.pdox.net/Physics/Theoretical_Neuroscience/TOC.htm 6,7, 2002.*
- Triggle, D.J., Gopalakrishnan, M., Rampe, D., ve Zheng,W., *Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets, 2006.*
- Weiss, T.F., *Cellular Biophysics, Massachusetts Institute of Technology, Second Printing, 1997.*
- Jackson, M.B., *Molecular and Cellular Biophysics, University of Wisconsin Medical School Cambridge University Press, 2006.*
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. ve Jessell T.M., *Principles of Neural Science, Fourth Edition, McGraw-Hill, New York, 5-6, 2000.*