УДК 612.82

НЕЙРОКОМПЬЮТЕРНЫЕ ИНТЕРФЕЙСЫ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ФУНКЦИЙ МОЗГА

BRAIN-COMPUTER INTERFACE FOR THE AUGMENTATION OF BRAIN FUNCTIONS

Лебедев М.А.

Университет Дьюка
(Дарем, Северная Каролина, США)

Lebedev MA

Duke University
(Durham, North Carolina, USA)

Нейрокомпьютерные интерфейсы (НКИ) соединяют отделы нервной системы с внешними устройствами с целью восстановления моторных и сенсорных функций больных с неврологическими поражениями. За последние 50 лет НКИ прошли путь от первоначальных идей до высокотехнологических современных воплощений. Этому развитию в значительной мере способствовали методики многоканальной инвазивной регистрации активности нейронных ансамблей.

Современные НКИ способны управлять механическими протезами рук и ног. Более того, НКИ могут обеспечивать сенсорную обратную связь, позволяющую пользователю ощущать движения протеза и его взаимодействие с внешними предметами. Новейшие НКИ соединяют несколько пользователей в мозгосеть. В настоящем обзоре эти достижения разбираются с акцентом на инвазивные НКИ.

Ключевые слова: нейрокомпьютерный интерфейс, нейронная сеть, нейрональная активность, нейрональное декодирование, нейропластичность мозга, электроэнцефалограмма, функциональная электростимуляция.

Brain-computer interface (BCI) connects the nervous system departments with external devices for the purpose of recovery of motor and sensory functions of patients with neurological lesions. Over the past half-century BCI have gone from initial ideas to the high-tech modern incarnations. This development contributed significantly to the invasive techniques of multichannel registration activity of neuronal ensembles. Modern BCI are able to manage mechanical prosthetic arms and legs. Furthermore, BCI can provide sensory feedback, allowing the user to feel the movement of the prosthesis and its interaction with external objects. Latest BCI connect multiple users to the brain network. In this review, these achievements are dealt with a focus on invasive BCI.

Keywords: brain-computer interface, neural network, neural activity, neuronal decoding, neuroplasticity of the brain, EEG, functional electrical stimulation.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Хотя наблюдения и теоретические изыскания относительно нервной деятельности проводились на протяжении веков, история нейронаук, как мы знаем их сейчас, началась в конце XIX века, с пионерских работ Рамона Кахала, детально изучившего срезы мозга под микроскопом и обнаружившего множество разнообразных нейронов и их соединений [1, 2]. То, что нейроны генерируют электрические импульсы, стало известно в 20-х годах XX века благодаря Эдгару Эдриану [3]. Эти работы привели к нейронной доктрине, согласно которой нейрон – функциональная единица мозга [4]. В некоторых исследованиях нейронная доктрина становится догмой, что выражается в увлечении изучением свойств отдельных нейронов и наделением их уникальными свойствами.

Интересно, что Камилло Гольджи, разделивший с Кахалом Нобелевскую премию 1906 года, утверждал, что нейроны не работают в одиночку, а, напротив, осуществляют функции как единая сеть. Гольджи полагал, что нейроны не разделены анатомически [5]. Этот взгляд был отвергнут сторонниками нейронной доктрины, но в итоге оказалось, что Гольджи был во многом прав: между нейронами (наподобие клеток сердца) имеются электрические синапсы, по которым проходят ионы [6, 7, 8, 9].

В пользу нейронных ансамблей как настоящих функциональных единиц мозга в 1949 году высказался Дональд Хебб [10], автор знаменитой теории пластичности синаптической передачи. Но его работы в то время не были до конца оценены.

Постепенно, с развитием методик записи отдельных нейронов, интерес к нейронным ансамблям возрастал. Здесь следует отметить работы Апостолоса Джеорджополоса, разработавшего в 80-х годах теорию контроля движения популяциями нейронов моторной коры [11, 12, 13]. Правда, Джеорджополос не записывал много нейронов одновременно; методика многоканальной регистрации была разработана Мигелем Николелисом и Джоном Чейпиным в 90-х годах [14, 15, 16, 17, 18]. Это дало толчок бурному развитию нейрокомпьютер-

ного интерфейса (НКИ), которое мы наблюдаем по сей день.

Хотя основная цель НКИ – это разработка медицинских приложений, НКИ вторгаются во многие области нашей жизни. Примерами могут служить НКИ для компьютерных игр [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28], НКИ для мониторинга состояния бодрствования водителя [29 – 35] и даже образовательные НКИ [36]. Многие полагают, что НКИ позволят расширить функции мозга, например, когнитивные способности [37-41] и моторные функции [42].

Развитию НКИ положили начало работы по биологической обратной связи, которые были очень популярны в 60-70-х годах [43-52]. Используя биологическую обратную связь сигналов мозга, также именуемую нейрофидбеком, испытуемые могут обучиться управлять собственной нервной деятельностью. В этой связи примечательны работы Давида Новлиса и Джо Камия [43, 53, 54], обучавших испытуемых (людей и животных) управлять ритмами ЭЭГ, используя зрительный или слуховой нейрофидбек. А вот Марис Шерман даже использовал нейрофидбек для лечения эпилептиков [44, 55-57].

Первая демонстрация того, что мы сейчас назвали бы НКИ, состоялась в 1963 году. Знаем мы об этом из свидетельства Даниэла Деннетта [58], а не непосредственного автора Грея Уолтера. Деннетт изложил, что он присутствовал на лекции Грея Уолтера, на которой тот рассказал, как он подсоединил моторную кору пациентов к проектору слайдов. Поначалу пациенты переключали слайды, нажимая на кнопку, но затем Уолтер отсоединил кнопку и изменил соединение таким образом, чтобы слайды переключались усиленными потенциалами готовности моторной коры, которые возникали за несколько сотен миллисекунд перед началом движения. Уолтер не стал публиковать эти результаты и никогда не интерпретировал их в терминах НКИ, что несколько странно, так как в 50-х годах он занимался роботами, обладающими мозгом [59, 60].

В конце 60-х годов Карл Франк, директор лаборатории нейронального контроля Национального института здоровья США, четко сформулировал задачу лаборатории как соединение мозга с внешними устройствами и даже, вероятно, с компьютерами [61]. Франк также включил в свою научную программу коллаборативные исследования по возвращению зрения слепым при помощи нейроинтерфейсов [62]. Основанная им лаборатория достигла определенных успехов в опытах на обезьянах: в моторной коре обезьяны записывались 3-8 нейронов в то время, когда она двигала кистью руки. Проанализировав эти записи, ученые смогли восстановить движения руки из активности нейронов [63]. С этой целью они использовали линейную регрессию. А в 80-х годах эта же группа продемонстрировала выделение информации из мозга в реальном времени [64]. В кору обезьяны были вживлены 12 электродов, что ей позволило управлять одномерными движениями точки на светодиодном табло.

Примерно в это же время Эбернхард Фетц проводил аналогичные эксперименты с записями отдельных нейронов у обезьяны. Интерпретировал он их, скорее, как нейрофидбек, чем как НКИ. Фетц записывал, как правило, один нейрон моторной коры и с помощью нейрофидбека обучал обезьяну контролировать этот единственный нейрон [65]. Фетц пришел к выводу о том, что обезьяна может произвольно управлять импульсацией отдельных кортикальных нейронов, если имеется индикатор их активности.

В те же годы А. Бриндлей и Креггс записывали активность мозга бабуинов с помощью эпидуральных электродов, затем перерезали бабуинам спинной мозг и изучали, можно ли реконструировать моторные команды с целью восстановления движений ног [66-68].

Параллельно с этими исследованиями по выделению из активности мозга моторных команд другие исследователи разрабатывали то, что мы бы сейчас назвали сенсорными НКИ. С целью восстановления чувствительности ученые электрически стимулировали нервы [69, 70] и сенсорные отделы мозга [71-73]. Среди этих разработок кохлеарный имплантат стал наиболее успешным [74-80].

Также определенный прогресс был достигнут в разработке зрительных нейропротезов, над которыми работали группы Бриндли [71, 72, 81] и Добелле [82-85]. В этих исследованиях производилась электрическая стимуляция зрительной коры у слепых, после чего испытуемые ощущали вспышки света (фосфены). С помощью комбинаций фосфенов, вызванных многоканальной стимуляцией, слепые обретали способность распознавать несложные зрительные объекты.

Значительный прорыв в разработке НКИ произошел в середине 90-х, когда Николелис и Чапин разработали методику инвазивной многоканальной регистрации с использованием имплантированных в мозг микроэлектродов [14, 86-88]. В 1999 году Чапин и Николелис опубликовали знаковую статью, описывавшую исследование, в котором крыса обучилась управлять сигналами собственного мозга манипулятором с одной степенью свободы [89]. А в 2000 году лаборатория Николелиса перешла к исследованию НКИ на обезьянах [90].

Также следует упомянуть развитие неинвазивных НКИ. В этой области пионерские работы были сделаны Жаком Видалем в 70-х годах XX века [91]. Первая статья, сообщившая об управлении роботом ЭЭГ, записанными у человека, относится к 1988 году [92]. В этой работе испытуемые управляли роботом, закрывая и открывая глаза, что запускало и останавливало альфа ритм зрительной коры [93, 94]. А в 1999 году в журнале Nature была опубликована статья Нильса Бирбаумера, в которой парализованные люди научились печатать буквы при помощи НКИ [95].

Развитие НКИ в начале 2000-х было отмечено яростной борьбой за первенство между конкурирующими группами, одну за одной публиковавших работы, в которых обезьяны управляли инвазивными НКИ [96-98].

На настоящий момент управлять механической рукой при помощи инвазивных НКИ научились и люди. Единственным проникающим имплантатом, разрешенным для исследований на людях, является так на-

зываемая «Ютовская проба», представляющая собой матрицу из игольчатых электродов на основе кремния (10x10) [99-101]. Этот имплантат буквально заколачивается в мозг пневматическим молотком, так как при попытке медленного погружения проникновение не столь удачно [102].

Следует также отметить нейротрофический электрод, разработанный Филиппом Кеннеди [103-105]. Электрод содержит нейрональный фактор роста, что способствует прорастанию в него отростков нейронов. Кеннеди сообщил, что этот электрод позволил парализованным пациентам обучиться управлять НКИ [106, 107]. К сожалению, независимых подтверждений действенности этой методологии нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ НКИ

Существует несколько систем классификации НКИ. Функциональная классификация выделяет: (1) моторные, (2) сенсорные, (3) сенсомоторные, или двунаправленные, (4) когнитивные НКИ, а также (5) мозгосети.

Моторные НКИ воспроизводят движения рук [90, 97, 108, 109] и ног [110], а также могут управлять моторизированным креслом [111, 112]. Сенсорные НКИ вызывают ощущения, а сенсомоторные НКИ одновременно управляют движениями и ощущениями [113-115]. Когнитивные НКИ [116] работают в области высшей нервной деятельности, они улучшают такие функции, как память [117], внимание [118, 119] и принятие решений [120]. Мозгосети – это НКИ, включающие несколько участников [121].

Также принято классифицировать НКИ по степени инвазивности. Выделяют инвазивные [89, 90] и неинвазивные [95] НКИ. Такое деление важно, так как основное требование к медицинским НКИ – это безопасность пациентов. Инвазивные НКИ небезопасны: для них требуется трепанация черепа, позволяющая ввести электроды в мозг или поместить на его поверхность. Кроме того, даже если операция прошла успешно и электроды имплантированы, то небезопасно, чтобы наружу выходили провода, как это происходит в большинстве клинических испытаний [122, 123]. Неинвазивные НКИ не сопряжены с подобными рисками; их использование незатруднительно. Например, ЭЭГ-электроды смачиваются электродной пастой и накладываются на поверхность головы [124]. Существуют и сухие электроды, не требующие пасты [125-130]. Но качество сигналов, регистрируемых неинвазивными методами, не столь высоко, как при применении инвазивной записи [131].

Еще одна классификация НКИ основана на области мозга, в которой записывается активность. Наиболее популярны кортикальные НКИ [89, 90, 95-97, 108, 122, 132, 133]. При этом, чем больше записывается различных областей коры, тем лучше работает НКИ [97, 131, 132, 134]. Кроме кортикальных, были разработаны субкортикальные НКИ, которые исследовались в экспериментах на крысах [89, 135] и людях [136, 137].

Существует также классификация НКИ по принципу выделения полезного сигнала. Здесь два основных типа НКИ – это независимые (эндогенные) и зависимые (экзогенные) НКИ. Независимые НКИ позволяют пользователю произвольно выбирать и выполнять действия. Так, работает НКИ, основанный на воображении испытуемым движений [138-141]. Для работы независимых НКИ не требуются внешние стимулы; пользователь инициирует действия, когда захочет. Зависимые НКИ принципиально основаны на наличии внешней стимуляции. Принцип работы таких НКИ состоит в том, что внешний стимул вызывает нейрональный ответ, который пользователь может произвольно контролировать [142-145]. Например, интерфейсы на основе потенциала P300 реагируют на стимулы, на которые пользователь обращает внимание [25, 146-150]. Вызванные ответы используются как в неинвазивных, так и инвазивных НКИ [151].

Дополнительная классификация определяется тем, помогает ли себе пользователь движениями конечностей и туловища либо остается неподвижен при управлении НКИ. Первые НКИ, как правило, включали движения конечностей, что позволяло настроить декодирующий алгоритм [90, 97, 110, 152]. Позднее эти движения были исключены, и были приняты на вооружение такие методики, как пассивное наблюдение за движением курсора или искусственной конечности и воображение движения [96, 132].

И наконец, НКИ классифицируются по числу каналов записи: много их или мало. По этому вопросу поначалу возник диспут, так как лаборатории Донохью [98, 153] и Шварца [96] утверждали, что достаточно записывать лишь несколько нейронов, чтобы получить хорошо работающие НКИ. Лаборатория же Николелиса настаивала на том, что необходимо записывать большое количество нейронов и только так можно создать качественный НКИ [90, 97, 110, 131, 132, 134, 154]. Со временем этот спор разрешился в пользу больших нейронных ансамблей, так как Донохью и Шварц сами перешли на многоканальную запись.

КОДИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ НЕЙРОНАМИ И НЕЙРОННЫМИ АНСАМБЛЯМИ

Многие годы нейрофизиолических исследований позволили установить, что частота разрядов нейронов в различных областях мозга коррелирует с тем, что делает испытуемый, например, с движениями конечностей. Так, если обезьяна двигает рукой в каком-либо направлении, найдутся нейроны, увеличивающие частоту своего разряда, и найдутся нейроны, уменьшающие частоту. Связь импульсации нейронов с параметрами движений принято называть тюнингом, то есть настройкой на различные характеристики движения, такие как положение конечности в пространстве, ее скорость и сила мышечного сокращения. Тюнинг, строго говоря, не означает наличия причинно-следственной связи между частотой нейрона и параметром движения, так как эта зависимость может быть весьма опосредована и связана со сторонними факторами (например, нейрон зрительной коры отвечает на вспышку света, но его

импульсация будет коррелирована и с движением руки, если испытуемый так реагирует на вспышку.)

Наличие тюнинга – прерогатива для НКИ, так как только нейроны, настроенные на поведенческие параметры, могут быть использованы для генерирования этих параметров с помощью НКИ. Процесс выделения параметров из нейронной активности называется декодированием. Качество декодирования низкое, если разряды нейронов вариабельны и зашумлены не информативными для НКИ сигналами. Соотношение полезного сигнала и шума можно улучшить, записывая больше нейронов, так шумы различных нейронов подавляют друг друга при суммации [12, 134, 155-157].

Пионером исследований нейронального тюнинга был Эдвард Эвартс, разработавший методику записи активности отдельных кортикальных нейронов обезьян, выполняющих моторные задачи [158-160]. Эвартс вводил в моторную кору обезьян электрод, который записывал разряды, как правило, одного нейрона, реже двух ли трех. Эти исследования показали, что разряды нейронов содержат информацию о таких параметрах движений, как время начала движения, момент силы, скорость и ускорение.

Последователи Эвартса продолжили исследования характеристик нейронов в разных областях мозга. Значительный прорыв был сделан Апостолосом Джеорджополосом, изучившим зависимость частоты разряда нейронов моторной коры от угла направления движения [11, 13, 161, 162]. Джеорджополос полагал, что для описания этой зависимости лучше всего подходит косинус угла.

По мере накопления данных для отдельных нейронов становилось ясно, что следующим шагом должна стать одновременная запись активности многих нейронов. Эта методика была разработана в середине 90-х годов и продолжает развиваться в настоящее время [90, 97, 110, 131, 132, 134, 152, 154].

Многоканальная регистрация нейронных ансамблей показала, что объем информации, кодируемый группой нейронов, увеличивается с возрастанием числа нейронов в этой группе [163-167]. Кроме того, эти исследования позволили сформулировать ряд принципов физиологии нейронных ансамблей [134, 168]. Принцип недостаточности отдельного нейрона утверждает, что каждый отдельный нейрон кодирует лишь небольшой объем информации. Принцип нейронной массы поясняет, что необходимо определенное количество нейронов, чтобы объем информации стабилизировался. Если добавлять нейроны к такому ансамблю, объем информации увеличивается, но медленно. Принцип распределенного кодирования утверждает, что информация распределена по отдельным элементам ансамбля. Нейронный ансамбль в целом, а не отдельные нейроны, выполняет точную кодировку информации.

Далее принцип множественного кодирования описывает свойство отдельных нейронов содержать информацию о многих параметрах одновременно [97, 169]. Принцип консервации частоты разряда ансамбля утверждает, что с целью минимизации энергетических затрат средняя частота разрядов нейронов в ансамбле остается постоянной, несмотря на то, что ансамбль контролирует разные виды действий. Этот принцип также описывается в литературе как принцип свободной энергии [170-173].

Принцип контекста утверждает, что паттерны активности нейронного ансамбля зависят от поведенческого контекста. И, наконец, принцип пластичности подчеркивает способность нейронного ансамбля модифицировать свои свойства при обучении новым формам поведения.

МЕТОДИКА РЕГИСТРАЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

В настоящее время наиболее популярной методикой записи нейронных ансамблей является использование матриц, составленных из металлических проволочных электродов [16, 174, 175]. Электроды в такой матрице могут быть фиксированы или индивидуально подвижны. Матрицы пригодны для записи активности коры и подкорковых ядер. Кроме проволочных электродов популярен имплантат на основе кремния – «Ютовская проба» [101].

Разрабатываются и новые технологии многоканальной регистрации нейронов, которые позволяют минимизировать поражение нервной ткани и увеличить время, на протяжении которого электрод способен записывать нейрональную активность. Примерами таких разработок являются «плавающий» имплантат [176-179] и имплантаты, использующие гибкие электроды [180-183]. Недавно была разработана так называемая синусоидальная проба, снижающая движения электрода относительно нервной ткани [184].

Также разработаны микроэлектроды с множественными контактами, например, электрод Нейронексус, также именуемый «Мичиганской пробой» [185-188]. Достаточно популярны тетроды, позволяющие улучшить распознавание разрядов отдельных нейронов. Тетрод представляет собой четыре перекрученные проволоки [18, 189, 190]. Такой электрод записывает активность небольших популяций нейронов, и, сравнивая сигналы на разных проволоках, возможно идентифицировать отдельные нейроны. Недавно с помощью тетродов была записана активность нескольких отделов мозга обезьяны одновременно [191].

Новейший способ записи, обходящийся без электродных иголок, получил название «нейронная пыль» [192]. Нейронная пыль – это метод, использующий микроскопические (10–100 микрон) сенсоры, чувствительные к электрическим потенциалам нейронов. Сигналы этих сенсоров считываются посредством ультразвука. На каждом сенсоре имеется пьезоэлектрический элемент, отражающий ультразвук, посланный из внешнего устройства. Так как пьезоэлектрический элемент чувствителен к электрическому напряжению, он посылает ультразвук разной частоты в зависимости от регистрируемой сенсором нейронной активности.

Эндоваскулярные электроды проникают в мозг через кровеносные сосуды. Достаточно тонкие эндоваскулярные электроды могут проникать в мозговые ка-

пилляры, не нарушая гематоэнцефалического барьера [193]. Электроды такого типа, внедренные в среднюю церебральную артерию, использовались для записи ЭЭГ активности пациентов с эпилепсией [194]. Недавно был разработан пучок эндоваскулярных электродов, названный стентродом [195]. Стентроды были введены в мозг овцы через поверхностную вену. Запись продолжалась 190 дней.

Рудольфо Ллинас и его коллеги разработали наноэлектрод, плавающий в кровеносных сосудах и проникающий в капилляры мозга [193]. Было показано, что эти электроды могут записывать активность нейронов спинного мозга лягушки.

Активность нейронов также может быть записана с помощью оптических методов, например, с помощью флюоресцентных маркеров, чувствительных к напряжению [196-199] и концентрации кальция [200-202]. Эта методика была использована в НКИ, с помощью которого мышь модулировала звуки [203]. Оптический метод регистрации также был использован для реконструкции положения мыши на арене, основываясь на активности популяций нейронов гиппокампа [204].

Электрокортикографические сетки представляют собой минимально инвазивный способ записи активности коры [205-208]. Высокоплотные сетки позволяют существенно улучшить разрешение этого метода [209-211]. Запись нейрональной активности при помощи кортикальных имплантатов можно вести через провода [89, 90, 96-98] либо беспроводным способом [212-220].

ПРИНЦИПЫ ДЕКОДИРОВАНИЯ

Декодирование нейрональной активности состоит в том, что разряды нейронов переводятся в сигналы, пригодные для управления внешними устройствами, текстовой коммуникации и других полезных функций. С этой целью используются математические алгоритмы, которые в общем виде могут быть описаны как модели с множественными входами (многоканальная запись нейрональной активности) и множественными выходами (сигналы к внешним устройствам) [221].

Для настройки декодера, как правило, используется период записи, называемый тренировочным периодом, во время которого испытуемый либо выполняет задачу при помощи движения конечностью, либо пассивно наблюдает за выполнением задачи. Такой тренировочный период позволяет сопоставить разряды нейронов с параметрами задачи и построить декодер, переводящий нейрональную активность в эти параметры. К примеру, обезьяна может первоначально двигать курсор при помощи джойстика, и эта запись используется для тренировки декодера [97]. После того как декодер налажен, операции переводятся в режим НКИ, в котором сигналы с выхода устройства используются для управления внешним устройством. При этом пользователь НКИ может продолжать двигать частями тела [89, 97, 152] либо может оставаться неподвижен [122, 123, 132, 222, 223]. Если нейрональные сигналы «плывут» при выполнении НКИ задач, для подстройки могут использоваться адаптивные декодеры [96, 97, 165, 224-226]. Были предложены адаптивные декодеры, позволяющие устранить первоначальный тренировочный период [165].

Было разработано большое количество НКИ-декодеров. Одним из простейших, но в то же время популярных алгоритмов является линейная модель, в которой выходные сигналы декодера представляют собой линейную комбинацию частот разрядов нейронов [90, 96, 97, 227]. Например, популяционный вектор Джеорджопулоса является линейной моделью: частоты разрядов нейронов умножаются на характерные вектора для каждого нейрона и суммируются [11, 13, 228].

Декодер, основанный на популяционном векторе Джеорджополоса, не оптимален, он не минимизирует ошибку, а вот фильтр Винера оптимизирован [90, 97, 111, 154, 165, 221, 229]. В каждый момент времени t на выход фильтра Винера подается линейная комбинация частот разрядов нейронов, измеренных для нескольких временных точек, предшествующих t. Популярно использовать 10 таких точек, разделенных интервалами в 100 миллисекунд, что соответствует декодированию нейрональной активности, измеренной в прошлую секунду [97, 152]. Коэффициенты, на которые умножается частота разряда нейронов, рассчитываются при помощи линейной регрессии.

Фильтр Кальмана [230, 231] – другой популярный декодирующий алгоритм, использовавшийся во многих разработках НКИ [136, 221, 232-234]. Фильтр Кальмана содержит модель состояния, которая может включать такие переменные, как, например, координаты и скорость руки. Кроме параметров состояния имеются наблюдаемые параметры. В случае НКИ это частоты разрядов нейронов. На вход фильтра Кальмана подаются наблюдаемые параметры, а на выходе он выдает параметры состояния. Фильтр обновляет эти данные дискретным образом, например, каждые 50-100 миллисекунд. Обновление происходит следующим образом. Сначала следующее состояние предсказывается из предыдущего. Например, если рука двигалась направо 100 миллисекунд назад, то предсказанное состояние будет справа от предыдущего. Затем предсказанное состояние используется для оценки ожидаемой импульсации нейронов. Эта оценка выводится с помощью модели тюнинга нейронов, то есть функции, трансформирующей состояние в частоты нейронов. И, наконец, оценки частот нейронов сравниваются с реальными частотами, и на основе разницы производится коррекция предсказанного состояния. Новое значение состояния подается на выход фильтра. Продвинутые фильтры Кальмана могут использовать нелинейные преобразования сигналов [234]. В качестве декодеров могут также использоваться искусственные нейронные сети [89, 90, 235].

Адаптивные декодеры меняют свои параметры по мере выполнения НКИ операций. При этом меняются не только параметры алгоритма, но и сам мозг адаптируется, чтобы лучше управлять НКИ. Одним из первых подобных алгоритмов был коадаптивный алгоритм, производивший настройку декодера, который управлял курсором в трехмерном пространстве [96]. Этим НКИ управляла обезьяна. Ли и его коллеги разработали байесовский алгоритм для адаптивной настройки не-

линейного фильтра Кальмана [224]. Алгоритм позволил обезьяне управлять движением виртуальной руки в течение 29 дней без необходимости периодически записывать тренировочные данные.

Недавно были разработаны НКИ алгоритмы, которые отслеживают отклонение курсора по отношению к мишени и настраивают алгоритм, чтобы он минимизировал это отклонение [236-238]. Санчес с коллегами использовал с этой целью обучение с подкреплением, то есть отбор параметров алгоритма, которые максимизировали процент попаданий в мишень [239]. Эта же исследовательская группа использовала в качестве алгоритма обучения с подкреплением схему «актер-критик» [240, 241]. Эта схема, например, позволяла декодеру быстро адаптироваться, если качество записи на некоторых входных каналах внезапно ухудшалось. Более того, они провели эксперимент, в котором сигнал об успешном выполнении акций поступал не от внешнего наблюдателя, а от самого мозга, точнее, от прилежащего ядра [240].

ТЕОРИИ МОТОРНОГО КОНТРОЛЯ И НКИ

В разработках НКИ для управления движениями отчетливо прослеживается тенденция копировать некоторые теоретические представления о том, как мозг контролирует движения. Принято считать, что нервные структуры, контролирующие движения, составляют иерархию, в которой высшие функции выполняют корковые области, а спинной мозг ответственен за автоматизмы, которые принято называть рефлексами [242]. Примером такого спинального автоматизма является генерализация шагательного ритма [243]. Описаны рефлексы, в которых задействована кора. Они именуются рефлексами с длинной дугой [242]. Основным видом движений, генерируемых корковыми структурами, являются произвольные движения, то есть такие, которые выполняются по собственному желанию. Любая двигательная или связанная с позой задача задействует как произвольные, так и рефлекторные компоненты [244].

Несколько теорий имели особенно значительное влияние на развитие НКИ. Это в первую очередь теория Хеда и Холмса о схеме тела – модели, которую мозг использует, чтобы отслеживать положение тела в пространстве и интерпретировать сенсорную информацию от периферических рецепторов [245]. Было высказано предположение, что управление протезами конечностями с помощью НКИ может приводить к модификациям схемы тела и включению в нее искусственных конечностей [131].

Современная версия учения Хеда и Холмса – это теория внутренней модели [246, 247]. Теория предполагает, что в мозге имеется внутренняя модель, которая активно планирует действия и ожидает их последствий в виде сенсорных сигналов. После того как сенсорные сигналы получены, происходит их сравнение с ожиданием результата, и на основании этого сравнения производится коррекция движения. Близка по идеологии к этим взглядам теория равновесной точки Фельдмана [248, 249]. Согласно этой теории, высокоуровневые центры мозга посылают в спинной мозг команду изменить равновесную точку, например, положение руки, после чего задача спинного мозга состоит в том, чтобы за счет рефлексов привести систему в эту равновесную точку. Иными словами, производится сервоконтроль.

Из литературы по НКИ нетрудно сделать вывод, что различные модели НКИ воспроизводят те или иные представления о нервном контроле движениями. Наиболее популярным является описание НКИ как способа воспроизвести произвольные движения без необходимости задействовать спинной мозг, мышцы и конечности, но также нередки обсуждения рефлексов, осуществляемых при помощи НКИ и, конечно же, схемы тела [131].

УПРАВЛЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫМИ КОНЕЧНОСТЯМИ ПРИ ПОМОЩИ НКИ

Пожалуй, наибольшее число работ было сделано в области НКИ, управляющих внешней механической рукой, которая может дотянуться до какого-то предмета и схватить его [97]. Такой интерес вполне объясним, поскольку моторика руки – одна из важнейших функций. Первый НКИ такого типа был продемонстрирован на обезьянах, которые, собственно, даже и не знали, что они управляют механической рукой, так как рука находилась в другой комнате или за многие сотни километров [90]. Эти обезьяны выполняли моторную задачу при помощи джойстика. При этом активность нейронных ансамблей их моторной коры записывалась, декодировалась и направлялась к механической руке. Так как обезьяны не получали обратной связи от руки, то они не могли корректировать ее движения.

Более продвинутые исследования, уже со зрительной обратной связью от механической руки, были проведены на макаках-резусах. Например, в одном из экспериментов макака управляла роботом, оснащенным механическим схватом [97]. С целью тренировки декодера обезьяна сначала пользовалась джойстиком, который она двигала в разных направлениях, а также сжимала, чтобы активировать схват. На основе этих данных был настроен Фильтр Винера, который выделял их активности моторной коры X и Y компоненты скорости, а также силу сжатия. Затем джойстик был отключен от механической руки, и сигналы к ней подавались от фильтра Винера. Обезьяна при этом не наблюдала за роботом, но тем не менее получала зрительную обратную связь на компьютерном экране, где положение робота было отображено курсором, а сила сжатия – размером курсора. Обезьяна выполняла два вида НКИ операций: (1) продолжая двигать джойстиком, электрически отсоединенным от робота, и (2) без джойстика, предположительно просто воображая движения.

Похожие исследования велись также лабораторией Шварца. В одной этих работ обезьяна носила стереоскопические очки и контролировала с помощью НКИ движения курсора в трех измерениях [96]. В следующем исследовании обезьяна уже управляла механической рукой, которая схватывала кусочки пищи и подносила их ко рту обезьяны [109].

Первые исследования на человеке с помощью подобных методик провела лаборатория Донохью. Парализованным пациентам в моторную кору имплантировали «Ютовскую пробу», которая регистрировала несколько десятков нейронов. Пациенты обучились контролировать курсор на компьютерном экране [250] и механическую руку, которая была способна подхватить чашку кофе и поднести ее ко рту пациента [250]. Правда, в последнем случае пациенты были имплантированы уже долгое время, и качество записи ухудшилось, в связи с чем в алгоритм управления были добавлены команды, помогавшие пациенту не отклониться от желаемой траектории. В качестве декодера использовался фильтр Кальмана.

Через некоторое время после этих исследований Шварцу и его коллегам удалось улучшить качество управления механической рукой. Они имплантировали пациента «Ютовской пробой» и записывали две сотни нейронов моторной коры [108]. Такое количество нейронов позволило управлять механической рукой с семью степенями свободы. Рука дотягивалась до кнопок, хватала их и поворачивала в разных направлениях.

НКИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ХОДЬБОЙ

НКИ для управления ходьбой менее разработаны по сравнению с НКИ, контролирующими искусственные руки. Тем не менее определенные успехи в этом направлении были достигнуты, что приближает нас к разработке устройств, восстанавливающих ходьбу у многих миллионов парализованных пациентов, не способных двигать ногами.

Фитцсаймонс и его коллеги записывали активность ансамблей корковых нейронов обезьяны, которая ходила на двух нижних конечностях на беговой дорожке [110]. Движения нижних конечностей отслеживались видеокамерой. Затем был настроен фильтр Винера, воспроизводивший ходьбу обезьяны по нейрональным записям. Оказалась, что фильтр может воспроизводить не только движения нижних конечностей, но и электромиографическую активность мышц, приводивших их в движение. Фильтр воспроизводил как ходьбу вперед, так и ходьбу назад. Следующим шагом было направить через Интернет сигналы декодера к человекообразному роботу, находившемуся в лаборатории Кавато в Японии [251, 252]. Робот успешно воспроизвел ходьбу обезьяны.

НКИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КОЛЯСКОЙ

В настоящее время инвалидная коляска является основным способом передвижения для парализованных пациентов. Поэтому понятен интерес разработчиков НКИ к возможности управлять коляской сигналами мозга. Так как хотелось бы управлять тележкой достаточно оперативно и без задержек, а такую возможность могут дать только инвазивные НКИ, начались исследование на обезьянах, в которых имплантированные обезьяны катаются на моторизированной тележке, пытаясь доехать до тарелки, на которой лежит пищевое подкрепление [111]. Осуществить такой контроль оказалось возможно с помощью фильтра Винера, управляющего двумя компонентами скорости тележки: линейной скоростью в направлениях вперед и назад и угловой скоростью, определяющей вращение кресла. Для тренировки декодера экспериментальная сессия начиналась с того, что обезьяну возили по комнате под управлением компьютера. Затем управление было передано обезьяньему мозгу. Обезьяна успешно обучилась кататься на тележке с помощью этого НКИ, подъезжать к тарелке и хватать виноград.

УПРАВЛЕНИЕ СОБСТВЕННЫМИ МЫШЦАМИ

Во многих случаях паралича мозг человека отказывается отрезанным от спинного мозга и, следовательно, от мышц, которые в принципе остаются способными активироваться. В этой связи интересна возможность восстановления движений с помощью электрической стимуляции собственных мышц пациента.

Свидетельством того, что НКИ могут управлять электрической стимуляцией мышц, стали эксперименты, в которых электромиографическая активность мышц воспроизводилась из активности коры обезьян [110, 253-255]. Кроме того, эксперименты на людях показали, что многоканальная стимуляция мышц руки может вызывать разнообразные, приближающиеся к нормальным движениям [256, 257].

Первой демонстрацией НКИ, управлявшего мышечной стимуляцией, стало исследование на человеке с парализованной рукой [258, 259]. НКИ декодировал ЭЭГ и запускал стимулятор. После некоторой практики пациент научился управлять парализованной кистью и хватать ею предметы. Похожие эксперименты были произведены и на обезьянах, с той лишь разницей, что кортикальная активность у них записывалась инвазивно, а паралич вызывался местной блокадой нервов руки [260-262]. И, наконец, инвазивная запись была применена на парализованном пациенте, который тоже научился запускать парализованную руку электростимуляцией [263].

НЕЙРОНАЛЬНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ПРИ УПРАВЛЕНИИ НКИ

Большинство работ по НКИ описывают, что испытуемые сначала с трудом выполняют задачу, но по мере практики улучшают свои результаты; следовательно, задействована нейрональная пластичность [97, 131, 134, 152, 264-268]. Реальные же исследования нейрональной пластичности, вызванной пользованием НКИ, несколько скудны.

Так, известно, что переключение в режим НКИ вызывает рост коррелированных разрядов нейронов [97, 132, 269], но механизм этого эффекта недостаточно ясен. Кроме того, известно, что в режиме НКИ меняется тюнинг нейронов к направлению движения [152]. Например, если обезьяна продолжает двигать своей собственной рукой, но одновременно управляет дви-

жением робота или курсора, тюнинг к собственной руке снижается [152].

Оценка изменений тюнинга при управлении НКИ сопряжена с некоторыми сложностями. Дело в том, что тюнинг уже в определенной степени определяется ролями, которыми разные нейроны наделяет декодирующий алгоритм. К примеру, если декодер настроен таким образом, что один из нейронов наделен способностью управлять координатой X, но не координатой Y, то возникнет тюнинг нейрона к X, даже если он генерирует белый шум. Ситуация дополнительно осложняется популяционными эффектами. В популяции, задействованной в НКИ, могут быть «сильные» нейроны, то есть те, которые наделены большим весом, и «слабые» нейроны, имеющие малый вес. В такой ситуации траектория курсора определяется активностью сильных нейронов, в связи с чем оценка тюнинга слабых нейронов отражает не их собственный вклад, а то, как они коррелируют с траекторией, генерированной другими нейронами.

К сожалению, в литературе есть много работ, отражающих непонимание этих сложностей [165], в связи с чем делаются неоправданные выводы о переделке «нейронных карт» в результате пользования НКИ. Хотя подобные выводы могут иметь некоторое отношение к правде, в будущем этот вопрос следует исследовать более грамотно.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Сенсорные НКИ осуществляют передачу информации из внешнего мира в мозг [113, 131, 134, 270-272]. Такие НКИ необходимы людям с потерей чувствительности. Поскольку существует много видов чувствительности (модальностей), сенсорные НКИ могут восстанавливать зрение, слух, тактильные ощущения и т.д. Эти НКИ могут подключаться к различным разделам нервной системы: к периферическим нервам, спинному мозгу, таламусу и коре.

Разработчикам сенсорных НКИ следует учитывать, что в норме нейрональная обработка сенсорной информации не ограничивается потоком информации от периферических рецепторов в сенсорные области нервной системы. Есть и обратный поток «сверху вниз», модулирующий обработку информации на всех уровнях сенсорной иерархии [273-278].

Поскольку сенсорные нарушения могут происходить по разным причинам, то можно представить большое разнообразие сенсорных НКИ, корректирующих проблемы на разных уровнях. Например, сенсорный НКИ мог бы корректировать «слепое зрение» неврологическую проблему, возникающую при поражении зрительных областей коры [279-282]. Пациенты ничего не видят, но тем не менее способны реагировать на зрительные стимулы, используя подсознательное зрение. Восстановление сознательного зрения у таких пациентов при помощи НКИ было бы весьма интересно; однако пока непонятно, как это сделать. Современные сенсорные НКИ решают более простую задачу: они работают в случаях, когда нарушена передача сенсорных сигналов с периферии. С этой целью биологические рецепторы заменяются искусственными сенсорами, сигналы с которых подаются в сенсорные области мозга.

Передача сенсорных сигналов в мозг осуществляется, как правило, с помощью электрической стимуляции. Эксперименты по вызову ощущений электрической стимуляцией мозга впервые были проведены в начале XX века. Так, Харви Кушинг в 1909 году вызывал у людей тактильные ощущения, не сопровождавшиеся движениями, посредством стимуляции коры. Эффекты электрической стимуляции впоследствии были детально изучены Уайделом Пенфилдом [283]. Пациенты Пенфилда комментировали, что при стимуляции соматосенсорной коры поверхностными электродами они чувствовали онемение, покалывание, реже – боль.

Ранульфо Ромо вводил стимулирующий электрод в глубину соматосенсорной коры обезьян и вызывал ощущения небольшими стимулирующими токами [284]. Такая стимуляция называется микростимуляцией. Обезьяны могли не только различать микростимуляцию различной частоты, но и успешно сравнивали частоту микростимуляции с частотой вибрации, приложенной к руке.

Фитцсаймонс и его коллеги первыми посылали в мозг ночных обезьян достаточно сложные паттерны стимуляции через имплантированные электродные матрицы [285], причем обезьяны научились распознавать не только паттерны с различной временной структурой, но и паттерны с различной пространственно-временной структурой. В последнем случае электродные матрицы использовались для того, чтобы стимулировать соматосенсорную кору волнами электрических импульсов, распространяющихся в различных направлениях. Подобные эксперименты были выполнены и на макаках резус [115, 286].

ИНТЕРФЕЙС «МОЗГ-МАШИНА-МОЗГ»

Интерфейс «мозг-машина-мозг» – это НКИ, который одновременно считывает из мозга моторную информацию, необходимую для управления внешним устройством, и доставляет информацию от внешнего мира в мозг. Такие НКИ часто называют двунаправленными. Первыми разработали интерфейс «мозг-машина-мозг» О'Дохерти и его коллеги [114, 115]. В этих экспериментах обезьяны управляли движениями виртуальной руки, которая ощупывала виртуальные предметы. При касании виртуальной рукой предмета в мозг обезьяны подавалась микростимуляция. Обезьяны успешно обучились одновременно управлять виртуальной рукой через этот НКИ и распознавать паттерны стимуляции, названные виртуальной текстурой.

КОГНИТИВНЫЕ НКИ

Когнитивные НКИ работают в областях мозга, связанных с высшей нервной деятельностью [287]. Они могут расшифровывать, например, когнитивные состояния, процессы принятия решения и рабочую па-

мять. Так, Иффт и его коллеги использовали НКИ для исследования процесса изменения решения [288], а Лебедев с коллегами успешно декодировали нейрональную информацию о течении времени [154].

МОЗГОСЕТИ

Мозгосеть – это НКИ, включающий несколько взаимодействующих между собой пользователей. Первоначально эксперименты в этой области велись на крысах [289]. Одна крыса выполняла моторную задачу и выступала в качестве «передатчика». Активность ее мозга обрабатывалась при помощи сигмоидальной функции и передавалась другой крысе, названной «приемником», в виде микростимуляции сенсомоторной коры. Крыса-приемник достаточно точно распознавала микростимуляцию и воспроизводила движения крысы-передатчика.

Аналогичные эксперименты были проведены на человеке другими группами. Ю и коллеги передавали нейрональную информацию от человека к крысе [290]. Также была осуществлена передача информации из мозга человека в мозг таракана. Обмен информации с помощью НКИ «мозг-мозг» был также осуществлен между людьми. В экспериментах Грау и его коллег один участник работал с базирующимся на ЭЭГ НКИ, в то время как второму участнику эта информацию доставлялась в виде транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) зрительной коры. В аналогичном эксперименте Рао и коллег ТМС направлялась в моторную кору и вызывала движения руки [291].

Несколько другой класс мозгосетей представлен кооперативными НКИ, или интерфейсами «мозг плюс мозг». Такие мозгосети были опробованы на обезьянах Рамакришнаном и его коллегами [121]. Обезьяны управляли виртуальной рукой через НКИ кооперативно, то есть их нейрональные вклады суммировались, что улучшало точность операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом мы наблюдаем значительный прогресс в области инвазивных НКИ. Улучшается качество записи нейрональной активности, растет число каналов отведения. Эти улучшения выливаются в более качественное декодирование активности мозга и более точное управление внешними устройствами через НКИ. Развиваются также двунаправленные НКИ, в которых происходит одновременное считывание информации из мозга и ее посылка в мозг. Более того, современные НКИ способны соединять нервные системы нескольких участников. Позитивные тенденции в развитии НКИ должны привести к созданию эффективных клинических методик для лечения паралича, а также к футуристическим приложениям, бесспорно превосходящим любую фантастику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramн y Cajal, S., Histology of the nervous system of man and vertebrates. History of neuroscience. 1995, New York: Oxford University Press.

2. Finger, S., Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function. 1994, New York: Oxford University Press. XVIII, 462 p.

3. Adrian, E.D.A., The mechanism of nervous action; electrical studies of the neurone. Pennsylvania University The Eldridge Reeves Johnson foundation lectures 1931. 1932, Philadelphia, London: University of Pennsylvania Press; H. Milford, Oxford University Press. x, 103 p.

4. Shepherd, G.M., Foundations of the neuron doctrine. 25th anniversary edition. ed. 2016, Oxford; New York: Oxford University Press. XXVI, 339 pages.

5. Golgi, C., Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. Biblioteca della scienza italiana. 1995, Firenze: Giunti. 264 p.

6. Connors, B.W. and M.A. Long, Electrical synapses in the mammalian brain. Annu Rev Neurosci, 2004. 27: 393-418.

7. Kosaka, T. and K. Hama, Gap junctions between non-pyramidal cell dendrites in the rat hippocampus (CA1 and CA3 regions): a combined Golgi-electron microscopy study. J Comp Neurol, 1985. 231(2):150-61.

8. Sloper, J.J., Gap junctions between dendrites in the primate neocortex. Brain Res, 1972. 44(2): 641-6.

9. Lewis, T.J. and J. Rinzel, Dynamics of spiking neurons connected by both inhibitory and electrical coupling. J Comput Neurosci, 2003. 14(3): 283-309.

10. Hebb, D.O., The organization of behavior : a neuropsychological theory. 2002, Mahwah, N.J.: L. Erlbaum Associates.

11. Georgopoulos, A.P., A.B. Schwartz, and R.E. Kettner, Neuronal population coding of movement direction. Science, 1986. 233(4771):1416-9.

12. Georgopoulos, A.P., Population activity in the control of movement. Int Rev Neurobiol, 1994. 37: p. 103-19; discussion 121-3.

13. Georgopoulos, A.P., R.E. Kettner, and A.B. Schwartz, Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. J Neurosci, 1988. 8(8):2928-37.

14. Nicolelis, M.A., et al., Dynamic and distributed properties of many-neuron ensembles in the ventral posterior medial thalamus of awake rats. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(6): 2212-6.

15. Nicolelis, M.A., et al., Simultaneous encoding of tactile information by three primate cortical areas. Nat Neurosci, 1998. 1(7): 621-30.

16. Nicolelis, M.A., et al., Reconstructing the engram: simultaneous, multisite, many single neuron recordings. Neuron, 1997. 18(4):529-37.

17. Wilson, M.A. and B.L. McNaughton, Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. Science, 1994. 265(5172): 676-9.

18. Wilson, M.A. and B.L. McNaughton, Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. Science, 1993. 261(5124): 1055-8.

19. Liao, L.D., et al., Gaming control using a wearable and wireless EEG-based brain-computer interface device with novel dry foam-based sensors. J Neuroeng Rehabil, 2012. 9: 5.

20. Akhtar, A., et al., Playing checkers with your mind: an interactive multiplayer hardware game platform for brain-computer interfaces. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014. 2014:1650-3.

21. Martisius, I. and R. Damasevicius, A Prototype SSVEP Based Real Time BCI Gaming System. Comput Intell Neurosci, 2016. 2016: p. 3861425.

22. Li, J., et al., A competitive brain computer interface: multi-person car racing system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013. 2013: 2200-3.

23. Sung, Y., K. Cho, and K. Um, A development architecture for serious games using BCI (brain computer interface) sensors. Sensors (Basel), 2012. 12(11): 15671-88.

24. Hasan, B.A. and J.Q. Gan, Hangman BCI: an unsupervised adaptive self-paced Brain-Computer Interface for playing games. Comput Biol Med, 2012. 42(5):598-606.

25. Finke, A., A. Lenhardt, and H. Ritter, The MindGame: a P300-based brain-computer interface game. Neural Netw, 2009. 22(9):1329-33.

26. Yang, L. and H. Leung, An online BCI game based on the decoding of users' attention to color stimulus. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013. 2013: 5267-70.

27. Mason, S.G., et al., Real-time control of a video game with a direct brain--computer interface. J Clin Neurophysiol, 2004. 21(6): 404-8.

28. Ahn, M., et al., A review of brain-computer interface games and an opinion survey from researchers, developers and users. Sensors (Basel), 2014. 14(8):14601-33.

29. Garces Correa, A., L. Orosco, and E. Laciar, Automatic detection of drowsiness in EEG records based on multimodal analysis. Med Eng Phys, 2014. 36(2): 244-9.

30. Lin, C.T., et al., Development of wireless brain computer interface with embedded multitask scheduling and its application on real-time driver's drowsiness detection and warning. IEEE Trans Biomed Eng, 2008. 55(5): 1582-91.

31. Sahayadhas, A., K. Sundaraj, and M. Murugappan, Drowsiness detection during different times of day using multiple features. Australas Phys Eng Sci Med, 2013. 36(2): 243-50.

32. Liu, N.H., C.Y. Chiang, and H.M. Hsu, Improving driver alertness through music selection using a mobile EEG to detect brainwaves. Sensors (Basel), 2013. 13(7): 8199-221.

33. Picot, A., S. Charbonnier, and A. Caplier, On-line automatic detection of driver drowsiness using a single electroencephalographic channel. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008. 2008: 3864-7.

34. Tsai, P.Y., et al., A portable device for real time drowsiness detection using novel active dry electrode system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009. 2009: 3775-8.

35. Chin-Teng, L., et al., A real-time wireless brain-computer interface system for drowsiness detection. IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2010. 4(4): 214-22.

36. Marchesi, M. and B. Riccò. BRAVO: a brain virtual operator for education exploiting brain-computer interfaces. in CHI'13 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems. 2013. ACM.

37. Maguire, G.Q. and E.M. McGee, Implantable brain chips? Time for debate. Hastings Center Report, 1999. 29(1):7-13.

38. McGee, E.M., Bioelectronics and Implanted devices, in Medical enhancement and posthumanity. 2008, Springer: 207-224.

39. Farah, M.J. and P.R. Wolpe, Monitoring and manipulating brain function: New neuroscience technologies and their ethical implications. Hastings Center Report, 2004. 34(3): 35-45.

40. Madan, C.R., Augmented memory: a survey of the approaches to remembering more. Frontiers in systems neuroscience, 2014. 8: 30.

41. Zehr, E.P., Future Think: Cautiously Optimistic About Brain Augmentation Using Tissue Engineering and Machine Interface. Frontiers in Systems Neuroscience, 2015.

42. Clausen, J., Moving minds: ethical aspects of neural motor prostheses. Biotechnology Journal, 2008. 3(12): 1493-1501.

43. Kamiya, J., Biofeedback training in voluntary control of EEG alpha rhythms. Calif Med, 1971. 115(3): 44.

44. Sterman, M.B., Neurophysiologic and clinical studies of sensorimotor EEG biofeedback training: some effects on epilepsy. Semin Psychiatry, 1973. 5(4): 507-25.

45. Weber, E.S., Autogenic training and EEG biofeedback training in coronary heart disease. J Med Soc N J, 1974. 71(12): 927-31.

46. Finley, W.W., H.A. Smith, and M.D. Etherton, Reduction of seizures and normalization of the EEG in a severe epileptic following sensorimotor biofeedback training: preliminary study. Biol Psychol, 1975. 2(3): 189-203.

47. Kaplan, B.J., Biofeedback in epileptics: equivocal relationship of reinforced EEG frequency to seizure reduction. Epilepsia, 1975. 16(3): 477-85.

48. Woodruff, D.S., Relationships among EEG alpha frequency, reaction time, and age: a biofeedback study. Psychophysiology, 1975. 12(6): 673-81.

49. Suter, S., Independent biofeedback self-regulation of EEG alpha and skin resistance. Biofeedback Self Regul, 1977. 2(3): 255-8.

50. Pelletier, K.R. and E. Peer, Developing a biofeedback model: alpha EEG feedback as a means for pain control. Int J Clin Exp Hypn, 1977. 25(4): 361-71.

51. Dahl, W.D., An alpha rhythm feedback control unit. Rep U S Nav Med Res Lab, 1962. 5848: 20.

52. Smith, K.U. and S.D. Ansell, Closed-Loop Digital Computer System for Study of Sensory Feedback Effects of Brain Rhythms. Am J Phys Med, 1965. 44: 125-37.

53. Nowlis, D.P. and J. Kamiya, The control of electroencephalographic alpha rhythms through auditory feedback and the associated mental activity. Psychophysiology, 1970. 6(4): 476-84.

54. Nowlis, D.P. and E.C. Wortz, Control of the ratio of midline parietal to midline frontal EEG alpha rhythms through auditory feedback. Percept Mot Skills, 1973. 37(3): 815-24.

55. Sterman, M.B. and L. Friar, Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972. 33(1): 89-95.

56. Sterman, M.B., L.R. Macdonald, and R.K. Stone, Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy. Epilepsia, 1974. 15(3): 395-416.

57. Sterman, M.B., EEG biofeedback: physiological behavior modification. Neurosci Biobehav Rev, 1981. 5(3): 405-12.

58. Dennett, D.C., Consciousness explained. 1st ed. 1991, Boston: Little, Brown and Co. XIII, 511 p.

59. Walter, W.G., A machine that learns. Scientific American, 1951. 185(2): 60-63.

60. Walter, W.G., An imitation of life. Scientific American, 1950. 182(5): 42-45.

61. Frank, K., Some approaches to the technical problem of chronic excitation of peripheral nerve. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1968. 77:761–771.

62. Schmidt, E.M., Cortical Control of Robotic Devices And Neuromuscular Stimulators. Neurobionics: An Interdisciplinary Approach to Substitute Impaired Functions of the Human Nervous System, 2013: 289.

63. Humphrey, D.R., E.M. Schmidt, and W.D. Thompson, Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. Science, 1970. 170(3959): 758-62.

64. Schmidt, E.M., Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. Ann Biomed Eng, 1980. 8(4-6): 339-49.

65. Fetz, E.E., Operant conditioning of cortical unit activity. Science, 1969. 163(3870): 955-8.

66. Brindley, G.S. and M.D. Craggs, The electrical activity in the motor cortex that accompanies voluntary movement. J Physiol, 1972. 223(1): 28P-29P.

67. Craggs, M.D., Electrical activity of the motor cortex associated with voluntary movements in the baboon. J Physiol, 1974. 237(2): 12P-13P.

68. Craggs, M.D., Cortical control of motor prostheses: using the cord-transected baboon as the primate model for human paraplegia. Adv Neurol, 1975. 10: 91-101.

69. Collins, W.R., Jr., F.E. Nulsen, and C.T. Randt, Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. Arch Neurol, 1960. 3: 381-5.

70. Hensel, H. and K.K. Boman, Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects. J Neurophysiol, 1960. 23: 564-78.

71. Brindley, G.S. and W.S. Lewin, The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J Physiol, 1968. 196(2): 479-93.

72. Brindley, G.S. and W.S. Lewin, The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. J Physiol, 1968. 194(2): 54-5P.

73. Libet, B., et al., Production of Threshold Levels of Conscious Sensation by Electrical Stimulation of Human Somatosensory Cortex. J Neurophysiol, 1964. 27: 546-78.

74. House, W.H., Cochlear implants. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1976. 85(suppl 27): 3-91.

75. Djourno, A. and C. Eyriès, Prothese auditive par excitation electrique a distance du nerf sensoriel a laide dun bobinage inclus a demeure. Presse médicale, 1957. 65(63): 1417.

76. Simmons, F.B., et al., Electrical Stimulation of Acoustical Nerve and Inferior Colliculus. Arch Otolaryngol, 1964. 79: 559-68.

77. Wilson, B.S. and M.F. Dorman, Cochlear implants: a remarkable past and a brilliant future. Hear Res, 2008. 242(1-2): 3-21.

78. Loizou, P.C., Introduction to cochlear implants. IEEE Eng Med Biol Mag, 1999. 18(1): 32-42.

79. Eddington, D.K., Speech discrimination in deaf subjects with cochlear implants. J Acoust Soc Am, 1980. 68(3): 885-91.

80. Eddington, D.K., Speech recognition in deaf subjects with multichannel intracochlear electrodes. Ann N Y Acad Sci, 1983. 405: 241-58.

81. Brindley, G.S., Sensations produced by electrical stimulation of the occipital poles of the cerebral hemispheres, and their use in constructing visual prostheses. Ann R Coll Surg Engl, 1970. 47(2): 106-8.

82. Dobelle, W.H., M.G. Mladejovsky, and J.P. Girvin, Artifical vision for the blind: electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. Science, 1974. 183(4123): 440-4.

83. Dobelle, W.H. and M.G. Mladejovsky, Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. J Physiol, 1974. 243(2): 553-76.

84. Dobelle, W.H., et al., "Braille" reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation. Nature, 1976. 259(5539): 111-2.

85. Dobelle, W.H., et al., Artificial vision for the blind by electrical stimulation of the visual cortex. Neurosurgery, 1979. 5(4): 521-7.

86. Nicolelis, M.A., et al., Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. Nature, 1993. 361(6412): 533-6.

87. Nicolelis, M.A., et al., Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. Science, 1995. 268(5215): 1353-8.

88. Buzsaki, G., et al., Multisite recording of brain field potentials and unit activity in freely moving rats. J Neurosci Methods, 1989. 28(3): 209-17.

89. Chapin, J.K., et al., Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. Nat Neurosci, 1999. 2(7): 664-70.

90. Wessberg, J., et al., Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. Nature, 2000. 408(6810): 361-5.

91. Vidal, J.-J., Toward direct brain-computer communication. Annual review of Biophysics and Bioengineering, 1973. 2(1): 157-180.

92. Bozinovski, S., M. Sestakov, and L. Bozinovska. Using EEG alpha rhythm to control a mobile robot. in Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1988.

93. Berger, H., Über das elektrenkephalogramm des menschen. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 1929. 87(1): 527-570.

94. Niedermeyer, E., Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. International Journal of Psychophysiology, 1997. 26(1-3): 31-49.

95. Birbaumer, N., et al., A spelling device for the paralysed. Nature, 1999. 398(6725): p. 297-8.

96. Taylor, D.M., S.I. Tillery, and A.B. Schwartz, Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. Science, 2002. 296(5574): 1829-32.

97. Carmena, J.M., et al., Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. PLoS Biol, 2003. 1(2): E42.

98. Serruya, M.D., et al., Instant neural control of a movement signal. Nature, 2002. 416(6877): 141-2.

99. Nordhausen, C.T., E.M. Maynard, and R.A. Normann, Single unit recording capabilities of a 100 microelectrode array. Brain Res, 1996. 726(1-2): 129-40.

100. Maynard, E.M., C.T. Nordhausen, and R.A. Normann, The Utah intracortical Electrode Array: a recording structure for potential brain-computer interfaces. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997. 102(3): 228-39.

101. Campbell, P.K., et al., A silicon-based, three-dimensional neural interface: manufacturing processes for an intracortical

electrode array. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 1991. 38(8):758-768.

102. Rousche, P.J. and R.A. Normann, A method for pneumatically inserting an array of penetrating electrodes into cortical tissue. Annals of biomedical engineering, 1992. 20(4): 413-422.

103. Kennedy, P.R., The cone electrode: a long-term electrode that records from neurites grown onto its recording surface. J Neurosci Methods, 1989. 29(3): 181-93.

104. Kennedy, P.R., R.A. Bakay, and S.M. Sharpe, Behavioral correlates of action potentials recorded chronically inside the Cone Electrode. Neuroreport, 1992. 3(7): 605-8.

105. Kennedy, P.R., S.S. Mirra, and R.A. Bakay, The cone electrode: ultrastructural studies following long-term recording in rat and monkey cortex. Neurosci Lett, 1992. 142(1): 89-94.

106. Guenther, F.H., et al., A wireless brain-machine interface for real-time speech synthesis. PLoS One, 2009. 4(12): e8218.

107. Brumberg, J.S., et al., Brain-Computer Interfaces for Speech Communication. Speech Commun, 2010. 52(4): 367-379.

108. Collinger, J.L., et al., High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. Lancet, 2013. 381(9866): 557-64.

109. Velliste, M., et al., Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature, 2008. 453(7198): 1098-101.

110. Fitzsimmons, N.A., et al., Extracting kinematic parameters for monkey bipedal walking from cortical neuronal ensemble activity. Front Integr Neurosci, 2009. 3: 3.

111. Rajangam, S., et al., Wireless Cortical Brain-Machine Interface for Whole-Body Navigation in Primates. Sci Rep, 2016. 6: 22170.

112. Xu, Z., et al. On the asynchronously continuous control of mobile robot movement by motor cortical spiking activity. in Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE. 2014. IEEE.

113. Bensmaia, S.J. and L.E. Miller, Restoring sensorimotor function through intracortical interfaces: progress and looming challenges. Nature reviews Neuroscience, 2014. 15(5): 313-325.

114. O'Doherty, J.E., et al., Active tactile exploration using a brain-machine-brain interface. Nature, 2011. 479(7372): 228-31.

115. O'Doherty, J.E., et al., A brain-machine interface instructed by direct intracortical microstimulation. Front Integr Neurosci, 2009. 3: 20.

116. Andersen, R.A., et al., Cognitive neural prosthetics. Trends Cogn Sci, 2004. 8(11): 486-93.

117. Berger, T.W., et al., A cortical neural prosthesis for restoring and enhancing memory. Journal of Neural Engineering, 2011. 8(4): 046017.

118. Fuchs, T., et al., Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a comparison with methylphenidate. Applied psychophysiology and biofeedback, 2003. 28(1):1-12.

119. Lubar, J.F., Neurofeedback for the management of attention-deficit/hyperactivity disorders. 1995.

120. Musallam, S., et al., Cognitive control signals for neural prosthetics. Science, 2004. 305(5681): 258-262.

121. Ramakrishnan, A., et al., Computing Arm Movements with a Monkey Brainet. Sci Rep, 2015. 5: 10767.

122. Hochberg, L.R., et al., Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature, 2006. 442(7099): 164-71.

123. Hochberg, L.R., et al., Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. Nature, 2012. 485(7398): 372-5.

124. Niedermeyer, E. and F.H. Lopes da Silva, Electroencephalography basic principles, clinical applications, and related fields. 2005, Lippincott Williams & Wilkins,: Philadelphia. p. 1 online resource XIII, 1309 p.

125. Taheri, B.A., R.T. Knight, and R.L. Smith, A dry electrode for EEG recording. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994. 90(5): 376-83.

126. Fonseca, C., et al., A novel dry active electrode for EEG recording. IEEE Trans Biomed Eng, 2007. 54(1): 162-5.

127. Chi, Y.M., T.P. Jung, and G. Cauwenberghs, Dry-contact and noncontact biopotential electrodes: methodological review. IEEE Rev Biomed Eng, 2010. 3:106-19.

128. Gargiulo, G., et al., Dry electrode bio-potential recordings. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010. 2010: 6493-6.

129. Chi, Y.M., et al., Dry and noncontact EEG sensors for mobile brain-computer interfaces. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2012. 20(2): 228-35.

130. Guger, C., et al., Comparison of dry and gel based electrodes for p300 brain-computer interfaces. Front Neurosci, 2012. 6: 60.

131. Lebedev, M.A. and M.A. Nicolelis, Brain-machine interfaces: past, present and future. Trends Neurosci, 2006. 29(9): 536-46.

132. Ifft, P.J., et al., A brain-machine interface enables bimanual arm movements in monkeys. Sci Transl Med, 2013. 5(210): p. 210ra154.

133. Wolpaw, J.R. and D.J. McFarland, Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(51): 17849-54.

134. Nicolelis, M.A. and M.A. Lebedev, Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. Nat Rev Neurosci, 2009. 10(7): 530-40.

135. Koralek, A.C., et al., Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. Nature, 2012. 483(7389): 331-5.

136. Patil, P.G., et al., Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface. Neurosurgery, 2004. 55(1): p. 27-35; discussion 35-8.

137. Hanson, T.L., et al., Subcortical neuronal ensembles: an analysis of motor task association, tremor, oscillations, and synchrony in human patients. J Neurosci, 2012. 32(25): 8620-32.

138. Obermaier, B., et al., Information transfer rate in a five-classes brain-computer interface. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2001. 9(3): 283-8.

139. Scherer, R., et al., The self-paced graz brain-computer interface: methods and applications. Comput Intell Neurosci, 2007: 79826.

140. Prasad, G., et al., Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. J Neuroeng Rehabil, 2010. 7: p. 60.

141. Pfurtscheller, G. and C. Neuper, Future prospects of ERD/ERS in the context of brain-computer interface (BCI) developments. Prog Brain Res, 2006. 159: 433-7.

142. Fazel-Rezai, R., et al., P300 brain computer interface: current challenges and emerging trends. Front Neuroeng, 2012. 5:14.

143. Lee, P.L., et al., An SSVEP-actuated brain computer interface using phase-tagged flickering sequences: a cursor system. Ann Biomed Eng, 2010. 38(7): 2383-97.

144. Wang, C., C. Guan, and H. Zhang, P300 brain-computer interface design for communication and control applications. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2005. 5: 5400-3.

145. Sellers, E.W., et al., A P300 event-related potential brain-computer interface (BCI): the effects of matrix size and inter stimulus interval on performance. Biol Psychol, 2006. 73(3): 242-52.

146. Donchin, E., K.M. Spencer, and R. Wijesinghe, The mental prosthesis: assessing the speed of a P300-based brain-computer interface. IEEE Trans Rehabil Eng, 2000. 8(2): 174-9.

147. Mirghasemi, H., R. Fazel-Rezai, and M.B. Shamsollahi, Analysis of p300 classifiers in brain computer interface speller. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006. 1: 6205-8.

148. Piccione, F., et al., P300-based brain computer interface: reliability and performance in healthy and paralysed participants. Clin Neurophysiol, 2006. 117(3): 531-7.

149. Townsend, G., et al., A novel P300-based brain-computer interface stimulus presentation paradigm: moving beyond rows and columns. Clin Neurophysiol, 2010. 121(7): 1109-20.

150. Brunner, P., et al., Rapid Communication with a "P300" Matrix Speller Using Electrocorticographic Signals (ECoG). Front Neurosci, 2011. 5: 5.

151. Santhanam, G., et al., A high-performance brain-computer interface. Nature, 2006. 442(7099): 195-8.

152. Lebedev, M.A., et al., Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. J Neurosci, 2005. 25(19): 4681-93.

153. Serruya, M., et al., Robustness of neuroprosthetic decoding algorithms. Biol Cybern, 2003. 88(3): 219-28.

154. Lebedev, M.A., J.E. O'Doherty, and M.A. Nicolelis, Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. J Neurophysiol, 2008. 99(1): 166-86.

155. Lebedev, M.A. and M.A. Nicolelis, Toward a whole-body neuroprosthetic. Prog Brain Res, 2011. 194: 47-60.

156. Lebedev, M.A., How to read neuron-dropping curves? Front Syst Neurosci, 2014. 8: p. 102.

157. Fetz, E.E., Are movement parameters recognizably coded in the activity of single neurons? Behavioral and brain sciences, 1992. 15(04): 679-690.

158. Evarts, E.V., et al., Spontaneous discharge of single neurons during sleep and waking. Science, 1962. 135(3505): 726-8.

159. Evarts, E.V., Temporal Patterns of Discharge of Pyramidal Tract Neurons during Sleep and Waking in the Monkey. J Neurophysiol, 1964. 27: 152-71.

160. Evarts, E.V., Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol, 1966. 29(6): 1011-27.

161. Kettner, R.E., A.B. Schwartz, and A.P. Georgopoulos, Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. III. Positional gradients and population coding of movement direction from various movement origins. J Neurosci, 1988. 8(8): 2938-47.

162. Schwartz, A.B., R.E. Kettner, and A.P. Georgopoulos, Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. J Neurosci, 1988. 8(8): 2913-27.

163. Batista, A.P., et al., Cortical neural prosthesis performance improves when eye position is monitored. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2008. 16(1): 24-31.

164. Musallam, S., et al., Cognitive control signals for neural prosthetics. Science, 2004. 305(5681): 258-62.

165. Ganguly, K. and J.M. Carmena, Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. PLoS Biol, 2009. 7(7): e1000153.

166. Blazquez, P.M., et al., A network representation of response probability in the striatum. Neuron, 2002. 33(6): 973-82.

167. Montijn, J.S., M. Vinck, and C.M. Pennartz, Population coding in mouse visual cortex: response reliability and dissociability of stimulus tuning and noise correlation. Front Comput Neurosci, 2014. 8: 58.

168. Nicolelis, M.A.L., Beyond boundaries : the new neuroscience of connecting brains with machines--and how it will change our lives. 1st ed. 2011, New York: Times Books/ Henry Holt and Co. 353 p.

169. Fusi, S., E.K. Miller, and M. Rigotti, Why neurons mix: high dimensionality for higher cognition. Curr Opin Neurobiol, 2016. 37: 66-74.

170. Friston, K., J. Kilner, and L. Harrison, A free energy principle for the brain. J Physiol Paris, 2006. 100(1-3): 70-87.

171. Friston, K., The free-energy principle: a rough guide to the brain? Trends Cogn Sci, 2009. 13(7): 293-301.

172. Friston, K., The free-energy principle: a unified brain theory? Nat Rev Neurosci, 2010. 11(2): 127-38.

173. Tozzi, A., M. Zare, and A.A. Benasich, New perspectives on spontaneous brain activity: dynamic networks and energy matter. Frontiers in Human Neuroscience, 2016. 10.

174. Schwarz, D.A., et al., Chronic, wireless recordings of large-scale brain activity in freely moving rhesus monkeys. Nat Methods, 2014. 11(6): 670-6.

175. Kralik, J.D., et al., Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. Methods, 2001. 25(2): 121-50.

176. Gualtierotti, T. and P. Bailey, A neutral buoyancy micro-electrode for prolonged recording from single nerve units. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1968. 25(1): 77-81.

177. Musallam, S., et al., A floating metal microelectrode array for chronic implantation. Journal of neuroscience methods, 2007. 160(1): 122-127.

178. Neves, H., et al. Development of modular multifunctional probe arrays for cerebral applications. in Neural Engineering, 2007. CNE'07. 3rd International IEEE/EMBS Conference on. 2007. IEEE.

179. Spieth, S., et al., A floating 3D silicon microprobe array for neural drug delivery compatible with electrical recording. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2011. 21(12): p. 125001.

180. Hassler, C., et al. Chronic intracortical implantation of saccharose-coated flexible shaft electrodes into the cortex of rats. in Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE. 2011. IEEE.

181. Kozai, T.D.Y. and D.R. Kipke, Insertion shuttle with carboxyl terminated self-assembled monolayer coatings for

implanting flexible polymer neural probes in the brain. Journal of neuroscience methods, 2009. 184(2): 199-205.

182. Agorelius, J., et al., An array of highly flexible electrodes with a tailored configuration locked by gelatin during implantation – initial evaluation in cortex cerebri of awake rats. Frontiers in Neuroscience, 2015. 9.

183. Takeuchi, S., et al., 3D flexible multichannel neural probe array. Journal of micromechanics and microengineering, 2003. 14(1): p. 104.

184. Sohal, H.S., et al., The Sinusoidal Probe: a new approach to improve electrode longevity. Frontiers in Neuroengineering, 2014. 7.

185. Anderson, D.J., et al., Batch fabricated thin-film electrodes for stimulation of the central auditory system. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 1989. 36(7): 693-704.

186. Najafi, K., K.D. Wise, and T. Mochizuki, A high-yield IC-compatible multichannel recording array. Electron Devices, IEEE Transactions on, 1985. 32(7): 1206-1211.

187. Vetter, R.J., et al., Chronic neural recording using silicon-substrate microelectrode arrays implanted in cerebral cortex. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 2004. 51(6): 896-904.

188. Weiland, J.D. and D.J. Anderson, Chronic neural stimulation with thin-film, iridium oxide electrodes. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 2000. 47(7): 911-918.

189. Recce, M. and J. O'keefe. The tetrode: a new technique for multi-unit extracellular recording. in Soc Neurosci Abstr. 1989.

190. Jog, M., et al., Tetrode technology: advances in implantable hardware, neuroimaging, and data analysis techniques. Journal of neuroscience methods, 2002. 117(2): 141-152.

191. Santos, L., et al., A novel tetrode microdrive for simultaneous multi-neuron recording from different regions of primate brain. Journal of neuroscience methods, 2012. 205(2): 368-374.

192. Seo, D., et al., Model validation of untethered, ultrasonic neural dust motes for cortical recording. J Neurosci Methods, 2015. 244: 114-22.

193. Llinas, R.R., et al., Neuro-vascular central nervous recording/stimulating system: Using nanotechnology probes. Journal of Nanoparticle Research, 2005. 7(2-3): 111-127.

194. Boniface, S. and N. Antoun, Endovascular electroencephalography: the technique and its application during carotid amytal assessment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1997. 62(2): 193-195.

195. Oxley, T.J., et al., Minimally invasive endovascular stent-electrode array for high-fidelity, chronic recordings of cortical neural activity. Nature biotechnology, 2016.

196. Tasaki, I., et al., Changes in fluorescence, turbidity, and birefringence associated with nerve excitation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1968. 61(3): 883.

197. Patrick, J., et al., Changes in extrinsic fluorescence intensity of the electroplax membrane during electrical excitation. The Journal of membrane biology, 1971. 5(1): 102-120.

198. Grinvald, A., et al., Optical imaging of neuronal activity. Physiological reviews, 1988. 68(4): 1285-1366.

199. Grinvald, A. and R. Hildesheim, VSDI: a new era in functional imaging of cortical dynamics. Nature Reviews Neuroscience, 2004. 5(11): 874-885.

200. Stosiek, C., et al., In vivo two-photon calcium imaging of neuronal networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. 100(12): 7319-7324.

201. Smetters, D., A. Majewska, and R. Yuste, Detecting action potentials in neuronal populations with calcium imaging. Methods, 1999. 18(2): 215-221.

202. Grewe, B.F., et al., High-speed in vivo calcium imaging reveals neuronal network activity with near-millisecond precision. Nature methods, 2010. 7(5): 399-405.

203. Clancy, K.B., et al., Volitional modulation of optically recorded calcium signals during neuroprosthetic learning. Nat Neurosci, 2014. 17(6): 807-9.

204. Ziv, Y., et al., Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. Nature neuroscience, 2013. 16(3): 264-266.

205. Crone, N.E., A. Sinai, and A. Korzeniewska, High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. Progress in brain research, 2006. 159: 275-295.

206. Leuthardt, E.C., et al., Electrocorticography-based brain computer interface – the Seattle experience. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2006. 14(2):194-8.

207. Hill, N.J., et al., Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping. J Vis Exp, 2012(64).

208. Miller, K.J., et al., Real-time functional brain mapping using electrocorticography. Neuroimage, 2007. 37(2): 504-507.

209. Viventi, J., et al., Flexible, foldable, actively multiplexed, high-density electrode array for mapping brain activity in vivo. Nature neuroscience, 2011. 14(12): 1599-1605.

210. Bleichner, M., et al., Give me a sign: decoding four complex hand gestures based on high-density ECoG. Brain Structure and Function, 2016. 221(1): 203-216.

211. Wang, W., et al. Human motor cortical activity recorded with Micro-ECoG electrodes, during individual finger movements. in 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009. IEEE.

212. Harrison, R.R., et al., Wireless neural recording with single low-power integrated circuit. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2009. 17(4): 322-9.

213. Chestek, C.A., et al., HermesC: low-power wireless neural recording system for freely moving primates. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2009. 17(4): 330-8.

214. Chae, M., et al. A 128-channel 6mW wireless neural recording ic with on-the-fly spike sorting and uwb tansmitter. in 2008 IEEE International Solid-State Circuits Conference-Digest of Technical Papers. 2008. IEEE.

215. Kim, S., et al., Integrated wireless neural interface based on the Utah electrode array. Biomedical microdevices, 2009. 11(2): 453-466.

216. Szuts, T.A., et al., A wireless multi-channel neural amplifier for freely moving animals. Nature neuroscience, 2011. 14(2): 263-269.

217. Obeid, I., M.A. Nicolelis, and P.D. Wolf, A multichannel telemetry system for single unit neural recordings. J Neurosci Methods, 2004. 133(1-2): 33-8.

218. Mohseni, P., et al., Wireless multichannel biopotential recording using an integrated FM telemetry circuit. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2005. 13(3): 263-271.

219. Morizio, J., et al. Wireless headstage for neural prosthetics. in Conference Proceedings. 2nd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 2005. 2005. IEEE.

220. Borghi, T., et al. A compact multichannel system for acquisition and processing of neural signals. in 2007 29th

Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2007. IEEE.

221. Kim, S.P., et al., A comparison of optimal MIMO linear and nonlinear models for brain-machine interfaces. J Neural Eng, 2006. 3(2): 145-61.

222. Wahnoun, R., J. He, and S.I.H. Tillery, Selection and parameterization of cortical neurons for neuroprosthetic control. Journal of neural engineering, 2006. 3(2):162.

223. Tkach, D., J. Reimer, and N.G. Hatsopoulos, Observation-based learning for brain-machine interfaces. Curr Opin Neurobiol, 2008. 18(6): 589-94.

224. Li, Z., et al., Adaptive decoding for brain-machine interfaces through Bayesian parameter updates. Neural Comput, 2011. 23(12): 3162-204.

2225. Orsborn, A.L., et al., Closed-loop decoder adaptation on intermediate time-scales facilitates rapid BMI performance improvements independent of decoder initialization conditions. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2012. 20(4): 468-77.

226. Dangi, S., et al., Continuous closed-loop decoder adaptation with a recursive maximum likelihood algorithm allows for rapid performance acquisition in brain-machine interfaces. Neural Comput, 2014. 26(9): 1811-39.

2227. Wessberg, J. and M.A. Nicolelis, Optimizing a linear algorithm for real-time robotic control using chronic cortical ensemble recordings in monkeys. J Cogn Neurosci, 2004. 16(6): 1022-35.

228. Georgopoulos, A.P., et al., Mental rotation of the neuronal population vector. Science, 1989. 243(4888): 234-6.

229. Ganguly, K., et al., Reversible large-scale modification of cortical networks during neuroprosthetic control. Nat Neurosci, 2011. 14(5): 662-7.

230. Kalman, R.E., A new approach to linear filtering and prediction problems. Journal of basic Engineering, 1960. 82(1): 35-45.

231. Kalman, R.E. and R.S. Bucy, New results in linear filtering and prediction theory. Journal of basic engineering, 1961. 83(1): 95-108.

232. Serruya, M., A. Shaikhouni, and J. Donoghue. Neural decoding of cursor motion using a Kalman filter. in Advances in Neural Information Processing Systems 15: Proceedings of the 2002 Conference. 2003. MIT Press.

233. Wu, W., et al., Closed-loop neural control of cursor motion using a Kalman filter. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2004. 6: 4126-9.

234. Li, Z., et al., Unscented Kalman filter for brain-machine interfaces. PLoS One, 2009. 4(7): e6243.

235. Sussillo, D., et al., A recurrent neural network for closed-loop intracortical brain–machine interface decoders. Journal of neural engineering, 2012. 9(2): 026027.

236. Kowalski, K.C., B.D. He, and L. Srinivasan, Dynamic analysis of naive adaptive brain-machine interfaces. Neural Comput, 2013. 25(9): 2373-420.

237. Shanechi, M.M., et al., High-performance brain-machine interface enabled by an adaptive optimal feedback-controlled point process decoder. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014. 2014: 6493-6.

238. Suminski, A.J., et al. Online adaptive decoding of intended movements with a hybrid kinetic and kinematic brain machine interface. in 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2013. IEEE.

239. DiGiovanna, J., et al., Coadaptive brain–machine interface via reinforcement learning. IEEE transactions on biomedical engineering, 2009. 56(1): 54-64.

240. Mahmoudi, B., et al., Towards autonomous neuroprosthetic control using Hebbian reinforcement learning. Journal of neural engineering, 2013. 10(6): 066005.

241. Pohlmeyer, E.A., et al., Using reinforcement learning to provide stable brain-machine interface control despite neural input reorganization. PloS one, 2014. 9(1): e87253.

242. Sherrington, C.S., The integrative action of the nervous system. 1906, New York,: C. Scribner's sons. XVI, 411 p.

243. Guertin, P.A., The mammalian central pattern generator for locomotion. Brain Research Reviews, 2009. 62(1): 45-56.

244. Cordo, P.J. and V.S. Gurfinkel, Motor coordination can be fully understood only by studying complex movements. Progress in brain research, 2004. 143: 29-38.

245. Head, H. and G. Holmes, Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain, 1911. 34(2-3): 102-254.

246. Kawato, M., Internal models for motor control and trajectory planning. Current opinion in neurobiology, 1999. 9(6): 718-727.

247. Wolpert, D.M., Z. Ghahramani, and M.I. Jordan, An internal model for sensorimotor integration. Science, 1995. 269(5232): 1880.

248. Feldman, A.G., Once more on the equilibrium-point hypothesis (λ model) for motor control. Journal of motor behavior, 1986. 18(1): 17-54.

249. Feldman, A.G. and M.F. Levin, The equilibrium-point hypothesis–past, present and future, in Progress in motor control. 2009, Springer: 699-726.

250. Hochberg, L.R. and J.P. Donoghue, Sensors for brain-computer interfaces. IEEE Eng Med Biol Mag, 2006. 25(5): 32-8.

251. Cheng, G., et al. Bipedal locomotion with a humanoid robot controlled by cortical ensemble activity. in Abstr. Soc. Neurosci. 2007.

252. Kawato, M., Brain controlled robots. 2008.

253. Morrow, M.M. and L.E. Miller, Prediction of muscle activity by populations of sequentially recorded primary motor cortex neurons. Journal of neurophysiology, 2003. 89(4): 2279-2288.

254. Santucci, D.M., et al., Frontal and parietal cortical ensembles predict single-trial muscle activity during reaching movements in primates. Eur J Neurosci, 2005. 22(6): 1529-40.

255. Pohlmeyer, E.A., et al., Prediction of upper limb muscle activity from motor cortical discharge during reaching. Journal of neural engineering, 2007. 4(4): 369.

256. Seifert, H.M. and A.J. Fuglevand, Restoration of movement using functional electrical stimulation and Bayes' theorem. The journal of Neuroscience, 2002. 22(21): 9465-9474.

257. Johnson, L.A. and A.J. Fuglevand, Mimicking muscle activity with electrical stimulation. Journal of neural engineering, 2011. 8(1): 016009.

258. Pfurtscheller, J., et al., [Functional electrical stimulation instead of surgery? Improvement of grasping function with FES in a patient with C5 tetraplegia]. Unfallchirurg, 2005. 108(7): 587-90.

259. Pfurtscheller, G., et al., 'Thought'–control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia. Neuroscience letters, 2003. 351(1): 33-36.

260. Moritz, C.T., S.I. Perlmutter, and E.E. Fetz, Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. Nature, 2008. 456(7222): 639-42.

261. Ethier, C., et al., Restoration of grasp following paralysis through brain-controlled stimulation of muscles. Nature, 2012. 485(7398): 368-371.

262. Pohlmeyer, E.A., et al., Toward the restoration of hand use to a paralyzed monkey: brain-controlled functional electrical stimulation of forearm muscles. PloS one, 2009. 4(6): e5924.

263. Bouton, C.E., et al., Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. Nature, 2016.

264. Cramer, S.C., et al., Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Brain, 2011. 134(Pt 6):1591-609.

265. Dobkin, B.H., Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. J Physiol, 2007. 579(Pt 3): 637-42.

266. Grosse-Wentrup, M., D. Mattia, and K. Oweiss, Using brain–computer interfaces to induce neural plasticity and restore function. Journal of neural engineering, 2011. 8(2): 025004.

267. Di Pino, G., et al., Augmentation-related brain plasticity. Frontiers in systems neuroscience, 2014. 8: 109.

268. Oweiss, K.G. and I.S. Badreldin, Neuroplasticity subserving the operation of brain-machine interfaces. Neurobiol Dis, 2015. 83:161-71.

269. Zacksenhouse, M., et al., Cortical modulations increase in early sessions with brain-machine interface. PLoS One, 2007. 2(7): e619.

270. Lebedev, M.A., et al., Future developments in brain-machine interface research. Clinics (Sao Paulo), 2011. 66 Suppl 1: 25-32.

271. Dobelle, W.H., Artificial vision for the blind. The summit may be closer than you think. ASAIO J, 1994. 40(4): 919-22.

272. Rothschild, R.M., Neuroengineering tools/applications for bidirectional interfaces, brain-computer interfaces, and neuroprosthetic implants – a review of recent progress. Front Neuroeng, 2010. 3:112.

273. Ghazanfar, A.A., D.J. Krupa, and M.A. Nicolelis, Role of cortical feedback in the receptive field structure and nonlinear response properties of somatosensory thalamic neurons. Exp Brain Res, 2001. 141(1):88-100.

274. Krupa, D.J., et al., Layer-specific somatosensory cortical activation during active tactile discrimination. Science, 2004. 304(5679):1989-92.

275. Pais-Vieira, M., et al., Simultaneous top-down modulation of the primary somatosensory cortex and thalamic nuclei during active tactile discrimination. J Neurosci, 2013. 33(9): 4076-93.

276. Lebedev, M.A., J.M. Denton, and R.J. Nelson, Vibration-entrained and premovement activity in monkey primary somatosensory cortex. J Neurophysiol, 1994. 72(4): 1654-73.

277. Gilbert, C.D. and M. Sigman, Brain states: top-down influences in sensory processing. Neuron, 2007. 54(5): 677-696.

278. Siegel, M., K.P. Körding, and P. König, Integrating top-down and bottom-up sensory processing by somato-dendritic interactions. Journal of computational neuroscience, 2000. 8(2): 161-173.

279. Cowey, A. and P. Stoerig, The neurobiology of blindsight. Trends in neurosciences, 1991. 14(4):140-145.

280. Stoerig, P. and A. Cowey, Blindsight in man and monkey. Brain, 1997. 120(3): 535-559.

281. Weiskrantz, L., Blindsight revisited. Current opinion in neurobiology, 1996. 6(2): 215-220.

282. Cowey, A. and P. Stoerig, Visual detection in monkeys with blindsight. Neuropsychologia, 1997. 35(7): 929-939.

283. Penfield, W. and E. Boldrey, Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain: A journal of neurology, 1937.

284. Romo, R., et al., Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. Nature, 1998. 392(6674): 387-390.

285. Fitzsimmons, N.A., et al., Primate reaching cued by multichannel spatiotemporal cortical microstimulation. J Neurosci, 2007. 27(21): 5593-602.

286. Tabot, G.A., et al., Restoring the sense of touch with a prosthetic hand through a brain interface. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. 110(45): 18279-18284.

287. Pesaran, B., S. Musallam, and R.A. Andersen, Cognitive neural prosthetics. Curr Biol, 2006. 16(3): R77-80.

288. Ifft, P.J., M.A. Lebedev, and M.A. Nicolelis, Reprogramming movements: extraction of motor intentions from cortical ensemble activity when movement goals change. Front Neuroeng, 2012. 5:16.

289. Pais-Vieira, M., et al., A brain-to-brain interface for real-time sharing of sensorimotor information. Sci Rep, 2013. 3:1319.

290. Yoo, S.-S., et al., Non-invasive brain-to-brain interface (BBI): establishing functional links between two brains. PloS one, 2013. 8(4): e60410.

291. Rao, R.P., et al., A direct brain-to-brain interface in humans. PLoS One, 2014. 9(11): e111332.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лебедев Михаил Альбертович — к.ф-м.н., старший научный сотрудник отдела нейробиологии Медицинского Центра Университета Дьюка (Дарем, Северная Каролина, США).
E-mail: lebedev@neuro.duke.edu

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Lebedev Mikhail A. — PhD (Physics and Mathematics), Senior Research Scientist, Department of Neurobiology, Duke University Medical Center (Durham, North Carolina, USA).
E-mail: lebedev@neuro.duke.edu