

基于脑-机接口和嗅觉解码的仿生气味识别系统

董 琪, 秦 鑫, 胡 靓, 庄柳静, 张 斌, 王 平

(浙江大学生物医学工程与仪器学院, 生物传感器国家专业实验室,
生物医学工程教育部重点实验室 杭州 310027)

【摘要】为了探讨利用生物嗅觉传感系统进行气味识别的可行性, 提出了一种基于脑-机接口的仿生气味识别系统。该系统利用大鼠嗅觉感受细胞作为气味敏感传感单元, 使用16通道植入式微丝电极记录和分析具有气味刺激特征的嗅球僧帽细胞电位响应信号。实验结果显示, 该系统对气味具有高度敏感性, 通过一定模式识别处理算法, 不同的气味刺激具有较好的区分性, 证明了该系统有望应用于气味的检测和识别。

关 键 词 脑-机接口; 气味识别; 嗅球; 嗅觉解码

中图分类号 TP212.3 文献标志码 A doi:10.3969/j.issn.1001-0548.2015.05.026

Biomimetic Olfactory Sensing System Based on Brain-Machine Interface and Olfactory Decoding

DONG Qi, QIN Zhen, HU Liang, ZHUANG Liu-jing, ZHANG Bin, and WANG Ping

(Biosensor National Special Laboratory, Key Laboratory of Biomedical Engineering of National Education Ministry,
Department of Biomedical Engineering, Zhejiang University Hangzhou 310027)

Abstract Mammalian olfactory systems have merits of higher sensitivity, selectivity and faster response than current electronic nose systems based on chemical sensor array in odor recognition. The purpose of this study is to develop a biomimetic olfactory sensing system based on brain-machine interface technology for odor detection in vivo electrophysiological measurements of olfactory bulb. In this work, extracellular potentials of mitral/tufted cells in olfactory bulb were recorded by implanted 16-channel microwire electrode arrays. The odor-evoked response signals were analyzed. We found that neural activities of different neurons showed visible different firing patterns in both temporal features and rate features when stimulated by different small molecular odorants. Odors were classified by an algorithm based on population vector similarity and support vector machine. The results suggest that the novel bioelectronic nose is sensitive to odorant stimuli. With the development of BMI and olfactory decoding methods, we believe that this system will represent emerging and promising platforms for wide applications in medical diagnosis and security fields.

Key words brain-machine interface; odor discrimination; olfactory bulb; olfactory decoding

近年来, 基于气敏传感器阵列的电子鼻得到了长足的发展, 并在食品工业、医疗和安全等领域得到了广泛的应用。但是, 受到目前传感器技术的制约, 电子鼻的灵敏度和稳定性与生物嗅觉系统还有很大的差距。

天然的嗅觉依然是人类探测气味的主要手段。人类使用狗来探测气味已有数千年的历史。近年来, 具有更加敏锐嗅觉的大鼠也被训练用于探测地雷和唾液样本中的结核杆菌^[1]。长期以来, 对动物嗅觉

的利用一直停留在传统的行为训练基础上, 需要花费较长的训练时间。

气味分子的识别是由嗅黏膜上的一千多种气味受体完成的^[2], 一种气味受体只能与特定分子结构的气味相结合, 从而激活特定的嗅觉受体神经元^[3]。动作电位通过轴突投射至嗅球, 经处理后传至大脑高级皮层。

神经解码是一种从神经元记录得到的放电信号中重塑传感和刺激的算法。近十年以来, 脑-机接口

收稿日期: 2013-12-21; 修回日期: 2014-10-17

基金项目: 国家自然科学基金(61320106002); 高校博士点基金(20120101130011)

作者简介: 董琪(1986-), 男, 博士, 主要从事嗅觉信号分析和嗅觉解码方面的研究。

的迅速发展推动了神经解码算法的研究^[4]。多种不同的神经解码算法被开发用于提取神经活动中蕴含的信息。一些研究者已经能够使用这种方法重塑灵长类动物的手臂运动，并以此来控制外部的机械装置^[5]。然而和运动解码相比，嗅觉解码的发展要缓慢得多。可能的原因包括：1) 嗅觉皮层在大脑中广泛分布，并常常兼有记忆和学习的功能^[6]，研究者很难找到一个特定的区域来表征整个嗅觉系统。2) 对嗅觉刺激的基本认知不足，尚不清楚神经信号是如何对气味进行编码的^[7]。近年来，越来越多的证据表明，嗅球可能是嗅觉的初级皮层^[8]。表达同种气味受体的感觉神经元投射到嗅球表面的一个或几个嗅小球中，因此特定的气味能够使嗅球产生特定时空特性的活动。

本文报道了基于脑-机接口和嗅觉解码的仿生气味识别系统的设计方法，测量和分析了不同气味刺激下的大鼠嗅球僧帽细胞的电位信号，并使用速率解码(rate decoding)和支持向量机(support vector machine, SVM)实现气味的初步识别。

1 大鼠气味识别系统构成及信号采集

本文提出的气味识别系统以大鼠嗅觉感受细胞作为气味敏感传感单元，通过记录和分析具有气味刺激特征的嗅球电位信号实现气味识别。传感系统主要由气味刺激装置，多通道电极阵列传感器，多通道信号采集装置及计算机数据分析模块4部分组成。气味刺激装置由浓度为10 mM液体形式存储的气味瓶、微型真空泵和电磁阀组成，通过调节与纯净空气的混合比例，能配置一定范围内任意浓度的刺激气体。实验多通道电极阵列传感器采用自制的16通道直径为65 μm镍镉合金微丝(AM system, USA)电极阵列，电极阻抗为300~500 kΩ(1 KHz)。多通道信号采集装置为商用OmniPlex数据采集系统(Plexon, USA)，具有20倍的前置放大器，16位的A/D转换器，能以最高40 kHz频率5 000倍模拟放大实现256个通道实时数据采集，并带有用于低频场电位和高频锋电位的频带隔离可编程硬件滤波器。信号采集装置通过网线将采集到的数据发送到计算机，利用Matlab编译环境实现数据的处理和分析。系统的整体结构图如图1所示。

实验对象SD大鼠购于浙江省医学科学院，质量是200~250g。大鼠进行电极植入手术流程是在腹腔注射10%的水合氯醛(4 ml/kg)麻醉后，移除单侧嗅球上覆盖的头骨，利用油压微推进器(narishige, Japan)

将电极植入到嗅球僧帽细胞层，平均深度约为200~300 μm。使用异丁醇、苯甲醚、香芹酮、乙酸异戊酯和柠檬醛等5种气味作为刺激物，单次刺激给予5 s的气味，刺激间隔为30 s，每次试验单种气味重复刺激约20次。信号采集装置同时记录低频场电位信号和刺激开始结束两个标记。

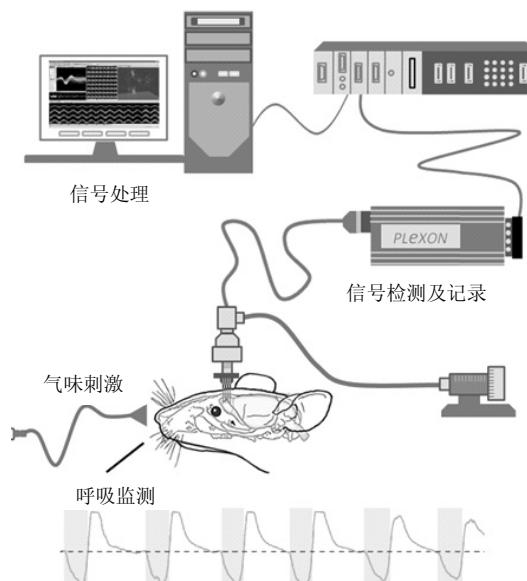


图1 僧帽细胞的胞外记录及气味探测系统的组成

2 气味信号的前处理

本文使用16通道微丝电极采集大鼠嗅球在不同气味刺激下的神经响应。来自单个通道的信号放大了2 000倍后，经过一个300 Hz的三阶巴特沃兹高通滤波器去除信号的低噪和漂移，然后采用阈值法进行峰电位信号的识别，通常采用信号噪声方差的3倍作为阈值，以保证较高的信噪比。由于记录电极截面积比单个神经细胞大，有时会记录到多个细胞同时发放的信号，需要进行辨识，主要采用了波峰波谷判别和K均值聚类算法相结合的分类方法。如图2所示，该实例中采用波峰波谷判别分类法能较好地区分同一个电极上记录到的两个发放细胞。K均值聚类算法是采用误差平方和为准则的动态聚类，在数据空间中定义K个初始点作为聚类中心，定义各样本到聚类中心欧式距离之和为目标函数，最小化过程中不断对样本进行重新归类，并对聚类中心进行动态调节，直至分类结果达到稳定。该算法仅收敛到局部最小解，类别数K必须事先确定，且需要选择分类标准。该方法能区分幅值相差不大的峰电位信号。通常，在一只实验大鼠上能记录到10个以上来自不同响应细胞的信号，作为气味分类的基础。

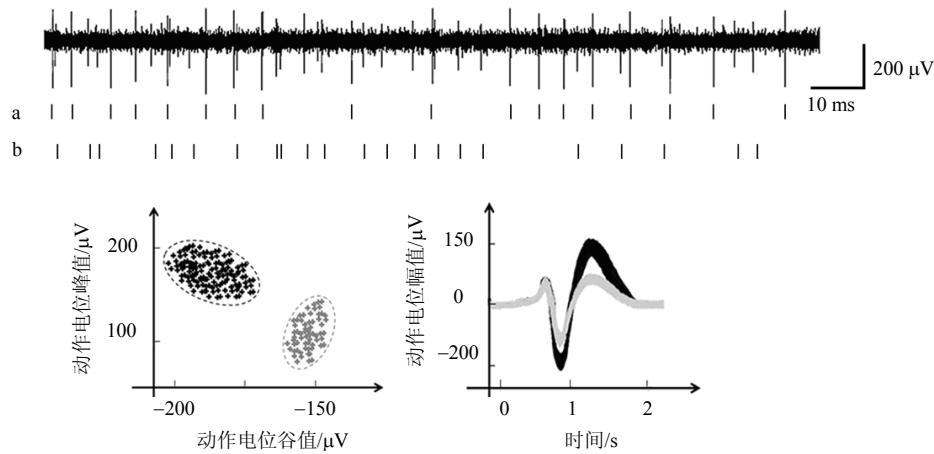


图2 僧帽细胞峰电位检测及分类

3 结果与讨论

为了研究利用大鼠嗅觉进行气味探测的可能性, 本文记录了大鼠嗅球僧帽细胞在气味刺激下的神经元响应, 并使用嗅觉解码的方法对气味进行了分类。

3.1 系统灵敏度及特异性

哺乳动物的嗅觉具有惊人的能力, 能够在极低浓度下识别各种气味。研究表明, 人类对气味的检测下限约在ppb(nM)水平^[9]。大鼠的嗅觉比人类灵敏得多, 为了检测该系统对气味的灵敏度, 本文使用 $10^{-15} \sim 10^{-5}$ M不同浓度的5种气味进行刺激。结果显示, 大鼠对不同气味的敏感度不同。图3显示了在不同浓度的乙酸异戊酯和香芹酮刺激下的一个通道记录到的胞外电位(图3a)和一个僧帽细胞的平均发放速率(图3b)。可以观察到该僧帽细胞的发放速率随气味浓度升高而成非线性的增加。 10^{-10} M的各种气味足以引发显著并可重现的大鼠嗅球发放模式的变化(wilcoxon rank sum test, $P \leq 0.05$)。当气味浓度高于一定值(各种气味并不相同, 如香芹酮为 10^{-8} M, 乙酸异戊酯为 10^{-6} M), 这种变化会减小。为方便起见, 在后续的研究中, 刺激气味的浓度固定在 10^{-5} M。

本文使用Wilcoxon rank sum test来检测僧帽细胞的发放是否发生了显著性变化。在47只麻醉大鼠中, 发现超过70%记录到僧帽细胞至少对一种气味产生响应。但是只有4%的僧帽细胞对超过4种气味产生响应。这可能是由嗅小球层上特定的嗅觉图谱决定^[10]。其余不响应的细胞在后续的分析中被舍弃了。图4显示了3个典型的僧帽细胞在5种气味刺激下的刺激前后时间直方图(bin为大鼠一个呼吸周期, 约580 ms), 划线为刺激开始的时间。图中, cell #3能被苯甲醚、异丁醇和乙酸异戊酯激活,

而cell #4和cell #5则对其他气味有响应。一般来说, 一个僧帽细胞会对多种气味产生响应, 但是响应的方式并不相同。本文能够同时观察到僧帽细胞的兴奋性响应和抑制性响应。59%的僧帽细胞在气味刺激后, 发放速率明显增加, 数量约是发放速率减少的细胞的两倍。各种气味引发的两种响应的比例也有较大的区别, 这种区别是用于区别不同刺激物的重要特征。

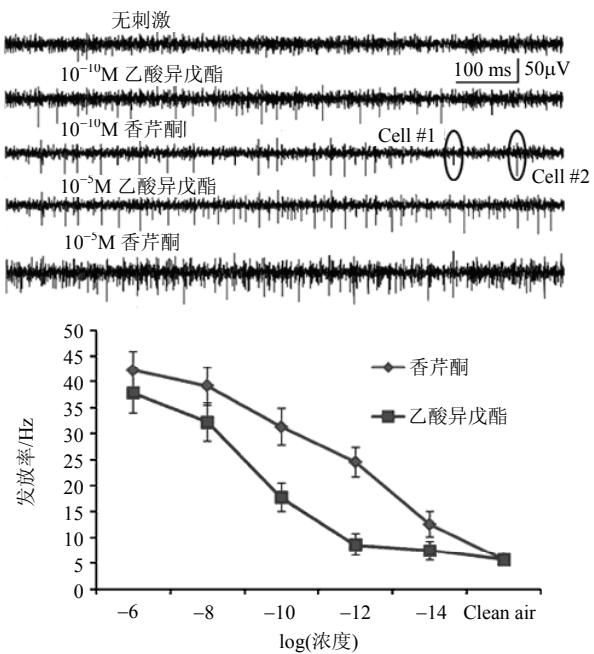


图3 僧帽细胞对不同浓度气味刺激的响应

本文使用Wilcoxon rank sum test来检测僧帽细胞的发放是否发生了显著性变化。在47只麻醉大鼠中, 发现超过70%记录到僧帽细胞至少对一种气味产生响应。但是只有4%的僧帽细胞对超过4种气味产生响应。这可能是由嗅小球层上特定的嗅觉图谱决定的^[10]。其余不响应的细胞在后续的

分析中被舍弃了。图4显示了3个典型的僧帽细胞在5种气味刺激下的刺激前后时间直方图(bin为大鼠一个呼吸周期, 约580 ms), 划线为刺激开始的时间。图中, cell #3能被苯甲醚、异丁醇和乙酸异戊酯激活, 而cell #4和cell #5则对其他气味有响应。一般来说, 一个僧帽细胞会对多种气味产生响应, 但是响应的方式并不相同。本文能够同时观察到僧帽细胞的兴奋性响应和抑制性响应。59%的僧帽细胞在气味刺激后, 发放速率明显增加, 数量约是发放速率减少的细胞的两倍。各种气味引发的两种响应的比例也有较大区别, 这种区别是用于区别不同刺激物的重要特征。

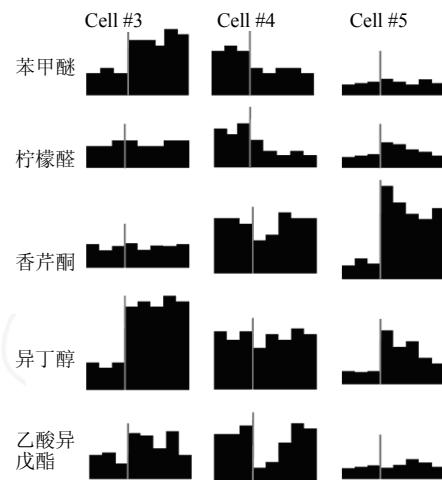


图4 僧帽细胞对不同气味刺激的特异性响应

3.2 基于嗅觉解码的气味识别

人的大脑是如何工作的是神经科学研究的核心问题。在受到外界刺激之后, 神经编码往往被认为是基于特定子群体的神经细胞改变其发放模式。其中, 发放速率的变化是最容易检测和定量的。基于发放速率变化的神经解码算法也得到了广泛的应用。

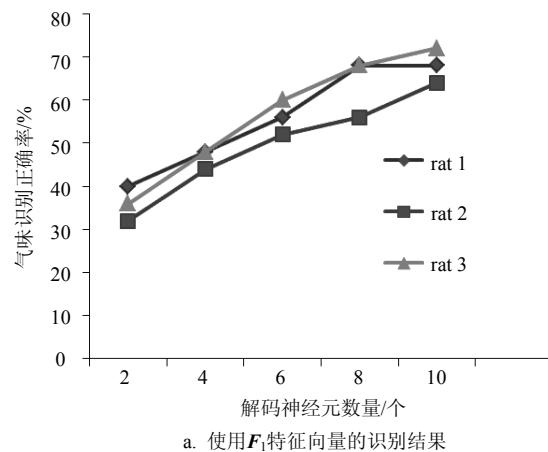
本文也使用了速率解码算法对不同刺激物进行分类。定义了两个特征向量为:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_1 &= x_n(k) - r_n(k) \\ \mathbf{F}_2 &= x_n(k) / r_n(k) \end{aligned}$$

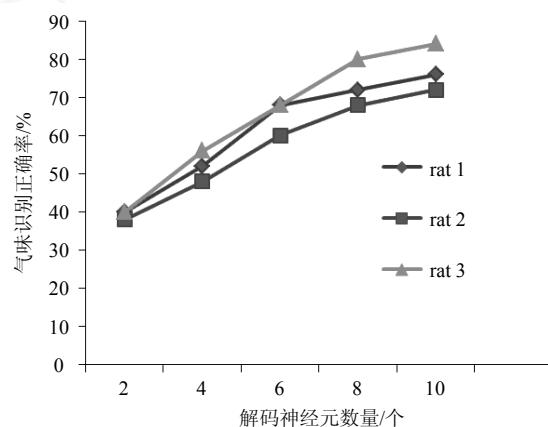
式中, $x_n(k)$ 是细胞 n 在第 k 轮刺激时的平均发放速率; $r_n(k)$ 是第 k 轮刺激前的基础发放速率; 特征向量 \mathbf{F}_1 和 \mathbf{F}_2 在解码时单独使用, 以此评判各自的解码效果。在嗅觉解码过程中, 随机选择 N 个细胞($N=1\sim 10$)用于气味分类。这种随机选择至少重复10次。本文将每种气味的前15轮刺激得到的信号作为训练样本, 后5轮刺激得到的信号作为测试样本, 使用支持向量机(SVM)对气味进行识别。图5a和图5b分别显示了3只大鼠使用两种特征向量时, 选取不同数量解码细

胞时的最佳分类效果。分类准确率随解码细胞的增加而增加。3只大鼠的最佳气味分类结果分别为68%、64%、72%(F_1)和76%、72%、84%(F_2)。 F_1 的解码效果较差, 可能是由于僧帽细胞的基础发放速率范围过大(0.2~46 Hz)。在发放速率归一化的过程中, 除法的效果要好于减法。这种算法已经能够实现实时的气味识别。但是即使是 F_2 的气味识别率依然不能让人满意。

这种算法主要利用了僧帽细胞群落的空间信息。表达相同受体的嗅觉受体神经元会投射到嗅球上的同一个嗅小球。因此单种气味会激活嗅球的特定区域。两种方法可以显著提高气味识别的正确率。其一是增加解码细胞的数量。文献[11]开发了一种128通道记录的嗅觉解码算法, 其平均气味识别准确率达到了93.4%。第二种方法是增加其他的特征向量, 如时间信息。在过去的研究中使用一种基于群矢量算法的气味识别方式, 其最高正确率达到95%^[12]。但是这些方法都会增加解码算法的复杂度, 提高实时气味分类的难度。因此如何在不增加解码算法复杂度的前提下提高气味分类是后续研究的主要内容。



a. 使用 F_1 特征向量的识别结果



b. 使用 F_2 特征向量的识别结果

图5 使用嗅觉解码算法对气味进行识别

4 结 论

本文研究了一种基于脑-机接口和嗅觉解码的仿生气味探测系统。该方法利用哺乳动物嗅觉系统中的嗅球作为气味信息的生物传感单元,采用植入微电极阵列传感器的手段记录并解读在气味刺激下的嗅球神经响应信号,初步实现了气味识别。利用在体生物嗅觉系统对于气味识别特有的高特异性和高灵敏性可以构造出更具有吸引力的新一代生物电子鼻。另一方面,由于生物系统的不稳定性以及气味响应信号的解码仍面临着一定的难度,该气味探测系统仍需要进一步的探索和改进,以实现气味更准确、更有效地识别。

参 考 文 献

- [1] POLING A, WEETJENS B, COX C, et al. Tuberculosis detection by giant african pouched rats[J]. *Behavior Analyst*, 2011, 34: 47-54.
- [2] BUCK L, AXEL R. A novel multigene family may encode odorant receptors — a molecular-basis for odor recognition [J]. *Cell*, 1991, 65: 175-187.
- [3] LIU Q, HU N, ZHANG F, et al. Olfactory epithelium biosensor: Odor discrimination of receptor neurons from a bio-hybrid sensing system[J]. *Biomedical Microdevices*, 2012, 14: 1055-1061.
- [4] LEBEDEV M A, NICOLELIS M A L. Brain-machine interfaces: Past, present and future[J]. *Trends in Neurosciences*, 2006, 29: 536-546.
- [5] LAWHERN V, HATSOPoulos N G, WU W. Coupling time decoding and trajectory decoding using a target-included model in the motor cortex[J]. *Neurocomputing*, 2012, 82: 117-126.
- [6] SHIPLEY M T, ENNIS M. Functional organization of olfactory system[J]. *Journal of Neurobiology*, 1996, 30: 123-176.
- [7] BATHELLIER B, BUHL D L, ACCOLLA R, et al. Dynamic ensemble odor coding in the mammalian olfactory bulb: Sensory information at different timescales[J]. *Neuron*, 2008, 57: 586-598.
- [8] BRUNJES P C, ILLIG K R, MEYER E A. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex)[J]. *Brain Research Reviews*, 2005, 50: 305-335.
- [9] COMETTO-MUNIZ J E, CAIN W S, ABRAHAM M H, et al. Concentration-detection functions for the odor of homologous n-acetate esters[J]. *Physiology & Behavior*, 2008, 95: 658-667.
- [10] DAVISON I G, KATZ L C. Sparse and selective odor coding by mitral/tufted neurons in the main olfactory bulb [J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27: 2091-2101.
- [11] YOU K J, HAM H G, LEE H J, et al. Odor discrimination using neural decoding of the main olfactory bulb in rats[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, 58: 1208-1215.
- [12] DONG Q, DU L, ZHUANG L, et al. A novel bioelectronic nose based on brain-machine interface using implanted electrode recording in vivo in olfactory bulb[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2013, 49: 263-269.

编 辑 黄 萍