Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna
Richiesta di Assegno di Collaborazione alla Ricerca- Nuovo Assegno
Tutor: Prof.ssa Patrizia Fattori

Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Metodi di indagine computazionale applicata a registrazioni elettrofisiologiche nella corteccia parietale posteriore e premotoria dei primati non umani”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca:
"Performing Actions in a Changing Environment" 2017KZNZLN_001-PRIN2017

Programma di ricerca

Per questo piano viene richiesto n.1 assegno di ricerca di durata 12 mesi.

Basi scientifiche del progetto di ricerca

A partire dall'acquisizione di dati neurali registrati dalla corteccia parietale posteriore e premotoria di primati non umani, scopo di questo progetto di ricerca è condurre una analisi computazionale dei dati biologici al fine di modellare, decodificare e individuare pattern funzionali che possano interpretare il complesso meccanismo della coordinazione visuomotoria finalizzata al raggiungimento di bersagli nello spazio circostante. I movimenti di prensione rappresentano azioni assai comuni in primati umani e non umani, e sono finalizzate a raggiungere e manipolare bersagli visivi. Questi movimenti permettono di interagire con l'ambiente circostante e per poter essere movimenti efficaci e finalizzati bisogna contemporaneamente coordinare altri possibili effettori quali gli occhi, le varie parti del corpo, l'attenzione spaziale. Studi recenti indicano che i movimenti di prensione che caratterizzano i primati e quindi anche l'uomo, sono codificati da un circuito che comprende diverse aree corticali coinvolgendo sia la corteccia parietale che quella frontale (Fattori et al., 2010; Murata et al., 1997, 2000; Raos et al., 2006; Schaffelhofer and Scherberger, 2016; Townsend et al., 2011), e diverse regioni sono pure implicate nella codifica dei movimenti di raggiungimento (Andersen and Cui, 2009; Batista et al., 2007; Caminiti et al., 2015; Fattori et al., 2017; Pearce and Moran, 2012; Takahashi et al., 2017). Negli ultimi tempi questa tematica si è inserita in un ambito molto innovativo finalizzato al controllo di arti artificiali con il pensiero qualora le abilità di coordinazione visuomotoria e di controllo motorio vengano perse. Per fare questo, si parte da dati sia neurali che comportamentali che in questo progetto di ricerca possono derivare da studi su primati non umani. I dati sono quindi combinati tra loro in modo da essere analizzati e trasformati in comandi motori per le interfacce cervello macchina (BMI). Negli ultimi anni sono numerose le pubblicazioni che descrivono le BMI che permettono di controllare arti artificiali attraverso i segnali neurali (Wessberg et al., 2000; Serruya et al., 2002; Taylor et al., 2002; Musallam et al., 2004; Hochberg et al., 2006, 2012; Kim et al., 2006; Santhanam et al., 2006; Schwartz et al., 2006; Fetz, 2007; Mulliken et al., 2008; Velliste et al., 2008; Hatsopoulos and Donoghue, 2009; Nicolelis and Lebedev, 2009; Scherberger, 2009; Carpaneto et al., 2011; Shenoy et al., 2011; Townsend et al., 2011; Collinger et al., 2013; Sandberg et al., 2014; Aflalo et al., 2015; Milekovic et al., 2015; Schaffelhofer et al., 2015; Schwartz, 2016). Molte di queste utilizzano classificatori o algoritmi di regressione lineare, ma molti aspetti vanno ancora migliorati. Per esempio, la resa del controllo motorio fluida e dinamica come quella naturale, capace di adattarsi ai possibili cambiamenti che si possono presentare durante lo svolgimento del compito motorio e in un

ambiente dinamico, sono elementi molto rilevanti in questo progetto perché, come già riportato, sono proprio le aree del circuito parieto-frontale mediale dei primati responsabili di questo.

Nell'ambito di questo progetto di ricerca, l'Assegnista dovrà puntare a capire il codice usato dal cervello per elaborare informazioni di diversa natura (neurone, comportamentale e oculomotoria) e simulare, attraverso algoritmi, il controllo motorio, step assolutamente necessario per lo sviluppo di protesi assistive neuromorfiche.

Per fare ciò, l'Assegnista sarà coinvolto: i) nell'acquisizione di dati neurali registrati dalla corteccia parietale e frontale di primati non-umani; ii) nell'elaborazione di dati ottenuti dalla registrazione simultanea di segnali neurali dalla corteccia cerebrale; iii) nello studio di algoritmi di decodifica neurale in grado di predire con alta accuratezza il tipo e la natura dei movimenti da effettuare.

Scopo del progetto di ricerca, possibili risultati e metodologie da usare.

L'assegnista dovrà:

- 1) estrarre i segnali biologici utili (dati neurali in combinazioni con quelli di altri effettori, come segnali oculomotori e comportamentali) per poterli trasformare in informazioni rilevanti alla decodifica del tipo di movimento;
- 2) indagare come le aree corticali e premotorie si attivano di concerto per controllare finemente il movimento partendo da stimoli visivi e propriocettivi;
- 3) sviluppare e testare algoritmi di machine learning per processare i dati con alta affidabilità e bassa latenza di calcolo, punto critico nell'ottica di una loro applicazione in tempo reale.

L'assegnista sarà coinvolto nelle tecniche di analisi di segnali neurali e comportamentali e procederà con l'implementazione di algoritmi allo stato dell'arte, eventualmente sviluppati ad hoc per le specifiche esigenze del laboratorio. Inoltre si occuperà della corretta archiviazione/condivisione dei dati elettrofisiologici, oculari e comportamentali al fine di garantire una facile fruizione del materiale da parte di altri ricercatori dentro e fuori il laboratorio. L'assegnista si troverà immerso in un settore emergente del mondo della ricerca e si dovrà interfacciare con figure dalle diverse competenze, dalle neuroscienze alla medicina e all'ingegneria biomedica.

Infine, i risultati ottenuti dal presente progetto potranno avere una importante ricaduta con benefici per la società: il ripristino della capacità di manipolare oggetti nei pazienti con lesioni del midollo spinale, e pazienti con lesioni periferiche che producono le sindromi del motoneurone, che tanto affliggono la nostra società. Inoltre, in una fase successiva, sarà possibile applicare questa tecnologia anche a persone con arto amputato.

Il lavoro da eseguire nel presente progetto di ricerca prevederà esperimenti su scimmie del genere *Macaca fascicularis*, sveglie e parzialmente libere di muoversi. Tutti i protocolli sperimentali saranno eseguiti in conformità alle leggi italiane e dell'Unione Europea sulla protezione degli animali utilizzati a scopi sperimentali (legge italiana D. Lgs. N. 26 del 2014, e con la direttiva europea del 22 settembre 2010, 2010/63/EU).

Esso può essere scomposto nelle seguenti fasi:

- progettazione di compiti specifici atti a testare se l'attività cellulare è influenzata o meno da:
 - movimenti di prensione di diversi oggetti e/o
 - movimenti oculari
 - parametri comportamentali

- allenamento dell'animale ai diversi compiti su cui testare l'attività cellulare;
- preparazione del set-up di registrazione e acquisizione dei dati;
- raccolta dei dati funzionali durante le sedute di registrazione extracellulare dell'attività bioelettrica di singoli neuroni corticali;
- elaborazione ed analisi dei dati acquisiti mediante l'utilizzo di algoritmi specifici;
- testare gli algoritmi sviluppati in set-up e compiti specifici, come per esempio la decodifica in tempo reale di dati neurali per permettere al primate non umano di muovere un cursore senza nessun tipo di comando fisico.

Verrà innanzitutto studiata la modulazione dell'attività neurale di singole cellule corticali durante l'esecuzione da parte dell'animale di diversi compiti:

- 1) Compito di raggiungimento e prensione di oggetti: tale compito richiede all'animale di effettuare movimenti a partire da un bottone localizzato vicino al suo corpo e diretti verso un oggetto localizzato nel suo spazio peripersonale. L'animale dovrà raggiungere l'oggetto, tirarlo per un tempo variabile (800-1200ms) e rilasciarlo ritornando con la mano al bottone di partenza. Gli oggetti avranno forma diversa, uguale colore, ma saranno localizzati nelle stesse posizioni.
- 2) Compito di fissazione di posizioni diverse nello spazio: l'animale dovrà fissare con gli occhi alcune posizioni nello spazio visivo tenendo premuto un bottone localizzato vicino al suo corpo.
- 3) Compiti eseguiti in una realtà virtuale: gli stessi compiti di raggiungimento e di fissazione realizzati in questa modalità simulata servono per avere una maggiore versatilità del sistema e simulare cambi improvvisi di ambiente, inserimenti di ostacoli come può succedere in un ambiente naturale.

Questi compiti verranno compiuti in batterie di 10 ripetizioni con il braccio controlaterale alla cellula in registrazione.

L'attività bioelettrica delle cellule verrà captata tramite arrays di elettrodi (UTAH array, Blackrock microsystems, USA, e arrays FMA, Microprobes, USA), che consentiranno la contemporanea acquisizione dell'attività elettrica di diverse singole cellule. I potenziali d'azione emessi da più cellule verranno separati e attribuiti ai singoli neuroni utilizzando un sistema di *cell sorting* Offline sorter (Plexon). I singoli potenziali d'azione verranno digitalizzati ed acquisiti da un personal computer utilizzando un algoritmo scritto in linguaggio LabView (Kutz et al., 2005).

Dopo le sessioni sperimentali, si procederà all'analisi qualitativa e quantitativa dei dati elettrofisiologici. Verranno utilizzati algoritmi scritti appositamente in linguaggio Matlab™ che consentiranno anche opportuni confronti statistici. Per il possibile output sulle neuroprotesi si procederà prima ad una fase di allenamento degli algoritmi su dati debitamente formattati, per poi procedere ad una fase successiva di validazione su dati mai visti dall'algoritmo su cui sarà possibile calcolare la performance dell'algoritmo stesso.

Riferimenti bibliografici

Andersen RA, Cui H (2009) Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. *Neuron* 63, 568–83.

Aflalo T, Kellis S, Klaes C, Lee B, Shi Y, Pejsa K, Shanfield K, Hayes-Jackson S, Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, Nicolelis MA (2003) Learning to

- control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* 1:E42.
- Batista AP, Santhanam G, Yu BM, Ryu SI, Afshar A, Shenoy KV (2007) Reference frames for reach planning in macaque dorsal premotor cortex. *J. Neurophysiol.* 98, 966–83.
- Caminiti R, Innocenti GM, Battaglia-Mayer A (2015) Organization and evolution of parieto-frontal processing streams in macaque monkeys and humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 73–96.
- Carpaneto J, Umiltà, MA, Fogassi L, Murata A, Gallese V, Micera S, Raos V (2011) Decoding the activity of grasping neurons recorded from the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *Neuroscience* 188:80-94.
- Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, Wang W, Tyler-Kabara EC, Weber D J, McMorland AJ, Velliste M, Boninger ML, Schwartz AB (2013) High performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 381:557-564.
- Fattori P, Raos V, Breveglieri R, Bosco A, Marzocchi N, Galletti C (2010) The dorsomedial pathway is not just for reaching: grasping neurons in the medial parieto-occipital cortex of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 30, 342–349.
- Fattori P, Breveglieri R, Bosco A, Gamberini M, Galletti C (2017) Vision for Prehension in the Medial Parietal Cortex. *Cereb. Cortex* 27, 1149–1163.
- Fetz EE (2007) Volitional control of neural activity: implications for brain computer interfaces. *J Physiol* 579:571-579.
- Hatsopoulos NG, Donoghue JP (2009) The science of neural interface systems. *Annu Rev Neurosci* 32:249-266.
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171.
- Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, Haddadin S, Liu J, Cash SS, van der Smagt P, Donoghue JP (2012) Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 485:372-375.
- Kim HK, Biggs SJ, Schloerb DW, Carmena JM, Lebedev MA, Nicolelis MA, Srinivasan MA (2006) Continuous shared control for stabilizing reaching and grasping with brain-machine interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:1164-1173.
- Kutz DF, Marzocchi N, Fattori P, Cavalcanti S, Galletti C, Fattori P, Raos V, Breveglieri R, Bosco A, Marzocchi N (2005) Real-time supervisor system based on trinary logic to control experiments with behaving animals and humans. *J Neurophysiol.* 93:3674–3686.
- Milekovic T, Truccolo W, Grim S, Riehle A, Brochier T (2015) Local field potentials in primate motor cortex encode grasp kinetic parameters. *Neuroimage* 114:338-355.
- Mulliken GH, Musallam S, Andersen RA (2008) Decoding trajectories from posterior parietal cortex ensembles. *J Neurosci* 28:12913-12926.
- Musallam S, Corneil BD, Greger B, Scherberger H, Andersen RA (2004) Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science* 305:258-262.
- Murata A, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Raos V, Rizzolatti G (1997) Object Representation in the Ventral Premotor Cortex (Area F5) of the Monkey. *J. Neurophysiol.* 78, 2226 LP-2230.
- Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H (2000) Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J. Neurophysiol.* 83, 2580–601.
- Nicolelis MA, Lebedev MA (2009) Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci* 10:530-540.
- Pearce TM, Moran DW (2012) Strategy-dependent encoding of planned arm movements in the dorsal premotor cortex. *Science* (80-.). 337, 984–988.
- Raos V, Umiltà M-A, Murata A, Fogassi L, Gallese V (2006) Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 95, 709–29.
- Sandberg K, Andersen LM, Overgaard M (2014) Using multivariate decoding to go beyond contrastive analyses in consciousness research. *Front Psychol* 5:1250.
- Santhanam G, Ryu SI, Yu BM, Afshar A, Shenoy KV (2006) A high-performance brain-computer interface. *Nature* 442:195-198.
- Schaffelhofer S, Agudelo-Toro A, Scherberger H (2015) Decoding a wide range of hand configurations from macaque motor, premotor, and parietal cortices. *J Neurosci* 35:1068-1081.
- Schaffelhofer S, Scherberger H (2016) Object vision to hand action in macaque parietal , premotor , and motor cortices. *Elife* 5, 1–24.
- Scherberger H (2009) Neural control of motor prostheses. *Curr Opin Neurobiol* 19:629-633.
- Schwartz AB (2016) Movement: how the brain communicates with the world. *Cell* 164:1122-1135.
- Schwartz AB, Cui XT, Weber DJ, Moran DW (2006) Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron* 52:205- 220.
- Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP (2002) Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416:141-142.
- Shenoy KV, Kaufman MT, Sahani M, Churchland MM (2011) A dynamical systems view of motor preparation. Implications for neural prosthetic system design. *Prog Brain Res* 192:33-58.
- Takahashi K, Best MD, Huh N, Brown KA, Tobaa AA, Hatsopoulos NG (2017) Encoding of both reaching and grasping kinematics in dorsal and ventral premotor cortices. *J. Neurosci.* 37, 1733–1746.
- Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB (2002) Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296:1829-1832.
- Townsend BR, Subasi E, Scherberger H (2011) Grasp movement decoding from premotor and parietal cortex. *J*

Neurosci 31:14386-14398.

Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB (2008) Cortical control of a robotic arm for self-feeding. Nature 453:1098-1101.

Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MA (2000) Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. Nature 408:361-365.

**Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna
Richiesta di Assegno di Collaborazione alla Ricerca- Nuovo Assegno
Tutor: Prof.ssa Patrizia Fattori**

Titolo dell'Assegno di Ricerca: “Metodi di indagine computazionale applicata a registrazioni elettrofisiologiche nella corteccia parietale posteriore e premotoria dei primati non umani”

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende co-finanziare il nuovo Assegno di ricerca:
"Performing Actions in a Changing Environment" 2017KZNZLN_001-PRIN2017

Programma di formazione dell'Assegnista

Al suindicato progetto di ricerca è collegato il seguente piano di formazione scientifica, con il quale si intende fornire al precettore dell'Assegno di Ricerca gli strumenti teorici e pratici volti a conseguire gli obiettivi previsti dal progetto di ricerca, ed i livelli di preparazione professionale che, per qualità e specificità, sono necessari per intraprendere ricerche sperimentali in campo neurofisiologico.

Il precettore dell'Assegno di Ricerca si inserirà nel gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Patrizia Fattori. Ella/egli dovrà imparare l'uso di diverse metodologie sperimentali, tra cui:

- tecniche di condizionamento operativo di primati non umani;
- tecniche di registrazione dell'attività elettrica di singoli neuroni utilizzando arrays di elettrodi;
- uso di algoritmi di elaborazione di dati elettrofisiologici;
- implementazione e uso di algoritmi di decoding;
- tecniche di signal acquisition e processing su hardware National Instruments e ambiente Labview, utilizzo database relazionali e non, utilizzo di tecniche di machine learning, nozioni di biomeccanica per lo sviluppo e simulazioni di modelli che descrivono il movimento naturale degli arti.

Fanno inoltre parte del piano di formazione:

- la frequenza a corsi di aggiornamento o di perfezionamento ove il progetto di ricerca lo rendesse necessario o ciò potrebbe rivelarsi utile alla formazione del ricercatore

- la frequenza a seminari concernenti le tematiche oggetto di indagine, tenuti sia da studiosi del Dipartimento presso cui la formazione scientifica si svolgerà, che da studiosi provenienti da altre sedi, nazionali ed internazionali, con le quali sono intrattenuti rapporti di collaborazione:

- Department of Physiology, Monash University, Melbourne, Australia (Prof. M. Rosa, Dr. A. Morris)
- Zeiss Vision Science Lab, Tuebingen, Germania (Proffs. S. Wahl e K. Rifai)
- Middlesex University, Londra (Dr Eris Chinellato, Progetto EU FP7-ICT 217077-EYESHOTS e Prof. Richard Bayford Prof. of Biophysics and Engineering)
- Psychological Inst. II, Westf. Wilhelms-University, Münster, Germany (Prof. M. Lappe)

- Department of Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA (Dr. A. Batista)
 - School of Biological and Health Systems Engineering, Arizona State University, Tempe, USA (Prof. M. Santello)
 - Laboratory of Neuro- and Psychophysiology, Katholieke Universiteit Leuven (Prof. W. Vanduffel)
 - Fundacion Tecnalia Research & Innovation, Donostia-San Sebastian, Spagna (Prof. A. Ramos-Murguialday)
 - Consiglio Nazionale delle ricerche, Padova, Italy (Dr. I. P. Stoianov)
 - IRCCS Neuroscienze, Bologna, Italy (Prof. R. Piperno)
 - Stam SRL, Genova, Italy (Prof. R. Landò)
 - EMS medical, Bologna (Sig. P. Tapieri)
 - Center of visual sciences, Rochester University (Prof. M. Rucci)
- La partecipazione a congressi scientifici pertinenti, con presentazione dei dati sperimentali raccolti e della analisi ottenute.
 - La partecipazione ad eventi divulgativi in cui si presenteranno i risultati del presente progetto.
 - Il coinvolgimento in proposte progettuali europee (H2020, HEurope) che scaturiranno dalla ricerca proposta e che coinvolgeranno l'assegnista.
 - La redazione di articoli scientifici prodotti a partire dai risultati del presente progetto.

Se necessario, al precettore dell'Assegno di Ricerca può essere richiesto uno stage all'estero, presso laboratori delle Università sopra menzionate, ove la sua formazione professionale possa essere completata nella direzione indicata nel progetto di ricerca.