

ブレイン・マシン・インターフェースとリハビリテーション

牛場 潤一

要約 ブレイン・マシン・インターフェース (Brain-Machine Interface, BMI) は、中枢神経系に機械を介在させて、神経系固有の機能の一部を機械に代行させる技術の総称である。元々は、一次運動野の仕組みを神経科学的に明らかにするための理論検証の手段として、上肢運動をロボットアームに代行させる運動出力型 BMI が構築されたが、臨床的視点からは、これを応用した医療福祉機器の開発が期待されている。電極を脳内あるいは脳表に留置する、侵襲性のある神経活動記録法を用いれば、脳活動から正確な上肢運動軌道をリアルタイム推定することが可能であり、頸随損傷やロックトイン症候群に対するロボットアーム制御や家電制御などの実証実験がおこなわれている。頭皮に皿電極を貼付して非侵襲的に脳活動を記録する頭皮脳波を用いた BMI は、高精度な脳活動状態の推定には不向きであるものの、簡便に利用可能なことから、主に神経リハビリテーションへの応用が検討されている。これまでに、脳卒中片麻痺の運動器リハビリテーションに有効であることが症例シリーズ研究から明らかになっている。今後は、機能回復に至る機序の解明と、その知見に基づいた更なる手法改良が期待される。

Key words : BMI, サイborg, ロボット, 脳卒中, 神経可塑性, 運動学習

(日老医誌 2012; 49:140-146)

ブレイン・マシン・インターフェースとは？

ヒトは通常、種々の感覚器を介して外部環境や身体に関する情報を取得し、脳内で適切な処理をおこなってこれらの状態を知覚するとともに、知覚された情報や自らの意図に基づいて筋へ適切な運動指令を送出することで、四肢体幹の運動を制御する。このような神経機構の一部に機械を介在させ、情報処理の一部を代行させようという発想が Brain-Machine Interface (BMI) である。BMI 技術が実現すれば、現在の医療では治療が困難な種々の神経筋疾患に対して、工学的な対処法を提供することができるかと期待されている。

BMI は語意として、脳とメカトロニクスが直接連動するシステム全般を包括的に指しているため、神経系に対するメカトロニクスの関与のしかたによって、いくつかの種類に分けることができる。感覚機能を補綴するための「感覚入力型 BMI」としては、蝸牛内部にある有毛細胞の損傷によって生じる聴覚障害に対して、マイクロフォンでの集音結果に応じた電気刺激を聴神経に与える人工内耳システムが臨床応用されている¹⁾。また、脳内の情報処理過程を調節するための「介在型 BMI」と

しては、大脳基底核の障害やこれを修飾するドーパミン作動系の異常によって生じるパーキンソン病やジストニアに対して、淡蒼球内節や視床下核の神経活動を電気刺激で調節する脳深部刺激療法が臨床応用されている²⁾。

これに対して、麻痺肢の運動を機械によって代行する「運動出力型 BMI」は、近年になって臨床研究の端緒を開いた技術が登場し、急速にその研究規模を拡大させている。本稿ではこのタイプの BMI について、基礎神経科学と臨床医学の両面から、その意義と方向性を論じる。運動出力型 BMI に関するほかの解説としては、技術動向を中心とまとめたもの³⁾、BMI の臨床応用が検討されている疾患別に研究動向をまとめたもの⁴⁾、脳卒中片麻痺に対する神経リハビリテーション効果について検討を加えたもの^{5)~7)}などがあるので、あわせて参照されたい。

麻痺肢の機能を代行する運動出力型 BMI

運動出力型 BMI の研究が進展した背景には、運動制御に関する大脳生理学的研究が大きく貢献している。Georgopoulos らは、サルの上肢運動中に一次運動野の神経活動を記録し、神経細胞が集団として特定の動作パターンを符号化していることを明らかにした⁸⁾。つまり、ひとつひとつの神経細胞の発火頻度は、上肢の運動方向に対して指向性を持っており、それらの発火頻度の総和によって運動が規定される、というポピュレーション・

コーディング仮説である。その後、一次運動野内の細胞集団による運動情報の符号化問題について、Schwartz⁹⁾、Andersen¹⁰⁾、Nicoletis¹¹⁾、Donoghue¹²⁾を中心とした研究グループが、詳細な検討を積み上げていくことになる。そして、一連の研究過程において提案された、種々の情報符号化理論を検証する手段として、一次運動野の神経細胞発火列からリアルタイム推定された上肢運動軌道をロボットに代行させる方法が採用され、これにより運動出力型 BMI が具現化されるに至った¹³⁾¹⁴⁾。サルが自分の脳活動を変化させることでロボットハンドを操作して、三次元空間上の任意の位置に提示された餌を取り、口に運んで食事をしている実験映像から、上肢の運動機能として遜色無い程度に、一次運動野内における情報表現方式を理解することができたという、神経科学上の知見がつまびらかにされたのである¹⁵⁾¹⁶⁾。このことに加え、運動出力型 BMI は医療福祉技術としても具体的に検討できる段階に入った、という医学研究上の方向性が示されたことになり、当該分野に対するさまざまな研究者の耳目を集めることとなった。

Donoghue らのグループは、一連の基礎研究成果を応用して、BMI による家電制御装置や上肢代行装置の臨床応用を目指している。彼らは、ユタ電極と呼ばれる剣山状の多極電極を頸随損傷患者の一次運動野に刺入して神経発火を記録し、被験者の運動企図を推定した事例を報告している¹⁷⁾。これまでに、一次運動野の神経活動に応じたロボットアームやマウスカーソルのリアルタイム制御に成功している。ユタ電極から記録した神経活動電位および局所電場電位は、取得できる情報量が極めて高く、たとえば肘関節の屈曲/伸展、前腕の回内/回外、手関節の屈曲/伸展などが識別可能である。これらの技術は現在、BrainGate2 Neural Interface System として米国での臨床試験がおこなわれ、安全性評価を中心とした検討が重ねられている。

一方で、低侵襲でありながら多自由度な制御がおこなえる運動出力型 BMI として、硬膜下電極を用いた方式のものが注目されつつある¹⁸⁾。硬膜下電極はシート状になっており、それを脳表に留置するため、脳組織そのものを傷つけないうえ、脳神経外科領域において難治性疼痛やてんかんに対する治療と診断のために臨床的に用いられており、電極技術がすでに成熟していることが利点として挙げられる。電極は脳表に接触しているため、取得できる神経活動情報が豊富で、体動ノイズなどの影響を受けにくい。硬膜下電極は中心前回だけでなく、中心溝前壁にも電極を挿入することができるので¹⁹⁾、一次運動野の活動を網羅的に取得することが可能である。した

がって、複雑な上肢運動を高精度に推定する必要がある BMI の開発に向いている。具体的には、ロックトイン症候群に対するロボットアーム制御やカーソル制御が主に検討されている。最近では、電極密度を高めて、神経活動記録の空間分解能を更に向上させるための技術開発がおこなわれている²⁰⁾。

運動出力型 BMI に関する臨床研究のうち、もっとも安価に脳活動計測装置が入手でき、侵襲性なく簡便に測定できるものに頭皮脳波がある。頭皮脳波は、基底核、視床、大脳皮質の神経活動連関によって頭皮上に形成される電位を計測するものであり、古くから BMI 応用が検討されてきた技術である。これまでに、頸随損傷患者や筋ジストロフィ患者の運動企図に応じて変化する頭皮脳波をモニタリングして、その状態に応じて電動装具を開閉させるシステム²¹⁾や、パーソナルコンピュータ上に構築された仮想空間のキャラクタを操作するシステム²²⁾²³⁾などが提案されている。しかしながら、頭皮脳波は電気伝導率の低い骨を介して、神経細胞のはるか遠方から電位計測をおこなうので、信号強度は硬膜下電極によって記録される皮質脳波の約 1/10 (皮質脳波：数百 μV 、頭皮脳波：数十 μV)、空間分解能としても約 1/6 程度 (皮質脳波：5 mm、頭皮脳波：30 mm) に留まる¹⁸⁾。一次運動野内の体制局在は、手指、腕、肩が数 mm のオーダーで配置されていることから²⁴⁾、これらの運動を脳波だけから別個に推定することは極めて困難である。したがって、頭皮脳波を用いた運動出力型 BMI では、左上肢、右上肢、両下肢の運動を弁別することに留まっており、たとえば一側上肢の手指、肘、肩の運動を別個に推定し分けることには成功していない。

ただし、頭皮脳波の計測には外科的手術を必要とせず、電極の装脱着が極めて容易であるため、応用可能範囲を広く考えることが可能である。頭皮脳波を用いた運動出力型 BMI は、上述のような家電制御装置や上肢代行装置に加えて、エンタテインメント分野への応用が検討されている。頭皮脳波を用いた BMI は正常動作率が 70% 程度とそれほど高くないが、毎日利用し続けることで学習効果が起き、タスクに応じた脳波変化が生じやすくなって、BMI の動作が改善する。頭皮脳波を用いた BMI の操作には訓練を要する、という点が逆に娯楽要素となり、非医療分野への応用可能性を生み出している側面がある。

以上のように、運動出力型 BMI は、一次運動野における情報表現の理解とその検証手段として発展してきた側面があり、その技術を運動障害者に対する麻痺肢の代行装置として臨床応用する方向と、健常人に対するエン

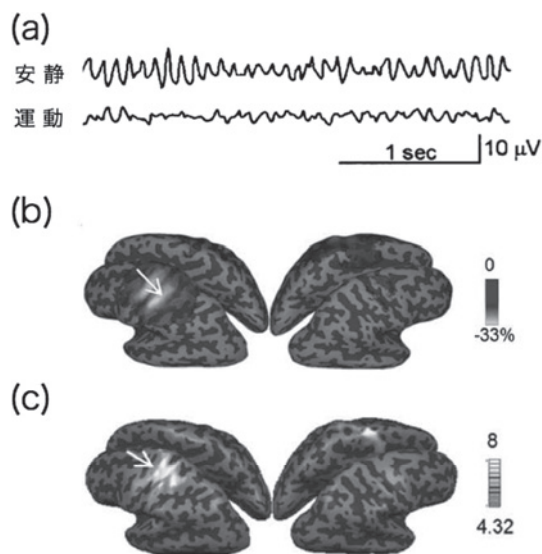


図1 頭皮脳波を用いた運動出力型BMIでよく用いられるSMR

(a) 体性感覚運動野近傍から計測された頭皮脳波は、安静時に著明なSMRを呈し、運動イメージあるいは運動遂行によってその振幅は減少する。

(b) 運動イメージや運動遂行によってSMRの振幅が低下する部位をトポグラフィ表示した結果。カラーバーは振幅低下率を表している。右上肢の運動時には、左半球の体性感覚運動野近傍で著明な振幅低下が認められる。

(c) 同じタスクを実行中に生じた脳血流変化を機能的磁気共鳴画像法によって可視化した結果。カラーバーは脳血流量変化をt統計量で表している。SMRの場合と同じく、左半球の体性感覚運動野近傍で著明な信号低下が認められる。

(a) は <http://www.bci2000.org/>より引用、一部改変。

(b), (c) は文献34より引用、一部改変。

タテインメント機器として産業応用する方向の両面が検討されている。

麻痺肢の機能回復を誘導する運動出力型BMI

運動出力型BMIの研究に関して欠かせないもうひとつの潮流に、オペラント学習に関する神経科学研究がある。Fetzらは、サル的一次運動野から神経発火を計測し、その発火頻度が高まったときだけ給餌器が動作するシステムを設置すると、サルが自発的に発火頻度を高めてエサをとるようになることを発見した²⁵⁾。その後の研究では、上肢動作をコードしていた神経細胞が、給餌器を操作するためだけに発火頻度を高めるようになり、その際に上肢動作が生じなくなることも示された^{26)~28)}。また、同様の技術を用いることで、一次運動野の神経細胞と骨格筋の投射関係を、人為的に変更させることが可能

であることも示された²⁹⁾。以上の研究から、BMIによって人工的に神経接続を作り、神経系全体をその環境に対して適応させることで、「神経活動」と「その結果として導かれる機能」の対応関係を“dissociation”させたり、“association”させたりすることができることが明らかになった³⁰⁾。

このようなBMIのアプローチを臨床応用する試みとしては、頭皮脳波によるBMIを用いた脳卒中片麻痺上肢の運動器リハビリテーションがある。頭皮脳波を用いたBMIは前述のように、弁別できる運動パターンに制限があることや、そのパターンの識別率が70%程度と低いという限界があるものの、装着が容易であることや、継続利用によって脳波活動パターンに学習効果が現れること等の利点があり、神経系機能の再構築を目指したBMI研究がおこないやすい。いまままでに報告されている研究のほとんどが、体性感覚運動野近傍の頭皮上から計測される頭皮脳波に含まれるSensorimotor rhythm (SMR)を用いている。SMRは、8~12 Hz帯に主たる周波数成分をもったアーチ型の脳波のことであり、安静時に著明であることから、体性感覚運動野のアイドリング状態を示しているとされる³¹⁾。また、SMRの振幅は、運動イメージあるいは運動遂行にともなって減少することが知られており³²⁾、これは視床一大脳皮質連関の活動上昇と、それともなう神経細胞群の膜電位の脱同期的な変動が影響していると言われている³³⁾。SMRの振幅減少が認められる部位は、機能的磁気共鳴画像において脳血流変化が認められる部位とよく一致する上、両者の信号強度にも相関が認められることから、SMRの振幅減少が体性感覚運動野の興奮性を反映していると考えられる³⁴⁾(図1)。2008年には、Buchらが脳磁計を使ってSMRの測定を行い、麻痺手の把握運動企図に応じたSMRの振幅減少が認められた際に空圧式の手指伸展装置を駆動する系を確立して、脳卒中患者の長期的なBMIの使用が脳活動パターンの変化を誘導しうることを示した³⁵⁾。またそれ以後も、BMIによってトリガされる筋電気刺激が上肢機能の改善に有効だったとする症例報告や³⁶⁾、SMRの振幅を視覚的にフィードバックさせるBMIに従来の理学療法を組み合わせることで上肢機能の改善が誘導できたとする症例報告³⁷⁾が相次いでいる。またAngら(2010)はBMIとロボットリハビリテーションを組み合わせたシステムを構築し、脳卒中片麻痺患者11例での施行結果を国際会議で報告しており³⁸⁾、BMIリハビリテーションの試みは年々勢いを増している。我々のグループも慢性期脳卒中片麻痺患者に対し、運動企図にともなうSMRの振幅減少を視覚フィードバックし、電

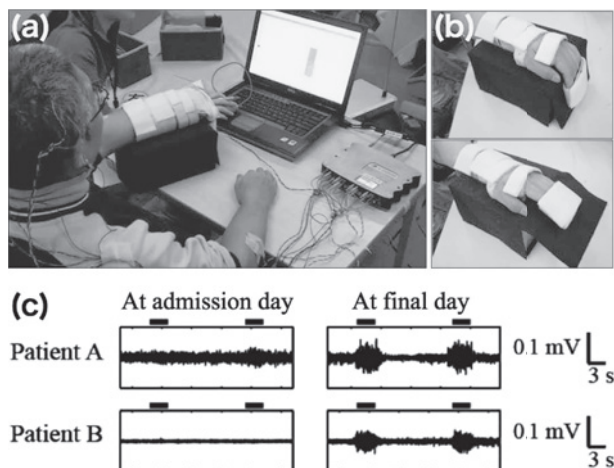


図2 筆者らが開発しているBMIリハビリテーションシステム

(a) 被験者は座位にて訓練をおこなう。体性感覚運動野近傍の頭皮には直径10mmの銀塩化銀電極を貼付して、頭皮脳波からSMRの信号強度を算出する。被験者はSMRの信号強度に応じて座標が変化する視覚指標が提示されたコンピュータスクリーンを見るか、麻痺手の様子を見ながら、コンピュータの指示に応じて安静と運動イメージ（あるいは運動企図）の両方を繰り返しおこなう。

(b) 麻痺手に取り付けた電装装置は、安静時に手指を屈曲位に保つが、運動企図にともなってSMRの振幅が低下した際には手指を他動伸展させる。

(c) BMIリハビリテーションが著効だった二名における、総指伸筋の表面筋電図を示す（上段が被験者A、下段が被験者B）。いずれも、枠外に横線がひかれている時間帯において、手指伸展を企図している。BMIによる訓練の初日（左パネル）には随意性が認められなかったが、訓練最終日（右パネル）においては運動企図に応じて筋電量の増加が観察されるようになった。

動装置による手指伸展動作の介助をおこなうBMIシステムを構築し、SMRの振幅減少が著明になること、経頭蓋磁気刺激の安静時運動閾値が低下すること、麻痺側総指伸筋における随意筋電図上の所見が改善する場合があること、麻痺手指の運動機能が改善する場合があること、障害側一次運動野の安静時興奮閾値が下がることを総合的に示し、運動出力型BMIによって機能回復がもたらされることを明らかにした³⁹⁾(図2)。

これまでのリハビリテーション医療では、患側の運動感覚機能が一定以上残存している場合にしか、機能回復を期待した治療的介入をおこなうことができなかった。これに対して運動出力型BMIは、重度な片麻痺に対して治療的介入がおこなえる点に意義がある。BMIを用いた訓練によって表面筋電図上の随意性が改善すれば、既に医療機器として実用化している筋電制御型筋電気刺

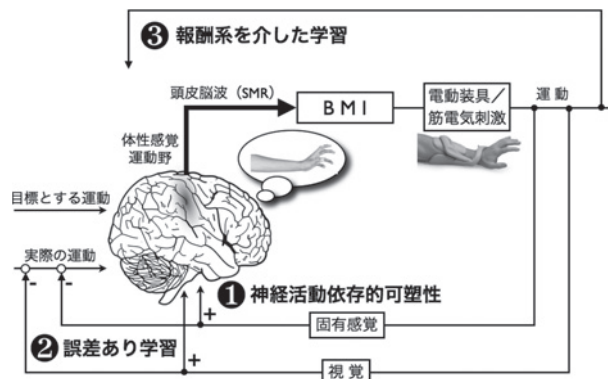


図3 BMIリハビリテーションの作用機序（仮説）

BMIを用いた上肢運動訓練では、運動出力とそれにともなう体性感覚フィードバックにより、神経活動依存的可塑性を誘導し、運動出力の最終段階である一次運動野の出力特性を改善する可能性がある(①)。そのほか、体性感覚情報や視覚情報が誤差あり学習(②)や報酬系を介した学習(③)をうながす可能性がある。

激装置(IVES)を用いたリハビリテーション訓練に移行することができる⁴⁰⁾⁴¹⁾。IVESは表面筋電量に応じて筋電気刺激を与える、一種のパワーアシスト装置で、大きな電極パッドを腕に貼り付けて使用するため、標的筋を選択しやすい利点がある。BMIからIVESへ移行するプロトコルを確立することは、BMIの臨床的な必要性和使用範囲を定義し、既存技術との使い分けを明確にする上で重要であり、BMIを新奇な研究として留まらせることなく、臨床現場に組み込んでいくために必要な考え方だと思われる。

考えられる作用機序

前項で述べたBMIリハビリテーションは、その臨床的有効性が症例シリーズ研究で示された段階であり、その作用機序については更なる研究が必要である。以下には、その足がかりとなる考え方を示しておくことにする。

BMIリハビリテーションは、体性感覚運動野の活動依存的な頭皮脳波であるSMRを用いて、安静状態と運動企図状態を随意的に変調させる訓練がおこなわれていると見なせる。このとき、筋への電気刺激や電動装置による他動的な関節運動によって体性感覚情報が生じたり、視覚フィードバックや装置動作によって視覚情報が生じたりすることで、被験者は体性感覚運動野の活動レベルを間接的に認識していると考えられる。このとき、体性感覚運動野の上流にあたる運動前野や大脳基底核において、「どのようなシグナルを生成すれば、体性感覚運動野の活動量を変調できるか」という問題について学習

が進み、運動関連脳領域の随意的な活動切替がおこなえるようになると予想される。このとき、体性感覚情報や視覚情報は、一種の報酬、あるいは、企図した運動出力に対して実際におこなわれた出力量として利用されている可能性があり、報酬系学習や誤差あり学習といった、運動学習理論の枠組みでBMIの作用機序を考えることができるかもしれない⁴²⁾(図3)。

また、体性感覚運動野の活動依存的に主動筋からの体性感覚がフィードバックされることで、強い直接投射構造を有する一次体性感覚野と一次運動野の間に神経活動依存的可塑性 (activity-dependent plasticity) が生じている可能性がある⁴³⁾。特に脳卒中慢性期の場合は、一次運動野に対する抑制性神経投射が過度に作用していることが知られており⁴⁴⁾、筋収縮を誘導するために十分な出力がおこなえない状態にあると考えられているが⁴⁵⁾、神経活動依存的可塑性の効果によって体性感覚運動野のベースラインとしての興奮性が高まれば、随意運動の企図にとまらぬ一次運動野の興奮性変化が、筋収縮を誘導できる程度にまで上がりやすくなると期待できる。

これまでのリハビリテーション医学研究でも、運動指令の生成に関して学習効果を期待した運動イメージ訓練⁴⁶⁾、麻痺手からの感覚入力を与えて運動イメージの生成をおこないやすくなることを期待した手法⁴⁷⁾、感覚野の刺激と運動野のペア刺激によって皮質可塑性をうながす手法⁴⁸⁾、随意的な運動を反復させることで運動再学習をうながすCI療法⁴⁹⁾やHANDS療法⁵⁰⁾などが提唱されている。BMIによるリハビリテーションは、これらを包括的に取り込んだコンセプトとみなすことができるため、今後の理論構築に際しては、先行的に明らかにされてきた一連の作用機序を踏まえながら進展していくものと思われる。

今後の課題

一次運動野から下行する皮質脊髄路が脳卒中によって障害された場合、障害側の皮質脊髄路を再び訓練し、その機能性を最大限まで高めることは、ファーストラインの介入として最も合理的であろう^{49)~51)}。BMIリハビリテーションは、この点において重度運動麻痺に有効であったといえる。今後はこのことに加えて、並列に存在する複数の下行路をいかに機能的に再教育し、麻痺筋を代償的にドライブするかという点について検討をおこない、セカンドラインの介入手法を確立することが課題になるだろう。

たとえば、麻痺側の運動生成には非障害側一次運動野の興奮性が代償的に貢献している場合がある一方で⁵²⁾、

非障害側一次運動野の過度な興奮が障害側ホモログを過剰に抑制し、随意運動を阻害している場合もあり⁴⁵⁾、非障害側一次運動野の活動を高めるべきか、抑えるべきか、一概に決めることができない。また、麻痺手を支配する皮質脊髄経路は一次運動野だけでなく、運動前野、補足運動野、一次体性感覚野にもあることが解剖学的に知られており、これらの代償的活動を引き出すことで、機能回復につながる可能性もある。無論、皮質脊髄路以外の下行路がより機能的に使われるようになることで、機能回復がもたらされる可能性もある。いずれにせよ、どの経路を促通 (あるいは抑制) することが運動機能の回復に貢献するのか、という「機能回復に必要なレシピ」を明らかにすることと、そのことを実践するために、経路選択的に神経活動量をリアルタイム計測する技術と、人為的に促通 (あるいは抑制) する手法を確立することが必要になる。

別の観点からBMIの課題を考えると、「運動しようとしても、実際には筋収縮が生じない」という問題を扱うだけではなく、「脱力したいと思っても、筋緊張が低下しない」という、不随意筋緊張に関する議論が必要であると思われる。すなわち、安静時にも関わらず主動筋が安静時に不随意筋緊張を呈したり、心理的あるいは反射的な要因によって、運動実行中に主動筋と協働筋以外の筋に筋緊張が発生し、共同運動や連合反応が生じたりすると、目的とする動作が著しく妨げられる。いわゆる、“selective facilitation & surround inhibition”を適切に構成できない状態が、随意運動を阻害する。したがって、随意的に筋安静を保つためのBMI訓練方法を、今後はより積極的に考案していく必要がある。安静状態と随意運動状態の双方向を訓練するBMI³⁹⁾では、安静時における筋緊張が低下した脳卒中片麻痺症例を認めており、こういったアプローチは一定の効果が期待できると思われる。中枢神経系の興奮性調節障害と考えられるジストニアに対しても、同じように安静状態と随意運動状態の双方向を訓練するBMIによって、上肢運動機能の随意性が改善した症例が報告されており⁵³⁾、治療的BMIの適応範囲は脳卒中片麻痺上肢以外にも拡大する可能性がある。

神経系の機能再構築効果を期待したBMIは、今後も脳卒中片麻痺症例やジストニア症例を中心に検討が進んでいくと思われるが、現在の医療では神経筋機能の回復が困難とされている脊髄損傷や神経筋難病に関しても、再生医学が発展し、軸索の発芽や神経成長を入為的に制御できるようになった場合には、BMIを併用することによって効果的な分化、成長を誘導できるものと予想さ

れ, BMI 神経リハビリテーションの適用範囲は拡大する可能性がある。たとえば, 脊髄損傷ラットモデルを用いた研究では, 軸索成長を促進する生物学的なアプローチにリハビリテーショントレーニングを組み合わせることで, 効果的な機能回復が促進されることがわかっている⁵³⁾⁵⁴⁾。したがって神経系の形態的再生手法と, BMI をはじめとした機能再構築手法の併用は, 将来的に期待できるトピックだと思われる。

以上のように BMI は, 工学技術, 神経科学, 再生医学, 臨床医療を相互に結びつける, 分野融合的な研究領域である。神経科学の深化と臨床への応用。この両面を持ち合わせた BMI リハビリテーションは, 今後の展開を大いに期待させる魅力的な研究トピックである。

文 献

- Wilson BS, Dorman MF: Cochlear implants: Current designs and future possibilities. *J Rehabil Res Dev* 2008; 45 (5): 695-730.
- 横地房子: パーキンソン病とジストニアに対する脳深部刺激療法. *Brain Nerve* 2009; 61 (4): 473-483.
- 牛場潤一: Brain-machine interface の現在, 未来 (特集 ニューロリハビリテーションの最前線). *Brain Nerve* 2010; 62 (2): 101-111.
- 牛場潤一: brain-machine interface (BMI) の最前線 (特集 臨床神経生理学のリハビリテーションへの応用). *総合リハ* 2009; 37 (8): 719-724.
- 牛場潤一: ブレイン・マシン・インターフェースによる神経リハビリテーション (ブレイン・マシン・インターフェース特集). *ヒューマンインタフェース学会誌* 2011; 13 (3): 125-130.
- 牛場潤一: BMI による神経リハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 2011; 29 (4): 388-393.
- 武見充晃: ブレイン・マシン・インターフェースによる脳の可塑的変化のメカニズム. *バイオメカニクス研究* 印刷中.
- Georgopoulos AP, Stefanis CN: Local shaping of function in the motor cortex: motor contrast, directional tuning. *Brain Res Rev* 2007; 55 (2): 383-389.
- Schwartz AB: Useful signals from motor cortex. *J Physiol* 2007; 579 (3): 581-601.
- Andersen RA: Encoding of intertnion and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 1995; 5 (5): 457-469.
- Santucci DM, Kralik JD, Lebedev MA, Nicolelis MA: Frontal and parietal cortical ensembles predict single-trial activity during reaching movements in primates. *Eur J Neurosci* 2005; 22 (6): 1529-1540.
- Sanes JN, Donoghue JP: Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 393-415.
- Nicolelis MA: Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4 (4): 417-422.
- Hatsopoulos NG, Donoghue JP: The science of neural interface systems. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 249-266.
- Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, et al: Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000; 408 (6810): 361-365.
- Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB: Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008; 453 (7198): 1098-1101.
- 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: 164-171.
- Leuthardt EC, Schalk G, Moran D, Ojemann JG: The emerging world of motor neuroprosthetics: a neurosurgical perspective. *Neurosurg* 2006; 59: 1-14.
- Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, et al: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *NeuroImage* 2009; 45: 1099-1106.
- Henle C, Raab M, Cordeiro JG, Dooskam S, Schulze-Bonhage A, Stieglitz T, et al: First long term in vivo study on subdurally implanted micro-ECoG electrodes, manufactured with a novel laser technology. *Bio-med Microdevices* 2011; 13 (1): 59-68.
- Pfurtscheller G, Guger C, Muller G, Krausz G, Neuper C: Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic. *Neurosci Lett* 2000; 292 (3): 211-214.
- Pfurtscheller G, Leeb R, Keirath C, Friedman D, Neuper C, Guger C, et al: Walking from thought. *Brain Res* 2006; 1071 (1): 145-152.
- Hashimoto Y, Ushiba J, Kimura A, Liu M, Tomita Y: Change in brain activity through virtual reality-based brain-machine communication in a chronic tetraplegic subject with muscular dystrophy. *BMC Neurosci* 2010; 11: 117.
- Plow EB, Arora P, Pline MA, Binstock MT, Carey JR: Within-limb somatotopy in primary motor cortex revealed using fMRI. *Cortex* 2010; 46 (3): 310-321.
- Fetz EE: Operant conditioning of cortical unit activity. *Science* 1969; 163 (3870): 955-958.
- 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 (7): 664-670.
- Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB: Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296 (5574): 1829-1832.
- Carmena JM, Levedev 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 (2): E42.
- Jackson A, Mavoorti J, Fetz EE: Long-term motor cortex plasticity induced by an electronic neural implant. *Nature* 2006; 444 (7115): 56-60.
- Fetz EE: Volitional control of neural activity: implications for brain computer interfaces. *J Physiol* 2007; 579 (3): 571-579.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Neuper C: Event-related synchronization (ERS) in the alpha band -an electrophysi-

- ological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 1996; 24 (1-2): 39-46.
- 32) Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH: Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999; 110 (11): 1842-1857.
- 33) Steriade M, Llinas RR: The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* 1988; 68 (3): 649-742.
- 34) Yuan H, Liu T, Szarkowski R, Rios C, Ashe J, He B: Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements. *NeuroImage* 2010; 49 (3): 2596-2606.
- 35) Buch E, Weber C, Cohen LG, Braun C, Dimyan MA, Ard T, et al: Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke* 2008; 39 (3): 910-917.
- 36) Daly JJ, Cheng R, Rogers J, Litinas K, Hrovat K, Dohring M: Feasibility of a new application of noninvasive Brain Computer Interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke. *J Neurol Phys Ther* 2009; 33 (4): 203-211.
- 37) Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J: 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 (1): 60.
- 38) Ang KK, Guan C, Chua KSG, Ang BT, Kuah C, Wang C, et al: Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 1: 5549-5552.
- 39) Shindo K, Kawashima K, Ushiba J, Ota N, Ito M, Ota T, et al: Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based Brain-Computer Interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: A preliminary case series study. *J Rehabil Med* 2011; 43 (10): 951-957.
- 40) Fujiwara T, Kasashima Y, Honaga K, Muraoka Y, Tsuji T, Osu R, et al: Motor improvement and corticospinal modulation induced by hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23 (2): 125-132.
- 41) Hara Y, Ogawa S, Tsujiuchi K, Muraoka Y: A home-based rehabilitation program for the hemiplegic upper extremity by power-assisted functional electrical stimulation. *Disabil Rehabil* 2008; 30 (4): 296-304.
- 42) Green AM, Kalaska JF: Learning to move machines with the mind. *Trends Neurosci* 2011; 34 (2): 61-75.
- 43) Classen J, Wolters A, Stefan K, Wycislo M, Sandbrink F, Schmidt A, et al: Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57: 563-569.
- 44) Liepert J, Hamzei F, Weiller C: Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; 23 (11): 1761-1763.
- 45) Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG: Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 400-409.
- 46) Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC: Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* 2006; 37 (7): 1941-1952.
- 47) Kaelin-Lang A: Enhancing rehabilitation of motor deficits with peripheral nerve stimulation. *NeuroRehabilitation* 2008; 23 (1): 89-93.
- 48) Wittenberg GF, Schaechter JD: The neural basis of constraint-induced movement therapy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22 (6): 582-588.
- 49) Stagg CJ, Bachtiar V, O'shea J, Allman C, Bosnell RA, Kischka U, et al: Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain* 2011; in press.
- 50) Cirstea CM, Brooks WM, Craciunas SC, popescu EA, Choi IY, Lee P, et al: Primary motor cortex in stroke: a functional MRI-guided proton MR spectroscopic study. *Stroke* 2011; 42 (4): 1004-1009.
- 51) Braun C, Staudt M, Schmitt C, Preissl H, Birbaumer N, Gerloff C: Crossed cortico-spinal motor control after capsular stroke. *Eur J Neurosci* 2007; 25 (9): 2935-2945.
- 52) Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C: The role of multiple contralesional motor areas for complex movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; 26 (22): 6096-6102.
- 53) 補永 薫, 藤原俊之, 笠島悠子, 川上達行, 牛場潤一, 松鹿弥生ほか: 脳卒中後遅発性不随意運動に対し tDCS + BMI を施行した一例, 第 41 回日本臨床神経生理学学会・学術大会 2011; 02-4-8.
- 54) Garcia-Alias G, Barkhuysen S, Buckle M, Fawcett JW: Chondroitinase ABC treatment opens a window of opportunity for task-specific rehabilitation. *Nature Neurosci* 2009; 12 (9): 1145-1151.
- 55) Tetzlaff W, Fouad K, Kwon B: Be careful what you train for. *Nature Neurosci* 2009; 12 (9): 1077-1079.