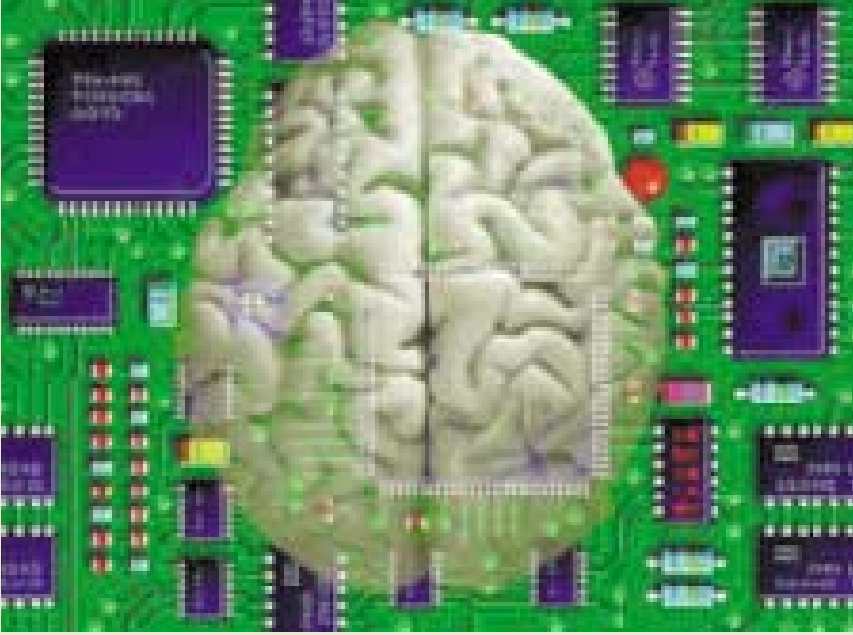


# Nöroelektronik Ağlar: Bir Hayale Doğru



Mikroelektronik ve nöronları (sinir hücreleri) bir araya getirme, bilim kurgunun uzun yıllar konusu olmuş ve nörobilgisayarlar, beyine eklenen yongalar filmlerdeki yerini almış durumda. Bugün nöronlarla mikroelektronik birleştirmenin (nöroelektronik) iki yaklaşımı var. Birincisi, nöron ağının silikon üzerinde bir mikroelektronik halkaya yerleştirilmesi ve geleneksel halkanın sinyali işlemeyi içeriyor. İkinci, elektronik ile nöron halkasının, biyolojik işlevleri araştırmak ve desteklemek için mikropipetler yoluyla birleştirilmesi şeklindedir. Elektronik araçlar ve nöron ağlarının mikroskopik seviyede birbiriyle etkileşimi gerektiğinden, bu iki yapıyı bir araya getirmek çok gelişmiş teknik gerektirir. Bir nöron ağı, altta yatan mekanizma bilinmediği halde elektronik veri işleme işlevini destekleyebilir. Bir gün nöroelektronik yongaların hasarlı olan sinir dokusu yerine nöroprotez olarak yerleştirilmeleri umulabilir (Bilim ve Teknik, Ekim 1999, *Biyonik Geleceğimiz*, s.50-59). Nöron ağlarının tam bir elektronik kontrolünün yapılabilmesi, biyolojik nörodinamiklerin çözülmemiş doğasını ortaya

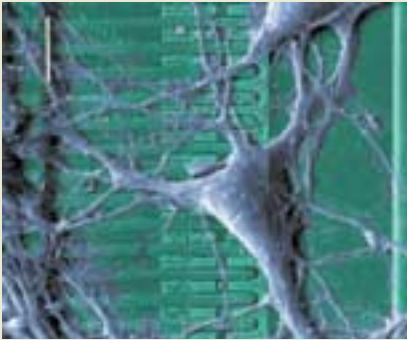
koymaya da yardım edebilir. Bu türden hibrid halkaların uzun süreli çalışmaları, biyolojik bir yapı ile elektrokimyasal tepkimeye girmeyen elektronik arabirime gerek duyar.

Almanya'da Max Planck Biyokimya Enstitüsü'nün Hücre zarı ve Nörofizik bölümünden Peter Fromherz ve Gunther Zeck adlı iki araştırmacı, salyangoz nöronlarını bir silikon yonga üzerinde mikroskopik sabitleştiricilerle bir araya getirerek nöroelektronik devrelerin ilk adımı attılar. Bu çalışmalarını *Proceedings of the National Academy of Sciences* dergisinin Ağustos 2001 sayısında yayımladılar. Yaptıkları ağıdaki sinir hücreleri, bir diğer sinir hücresi ve transistörle bağlantılar oluşturmak üzere büyüdüler. Bir yonga uyarıldığında bir nörondan diğerine ve silikon bir anahtarla da yongaya geriye doğru akım geçebileceğini gösterdiler. Yani, silikon ve nöronlardan oluşan devre canlanıyordu. 1999'da, Peter Fromherz, Stefano Vassanelli ile *The Journal of Neuroscience*'de bu çalışmalarının öncülünü yayımlamışlardı. Fare hipokampusundan (denizati bölgesi) elde ettikleri nöronları yongalar üze-

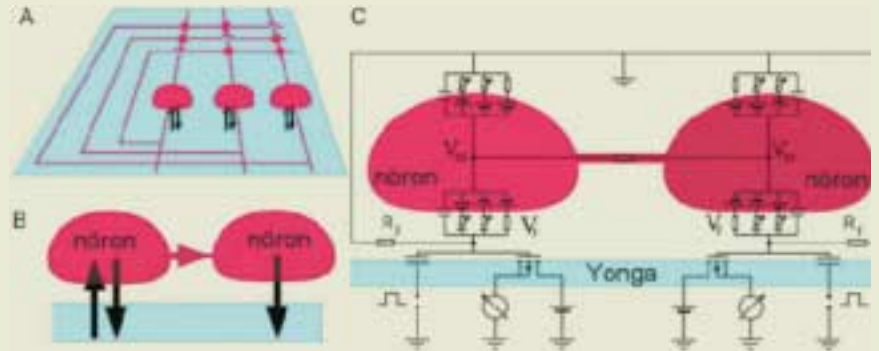
rinden kültüre ederek, hücrelerin birbirine yapışma yerlerinde, hücre içinden dışına olan potansiyum akımını transistör üzerinden ölçmüşlerdi. Canlanan devreler daha sonraki çalışmalarla da hayat bulmaya başladı.

Araştırmacılar, bu iki elementer sistemi bir araya getirerek, yongadan iki nörona, arada tek bir bağlantı yerinden (monosinaptik) oluşan ağa olan uyarıyı ve hücrelerden yongaya olan uyarıyı başarıyla kaydettiler. Elektro-biyolojik ara yüzde bir elektro kimyasal tepkime oluşturmamak için yongada silikondioksit ince tabakası gibi bir metal kullandılar. Hücre gövdeleri de büyük olduğundan ve nispeten daha kolay kontrol edilebileceğinden, omurgasız olan göl salyangozunun (*Lymnaea stagnalis*) ayak ganglionunu kullanmayı tercih ettiler. Canlılarda elektrik ve kimyasal sinapslar (sinir hücreleri arası bağlantı yeri, kavşak) bulunur. Kimyasal sinapslar insan beynindeki hücreler arası iletişimin hemen hemen % 99'undan sorumludur. Kimyasal olanları, elektriksel olanlara göre daha geniş aralıktır. Bu yüzden aralık, kimyasal nöroileticiler (glutamat, asetilkolin gibi) kullanılarak aşılır. Bir nörondan gelen iyonlara bağlı sinirsel elektrik uyarısı (aksiyon potansiyeli), diğer hücreye bağlantı yeri öncesinden depo halinde bulunan kimyasal maddelerin kavşağa salınımına neden olur. Kavşak sonrası hücredeki alıcılar üzerine etki eden bu kimyasal uyarıcılar, iyonların yeniden hücre içine ve/veya dışına doğru hareketine neden olarak yeni bir elektrik akımı oluştururlar. İnsan beyinde elektriksel kavşak tipi çok azdır. Salyangoz nöronları arası kavşak elektrik tiptedir. Bu yerler kimyasal kavşaklardan farklı olarak nöroiletici kullanmazlar. Birbirine sıkı sıkıya bağlı (aralıklı daha dar) olduklarından, bir nörondan gelen akım doğrudan diğer nöronu uyarır. Kimyasal kavşaklara göre doğrudan geçiş olduğundan çok daha hızlıdır.

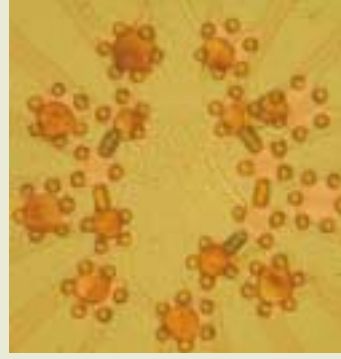
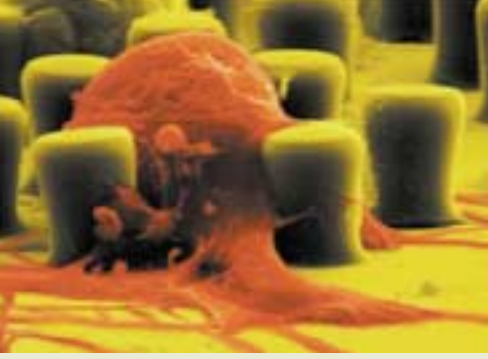
Araştırmacılar, salyangozdan elde ettikleri elektrik sinapslı nöronları kültür ortamında bir araya getirdiler. Elektronik arayüz ile sinir hücresinin etkileşimini anlamak için bir silikon yonga üzerine iki yönlü bir bağlantı oluşturdular. Böylece devre, yongadan bir sinir hücresine uyarı aktarımı için uygun hale gelecekti. Nöronlar biyolo-



Tarama elektron mikroskopuyla elde edilen, bir silikon yonga üzerinde kültüre edilmiş fare beyindeki denizati (hipokampus) bölgesinden alınmış nöronlar. Orta alanda açık transistörler görülmekte.



Fromherz ve Zeck'in nöroelektronik devresi. A. Sinir hücrelerinin uzantıları olan dendrit, akson ve sinapslarla oluşan ağı (kırmızı). İki yönlü arayüzle (siyah oklar) yariletken yonga (mavi) görülmekte. B. Basit silikon-nöron-silikon halkası: sinaps öncesi uyarı ve kayıtlama, sinaptik geçiş ve kavşak sonrası kayıt. C. Bir elektrik sinapsla bağlanmış nöron çiftinin eşdeğer elektronik halkası, alan etki transistörler ve uyarılarla arayüz etkileşimi.



L.Stagnalis'in ayak ganglionundan alınan her bir nöron, çitler içine yerleştirildi. İki gün içinde, hücre gövdelerinde yer değiştirme olmadan dokunma yerlerinde uzantılar, sinir hücrelerinde filizlenmeler oluştu (solda). Filizlenmelerin (orta alanda parlak iplikçikler) etkileşimi ve yonganın merkezinde iki günlük kültür sonrası ağ oluşumu görülmekte (sağda). Nöronların hücre gövdeleri çitlerin merkezi içinde bulunmakta.

jik ve akışkan yapıda olduğundan, bu hareketi engellemek için mekanik çit benzeri sabitleştiriciler kullandılar. Bu şekilde yongalar üzerindeki nöronların gövdeleri sabit halde tutulabildi. Transistör olarak, son yıllarda kullanıma giren yarı iletken yapılmış, tek kutuplu (unipolar) bir transistör olan "alan etkili transistör" (field-effect transistor, FET) kullandılar. FET'lerde, girdi ve çıktı yerleri arasındaki dar kanaldan akım geçer ve çok yüksek bir giriş empedansları vardır. FET'ler, bir P-N eklemi taşıyan yarıiletken bir çubuktan oluşur. Çubuğun her iki ucunda bir ohm kontağı bulunur; gövdeye bağlı kontakta "kaynak", artı potansiyele bağlı kontakta da "çıkış" adı verilir. Eklem P bölgesine (N tipi çubuk) "ızgara" (ya da kapı) ve eklem altındaki yarıiletken bölgeye "kanal" denir. Kanal içindeki akım, çıkış ve kaynak arasındaki gerilimin işlevi olduğu kadar, ızgaraya uygulanan kutuplamaya da bağlıdır. Akım, kapı bölgesine uygulanan elektrik alanla kontrol edilebilir. Kavşak FET ve ayrılmış-kapılı FET tipleri vardır. Her ikisinin kullanım alanları farklıdır. Kavşak tipindekiler daha çok iki yönlü anahtar olarak kullanılırlar. Kaynak ve çıkış bölgesi P-tipi olanlar, P-kanal cihazları olarak adlandırılır. Benzer şekilde N-tiplileri de vardır.

Mikroplara karşı özel bir çözüleyle yongaları temizleyen çalışmacılar, daha sonra poly-L-lysine ile tüm yüzeyi kapladılar. Nöronlar, 2-3 gün bu şekilde bekletildi. Bu arada nöronların gövdelerinin dışarıya doğru yer değiştirmemeleri için, orta alanın çevresine 40 µm yüksekliğinde ve 25 µm çapında kazık şeklinde mikroskobik çitler

yerleştirdiler. Salyangozun ayak ganglionu içinden alınan her bir nöron gövdesini, çitler arasına cam mikropipet kullanılarak yerleştirdiler. Bu çitler yonganın elektronik fonksiyonu ile etkileşime girmeyen polimide maddesinden yapılmıştı. Hücre zarıyla yonga arasındaki uzaklığı da FLIC (fluorescence interference contrast) mikroskopuyla ölçtüler. Silikondioksit ve hücre zarı arasındaki uzaklığı 50±5 nm, hücre yüzeyi yapışma alanını 2000 µm<sup>2</sup> (toplam hücre yüzeyi alanının % 25'ini) olarak hesapladılar. Nöronlar, silikon yonga üzerindeki mikroskobik silikondioksit terasları üzerinde büyüdüler, uzantılar oluşturup birbirleriyle ağ oluşturdular.

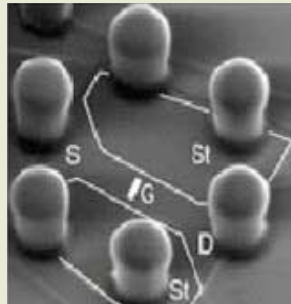
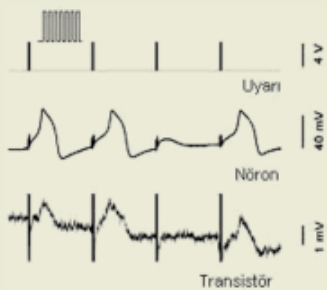
Elektronik etkileşimi test etmeden önce, araştırmacılar elektrik sinapslar için nöron çiftini test ettiler. Bir nörona baskılayıcı bir uyarı uygulandığında her iki hücreden de bu uyarıyı kaydedebildiler. Tek bir uyarı sinir iletimini kavşaktan geçişini sağlamadığı halde, ard arda verilen uyarılar kavşak sonrası uyarı oluşturuyordu. Bu şekilde, normal sinir sisteminde görülen uyarana karşı zamansal birikim (temporal sumasyon) olduğunu da gösterdiler. Sinir iletişi genişliğini 50 mV, genişliğini 50 ms ve kavşağı geçiş süresini de 2 nS olarak buldular. Bir nörona uyarı uygulandığında, sinir iletimini hem diğer nöron hem de yanındaki transistörden kaydedebildiler.

Sinir sistemine yongalarla destek elemanları oluşturulmakla birlikte, bu çalışmadan sonra akla bir soru gelmekte: Sinir sistemini oluşturan nöronlar ve nöral ağlar nereye kadar taklit edilebilir? 1991'de S.Harnad Turing testi üzerine çok önemli düşünsel bir sav geliştirdi. Bunu "Tam Turing Testi" olarak isimlendirdi. Turing testinde olan ve kişi ile bağlantıyı sağlayan yazıcı araç (teletype) kaldırılarak, yerine bir ekran yerleştirildi (İnternet'te sohbet yapar gibi). Ekranın karşısına da bir kişi yerleştirildi. Kişinin amacı, karşısındaki aletin insan olup olmadığını, yani insan beyni ve davranışını gösterip göstermediğini anlamaktı. Buna göre beş basamak oluşturdu. Birinci basa-

mak "oyuncak model" seviyesidir. İnsanın algılama kapasitesinin sadece bir parçasını temsil ederler. Bu düzey bugünkü yapay zeka araştırmalarının düzeyidir. İkinci basamak, 1950'de Alan Turing'in orijinal makalesinde tanımladığı şekildedir. Bu, Turing testinin "pen-pal" (mektup arkadaşı) düzeyi olarak adlandırılır ve karşılıklı anlamsal içeriği olmayan karakterler değiştirilir. Sembollerinin girişi ve çıkışı teletype (yazıcı) ile kontrol edilir. Bizim sembolik kapasitemizin (dil gibi) benzeri özelliklerini gösterir. Dışarıdaki bir kişi ile etkileşime girdiğinde nöronlardan oluşan insan mı ya da yongalardan oluşan bilgisayar mı olduğu ayrımı yapılamaz. Sadece karakterlerin değişimi olduğundan felsefeci John Searle'nin çin odası düşünce deneyi bu düzeydedir. Üçüncü basamak, Total Turing Testi veya Robotik Turing testi düzeyidir. Bu düzeyde etkileşimi sağlayan ekran kaldırılır. Sadece sembolik kapasitemizin taklidi ile kalmaz, bunun yanında anlambilimsel özelliklerimizi de taklid eder. Yani, dışsal davranış açısından tam olarak insan mı ya da robot mu ayrımı yapılamaz. Dördüncü basamak, mikrofonksiyonel ayrılmazlık aşamasıdır. Nöron ve nöroiletici düzeyine kadar ayrılmazlık vardır. Bunlar sentetik nöronlar olabilir, fakat fonksiyonel olarak gerçek nöronlarla ayırdırılır, onlardan ayrılmazlar. Beşinci basamak, her şeyin büyük birleştirilmiş teorisi (Grand Unified Theories of Everything, GUTE) olarak adlandırılır. Bu düzeyde elektronlarına kadar her şey insandaki nöronlarla aynıdır. Yapay nöronlar, sinir iletiminin (aksiyon potansiyelinin) matematiksel formülünü tam olarak karşılırlar (Hodgkin-Huxley eşitliğini) ve aynı şekilde davranırlar. Sadece, GUTE'leri planlayanların bildiği, prensipte gözlenemeyen farklılıklar olabilir. Sadece, fiziko-kimyasal yollarla (biyolojik, mekanik) farklı olduğu sonucuna varılabilir.

Bu yöntemde elektrik kavşaklı nöronlar kullanılmasına rağmen omurgasızların kimyasal kavşaklı nöronlarının oluşturduğu küçük ağların çalışılması için de uygun bir yöntemdir. Daha ileri gidebilme, yonga teknolojisinde, biyoelektronik arayüzde ve nöron büyütme tekniklerinde daha ileri adımlar atılmasını gerektirir. Transistörlerin düşük gücünü oranlı, yüksek kapasitanslı, nöral dokunma yerlerinin sayısının artırılmasına olanak tanıyacak ve iyon kanallarıyla etkileşime girebilecek şekilde üretilebilmesi çok geniş alanlı etkileşime sahip nöroelektronik ağların yapılmasına da olanak tanıyacaktır. Bugün birkaç nöron ve yonganın bir araya getirilmesi, beynimizin sahip olduğumuz 100 milyar nöron ve her birinin birbirleriyle yaptığı yaklaşık 5-10 bin bağlantı düşünüldüğünde, beynimizin bir kopyasını nöroelektronik ağlarla yapabileceğimiz anlamına gelmez. Ama sinir sistemi hasarlanmalarında daha az sayıda nöron kaybı olmakta ve nöroelektronik devreler hasarı düzeltmede gelecek vaat etmektedir.

Dr.Sultan Tarlacı  
Nöroloji Uzmanı



Bir uyarıya yanıt olarak nöroelektronik ağda, nöron ve transistörden kaydedilen yanıtlar. Genliklerinde belirgin farklılık görülmele birlikte, dalga yapılarında benzerlik görülmekte (solda). Yonganın iki yönlü bağlantısı çevresinde polimide çitler ve transistörün kısımları; Uyarıcı kanadı (St), transistörün kısımları; S: Kaynak, D: Çıkış, G: Kapı (A) (sağda).

Kaynaklar  
Pearson H. Nerve chip goes live. First nerve cell-silicon microchip built. Nature, 28 Ağustos 2001  
Zeck, G. ve Fromherz, P. Noninvasive neuroelectronic interfacing with synaptically connected snail neurons on a semiconductor chip. PNAS, 2001;98, 10457-10462  
http://www.physik.uni-regensburg.de/aktuell/KoIW50001.div/Fromherz.html  
http://www.biochem.mpg.de/mnphys/index.html