

Interface cérebro-computador: novas perspectivas para a reabilitação

Brain computer-interface: new perspectives for rehabilitation

Sergio Machado¹, Marlo Cunha², Bruna Velasques³, Daniel Minc⁴, Victor Hugo Bastos⁵, Henning Budde⁶, Maurício Cagy⁷, Roberto Piedade⁸, Pedro Ribeiro⁹

RESUMO

A Interface cérebro-computador (ICC) é uma técnica que utiliza sinais elétricos que podem ser detectados do escalpo, da superfície cortical, ou de áreas subcorticais cerebrais para ativar dispositivos externos tais como computadores, interruptores ou próteses, permitindo que os usuários consigam comunicar-se como o mundo exterior. O objetivo deste estudo foi relacionar conceitos e princípios básicos do ICC destacando alguns dos avanços experimentais mais recentes que podem se tornar aplicações clínicas viáveis no futuro relacionadas à reabilitação de pacientes severamente limitados. Os estudos demonstraram que existem atualmente duas aplicações importantes de um sistema de ICC, a promoção de um novo canal de comunicação e a restauração de funções motoras através da utilização de neuropróteses. Esses estudos apontam o método invasivo como o mais indicado para o controle de neuropróteses. O panorama da restauração de funções motoras tende a crescer bastante nos próximos anos, fato atribuído a grande demanda de questões que ainda permanecem sem resposta e que vem sendo incessantemente investigadas.

Unitermos. Interface usuário-computador, Reabilitação, Revisão

Citação. Machado S, Cunha M, Velasques B, Minc D, Bastos VH, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Interface cérebro-computador: novas perspectivas para a reabilitação.

Trabalho realizado no Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

1. Educador Físico, Doutorando em Saúde Mental, Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Bolsista Capes, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2. Educador Físico, Doutorando em Saúde Mental, Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Bolsista CNPq, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

3. Psicóloga, Mestranda em Saúde Mental, Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Bolsista Capes, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

4. Educador Físico, Mestrando em Saúde Mental, Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

5. Fisioterapeuta, Doutor em Saúde Mental, Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

6. Educador Físico, Professor Doutor do Departamento de Ciência de Movimento e Treinamento do Instituto de Ciências do Esporte, Humboldt University Berlin, Alemanha.

7. Engenheiro Biomédico, Professor Adjunto Doutor da Divisão de Epidemiologia e Bioestatística, Instituto de Saúde Comunitária, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, Brasil.

8. Médico, Professor Adjunto Doutor do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ).

9. Educador Físico, Professor Adjunto Doutor do Departamento de Biociências da Atividade Física, Escola de Educação Física e Desportos (EEFD/UFRJ); Professor do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

SUMMARY

Brain computer interface (BCI) is a technique that utilizes electric signals which can be detected from scalp, cortical surface or brain subcortical areas to activate external devices such as computers, interruptors or prosthesis, allowing that users can communicate with the outside world. The aim of this study was related to basic concepts and principles of BCI technique and highlights the more recent experimental advances that may become viable clinical applications in the next years related to rehabilitation of the severely limited patients. The studies demonstrated that there are two important applications of a BCI system at present, the promoting of a new channel of communication and the restoration of motor functions through the use of neuroprosthesis. These studies point to the invasive method as the most appropriate to control neuroprosthesis. It was observed that the motor functions restoration setting in relation to severely limited patients tend to grow quite a lot in the next years. Fact attributed to great demand of questions that still remains without reply and that come being incessantly investigated.

Keywords. User computer interface, Rehabilitation, Review

Citation. Machado S, Cunha M, Velasques B, Minc D, Bastos VH, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Brain computer-interface: new perspectives for rehabilitation.

Endereço para correspondência:

Sergio EC Machado

R. Prof. Sabóia Ribeiro, 69/104
CEP 22430-130, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

E-mail: secm80@ig.com.br

Recebido em: 15/01/2008

Revisado em: 16/01/2008 a 04/05/2008

Aceito em: 05/05/2008

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A interface cérebro-computador (ICC) é uma técnica que utiliza sinais elétricos que podem ser detectados do escalpo, da superfície cortical, ou de áreas subcorticais cerebrais. Estes sinais são utilizados para ativar dispositivos externos tais como computadores, interruptores ou próteses¹. A ICC modifica estes sinais provenientes da atividade cerebral (intenções) em ação, o que permite ao sujeito comunicar-se como o mundo exterior². A ICC se distingue pela utilização de dois métodos, o invasivo ou intracraniano, e o não invasivo, de registros eletrofisiológicos. O sistema não invasivo normalmente utiliza a eletroencefalografia (EEG) para controlar certos dispositivos³⁻⁵. Já o método invasivo baseia-se em registros de pequenos ou grandes grupos de neurônios^{2,6-17}. Um grande esforço vem sendo realizado para a criação de sistemas de ICC mais ergonômicos pela utilização de novos tipos de interface como voz, visão e outros dispositivos em realidade virtual¹.

Há menos de uma década, dificilmente alguém poderia prever que as tentativas de construir relações funcionais diretas entre cérebros e dispositivos artificiais, tais como, computadores e membros robóticos, ocorreria tão prontamente¹⁸. Nascido como um campo altamente multidisciplinar, a pesquisa básica de interface cérebro-computador (ICC) moveu-se de maneira muito rápida desde o primeiro experimento, onde neurônios corticais puderam controlar diretamente um manipulador robótico¹⁹. Desde então, as pesquisas com ICC vem atraindo um enorme interesse tanto da comunidade científica quanto do público leigo. Tal interesse refere-se à considerável chance desta tecnologia poder ajudar como uma forma de compensação para a perda do controle motor em pacientes severamente limitados. Portanto, este sistema é indicado principalmente aos que sofrem de condições devastadoras como a esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesão medular, acidente vascular encefálico (AVE) e paralisia cerebral^{20,21}. Sendo assim, o objetivo deste estudo é apresentar conceitos e princípios básicos da técnica de ICC, destacando também alguns dos avanços experimentais mais recentes que podem se tornar aplicações clínicas viáveis nos próximos anos relacionadas à reabilitação destes pacientes severamente limitados.

MÉTODO

Nesse estudo, optamos por realizar uma revisão de literatura sobre o tema interface cérebro-computador. Sendo assim, foi realizada revisão nas bases de dados Medline, Lilacs e Scielo. A busca de artigos foi realizada em três idiomas: inglês, espanhol e português. Foram utilizadas como keywords: Brain-computer interface, BCI, invasive, non invasive, rehabilitation, como palavras chave: Interfaz cerebro-computadora, ICC, invasivo, no invasivo y rehabilitación e como palavras chave: Interface cérebro-computador, ICC, invasivo, não invasivo e reabilitação. O período estabelecido para a busca de estudos foi 1998 a 2007. A partir das próprias referências encontradas nas bases eletrônicas, foi realizada também uma busca manual nestas referências. Os critérios de inclusão foram: utilizar estudos experimentais e revisões de literatura abordando os conceitos e princípios básicos sobre interface cérebro-computador, com discussões sobre qual o tipo de ICC mais indicado (invasivo versus não invasivo), os princípios de operação do sistema, suas aplicações em pacientes severamente limitados e as perspectivas da técnica de ICC nos próximos anos.

RESULTADOS

ICC invasivo e não invasivo

A ICC não invasiva é uma técnica que vem sendo bastante útil para ajudar pacientes que sofrem de paralisia ou certas limitações neurológicas, as quais prejudicam a comunicação com o mundo externo². Além disso, esta técnica não submete o paciente aos riscos de uma cirurgia cerebral, porém propicia formas de comunicação limitadas^{2,8,9,22-28}. Em geral, uma forma de tentar decifrar as intenções e a tomada de decisões de pacientes se dá através das medições registradas pela atividade elétrica de uma população maciça de neurônios através da ICC integrada ao EEG. Porém, devido a problemas temporais relacionados à perda de sinais através dos ossos e da pele, e também espaciais através de diferentes áreas em atividade, foram desenvolvidas várias classes de ICC integradas ao EEG, que são utilizadas de acordo com as áreas corticais que estão sendo registradas, as características dos sinais extraídos e a modalidade sensorial que fornece feedback aos sujeitos²⁹. Dentro desse contexto, a ICC invasivo baseia-se em registros de pequenos ou grandes grupos de neurônios^{2,6-17}. Em um esforço para melhorar a defini-

ção dos potenciais cerebrais monitorados pela ICC, foram introduzidos métodos de registro mais invasivos, como os eletrocorticogramas (ECoGs) registrados por eletrodos sub-durais³⁰. As amostras da atividade neuronal de ECoGs comparadas as de EEGs convencionais, apresentam altas frequências de ritmo gamma (>30Hz) quando investigadas em áreas corticais menores. Consequentemente, espera-se que ICC integrada aos ECoGs promovam melhor acurácia e menor tempo de treinamento do que ICC integrada aos EEGs convencionais³¹.

Princípios de operação do ICC

O princípio de operação do sistema de ICC é composto de 3 etapas as quais serão descritas abaixo: aquisição de sinais, interpretação dos dados e saída dos dados. Estas etapas servem de base para o perfeito entendimento de como funciona o sistema de ICC.

Aquisição de sinais de EEG e micro-eletrodos

A finalidade do processo de aquisição é obter sinais elétricos cerebrais com potência suficiente para uma relação sinal-ruído favorável. Estes sinais podem ser obtidos de maneira não invasiva através da utilização da eletroencefalografia (EEG), embora também se possa fazê-lo de maneira invasiva utilizando eletrodos implantados no córtex^{10,26,27,32-34}. Dessa forma, quando registrados com métodos não invasivos, os sinais apresentam uma grande quantidade de potência, gerados pela atividade sincronizada de um grande número de neurônios tanto de forma temporal quanto espacial. Entretanto, essa quantidade de potência pode ser suficiente para a realização de tarefas simples, tais como a interação com um cursor de computador, mas pode ser insuficiente para tarefas mais complexas, como especificar trajetórias mais detalhadas de um determinado movimento. Sendo assim, alguns grupos têm se concentrado na obtenção de sinais do córtex através de métodos invasivos³⁵. Nesse contexto, os dispositivos mais utilizados são os bio-inativos, pois fornecem registros extracelulares. Esses registros são conseguidos através pela utilização de diversos microfios^{4,36} ou disposições de múltiplos canais de eletrodos em áreas motoras mais superficiais³⁷, mas também podem ser alcançados em estruturas mais profundas do cérebro³⁸. Um fato a ser ressaltado é que alguns destes eletrodos são capazes de registrar grandes grupos de neurônios ao mesmo tempo, fato bas-

tante importante para a extração de sinais para o uso das neuropróteses.

Interpretação dos dados

Uma vez que o sinal for obtido do local de registro, este é encaminhado a uma unidade de processamento de sinal através de comunicação telemétrica³⁹ ou diretamente pelo fio³⁷. Muitos investigadores recomendam a pré-amplificação e a digitalização analógica dos dados do registro para minimizar a deterioração do sinal. A principal finalidade da interpretação dos dados é transformar o sinal cerebral digitalizado em um código que melhor represente a ação desejada³⁷. Através da investigação de diversos grupos foi possível chegar a uma aproximação muito boa do movimento bi-dimensional e tri-dimensional de braços e mãos por meio de abordagens como o pressionar de uma tecla ou o ato de alcançar um copo^{34,40-44}. Outro aspecto bastante relevante é a possibilidade de identificar distintos estados de movimento através da interpretação de sinais, como o gesto de alcançar e o de agarrar¹⁵. A habilidade de distinguir entre estas diferentes modalidades de ação quando desejadas ampliaria a utilidade deste sistema. Pois tal fato pode ajudar no aumento da precisão e na diminuição de erros no processo de decodificação dos dados. Por exemplo, se a decodificação de um movimento contínuo resultar em algum erro em relação à posição desejada, como um tremor, o ato de segurar um copo cheio de água pode ser problemático. Entretanto, se o sistema puder determinar que o usuário ainda pretenda segurar o copo, a posição do efetor artificial (neuroprótese) pode ser mantida de forma fixa pelo desligamento da função de decodificação.

Além disso, seria importante para um sistema de ICC a capacidade de decodificar classes discretas de movimento, tais como início e término, ou a seleção entre diversas escolhas, como em uma tarefa de datilografia. Tal tarefa está atrelada a uma contínua decodificação de informações visando uma melhor funcionalidade⁴⁵. Diversos modelos matemáticos podem ser usados para a interpretação e a decodificação de uma determinada intenção motora, incluindo algoritmos de regressão linear e também as redes neurais que são modelos mais aptos para tais fins^{31,36,37,46-48}. Atualmente, através da decodificação é possível reproduzir movimentos precisos através de avançados algoritmos e sistemas de registro. Tal fato vem

ocorrendo em aproximadamente 90% dos experimentos em tempo real ou com alguns milésimos de segundo de atraso^{2,47,49}. Além disso, a precisão do processo de decodificação pode ser aumentada através do feedback dos pacientes em função da prática das atividades desejadas. Isto reduziria a sobrecarga dos algoritmos e diminuiria as preocupações em relação à derivação da população de neurônios que está sendo observada.

Saída dos dados

Após a tradução dos dados em coordenadas ou classes de saída apropriadas, estes podem ser usados para dar direção a uma variedade de dispositivos de saída que transformam "o órgão efetor" em músculos dos membros ativados. Dessa maneira, diversos estudos têm usado com sucesso este tipo de informação para controlar cursores de computador^{26,33,34,43,44,50}. Isto abre amplas oportunidades, estendendo-se de simples funções de movimentos como um click para acessar internet e e-mails, quanto para informações mais complexas como comandar um teclado virtual²⁷. O mesmo sinal também pode ser usado para controlar um dispositivo robótico, por exemplo, para substituir os movimentos de um membro humano^{19,51}. O protocolo de operação define o tempo real da interação entre o cérebro do usuário e o sistema de ICC. Isto fornece um ponto de partida entre usuário e operador, direcionando como as três etapas para o funcionamento do sistema de ICC irão interagir entre si para mediar detalhes da interação entre sistema e usuário. Dessa forma, as seleções são avaliadas para o usuário, fornecendo feedback de quando e como sua atividade poderá promover controle^{2,52,53}.

Aplicações da técnica de ICC

Atualmente, existem duas aplicações importantes de um sistema de ICC. A primeira é prover um novo canal de comunicação para pacientes severamente limitados pela perda de todo controle muscular voluntário, incluindo os movimentos dos olhos, em consequência de patologias como AVE ou ELA. A segunda é restaurar as funções musculares em pacientes com lesões medulares tanto para controlar a estimulação elétrica funcional (FES) quanto para operar neuropróteses. Para ambas as aplicações, são necessárias velocidade e precisão. Dessa maneira, os progressos alcançados na captação, controle e análise dos sinais cerebrais vêm

abrindo um caminho para estas aplicações com o intuito de amenizar a limitação de pacientes que não utilizam o sistema de ICC. Pacientes que são capazes de idealizar e planejar movimentos, mas não os efetuam fisicamente podem se beneficiar da ICC. Tanto o sistema de ICC não-invasivo como o invasivo podem ser capazes de utilizar sinais corticais para controlar um atuador (braço robótico)³⁵ ou um exoesqueleto para que o braço do paciente realize atividades funcionais, como por exemplo, alcançar e pegar um copo⁵⁴.

A comunicação é talvez a causa mais importante para o uso imediato do sistema de ICC pelos pacientes quando nenhuma interação inteligível pode de outra maneira ocorrer. Mesmo simples interações são necessárias de serem inteligíveis, responder questões com um simples sim ou não, e selecionar dentre uma pequena matriz de escolhas podem reintegrar um paciente isolado com os demais, conforme determinados sistemas de comunicação que usam micro-circuitos para escolher letras e palavras para redigir textos e promover conversas de maneira sintética⁵⁵. Dentro desse contexto, foi observado por Birbaumer et al.⁹ que pacientes com ELA em estágio avançado adquiriram habilidades para operar um dispositivo de soletrar, referido como um dispositivo tradutor de pensamento (DTP) que funcionava pela regulação dos potenciais corticais lentos. A seleção de cada caractere levava 4 segundos. Durante um período de dois segundos, o nível do potencial cortical do usuário era mensurado e comparado com um nível basal de dois segundos. Essa diferença de potenciais foi traduzida em movimentos verticais de um cursor utilizado para selecionar letras ou caracteres, com uma média de seleção de 1 a 2 caracteres minuto para cada paciente. Porém, o principal argumento relacionado ao uso da ICC não invasiva é sua capacidade limitada de representar mais de duas alternativas de sinal (como por exemplo, sim e não, seleciona e ignora e etc.). Tal fato não permitiria seu uso para a restauração do comportamento motor através da utilização de neuropróteses^{4,15,39}. Porém, este argumento foi não foi observado pelo experimento de Wolpaw e McFarland⁵⁶. Estes mostraram que pacientes com lesões medulares controlaram um cursor por cinco diferentes direções através da modulação de ritmos provenientes do córtex sensorio-motor. Estes achados indicam que movimentos complexos podem ser integrados a sofisticados modelos de

neuropróteses formando um sistema de comando multidimensional. Além disso, Pfurtscheller et al.⁴⁴ demonstraram pela primeira vez a restauração da função de aperto de mão em um paciente tetraplégico realizada de forma não invasiva pelo registro de EEG e pela eletro-estimulação funcional (FES). O paciente passou por um longo treinamento de simulação mental (movimentos dos pés), induzindo oscilações na banda de frequência beta. Essas oscilações mentalmente induzidas foram analisadas e classificadas como um simples mecanismo cerebral para gerar um sinal controle para a operação da FES utilizando eletrodos superficiais, possibilitando que o paciente fosse capaz de segurar um copo. A possibilidade de controlar um braço robótico, auxiliando nas atividades da vida diária é visto de forma atraente pela neurociência e pela engenharia. O desenvolvimento de um protótipo com baixo custo e alta efetividade, diminuiria a dependência de pacientes em relação ao suporte médico em seu dia a dia. Para pacientes com motoneurônios inferiores e função periférica nervosa intacta, os comandos corticais provenientes da ICC também poderiam controlar um sistema de FES. Isto facilitaria a execução de gestos motores como movimentos de alcance e pinçamento capacitando ainda mais as funções destes pacientes. Sendo assim, tanto os sistemas dirigidos pelo atuador e pelo FES permitiriam a execução de tarefas como levantar e andar, conforme observado por Wolpaw et al.⁴⁸.

No contexto da ICC invasiva, o experimento de Hochberg et al.³⁵, demonstrou que um paciente tetraplégico com eletrodos implantados no córtex motor primário, poderia ainda modular padrões de atividade cortical mesmo após três anos do acometimento pela lesão medular. Este paciente conseguiu movimentar uma mão robótica com o pensamento, indicando que neuropróteses podem ser controladas de maneira invasiva. Já os estudos de Lal et al.⁵⁷ e Leuthardt et al.⁵⁸ investigaram pacientes epiléticos com implantes de macro-eletrodos na camada subdural do córtex frontal. Nesses experimentos foi possível em apenas uma sessão diferenciar a imaginação de movimentos da mão, língua e boca através das medidas de ECoG sem nenhum treinamento. Tais resultados mostraram que com implantes de macro-eletrodos subdurais, os graus de liberdade, a classificação da precisão e a taxa de sucesso puderam melhorar substancialmente. Sendo assim, se o objetivo da técnica de

ICC é avançar no campo da reabilitação através da utilização de neuropróteses artificiais, os achados provenientes dos estudos selecionados sugerem que a necessidade do registro de pequenos grupos de neurônios, o que somente seria possível utilizando a técnica invasiva^{35,57-62}.

Perspectivas futuras para as pesquisas com ICC

A pesquisa com ICC é caracterizada por um excessivo número de métodos experimentais e uma grande lacuna na literatura sobre diversas populações clínicas. Sendo assim, são muitas as perspectivas as quais os pesquisadores desejam alcançar futuramente, com o objetivo de torná-las aplicações clínicas viáveis no processo de reabilitação de pacientes severamente limitados⁶³. Dessa maneira, são apresentadas às principais perspectivas relacionadas ao sistema de ICC. Nos próximos anos o que se espera alcançar é a estabilização de registros de longa duração (isto é, muitos anos), de uma grande população de neurônios (isto é, centenas de milhares) provenientes de diversas áreas do cérebro. O alcance desta tecnologia possibilitaria o desenvolvimento de uma nova geração de matrizes de eletrodos 3D bio-compatíveis que funcionaria como um rede de milhões de canais de registro. Estes eletrodos produziriam poucos danos e mínima reação inflamatória no tecido onde foram implantados³⁵. Outra perspectiva seria o desenvolvimento de algoritmos mais eficientes que poderiam ser incorporados ao software da ICC, traduzindo atividade neuronal em sinais de comando de alta precisão capazes de controlar um atuador artificial com múltiplos graus de liberdade¹. Outra tentativa é a de utilizar a plasticidade cerebral de forma a incorporar dispositivos protéticos na representação corporal. Isto promoveria a sensação de que a neuroprótese fosse o próprio membro do paciente⁶¹. E por último, a implementação de uma nova geração de neuropróteses de membros superiores, capazes de aceitar sinais de controle derivados do cérebro para executar movimentos com múltiplos graus de liberdade⁶².

CONCLUSÃO

Através desta revisão de literatura, pôde-se observar que o panorama da restauração da comunicação e das funções motoras de sujeitos severamente limitados tende a crescer bastante nos próximos anos. Esse crescimento ocorrerá possivelmente pelo grande interesse na busca

por respostas sobre diversas questões que ainda permanecem sem soluções. Questões estas como a possibilidade de criar um sistema de registro inteiramente implantável que integraria múltiplas e sucessivas transmissões de sinais elétricos derivados de milhares de neurônios a um sistema de ICC. Este decodificaria características motoras espaciais e temporais e também períodos intermitentes de imobilidade, além de características cognitivas provenientes das tentativas de determinadas ações. Tal sistema utilizaria uma combinação de comandos motores superiores, provenientes da atividade cortical e subcortical, além de sinais de controle periféricos derivados de reflexos artificiais de circuitos controlados. Essa modalidade de controle poderia comandar um atuador com múltiplos graus de liberdade ou estimularia diretamente os múltiplos nervos periféricos e músculos através dos estimuladores implantáveis. Os atuadores artificiais altamente instrumentados com disposições de toque e sensores de posição gerariam sucessivos e múltiplos sinais de realimentação sensorial. Estes atuadores seriam provenientes de áreas somato-sensoriais corticais e/ou subcorticais através de padrões espaço-temporais dos múltiplos canais de micro-estimulação. A utilização deste tipo de ICC iniciaria uma nova era na busca por respostas a respeito da restauração da comunicação e do repertório motor parcialmente ou totalmente perdido por pacientes que atualmente possuem muito poucas opções para recuperar tais funções⁶¹⁻⁶³.

REFERÊNCIAS

1. Birbaumer N, Cohen LG. Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol* 2007;579:621-36.
2. Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol* 2002;113:767-91.
3. Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 2002;416:141-42.
4. Taylor DM, Tillery DM, Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002;296:1829-32.
5. Lebedev MA, Carmena JM, O'doherty JE, Zacksenhouse M, Henriquez CS, Principe JC, et al. Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci* 2005;25:4681-93.
6. Bayliss JD, Ballard DH. A virtual reality testbed for brain-computer interface research. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:188-90.
7. Biran R, Noble MD, Tresco PA. Directed nerve outgrowth is enhanced by engineered glial substrates. *Exp Neurol* 2003;184:141-52.
8. Birbaumer N. Brain-computer-interface research: coming of age. *Clin Neurophysiology* 2006;117:479-83.
9. Birbaumer N, Kubler A, Perelmouter J, Taub E, Flor H. A spelling device for the paralyzed. *Nature* 1999;398:297-8.
10. Birbaumer N, Kubler A, Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kociser J, et al. The thought translation device (TTD) for completely paralyzed patients. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:190-3.
11. Bossetti CA, Carmena JM, Nicolelis MA, Wolf PD. Transmission latencies in a telemetry linked brain-machine interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:919-24.

12. Breuer T, Fishlock N. First observation of tool use in wild gorillas. *PLOS Biol* 2005;3:e380.
13. Brockwell AE, Rojas AL, Kass RE. Recursive Bayesian decoding of motor cortical signals by particle filtering. *J Neurophysiol* 2004;91:1899-907.
14. Brown EN, Kass RE, Mitra PP. Multiple neural spike train data analysis: state-of-the-art and future challenges. *Nat Neurosci* 2004;7:456-61.
15. Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, et al. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLOS Biol* 2003;1:e42.
16. Carmena JM, Lebedev MA, Henriquez CS, Nicolelis MA. Stable ensemble performance with single neuron variability during reaching movements in primates. *J Neurosci* 2005;25:10712-6.
17. Chapin JK. Neural prosthetic devices for quadriplegia. *Curr Opin Neurobiol* 2000;13:671-5.
18. Nicolelis MAL, Birbaumer N, Mueller KL. Special issue on brain machine interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:877-1087.
19. Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS, Nicolelis MA. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:664-70.
20. Piccione F, Giorgi F, Tonin P, Pfriftis K, Giove S, Silvoni S, et al. P300-based brain computer interface: Reliability and performance in healthy and paralysed participants. *Clin Neurophysiol* 2006;117:531-7.
21. Sellers EW, Donchin E. A P300-based brain-computer interface: Initial tests by ALS patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:538-48.
22. Hinterberger T, Veit R, Wilhelm B, Weiskopf N, Vatine JJ, Birbaumer N. Neuronal mechanisms underlying control of a brain-computer interface. *Eur J Neurosci* 2005;21:3169-81.
23. Kubler A, Kotchoubey B, Kaysco J, Wolpaw Jr, Birbaumer N. Brain-computer communication: unlocking the locked in. *Psychol Bull* 2001;127:358-75.
24. Kubler A, Neumann N, Kaiser J, Kotchoubey B, Hinterberger T, Birbaumer N. Brain-computer communication: self regulation of slow cortical potentials for verbal communication. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1533-9.
25. Obermaier B, Neuper C, Guger C, Pfurtscheller G. Information transfer rate in a five-classes brain-computer interface. *IEEE Trans Neural Sys Rehabil Eng* 2001;9:283-8.
26. Obermaier B, Muller GR, Pfurtscheller G. Virtual keyboard controlled by spontaneous EEG activity. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11:422-6.
27. Sheikh H, McFarland DJ, Sarnacki WA, Wolpaw JR. Electroencephalographic (EEG)-based communication: EEG control versus system performance in humans. *Neurosci Lett* 2003;345:89-92.
28. Wolpaw JR. Brain-computer interfaces (ICCs) for communication and control: a mini-review. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:607-13.
29. Middendorf M, Mcmillan G, Calhoun G, Jones KS. Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:211-4.
30. Scherberger H, Jarvis MR, Andersen RA. Cortical local field potential encodes movement intentions in the posterior parietal cortex. *Neuron* 2005;46:347-54.
31. Schwartz Ab, Taylor Dm, Tillery SI. Extraction algorithms for cortical for cortical control of arm prosthetics. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:701-7.
32. Guger C, Edlinger G, Harkam W, Niedermayer I, Pfurtscheller G. How many people are able to operate an EEG-based brain-computer interface (ICC). *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11:145-7.
33. Kostov A, Polak M. Parallel man-machine training in development of EEG-based cursor control. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:203-5.
34. Lauer RT, Peckham PH, Kilgore KL. EEG-based control of a hand grasps neuroprosthesis. *Neuroreport* 1999;10:1767-71.
35. Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006;442:164-71.
36. Wessber GJ, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin K, et al. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000;408:361-5.

- 37.Serruya M, Hatsopoulos N, Fellows M, Paninski L, Donoghue J. Robustness of neuroprosthetic decoding algorithms. *Biol Cybern* 2003;88:219-28.
- 38.Patil PG, Carmena JM, Nicolelis MA, Turner DA. Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface. *Neurosurgery* 2004;55:1-10.
- 39.Kennedy Pr, Bakay Ra, Moore Mm, Adams K, Goldwithe J. Direct control of a computer from the human central nervous system. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:198-202.
- 40.Shenoy KV, Meeker D, Cao S, Kureshi SA, Pesaran B, Buneo CA, et al. Neural prosthetic control signals from plan activity. *Neuroreport* 2003;14:591-6.
- 41.Graimann B, Huggins JE, Schlogl A, Levine SP, Pfurtscheller G. Detection of movement-related desynchronization patterns in ongoing single-channel electrocorticogram. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11:276-81.
- 42.Muller GR, Neuper C, Rupp R, Keinrath C, Gerner HJ, Pfurtscheller G. Event-related beta EEG changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man. *Neurosci Lett* 2003;340:143-7.
- 43.Neuper C, Muller GR, Kubler A, Birbaumer N, Pfurtscheller G. Clinical application of an EEG-based brain-computer interface: a case study in a patient with severe motor impairment. *Clin Neurophysiol* 2003;114:399-409.
- 44.Pfurtscheller G, Müller GR, Pfurtscheller J, Gerner HJ, Rupp R. 'Thought'-control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia. *Neurosci Lett* 2003;351:33-6.
- 45.Hatsopoulos N, Joshi J, O'Leary JG. Decoding continuous and discrete motor behaviors using motor and premotor cortical ensembles. *J Neurophysiol* 2004;92:1165-74.
- 46.Mcfarland DJ, Wolpaw JR. EEG-based communication and control: speed-accuracy relationships. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003;28:217-31.
- 47.Helms Tillery SI, Taylor DM, Schwartz AB. Training in cortical control of neuroprosthetic devices improves signal extraction from small neuronal ensembles. *Rev Neurosci* 2003;14:107-19.
- 48.Wolpaw J, Mcfarland D. Control of a two-dimensional movement signal by a non-invasive brain-computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2005;101:17849-54.
- 49.Isaacs RE, Weber DJ, Schwartz AB. Work toward real-time control of a cortical neural prosthesis. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:196-8.
- 50.Kennedy PR, Bakay RA. Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection. *NeuroReport* 1998;9:1707-11.
- 51.Fetz EE. Real-time control of a robotic arm by neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 1999;2:583-4.
- 52.Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB. Information conveyed through brain-control: cursor versus robot. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2003;11:195-9.
- 53.Craelius W. The bionic man: restoring mobility. *Science* 2002;295:1018-21.
- 54.Paninski L, Fellows MR, Hatsopoulos NG, Donoghue JP. Spatio-temporal tuning of motor cortical neurons for hand position and velocity. *J Neurophysiol* 2004;91:515-32.
- 55.Karim A, Hinterberger T, Richter J, Melinger J, Neumann N, Flor H, et al. Neuronal internet: web surfing with brain potentials. *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:498-503.
- 56.Wolpaw J, Loeb G, Allison B, Donchin E, do Nascimento OF, Heetderks WJ, et al. ICC Meeting 2005 –Workshop on signals and recording methods. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2006;14:138-42.
- 57.Lal TN, Schröder M, Hinterberger T, Weston J, Bogdan M, Birbaumer N, et al. Support vector channel selection in ICC. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1003-10.
- 58.Leuthardt EC, Schalk G, Wolpaw JR, Ojemann JG, Moran DW. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 2004;1:63-71.
- 59.Mehring C, Rickert J, Vaadia E, Cardoso de Oliveira S, Aertsen A, Rotter S. Inference of hand movements from local field potentials in monkey motor cortex. *Nat Neurosci* 2003;6:1253-4.
- 60.Rickert J, Oliveira SC, Vaadia E, Aertsen A, Rotter S, Mehring C. Encoding of movement direction in different frequency ranges of motor cortical local field potentials. *J Neurosci* 2005;25:8815-24.
- 61.Donoghue JP, Nurmikko A, Black M, Hochberg LR. Assistive technology and robotic control using motor cortex ensemble-based neural interface systems in humans with tetraplegia. *J Physiol* 2007;579:603-11.
- 62.Dobkin BH. Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. *J Physiol* 2007;579:637-42.
- 63.Lebedev MA, Nicolelis MA. Brain-machine interfaces: past, present and future. *Trends Neurosci* 2006;29:536-46.