

CONTROL COGNITIVO DE PRÓTESIS NEURONALES

RICHARD ANDERSEN

Instituto Tecnológico de California, Ca. EUA

En este artículo revisaré los avances recientes sobre el desarrollo de las prótesis neurales. Mucho del trabajo al que haré referencia proviene de un grupo de laboratorios, que incluye el nuestro. Un aspecto relevante de este campo es que requiere investigación interdisciplinaria. Estas interacciones dan como resultado un estilo de investigación muy dinámico y gratificante. Nuestro laboratorio en el Instituto Tecnológico de California (ITC) colabora de manera exhaustiva con el laboratorio del doctor Joel Burdick. El doctor Burdick es profesor en el ITC con experiencia en ingeniería y se especializa en robótica y bioingeniería. Otro laboratorio con el que trabajamos estrechamente es el del doctor Yu-Chong Tai. El doctor Tai también es profesor en el ITC y es experto en sistemas microelectromecánicos e ingeniería eléctrica. Los colaboradores médicos son el doctor Igor Fineman, un neurocirujano del área de Los Ángeles y el doctor Steve Cramer, un neurólogo de la Universidad Irvine de California. También trabajamos en colaboración con el doctor Jerry Loeb, experto en dispositivos médicos y profesor de la Universidad del Sur de California.

Usualmente, cuando actuamos sobre los objetos, éstos se encuentran bajo control visual. Vemos un objeto de interés que tal vez querríamos alcanzar. La información visual llega al sistema nervioso en forma de imágenes en las retinas, viaja a la corteza visual, y luego a las cortezas parietal y premotora del lóbulo frontal antes de llegar a la corteza motora primaria. La corteza motora entonces envía la información asociada con el movimiento de alcance a la médula espinal, que controla los músculos para producir movimiento.

Un ejemplo de parálisis es aquella producida por una lesión en la médula espinal. Esta lesión interrumpe la vía de la visión a la acción. En esta condición, un paciente puede ver objetivos que alcanzar, incluso puede pensar en alcanzarlos, pero no puede ejecutar el movimiento.

La idea de una prótesis neural, como se ilustra en la figura 1, es implantar un microchip en el cerebro, con electrodos que puedan registrar la actividad de una población de neuronas. Estas neuronas se activan cuando el sujeto tiene la intención de hacer un movimiento en particular. El chip tendría capacidades de comunicación inalámbrica y podría enviar las señales registradas, muy parecido a la forma en que un teléfono celular transmite señales de voz. Estas señales neurales serían recibidas por dispositivos de asistencia inteligentes que pudieran decodificar la intención del sujeto y emplearla como comando de control.

Existen muchas causas de parálisis, aunque el accidente cerebrovascular es la más común; 10% de los accidentes cerebrovasculares provocan alguna forma de parálisis. Tal como acabamos de mencionar, las lesiones de la médula espinal cervical provocan parálisis severas, al igual que la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Por lo tanto, hay muchos tipos de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de tecnología. Es probable que la pérdida más severa

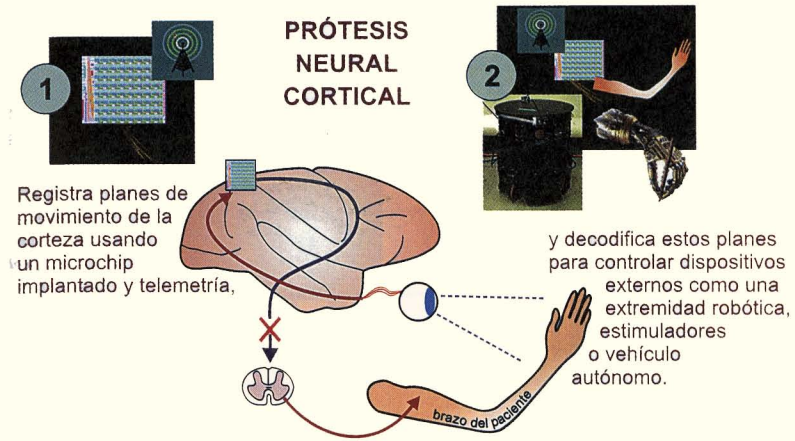


Figura 1
Concepto esquemático de una prótesis neural que incluye 1) un implante que puede registrar las señales neurales y transmitir las de forma inalámbrica a 2) un dispositivo de asistencia externo como una extremidad robótica, estimuladores musculares o un robot autónomo.

sea la que se conoce como síndrome de enclaustramiento, que ocurre cuando hay una lesión en el mesencéfalo y, como resultado, se separa al cerebro de la médula espinal y se interrumpe la conexión entre los comandos motores de la corteza cerebral y los núcleos motores que controlan los músculos de la cara. En esta desafortunada condición, el paciente sigue consciente, pero no puede mover los músculos de la cara, y por consiguiente no puede hablar. Por ejemplo, Jean Dominique Bauby escribió un libro entero en un estado de enclaustramiento. Bauby era editor de una revista y tenía poco más de cuarenta años cuando tuvo un accidente cerebrovascular del mesencéfalo. Con un terapeuta de lenguaje, dictó un libro completo sólo parpadeando un ojo. Al leer el libro, es muy claro cuán importante era para él poder comunicarse con la gente. Se espera que algún día las prótesis neurales faciliten y hagan más eficaz

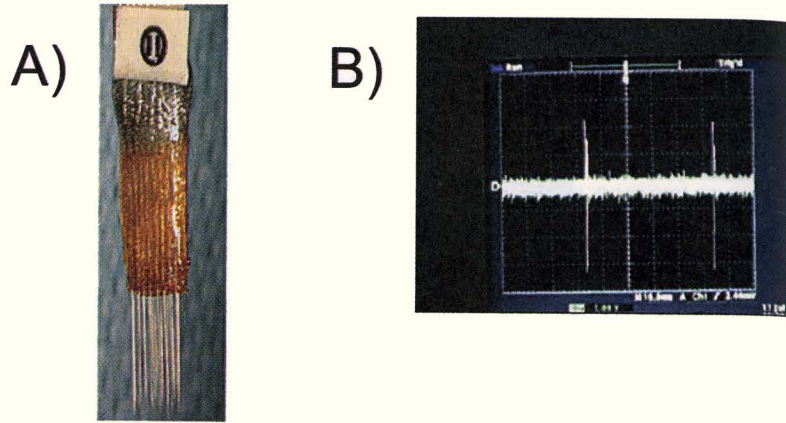


Figura 2
 A) Implante de un arreglo de microelectrodos en la corteza cerebral del mono
 B) Registro de la actividad de una neurona registrada con uno de los microelectrodos del implante.

la comunicación para los pacientes con síndrome de enclaustramiento.

El registro de la actividad de las neuronas del cerebro se realiza de manera invasiva, y requiere el implante de un arreglo de electrodos, ya que éstos se colocan cerca de las células nerviosas y registran actividad eléctrica extracelular (figura 2) (Musallam *et al.* 2007). Por lo general, estos arreglos pueden registrar la actividad de un número importante de neuronas, un promedio de cien células por sujeto.

Un enfoque típico de muchos laboratorios que trabajan con este problema es la prótesis motora, que se ilustra en la figura 3. El registro de las neuronas de la corteza motora primaria por medio de un implante de microelectrodos es importante ya que las señales de ejecución para los movimientos de las extremidades se originan ahí. Es posible imaginar, por ejemplo, que esas señales se puedan utilizar para operar una extremidad artificial (Taylor *et al.* 2003; Carmena *et al.* 2003).

PRÓTESIS MOTORA

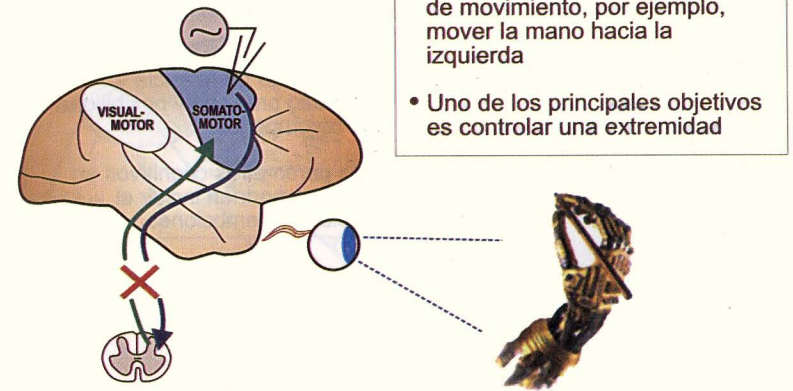


Figura 3
 Ilustración de una prótesis motora. Las señales de ejecución se envían desde la corteza motora primaria para mover una extremidad.

En mi laboratorio hemos registrado las señales neurales en áreas del cerebro que están asociadas con la intención de realizar un movimiento, y no solamente de producirlo. Como se ilustra en la figura 4, la información visual llega a la corteza y luego pasa por una serie de estaciones de procesamiento. Una se conoce como corteza parietal posterior (véase la figura 5), que es importante para procesar las primeras intenciones de realizar un movimiento (Andersen, *et al.* 2004; Gnadt & Andersen, 1998; Snyder *et al.* 1997) y la atención (Colby & Goldberg, 1999). Otra área se conoce como la corteza premotora dorsal (figura 5), que se encuentra más cerca de la señal de la acción motora, pero aún es una región cognitiva de alto nivel (Pesaran, *et al.* 2006). Nos hemos concentrado en estas áreas para el desarrollo de prótesis neurales.

CALTECH

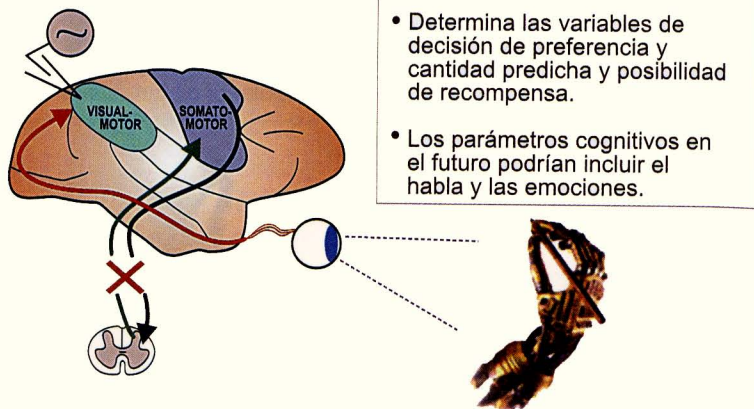


Figura 4

Empleamos registros de estas áreas para decodificar la intención del sujeto de alcanzar un objeto por medio del movimiento de brazo. Los doctores Sam Musallam, Brian Corneil, Bradley Greger y Hans Scherberger llevaron a cabo estos experimentos en mi laboratorio (Musallam *et al.* 2004). La decodificación de los objetivos de alcance puede hacerse muy rápido, en alrededor de 50 milisegundos. Una decodificación de esa velocidad podría emplearse para la comunicación en la que los pacientes operan un teclado utilizando sus señales decodificadas.

También descubrimos que podíamos decodificar la recompensa que un mono esperaba recibir por ejecutar un movimiento esperado. Al principio esto nos sorprendió un poco. Sin embargo, en retrospectiva, no debía haber sido una sorpresa, ya que varios estudios han mostrado que partes de la corteza parietal están involucradas en la toma de decisiones (Platt & Glimcher, 1999; Sugrue *et al.* 2004; Scherberger & Andersen, 2007; Romo & Salinas, 2003;

LAS PRÓTESIS NEURALES PARA PACIENTES CON PARÁLISIS UTILIZAN LAS VÍAS DE ACCIÓN

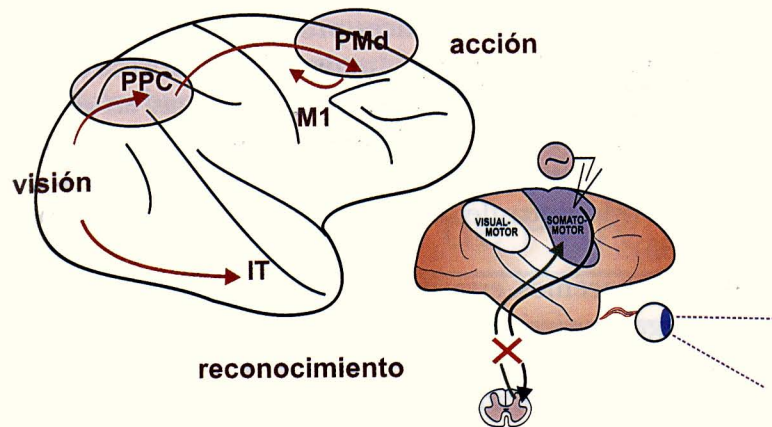


Figura 5

Áreas corticales en las que se realizan registros para el desarrollo de prótesis cognitivas.

Shadlen & Newsome, 1996). Descubrimos que de hecho se pueden registrar ambos planes de movimiento y predecir lo que el mono “piensa” que recibirá si completa la tarea con éxito. Así que hemos descubierto que efectivamente podemos decodificar variables de decisión como la preferencia, y predecir la cantidad de recompensa y también la probabilidad de que haya una recompensa (Musallam *et al.* 2004). Este caso ofrece una herramienta útil no trivial para los médicos, ya que lo primero que un médico pregunta a un paciente es cómo se siente. La decodificación de preferencias sugiere que los estados de “ánimo” y los “sentimientos” también pueden decodificarse. El descubrimiento de que podemos decodificar una señal cognitiva de tan alto como una recompensa esperada, en esencia abre la posibilidad de decodificar muchas otras funciones cognitivas (Andersen *et al.* 2004). En el futuro, las prótesis podrían emplear-

se en trastornos del habla, por ejemplo, en pacientes mudos, para decodificar sus pensamientos de habla.

Por decodificar quiero decir que registramos la actividad de muchas neuronas y entonces predecimos, a partir de la actividad, lo que el mono esté “pensando”. La forma en que podemos hacer eso es que todas las neuronas en el área parietal y premotora activan preferencialmente cuando la intención de un sujeto es moverse a un lugar y espacio en particular (Mountcastle *et al.* 1975; Georgopoulos, 1991; Wise, 1985).

Cuando hacemos esta decodificación, hacemos que el mono haga movimientos reales y caracterizamos la actividad de las neuronas. Lo que el mono hace en el laboratorio es enfocar su mirada en blanco iluminado en la pantalla de una computadora y si la toca en el lugar correcto, aparece un segundo objetivo; entonces hay un periodo de espera durante el cual el mono memoriza la localización del objetivo y planea un movimiento hacia él. Cuando el mono recibe una señal de “avance” mediante un cambio en la luz que está presionando, dirige el movimiento al lugar del blanco memorizado. Si toca la pantalla en un lugar lo suficientemente cerca del lugar del objetivo memorizado, recibe una gota de jugo.

Durante este experimento, registramos la actividad de las neuronas y guardamos las señales en una base de datos. Posteriormente utilizamos esta información para predecir en un solo intento hacia donde el mono hará el movimiento. Decodificamos su intención de moverse hacia el blanco memorizado. Si esta intención coincide con la predicción a partir de la decodificación, el mono es retroalimentado. Es interesante hacer notar que el mono aprende la tarea con rapidez, por lo general en menos de un día.

Nos pareció interesante determinar el mínimo de neuronas necesarias para lograr una decodificación correcta.

A menudo tenemos más de 40 neuronas registradas a la vez, pero no todas proporcionaban necesariamente información asociada a la tarea. Así que observamos cuál es el mínimo de células bien sintonizadas necesarias para una decodificación correcta. A menudo encontramos que solo 9 o 10 células bien sincronizadas son necesarias para esta tarea (figura 6) (Musallam *et al.* 2004).

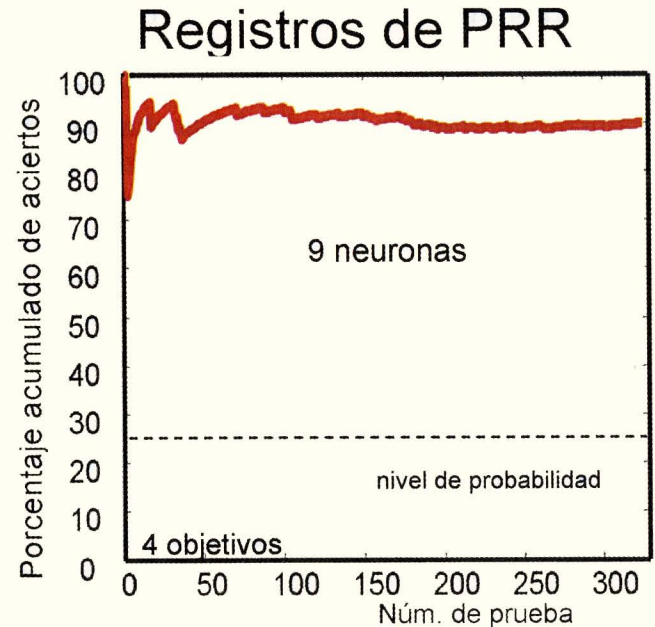


FIGURA 6

Decodificación de cuatro objetivos durante 300 intentos. La tasa promedio de éxitos es de alrededor del 90%. Los registros fueron realizados en el área de alcance de la corteza parietal (PRR).

Mencioné que podemos decodificar variables de decisión. Lo que hacemos en estos experimentos es que el mono comienza como en la tarea de alcance diferido. Sin embargo, al principio del día le mostramos dos imágenes

que son diferentes cada día. Éstas tienen diferentes significados, pero están ligadas a un tipo particular de recompensa o a la probabilidad o cantidad de la recompensa. Por ejemplo, una imagen pequeña puede indicar que el mono recibirá jugo de naranja si la prueba es exitosa, y una imagen grande puede indicarle que la recompensa será agua. Entonces, en cada prueba podemos decodificar hacia dónde planea moverse para alcanzar el objetivo y lo que espera obtener. Descubrimos que la recompensa con mayor preferencia produce mayor actividad y campos receptivos sintonizados con mayor precisión. Como resultado, hemos tenido mucho éxito en la decodificación simultánea de la intención de ejecutar el movimiento para alcanzar y la expectativa de la recompensa (figura 7) (Musallam *et al.* 2004).

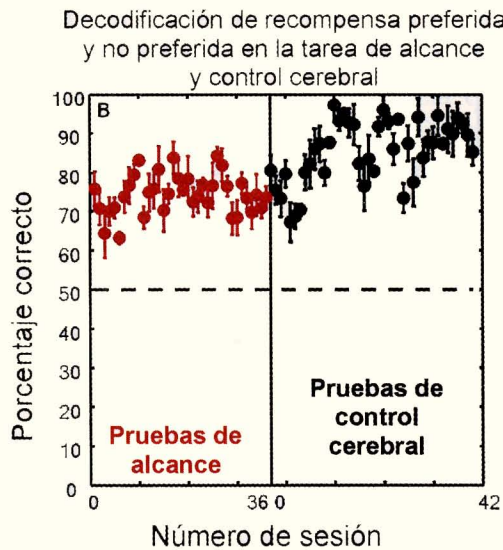


Figura 7
Decodificación de valores esperados para los intentos de alcance y las pruebas de control cerebral. Cada sesión representa los registros de un día. Tomado de Musallam *et al.* 2004.

MOVIMIENTOS DINÁMICOS

También mencioné que podemos decodificar las trayectorias de los movimientos. Esto es particularmente interesante en la corteza parietal, porque existe evidencia a partir de pacientes con lesiones cerebrales de que esta corteza es importante para el control en línea y de la trayectoria de los movimientos (Desmurget *et al.* 1999; Pisella *et al.* 2000).

Los doctores Grant Mulliken y Sam Musallam, de nuestro laboratorio, han llevado a cabo experimentos de decodificación de la trayectoria de los movimientos (Mulliken *et al.* 2006). En las tareas de control cerebral para la trayectoria, primero recabamos información de cuando los monos realizaban movimientos continuos con las manos. El método para generar los movimientos continuos es hacer que el mono mueva el cursor en la pantalla de una computadora con una palanca de mando parecida a la de un juego de computadora. Un objetivo salta a una ubicación en la pantalla y el mono mueve el cursor con la palanca hacia la ubicación del objetivo. Entonces, desactivamos la palanca y usamos la actividad de planeación de movimientos de la región de alcance parietal para controlar la trayectoria del cursor. Los monos pudieron llevar a cabo estas trayectorias de “control cerebral” correctamente, con movimientos muy rápidos del cursor hacia el objetivo.

FUTUROS ESTUDIOS EN PACIENTES

También estamos planeando aplicar esta experiencia en humanos con parálisis. En nuestro caso, para llevar a cabo registros de la corteza parietal y premotora dorsal. La primera fase consistirá en valorar la seguridad y eficacia de registrar señales neurales de la corteza parietal para resta-

blecer las capacidades de comunicación en individuos con parálisis severas.

Estudiaremos una población de pacientes como los que mencioné al principio de mi presentación: pacientes con lesiones de la médula espinal a nivel cervical alto (sobre C4), pacientes con lesiones del tallo cerebral y pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en etapa intermedia. Planeamos hacer que los pacientes aprendan a comunicarse a través de computadoras y también a controlar una extremidad artificial mediante señales neurales originadas en las regiones parietal y promotora.

En estos experimentos utilizaremos resonancia magnética funcional (RMf) para ubicar las zonas donde se implantarán los microelectrodos. Obtendremos imágenes de los cambios en el flujo sanguíneo con una máquina de RMf para averiguar que partes del cerebro se activan cuando un sujeto planea o imagina un movimiento de alcance. En una serie de experimentos en nuestro laboratorio, los doctores Hilary Glidden y Dan Rizzuto pidieron a sujetos sanos que alcanzaran objetivos o imaginaran alcanzarlos. Descubrimos que las corteza parietales y premotora dorsal se activaban tanto cuando el sujeto ejecuta o imaginaba la tarea. Resulta interesante mencionar que la única área que mostró una diferencia sustancial entre las condiciones fue la corteza motora primaria, que tuvo mucha menor actividad durante el acto de imaginar en relación con la ejecución del movimiento de alcance.

Hemos realizado los mismos experimentos de RMf en la Universidad de California en Irvine, en colaboración con el laboratorio del Prof. Steve Cramer. En varios pacientes con lesión de la médula espinal, los doctores Glidden, Yozbatiran, Rizzuto y Cramer encontraron básicamente el mismo patrón de activación que en los pacientes sanos, incluso años después de la lesión en la médula espinal (Glidden *et*

al. 2006). Este resultado indica que podremos utilizar activaciones de RMf como un indicador para ajustar los implantes a sujetos específicos. Estos implantes se dirigirán de manera muy similar a los implantes de estimulación cerebral profunda para trastornos de movimiento. Mediante una técnica de guía estereotáxica del implante, las coordenadas de la sala de operación se alinean con las imágenes de la RMf con ayuda de una videocámara y algunos marcadores funcionales conectados al cráneo del paciente. Una ventaja de este tipo de cirugía es que sólo se necesita hacer un orificio de trépano relativamente pequeño en el cráneo para hacer el implante.

CONCLUSIONES

Las prótesis neurales cognitivas pueden emplearse para decodificar *objetivos* así como *trayectorias del movimiento* y emplearse como una señal de control para las interfaces cerebro-computadora.

Las variables neurales de decisión de un valor esperado, incluso la preferencia, la magnitud y la probabilidad de una recompensa, pueden decodificarse.

Las señales de objetivo y trayectoria pueden utilizarse para el control de computadoras, robots y vehículos.

Las señales de valor esperado pueden utilizarse para comunicar las preferencias y motivaciones de los pacientes.

Actualmente estamos desarrollando prótesis neurales cognitivas para asistir a los pacientes con parálisis.

REFERENCIAS

- ANDERSEN RA, BUDRICK JW, MUSALLAM S, PESARAN B & CHAM JG (2004). Cognitive neural prosthetics. *Trends in Cognitive Sciences* 8, 486.
- CARMENA JM, LEBEDEV MA, CRIST RE, O'DOHERTY JE, SANTUCCI DM, DIMITROV DF, PATIL PG, HENRIQUEZ CS & NICOLELIS MAL (2003). Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol.* 1.
- COLBY CL & GOLDBERG ME (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22, 319.
- DESMURGET M, EPSTEIN CM, TURNER RS, PRABLANC C, ALEXANDER GE & GRAFTON ST (1999). Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat Neurosci* 2, 563.
- GEORGOPOULOS AP (1991). Higher order motor control. *Annu Rev Neurosci* 14, 361.
- GLIDDEN HK, YOZBATIRAN N, RIZZUTO DS, CRAMER SC & ANDERSEN RA, (2006). fMRI during goal-directed movement planning in normal and spinal cord-injured subjects. *Soc. Neurosci. Abst.* 13.3
- GNADT JW & ANDERSEN RA (1988). Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental Brain Research* 70, 216.
- MOUNTCASTLE VB, LYNCH JC, GEORGOPOULOS A, SAKATA H & ACUNA C (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38, 871.
- MUSALLAM S, BAK MJ, TROYK PR & ANDERSEN RA (2007). A floating metal microelectrode array for chronic implantation. *J. Neuro. Methods* 160, 122.
- MUSALLAM S, CORNEIL BD, GREGER B, SCHERBERGER H & ANDERSEN RA (2004). Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science* 305, 258.
- MULLIKEN GH, MUSALLAM S & ANDERSEN RA (2006). Online directional control signals in posterior parietal cortex. *Soc. Neurosci. Abst.* 242.21
- PESARAN B, NELSON MJ & ANDERSEN RA (2006). Dorsal premotor neurons encode the relative position of the hand, eye, and goal during reach planning. *Neuron* 51, 125.
- PISELLA L, GRÉA H, TILIKETE C, VIGHETTO A, DESMURGET M, RODE G, BOISSON D & ROSSETTI Y (2000). An 'automatic pilot' for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat Neurosci* 3, 729.
- PLATT ML & GLIMCHER PW (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400, 233.
- ROMO R & SALINAS E (2003). Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 203 .
- SERRUYA MD, HATSOPOULOS NG, PANINSKI L, FELLOWS MR & DONOGHUE JP (2002). Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416, 141.
- SCHERBERGER H & ANDERSEN RA (2007). Target selection signals for arm reaching in the posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 27, 2001.
- SHADLEN MN & NEWSOME WT (1996). Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 628 .
- SNYDER LH, BATISTA AP & ANDERSEN RA (1997). Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386, 167 .
- SUGRUE LP, CORRADO GS & NEWSOME WT (2004). Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex. *Science* 304, 1782.
- TAYLOR DM, TILLERY SI & SCHWARTZ AB (2002). Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296, 1829.
- TAYLOR DM, TILLERY SI & SCHWARTZ AB (2003). Information conveyed through brain-control: cursor versus robot. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 11, 195 .
- WISE SP (1985). The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu Rev Neurosci* 8, 1 .