论 文

双模神经信息无线检测系统的设计与实现

刘允涛^{①②}, 林楠森^①, 徐声伟^①, 石文韬^①, 蒋庭君^{①②}, 蔡新霞^{①②*}^① 中国科学院电子学研究所传感技术联合国家重点实验室, 北京 100190^② 中国科学院大学, 北京 100190

* 通信作者. E-mail: xxcai@mail.ie.ac.cn

收稿日期: 2013-01-14; 接受日期: 2013-04-02

国家重大科学研究计划 (批准号: 2011CB933202)、中国科学院战略性先导专项“面向感知中国的新一代信息技术研究”(批准号: XDA06020101) 和国家自然科学基金 (批准号: 61027001, 61125105, 61271147) 资助项目

摘要 介绍了一种可同时检测神经电生理信号和电化学信号的无线双模神经信息实时检测系统. 系统由双模神经信息检测模块、控制模块、无线发射和接收模块以及上位机显示软件组成, 其电流和电压分辨率分别为 0.06 nA 和 0.6 μ V. 为验证系统性能, 分别进行了电生理实验、电化学实验以及双模联测实验. 利用模拟神经信号发生器进行电生理信号检测获得了信噪比可达 $S/N=11$ 的神经动作电位. 在抗坏血酸溶液的电化学实验中, 以实验室自制的平面电极做工作电极, 在 0~285 μ M 的浓度范围内电流响应的相关系数为 0.99036. 最后结合基于 LabVIEW 的上位机软件进行了双模联测实验. 结果表明本系统成功实现了双模神经信息的无线检测.

关键词 双模检测 无线通信 神经电生理 神经电化学

1 引言

神经系统是自然界赋予人类的最复杂的特性和功能. 神经系统中信息的编码与处理在很大程度上是通过大量神经元构成的群体协同活动完成的^[1], 包括电生理活动和电化学活动. 此外, 神经细胞间的信息也隐藏在神经递质 (电化学) 浓度的变化中^[2]. 同时检测电生理信号和神经递质, 即双模神经信息的含量变化, 籍以研究某些疾病的发病机理、神经信号传递、药物反应等具有重要科学意义和临床价值.

为了从整体水平上揭示神经系统的活动特性和机制, 神经科学研究者开始利用各种微纳电极阵列 (MEA) 及配套的多通道检测系统来研究神经系统. 该方法可以在二维或三维空间尺度上对几十甚至上百个神经元的信号同时进行检测, 再利用上位机软件对检测到的数据进行实时处理和分析. 在利用多通道检测系统采集神经信息时, 传统方法是把动物麻醉后, 固定于定位仪上, 对其神经信号进行采集和记录^{[3] 1), 2)}. 由于麻醉状态下, 动物是不能活动的, 因而不能很好的反映神经信号是如何对动物各种活动进行支配的.

1) <http://www.blackrockmicro.com/en/cerebus.html>2) <http://www.multichannelsystems.com/>

引用格式: 刘允涛, 林楠森, 徐声伟, 等. 双模神经信息无线检测系统的设计与实现. 中国科学: 信息科学, 2013, 43: 1024–1031, doi: 10.1360/112013-28

图 1 双模神经信息无线检测系统框图

Figure 1 Block schematic of dual mode wireless recording system for electrophysiological and electrochemical signals

为了解决这一问题,人们对清醒状态下的动物进行神经信号的记录产生了很大的兴趣.最初采用导线连接的方式对动物的神经信号进行记录,但是由于导线连接长度有限,并且在动物活动时,容易绞缠打结,这在很大程度上限制了动物的活动范围.另一方面,随着电子技术的快速发展以及生命科学技术与信息科学技术相结合,国内外的研究者们开始尝试采用无线通讯技术来记录自由活动的动物神经信号.但是目前报道的神经信息无线检测方法^[4~8]还仅限于单独检测电生理信号或单独检测电化学信号,不能实现双模同测.

基于此,本研究设计和实现了一种同时检测电生理和电化学信号的无线双模神经信息采集系统,这对研究清醒状态下自由活动的动物的双模神经信息传递具有重要意义.

2 系统设计

本系统主要由电生理信号检测模块、电化学信号检测模块、控制模块、无线发射模块、无线接收模块和上位机数据处理软件组成,系统框图如图 1 所示.

2.1 电生理检测模块

微电极检测到的神经电压信号大约在几十到几百微伏,极易淹没在噪声的海洋中,属于微弱信号范围.因此为了无损的获取高信噪比的神经信号,本文设计了基于仪表放大器 AD620 的低噪声差分前置放大器.其增益为 20 dB,输入电压噪声为 $9 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$,差分输入阻抗达 $10 \text{ G}\Omega$ ³⁾.前置放大器后接带通滤波后置放大电路,该电路采用有源滤波器设计,电生理信号首先经过一个 1 阶高通滤波器,同时放大 25 倍,然后经过两个二阶低通滤波器和一个二阶高通滤波器.最终带通滤波电路的通频带在 $10\sim 3000 \text{ Hz}$,增益为 40 dB,在低通和高通截止频率处衰减斜率分别为 -80 和 -60 dB .同时为了便于 AD 采集,在滤波放大之后信号经过加法器抬升至正电压.

2.2 电化学检测模块

神经电化学检测的对象是痕量神经递质,痕量神经递质 (nM 或 μM 级) 是作用于神经元上的受体受刺激后导致离子通道开放,从而产生兴奋或抑制的化学物质.采用电化学的方法对其进行检测具有灵敏度和时间分辨率高的优点.电化学信号检测电路主要由恒电位器、电流—电压转换电路和加法

3) <http://www.analog.com/en/specialty-amplifiers/instrumentation-amplifiers/ad620/products/product.html>

电路组成. 其中恒电位器能够为传感器提供一个只受程序控制而不受电化学电流影响的工作电位, 它是利用运算放大器的“虚短”、“虚断”特性设计成电压跟随器来实现的. 电流电压转换电路采用负反馈电流输入放大器将微弱的电化学电流转换为 mV 级的电压, 后接加法器抬升至正电压后供 ADC 模块采集.

2.3 控制和无线通信模块

控制模块采用的处理器是 TI 公司的低功耗芯片 MSP430F1611, 内部集成了一个 8 路的 12 位 ADC 模块、12 位的 DAC 模块和两个串行通信 (USART0 和 USART1) 模块.

无线通信模块选用南京国春电子公司的 GC-02 贴片式 CLASS 2 蓝牙模块, 自带板载天线, 采用蓝牙 V1.2 协议, 工作在 2.40~2.48 GHz ISM 频段, 通过串口进行数据传输, 最大波特率可达 1.3 Mbps, 最大传输距离为 10 m. 在本研究中 MSP430F1611 通过 USART 模块以 256000 的波特率将数字化的电生理和电化学信号发至蓝牙进行无线传输, 后端由蓝牙适配器接收后传至上位机进行后续处理和显示.

2.4 上位机数据处理软件

上位机软件采用图形化编程语言 LabVIEW(laboratory virtual instrument engineering workbench) 编写. LabVIEW 是一种用图标代替文本行创建应用程序的图形化编程语言, 又称 G(Graphics) 语言. 传统文本编程语言根据语句和指令的先后顺序决定程序的执行顺序, 而 LabVIEW 则采用数据流编程方式, 程序框图中节点之间的数据流向决定了程序的执行顺序^[9]. LabVIEW 使用者可以在很短的时间内掌握其编程技巧, 从而在短时间内搭建自己的软件测控系统. 本文采用 LabVIEW 编写了上位机软件, 主要功能是将蓝牙适配器接收到的双模数据经过滤波处理分别实时显示出来, 并实现数据的保存. 图 2(a) 给出了上位机软件的程序流程图. 首先初始化 VISA 配置串口, 然后判断数据的起始位置, 当找到起始位置后开始接收并将数据分离为电生理数据和电化学数据, 最后将双模数据分别实时显示和保存. 图 2(b) 是部分 LabVIEW 源程序.

3 实验部分

3.1 材料与试剂

128 通道神经信号仿真器 (128-channel neural signal simulator, BlackRock Microsystems); 实验室自制的平面电极 (玻璃基底, 导电材料是 Ti/Pt); 铂盘电极 (直径 2 mm); 金盘电极 (直径 2 mm); 90-2 型磁力搅拌器 (上海亚荣公司); 抗坏血酸 (Alfa Aesar 公司); PBS(0.1 mM, Sigma 公司); 实验用水为去离子水.

3.2 实验方法

3.2.1 电生理信号检测

为测试系统的电生理信号检测模块的性能, 本文采用 128 通道神经信号仿真器做信号源产生模拟神经信号, 该信号包括场电位和动作电位, 其中场电位大约为 0.4 mV, 动作电位可达 330 μ V. 为避免

图 2 (a) 上位机软件的程序流程图; (b) 基于 LabVIEW 的上位机软件部分源程序

Figure 2 (a) Program flow chart of PC software; (b) partial program of PC software based on LabVIEW

信号传输线的干扰, 在实验中将系统的电生理信号输入接口直接接在神经信号仿真器的信号输出接口上.

3.2.2 电化学信号检测

电化学检测采用两电极体系, 以实验室自制的平面电极做工作电极, 以铂盘电极做参比电极, 在 PBS 溶液中分阶段加入不同浓度的抗坏血酸溶液, 来改变整个溶液的抗坏血酸浓度, 然后用移液枪搅拌均匀, 采用计时电流法 (i-t) 通过本系统检测响应电流.

3.2.3 双模联测实验

电生理检测利用 128 通道神经信号仿真器做信号源产生模拟神经信号, 并将仿真器的输出直接接在电生理模块的输入上.

图 3 系统检测到的神经电生理信号

Figure 3 Neuro electrophysiological signals detected by dual mode wireless recording system. (a) Local field potentials and action potentials; (b) action potentials; (c) overlapping of action potentials

电化学检测采用两电极体系, 以金盘电极做工作电极, 以铂盘电极做参比电极, 在 PBS 溶液中分阶段加入不同浓度的抗坏血酸溶液, 来改变整个溶液的抗坏血酸浓度, 然后用磁力搅拌器搅拌 10 s, 采用计时电流法 (i-t) 通过本系统检测响应电流.

3.3 实验结果与讨论

3.3.1 电生理信号检测结果

目前记录电生理信号的手段主要有膜片钳记录、胞内记录和胞外记录. 膜片钳记录和胞内记录虽然检测到的信号信噪比较高, 但实验操作复杂且不能长时间检测. 胞外记录虽然信噪比低, 但操作简单易行, 特别是可以在活体动物上进行长时间检测, 从而将动物的行为认知和电生理信号结合起来, 在神经科学研究中发挥了极大的作用. 用胞外记录手段检测到的电生理信号幅度大多在几十到几百微伏, 频率在 2 kHz 以下.

本文利用神经信号仿真器做信号源模拟电生理信号. 在实验中, 电生理检测电路放大倍数约为 1000 倍, 12 位 ADC 的采样率设为 12 kHz, 参考电压选择 2.5 V, 因此检测下限可达 0.6 μV. 图 3(a) 为利用神经信号仿真器和本系统检测到的电生理信号, 该信号包括场电位和动作电位. 将图 3(a) 的信号经过截止频率为 500 Hz 的二阶高通 IIR 数字滤波器可得到如图 3(b) 所示的动作电位发放图. 由图可以看出噪声大约在 ± 15 μV, 动作电位的信噪比最高可达 $S/N=11$. 利用阈值法 (阈值设为 -185 μV) 提取图 3(b) 中的动作电位, 并将前 10 个叠加在一起可得到图 3(c) 所示的动作电位波形图. 由图可以

图 4 (a) 金盘电极在不同浓度抗坏血酸溶液中的时间—电流 (i-t) 曲线; (b) 抗坏血酸浓度与响应电流的线性拟合曲线

Figure 4 (a) i-t curves of golden microelectrode with different ascorbic acid concentration; (b) liner fitting curve of ascorbic acid concentration and current

明显区分动作电位和噪声信号, 动作电位在 330 μV 左右, 周期在 2 ms 左右.

3.3.2 电化学信号检测结果

电化学检测电路采用 10 M Ω 的采样电阻将电流信号转为电压信号, 后接加法器抬升至正电压, 然后以 100 Hz 的采样率, 经过 12 位的 ADC 模块转换为数字信号. 由于 ADC 的参考电压是 2.5 V, 因此电化学检测电路可检测的电流理论下限可达 0.06 nA.

本系统检测了不同浓度下抗坏血酸溶液的响应电流曲线 (图 4(a)). 其中曲线 1~15 对应抗坏血酸浓度分别为 0, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 195, 225, 240, 255, 285 μM , 工作电压为 0.5 V. 随着抗坏血酸溶液浓度的增加, 微电极的响应电流也逐渐增大, 电流值与抗坏血酸浓度成线性关系. 选取图 4(a) 中 20 s 附近的 5 个点取平均值作电流值与抗坏血酸浓度的线性拟合曲线如图 4(b). 可以看出: 在 0~285 μM 的浓度范围内线性校正方程为 $I(\text{nA}) = 0.093011 C + 17.491(\mu\text{M})$, 相关系数为 $R^2 = 0.99036$. 结果表明电化学电路可以准确检测递质浓度.

3.3.3 双模联测结果

在分别验证电生理和电化学检测电路可以实现神经信息检测后, 本文又进行了双模联测实验. 图 5 是在实验过程中上位机实时显示的双模信号, 上面的曲线是电生理信号, 下面的是电化学信号. 电生理电路成功检测到高信噪比的场电位和动作电位, 电化学电路的响应电流与抗坏血酸浓度成线性关系, 在 60~240 μM 的浓度范围内线性校正方程为 $I(\text{nA}) = 0.21131 C + 24.73214(\mu\text{M})$, 相关系数为 $R^2 = 0.98982$. 实验表明: 在进行电生理和电化学的双模神经信息同测时, 两者之间没有相互干扰, 而且无线传输对信息检测也没有影响.

4 结论

本文报道了一种双模神经信息无线检测系统, 系统可实现同时无线检测神经电生理信号和电化学信号并实时显示, 其电流和电压分辨率分别为 0.06 nA 和 0.6 μV , 可以满足神经信息检测的要求. 利用本系统进行了模拟神经信号检测 and 不同浓度神经递质抗坏血酸溶液的无线检测, 电生理检测获得了

图 5 双模联测时上位机实时显示软件的屏幕截图

Figure 5 Overview of PC software in dual mode detection measurement

信噪比可达 11 的神经动作电位发放, 电化学检测中电流响应的线性相关系数为 0.99036 (浓度 0~285 μM). 而且结果表明电生理检测和电化学检测不会相互干扰. 同时, 在进行动物神经信息检测时往往会同时检测多个电极位点, 而且电生理信息数据量比较大, 这对电路尺寸和无线传输速率提出了更苛刻的要求, 本研究也将针对此问题进行硬件和软件设计上的改进.

参考文献

- 1 Liang P J, Chen A H. Multi-Electrode Synchronous Recording of Neural Activity and Neural Information Processing. Beijing: Beijing Industrial University Press, 2003. 60–85 [梁培基, 陈爱华. 神经元活动的多电极同步记录及神经信息处理. 北京: 北京工业大学出版社, 2003. 60–85]
- 2 Sun J R. Introduction to Brain Science. Beijing: Peking University Press, 2001. 1–10 [孙久荣. 脑科学导论. 北京: 北京大学出版社, 2001. 1–10]
- 3 Lin N S, Song Y L, Liu C X, et al. Development and application of 16-channel two-mode recording system for neurochemical and neuroelectrical signals. Chinese J Anal Chem, 2011, 39: 770–774
- 4 Daniela L, Caterina C, Gianmarco A, et al. Peripheral neural activity recording and stimulation system. IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2011, 5: 368–379
- 5 Farhan B, Laurent I. A portable system for recording neural activity in indoor and outdoor environments. In: 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS. San Diego, 2012. 2388–2391
- 6 Rikky M, Simone G, Jan M. R. A 0.013 mm², 5 μW , DC-coupled neural signal acquisition IC with 0.5 V supply. IEEE J Solid-St Circuits, 2012, 47: 1–12
- 7 Robert E H, Vernell C, Sam A D. A wireless recording system that utilizes Bluetooth technology to transmit neural activity in freely moving animals. J Neurosc Meth, 2009, 182: 195–204
- 8 Cynthia A C, Vikash G, Paul N, et al. Low-power wireless neural recording system for freely moving primates. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2009, 17: 330–337
- 9 Chen X H, Zhang Y H. Program Design of LabVIEW8.20: From Entry to Conversance. Beijing: Tsinghua University Press, 2007. 2–7 [陈锡辉, 张银鸿. LabVIEW8.20 程序设计从入门到精通. 北京: 清华大学出版社, 2007. 2–7]

Design and realization of a dual mode wireless recording system for electrophysiological and electrochemical signals

LIU YunTao^{1,2}, LIN NanSen¹, XU ShengWei¹, SHI WenTao¹, JIANG TingJun^{1,2}, CAI XinXia^{1,2*}

¹ State Key Laboratory of Transducer Technology, Institute of Electronics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

*E-mail: xxcai@mail.ie.ac.cn

Abstract A dual mode wireless recording system for electrophysiological and electrochemical signals was designed, realized and measured. The system consisted of dual mode neurosignals detection module, process module, wireless communication module and software component. Its current and voltage resolutions were 0.06 nA and 0.6 mV, respectively. The performance of the system was demonstrated by electrophysiological measurement, AA (ascorbic acid) measurement and dual mode measurement. The signal-to-noise ratio (S/N) of action potential recorded could reach 11. The current response increased linearly with the concentration of AA in the range of 0~285 μ M with a correlation coefficient of 0.99036. A dual mode detection measurement with custom written LabVIEW program was successfully performed. The results indicated that the recording system was suitable for wireless detection of electrophysiological and the electrochemical signals.

Keywords dual mode detection, wireless communication, Neuroelectrical, Neurochemical

LIU YunTao was born in 1988. He received the B.S. degree in computer science from Shandong Normal University, Jinan, in 2010. Currently, he is a Master's degree candidate in Institute of Electronics, Chinese Academy of Sciences. His research interests include signal detection and processing.

CAI XinXia was born in 1966. She received the Ph.D. degree in bioelectronics from University of Glasgow, Scotland city, England, in 2001. Currently, she is a Senior Researcher at Institute of Electronics, Chinese Academy of Sciences. Her research interests include biosensors, biological sensitive materials, and bioelectronics. Dr. Cai XinXia is a professor of University of Chinese Academy of Sciences and academic committee of State Key Laboratory of Transducer Technology.