



Hücre Dışı Kayıtlarda Aksiyon Potansiyellerinin “Kırpma Eşikleri” Kullanılarak Belirlenmesi Action Potential Detection in Extracellular Recordings Using “Truncation Thresholds”

Murat Okatan¹, Mehmet Kocatürk²

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Cumhuriyet Üniversitesi
muratokatan@cumhuriyet.edu.tr

² Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Boğaziçi Üniversitesi
Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul Medipol Üniversitesi
mkocaturk@medipol.edu.tr

Özetçe

Tekil sinir hücrelerinin ürettiği aksiyon potansiyeli dizileri, beyne kalıcı olarak yerleştirilen hücre dışı elektrotlarla deneklerden davranış sırasında kaydedilebilmektedir. Bu aksiyon potansiyeli dizilerinde bulunan bilgilerin incelenmesi çok adımlı bir veri işleme süreci olup, bu süreçte ilk adım kayıtlarda bulunan aksiyon potansiyellerinin belirlenmesidir. Yaygın olarak kullanılan bir yöntemde, araştırmacı tarafından belirlenen bir gerilim eşiğini aşan tüm gerilim sapmaları aksiyon potansiyeli adayı olarak belirlenmekte ve eşik üstü dalga şekilleri aksiyon potansiyeli veya gürültü olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, bu tür yöntemlerde kullanılan gerilim eşiğini, ilk defa olarak tamamen araştırmacıdan bağımsız bir şekilde hesaplayan, kırılmış olasılık dağılımları ile hipotez sınamaya dayalı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. “Kırpma eşikleri” adı verilen eşiklerin kullanımı, sıçanlarda korteksin M1 bölgesinden davranış sırasında elde edilmiş hücre dışı kayıtlarda gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler — hesaplamalı sinir bilimi; biyomedikal işaret işleme; kırılmış olasılık dağılımları; davranış nörofizyolojisi.

Abstract

Spike trains of individual neurons can be recorded in awake behaving subjects using extracellular electrodes that are chronically implanted into the brain. Analyzing the information contained in these spike trains involves multiple steps, the first one being spike detection. In one widely used method, all spikes that exceed a researcher-defined threshold are treated as action potential candidates and suprathreshold waveforms are classified as spike or noise. In this study, a new method is developed to compute the spike detection threshold, for the first time completely independent of the researcher, based on hypothesis testing using truncated probability distributions. The use of the thresholds, which are called “truncation thresholds”, is illustrated in extracellular recordings from cortical area M1 in awake behaving rats.

Keywords — computational neuroscience; biomedical signal processing; truncated probability distributions; behavioral neurophysiology.

1. Giriş

Sinir sistemi hastalıklarına yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmesinin ilk adımlarından biri, hastalığın altında yatan fizyolojik bozuklukların hücre düzeyinde tanımlanmasıdır. Bu amaçla, sağlıklı ve hastalıklı bireylerde sinir hücrelerinin bireysel ve toplu olarak gerçekleştirdikleri elektriksel etkinlik çeşitli yöntemlerle kaydedilmekte ve elde edilen veriler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir [1], [2] ve [3].

Sinir hücrelerinin bireysel etkinlikleri, beyne kalıcı olarak yerleştirilen mikro elektrotlar aracılığı ile hücre dışı ortamdan kaydedilebilmektedir [4]. Bu tür kayıtlardan sinir hücrelerinin bireysel etkinliği hakkında bilgi çıkarılmasının ilk adımı, kayıtlarda bulunan ve aksiyon potansiyeli adı verilen dalga şekillerinin belirlenmesidir [5]. Hücre dışı kayıtlarda, konumu elektroda yakın olan sinir hücrelerinin ateşledikleri aksiyon potansiyelleri, kayıta göreceli olarak büyük genlikli gerilim sapmaları olarak gözlenir [4]. Bu nedenle, bu tür kayıtlarda bulunan aksiyon potansiyellerinin belirlenmesi için kullanılan en basit ve yaygın yöntem, araştırmacı tarafından belirlenen bir eşiki aşan tüm gerilim sapmalarının aksiyon potansiyeli adayı olarak incelemeye alınmasıdır [5], [6], [7], [8], [9] ve [10]. Kullanılan eşik değeri bu yöntemde merkezi bir önem taşır. Çok düşük eşikler, gürültüden ileri gelen birçok gerilim sapmasının aksiyon potansiyeli adayı olarak ele alınmasına, çok yüksek eşikler ise göreceli olarak küçük genlikli aksiyon potansiyellerinin gözden kaçırılmasına neden olmaktadır [5]. Aksiyon potansiyellerinin gözden kaçırılması, tekil sinir hücrelerinin etkinliğinde taşınan bilginin çıkarılmasının olumsuz yönde etkilemektedir [11].

Eşik hipotez sınamaya dayanan bir yöntemle hesaplanmasına literatürde rastlanmamaktadır. Eşik genellikle kaydın tümünün veya gürültü olarak kabul edilen bir kısmının standart sapmasının veya karekök ortalama değerinin “k” katı olarak belirlenir; burada gürültü dağılımının normal dağılım

Sinyal İşleme 1

1. Gün / 15 Ekim 2015, Perşembe

olduğu varsayılır ve “ k ” genellikle 3 ile 5 arasında bir değer olarak araştırmacı tarafından seçilir [6], [7], [8], [9] ve [10]. Eşiğin bu şekilde hesaplanmasının iyileştirmeye açık dört yönü bulunmaktadır: 1) eşiğin hesaplanmasında işaretin dağılımının standart sapma gibi tek bir değer ile özetlenmesi, dağılımın normal dağılım olduğu varsayımına dayanmaktadır; bu varsayım genellikle doğru değildir; bunun yerine, dağılım bilgisinin tümü kullanılmalıdır, 2) artı ve eksi yöndeki gerilim sapmaları için iki ayrı eşik hesaplanmalıdır, 3) gürültü için önerilen olasılık dağılımının uygunluğu istatistiksel sınama ile nicel olarak değerlendirilmelidir, 4) değeri keyfi olarak belirlenen “ k ” gibi bir katsayıya bağımlı kalınmamalıdır. Bu çalışmada, eşiği bu dört iyileştirmeyi de sağlayarak hesaplayan, kırılmış olasılık dağılımları ile hipotez sınamaya dayalı yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Yöntem, biri alt ve biri üst olmak üzere “kırma eşikleri” adı verilen iki eşiği aynı anda hesaplamaktadır. Ortalama veya ortanca değer etrafında simetrik olmayabilecek bu iki eşik kullanılarak, gürültü düzeyini artı veya eksi yönde aşan gerilim sapmaları belirlenebilmektedir. Ayrıca eşik altı etkinliğin olasılık dağılımının modellenmesi, eşik altı etkinlik içinde bulunabilecek anlamlı dalga şekillerinin belirlenebilmesi için sıfır hipotezleri kurulmasına olanak tanımaktadır.

Ülkemizde yapılan nörofizyoloji araştırmalarında hücre dışı kayıtlar genellikle sinir hücrelerinin toplu etkinliklerinin incelenmesinde kullanılmaktadır [12], [13] ve [14]. Bu çalışmada tanımlanan kırma eşikleri bu tür etkinliklerde bulunan eşik altı gürültüyü belirlemede kullanılabilir.

Kırma eşiklerinin uygulaması, daha önce şıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada korteksin M1 bölgesinden elde edilmiş hücre dışı kayıtlarda gösterilmektedir.

2. Yöntem

Bu çalışmada, hücre dışı kayıtlarda bulunan aksiyon potansiyellerinin belirlenmesi için biri artı biri de eksi yönde olmak üzere kırma eşikleri adı verilen iki eşik aynı anda hesaplanmaktadır. Veriler üzerindeki tüm işlemler MATLAB (R2015a, MathWorks, Inc., ABD) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Yöntem aşağıdaki adımları içermektedir.

2.1. Ön İşlemler ve Yöntemin Kısa Özeti

Ham etkinlik kaydı önce uygun bant aralığına sahip bir sayısal süzgeçten geçirilmektedir. Süzgecin çıktısı olan etkinlik, “ e ” olarak adlandırılmaktadır ve kırma eşikleri e için hesaplanmaktadır (Şekil 1A). e 'nin eşit aralıklarla örneklenmiş K adet değerden oluşan bir zaman serisi olduğu varsayılmaktadır. Her bir örnek e_k olarak adlandırılmaktadır, $1 \leq k \leq K$. Bu örneklerden herhangi bir tanesi R rastlantısal değişkeni ile temsil edilmektedir: $R \in \{e_k \mid 1 \leq k \leq K\}$.

Yöntemin temelini oluşturan varsayım, R 'nin dağılımının gürültü ve aksiyon potansiyeli adayları olarak iki bölüme ayrılabilirliği (Şekil 1B). Gürültünün, ortanca değeri de kapsayan bir [alt_eşik, üst_eşik] aralığı içinde olduğu varsayılmaktadır. Burada, alt_eşik ve üst_eşik değişkenlerine “kırma eşikleri” adı verilmektedir. Yöntem, kırma eşikleri için birer değer hesaplamaktadır. Gürültü modeli olarak ayrık değerli olmamak kaydıyla istenilen dağılım kullanılabilmektedir. Bu çalışmada, kırılmış normal olasılık dağılımı kullanılmaktadır.

Kırma eşiklerinin hesaplanmasında iki ana adım bulunmaktadır. İlk adımda R 'nin ortanca değeri bir dayanak

noktası olarak kullanılıp alt ve üst eşik değerleri için ilk hesaplamalar yapılmaktadır. Bu hesaplamalar sonucunda elde edilen alt ve üst eşik değerlerine sırasıyla alt|ort ve üst|ort adı verilmektedir. İkinci adımda alt ve üst eşikler için son değerler hesaplanmaktadır. Denklem 1-2’de tanımlanan bu değerler kırma eşikleridir. Bu denklemlerde ζ , değeri araştırmacıdan bağımsız olan ve tamamen veriye dayalı olarak belirlenen bir çarpandır.

$$alt_eşik = ortanca(R)(1-\zeta) + (alt|ort)\zeta \quad (1)$$

$$üst_eşik = ortanca(R)(1-\zeta) + (üst|ort)\zeta \quad (2)$$

2.2. alt|ort ve üst|ort Değerlerinin Hesaplanması

R 'nin ortanca değeri ($ortanca(R)$) bulunduktan sonra, bu değer ve en küçük R değeri ($enküçük(R)$) arasında bir a değişkeni tanımlanmaktadır. a ve $b=ortanca(R)$ arasında kalan R değerlerine Denklem 3’te gösterilen ‘kırılmış normal olasılık yoğunluk işlevi’ en yüksek olasılıkla uydurulmaktadır. Bu denklemde $a \leq r \leq b$, $\phi(\cdot)$ standart normal olasılık yoğunluk işlevi, $\Phi(\cdot)$ ise birikimli standart normal olasılık dağılım işlevidir.

$$f(r; \mu, \sigma, a, b) = \frac{\frac{1}{\sigma} \phi\left(\frac{r-\mu}{\sigma}\right)}{\Phi\left(\frac{b-\mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{a-\mu}{\sigma}\right)} \quad (3)$$

Model uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (KS) sınaması ile ölçülmektedir. KS sınamasında $P \geq 0,05$ değeri elde edildiğinde, modelin verinin dağılımından anlamlı derecede farklı olmadığı, diğer bir deyişle, verinin dağılımı için uygun bir model olduğu kabul edilmektedir. Her a değeri için KS sınamasının farklı bir P değeri verebileceği açıktır. Yöntem, [enküçük(R), b] aralığında $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş [a , b] aralığını bulmayı hedeflemektedir. Bu amaçla, a , $enküçük(R)$ değerinden başlatılmakta ve değeri ardışık yarılama yöntemi [15] ile değiştirilerek $P \geq 0,05$ değerini veren en küçük a değeri elde edilmektedir (Şekil 1C). Bu değere alt|ort adı verilsin. Böylelikle alt sınırı alt|ort, üst sınırı ise ortanca değer olan ve içindeki verilerin dağılımı bu değerlerde kırılmış normal olasılık dağılımına uyan ($P \geq 0,05$) bir aralık elde edilmiş olmaktadır.

Eğer [enküçük(R), b] aralığında P değeri 0,05 düzeyini tek bir noktada kesiyorsa, bu yöntem o noktayı bulmaktadır. Bu durumda $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş [a , b] aralığı bulunmuş olmaktadır. Eğer kesim iki veya daha fazla noktada gerçekleşiyorsa, yöntem o noktalardan birini bulmaktadır. Eğer [enküçük(R), b] aralığının tümünde $P \geq 0,05$ ise, yöntem $a=enküçük(R)$ değerini bulmaktadır.

alt|ort değeri hesaplandıktan sonra, üst|ort değeri de benzer bir şekilde hesaplanmaktadır. Bu kez Denklem 3’teki a değişkeni ortanca değeri, b değişkeni ise ortanca değer ve en büyük değer ($enbüyük(R)$) arasında bir üst sınırı temsil etmektedir. R 'nin ortanca değeri ve b arasında kalan kısmına ‘kırılmış normal olasılık yoğunluk işlevi’ en yüksek olasılıkla uydurulmaktadır.

b , en büyük R değerinden başlatılmakta ve değeri ardışık yarılama yöntemi ile değiştirilerek $P \geq 0,05$ değerini veren en büyük üst sınırı değeri elde edilmektedir (Şekil 1C). Bu değere üst|ort adı verilsin. Böylelikle alt sınırı ortanca değer, üst sınırı ise üst|ort olan ve içindeki verilerin dağılımı bu değerlerde kırılmış normal olasılık dağılımına uyan ($P \geq 0,05$) bir aralık elde edilmiş olmaktadır.

Sinyal İşleme 1

1. Gün / 15 Ekim 2015, Perşembe

Eğer $[a, \text{enbüyük}(R)]$ aralığında P değeri 0,05 düzeyini tek bir noktada kesiyorsa, bu yöntem o noktayı bulmaktadır. Bu durumda $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş $[a, b]$ aralığı bulunmuş olmaktadır. Eğer kesim iki veya daha fazla noktada gerçekleşiyorsa, yöntem o noktalardan birini bulmaktadır. Eğer $[a, \text{enbüyük}(R)]$ aralığının tümünde $P \geq 0,05$ ise, yöntem $b = \text{enbüyük}(R)$ değerini bulmaktadır.

2.3. Kırpma Eşiklerinin Hesaplanması

Bölüm 2.2'de hesaplanan alt|ort ve üst|ort değerleri kullanılarak sınır değerleri Denklem 4-5'te tanımlanan $[a(\zeta), b(\zeta)]$ aralığı oluşturulmaktadır.

$$a(\zeta) = \text{ortanca}(R)(1-\zeta) + (\text{alt|ort})\zeta \quad (4)$$

$$b(\zeta) = \text{ortanca}(R)(1-\zeta) + (\text{üst|ort})\zeta \quad (5)$$

Böylelikle $[\text{alt|ort}, \text{üst|ort}]$ aralığı $\text{ortanca}(R)$ değerine sabitlenmiş olarak ζ çarpanı ile çarpılmaktadır. $\zeta > 1$ ise aralık genişletilmekte, $\zeta < 1$ ise aralık daraltılmaktadır (Şekil 1D). ζ 'nin en uygun değeri aşağıda tanımlanan $[\zeta_{\text{enküçük}}, \zeta_{\text{enbüyük}}]$ aralığında tamamen verilere dayalı olarak ardışık yarılama yöntemi ile hesaplanmaktadır.

Öncelikle $\zeta=1$ değeri için Denklem 3'te $a = a(\zeta)$, $b = b(\zeta)$ kullanılarak $[a, b]$ aralığında kalan R değerlerine 'kırılmış normal olasılık yoğunluk işlevi' en yüksek olasılıkla uydurulmaktadır. Modelin uygun olmadığı bulunursa ($P < 0,05$), $\zeta_{\text{enküçük}} = 0$, $\zeta_{\text{enbüyük}} = 1$ kullanılmaktadır. Modelin uygun olduğu bulunursa ($P < 0,05$), $P < 0,05$ bulunana kadar ζ 2 ile çarpılarak aralık genişletilmektedir. Bu şekilde bulunan her aralık için model kestirimi ve model uygunluğu yeniden hesaplanmaktadır. $P < 0,05$ veren ilk ζ değeri $\zeta_{\text{enbüyük}}$ olarak kullanılmaktadır. $P \geq 0,05$ veren son ζ değeri ise $\zeta_{\text{enküçük}}$ olarak kullanılmaktadır.

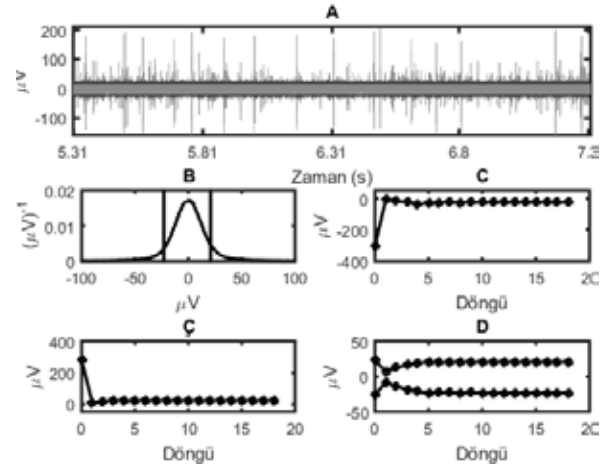
$[\zeta_{\text{enküçük}}, \zeta_{\text{enbüyük}}]$ aralığında $P \geq 0,05$ veren en büyük ζ değeri ardışık yarılama ile hesaplandıktan sonra, bu ζ değeri ile Denklem 4-5'te tanımlanan $[a(\zeta), b(\zeta)]$ aralığı oluşturulmaktadır. Bu aralığın sınırları alt_eşik= $a(\zeta)$ ve üst_eşik= $b(\zeta)$ olarak kırpma eşiklerini tanımlamaktadır (Şekil 1D'deki son değerler). Yukarıdaki işlemler sonucunda elde edilen kırpma eşikleri aşağıdaki özellikleri taşımaktadır:

- 1) kırpma eşiklerinin hesaplanmasında işaretin dağılımının standart sapma gibi tek bir değer ile özetlenmesi yerine dağılım bilgisinin tümü kullanılmaktadır,
- 2) artı ve eksi yöndeki gerilim sapmaları için iki ayrı eşik eş zamanlı olarak hesaplanmaktadır,
- 3) eşik altı etkinliğe (gürültüye) 'kırılmış normal olasılık yoğunluk işlevi' uydurulmakta ve bu modelin uygunluğu KS sınaması ile gösterilmektedir ($P \geq 0,05$),
- 4) değeri keyfi olarak belirlenen bir katsayıya bağımlı kalınmamaktadır.

3. Uygulama

3.1. Malzeme ve Yöntem

Kırpma eşiklerinin uygulaması, görsel uyarana bağlı olarak levye bastırma hareketi yapan bir sıçanda birincil motor korteks (M1) bölgesinden kaydedilmiş bir hücre dışı etkinlik kaydında gösterilmiştir (Şekil 1). Kayıt, kalıcı olarak beyne yerleştirilmiş bir mikro elektrot aracılığı ile bir nöroprotez tasarım ortamı [16] kullanılarak 40 kHz örnekleme sıklığıyla



Şekil 1: Kırpma eşikleri ve hesaplanmaları. (A) Süzülmiş kaydın iki saniyelik bir bölümü ve kırpma eşikleri. (B) Örneklerin olasılık yoğunluk işlevi ve kırpma eşikleri. (C) alt|ort, (Ç) üst|ort ve (D) kırpma eşiklerinin hesaplanması.

daha önceki bir çalışmada yapılmış ve şimdiki çalışmada herhangi bir canlı üzerinde deney yapılmadan elektronik ortamdaki veriler kullanılmıştır.

Yaklaşık 12,6 s uzunluğundaki ham etkinlik kaydı 4. dereceden Butterworth süzgeçleri ile 400 Hz ve 8000 Hz arasında süzülmüştür. Süzülmüş etkinlik kaydının ortasındaki 2 s'lik bir bölüm Şekil 1A'da gösterilmiştir.

Şekilde aksiyon potansiyeli adayları dikensi dalga şekilleri olarak görülmektedir. Şekildeki yatay çizgiler, yöntemin hesapladığı kırpma eşiklerini (alt_eşik ve üst_eşik değerlerini) göstermektedir. Kırpma eşikleri arasında kalan verilerin dağılımı, bu değerlerde kırılmış normal olasılık dağılımına uymaktadır ($P \geq 0,05$).

Süzülmüş etkinlik kaydının tümünü oluşturan değerlerin 1000 dilim içeren histogramından elde edilen olasılık yoğunluk işlevinin $-100 \mu\text{V}$ ve $100 \mu\text{V}$ arasında kalan kısmı Şekil 1B'de gösterilmiştir. Dikey çizgiler yöntemin hesapladığı kırpma eşiklerini göstermektedir.

3.2. alt|ort ve üst|ort Değerlerinin Hesaplanması

Şekil 1C-1Ç kırpma eşiklerinin hesaplanmasındaki adımları göstermektedir. Bölüm 2.2'de açıklandığı üzere, önce alt|ort (Şekil 1C) ve üst|ort (Şekil 1Ç) değerleri ardışık yarılama yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesaplanmanın 18 döngüde sonuca ulaştığı görülmektedir. Bunun nedeni, etkinlik kaydının $K=504735$ örnekten oluşuyor olmasıdır. alt|ort en küçük ve ortanca değer arasında, üst|ort ise ortanca ve en büyük değer arasında arandığı için, bu değerlerin her birinin içinde arandığı küme yaklaşık $K/2$ örnek içermektedir. Ardışık yarılama yöntemi her döngüde arama uzayını yarıya indirdiği için çözüme $\log_2(K/2)=17,94$ değerinden küçük olmayan en küçük tam sayı döngüde ulaşılmaktadır. Şekil 1C ve 1Ç'de elde edilen son değerler alt|ort ve üst|ort değerleridir.

3.3. Kırpma Eşiklerinin Hesaplanması

Son adımda, Bölüm 2.3'te açıklandığı üzere $[\text{alt|ort}, \text{üst|ort}]$ aralığının genişliği, ortanca değere sabitlenmiş olarak, bir ζ çarpanı ile çarpılarak ayarlanmaktadır. Bu örnekteki veriler için $[\zeta_{\text{enküçük}}, \zeta_{\text{enbüyük}}]$ aralığı $[0, 1]$ olarak bulunmuştur. Ortanca değer ve alt|ort veya üst|ort değeri arasında bu kayıt



Sinyal İşleme 1

1. Gün / 15 Ekim 2015, Perşembe

için en çok 215132 örnek olduğu görülmüştür. Bu da χ^2 'nin 215132 farklı değer alabileceğini göstermektedir. Bu değerler arasından tek bir χ değeri ardışık yarılama yöntemi ile bulunacağından dolayı çözüme $\log_2(215132)=17,71$ değerinden küçük olmayan en küçük tam sayı döngüde ulaşılmaktadır. Bu da gereken döngü sayısı olarak yine 18 sayısını vermektedir (Şekil 1D). Görüldüğü üzere [alt|ort, üst|ort] aralığının genişliği χ çarpanı ile ayarlanmış ve son döngüde kırpma eşikleri alt_eşik=-22,95 μ V, üst_eşik=20,90 μ V olarak elde edilmiştir. Kırpma eşiklerini veren χ değeri 0,96 olarak gerçekleşmiştir.

4. Sonuçlar

Geliştirilen yöntem, hücre dışı kayıtlarda aksiyon potansiyellerini belirlemede kullanılan eşik değerinin hesaplanmasına istatistiksel bir standart getirecek niteliktedir. Böylelikle hücre dışı kayıtlarda aksiyon potansiyeli belirlenmesi işleminin verimliliği artırılabilir gibi, farklı çalışmaların sonuçları arasında karşılaştırma yapılabilmesi için araştırmacıdan bağımsız ortak bir zemin de sağlanmış olacaktır.

Kırpma eşiklerini aşan değerler aksiyon potansiyeli adayı olarak değerlendirilmeye alınabilecektir. Eşiklerin arasında kalan değerler ise, dağılımı hakkında kabul edilebilir bir model elde edilmiş olan gürültü olarak ele alınabilecektir. Uygunluğu sınanmış gürültü modeli, eşikler arası etkinlikte bulunan sıra dışı dalga şekillerinin bulunmasında sıfır hipotezi kurulmasına olanak sağlayacaktır. Bu sonuçlar, önerilen yöntemin hedeflenen yöntemsel iyileştirmeleri gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Bölüm 2.2'de açıklandığı üzere, alt|ort ve üst|ort hesaplamalarında, arama uzayı üzerinde KS sınavının P değeri 0,05 düzeyini tek bir noktada kesiyorsa, ardışık yarılama yöntemi o noktayı bulmaktadır. Bu durumda $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş aralıklar bulunmuş olmaktadır. Ancak aralıkların herhangi birinin hesaplanması sırasında, arama uzayı üzerinde KS sınavının P değeri 0,05 düzeyini iki veya daha çok noktada kesiyorsa, o zaman yöntemin bulunduğu aralığın $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş aralık olduğundan emin olunamamaktadır. Bulunan aralığın $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş aralık olmaması, daha fazla eşik üstü dalga şeklinin aksiyon potansiyeli adayı olarak ele alınmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla aksiyon potansiyeli kaybı yaşanmamakta, fakat eşik üstü olayların aksiyon potansiyeli veya gürültü olarak sınıflandırılması işleminin yükü artmaktadır. $P \geq 0,05$ değerini veren en geniş aralığı verimli ve kesin bir şekilde hesaplayabilecek bir yöntemin geliştirilmesi gelecek çalışmalarda ele alınabilecek bir araştırma konusudur.

Son olarak, ayrık değerli olmayan herhangi bir zaman serisi için kırpma eşikleri hesaplanabileceğinden dolayı yöntem geniş bir uygulama alanına sahiptir.

5. Destek

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından TEKNO-002 proje numarası ile desteklenmiştir. Veri paylaşımı için Prof. Dr. Reşit Canbeyli ve Prof. Dr. H. Özcan Gülçür'e teşekkür ederiz.

6. Kaynakça

- [1] Engel, A.K., Moll, C.K., Fried, I. ve Ojemann, G.A., "Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond", *Nat Rev Neurosci.*, 6(1), 35-47, 2005.
- [2] Wang, S. Gao, J., Su, X. L. ve Guo, Y. F., "Different changes of firing activities between ventral and dorsal medial prefrontal cortex in PD rats", *J Neurological Sciences (Turkish)*, 30(4), 717-723, 2013.
- [3] Berke, J.D., Okatan, M., Skurski, J. ve Eichenbaum, H.B., "Oscillatory entrainment of striatal neurons in freely moving rats", *Neuron*, 43(6), 883-896, 2004.
- [4] Buzsáki, G., "Large-scale recording of neuronal ensembles", *Nat Neurosci.*, 7(5), 446-451, 2004.
- [5] Lewicki, M.S., "A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials", *Network*, 9(4), R53-78, 1998.
- [6] Quiroga, R.Q., Nadasdy, Z. ve Ben-Shaul, Y., "Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering", *Neural Comput.*, 16(8), 1661-1687, 2004.
- [7] Vargas-Irwin, C. ve Donoghue, J.P., "Automated spike sorting using density grid contour clustering and subtractive waveform decomposition", *J Neurosci Methods*, 164(1), 1-18, 2007.
- [8] Paralikar, K.J., Rao, C.R. ve Clement, R.S., "New approaches to eliminating common-noise artifacts in recordings from intracortical microelectrode arrays: inter-electrode correlation and virtual referencing", *J Neurosci Methods*, 181(1), 27-35, 2009.
- [9] Jäckel, D., Frey, U., Fiscella, M., Franke, F. ve Hierlemann, A., "Applicability of independent component analysis on high-density microelectrode array recordings", *J Neurophysiol.*, 108, 334-348, 2012.
- [10] Takekawa, T., Isomura, Y. ve Fukai, T., "Accurate spike sorting for multi-unit recordings", *Eur J Neurosci.*, 31(2), 263-272, 2010.
- [11] Todorova, S., Sadtler, P., Batista, A., Chase, S. ve Ventura V., "To sort or not to sort: the impact of spike-sorting on neural decoding performance", *J Neural Eng.*, 11(5), 056005, 2014.
- [12] Ungan, P. ve Yağcıoğlu S., "Origin of the binaural interaction component in wave P4 of the short-latency auditory evoked potentials in the cat: evaluation of serial depth recordings from the brainstem", *Hear Res.*, 167(1-2), 81-101, 2002.
- [13] Göksoy, C., Demirtaş, S., Yağcıoğlu, S. ve Ungan P., "Interaural delay-dependent changes in the binaural interaction component of the guinea pig brainstem responses", *Brain Res.*, 1054(2), 183-191, 2005.
- [14] Ateş, K., Demirtaş, S. ve Göksoy C., "Binocular interactions in the guinea pig's visual-evoked potentials", *Brain Res.*, 1125(1), 26-30, 2006.
- [15] Press, W.H., Flannery, B.B., Teukolsky S.A., Vetterling, W.T., *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing, Second Edition*, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- [16] Kocatürk M, Gülçür H.O. ve Canbeyli R., "Toward building hybrid biological/in silico neural networks for motor neuroprosthetic control", *Frontiers in Neurobotics.*, 9:8, doi:10.3389/fnbot.2015.00008, 2015.