

Estado del Arte en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación en España: Tecnologías Auxiliares, Tránsito Tecnológico y Aplicación Clínica

Luis J. Barrios^{a,*}, Jesús Minguillón^b, Francisco J. Perales^c, Ricardo Ron-Angevin^d, Jordi Solé-Casals^e, Miguel A. Mañanas^{f, g}

^a Grupo de Neurorehabilitación, Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Av. Doctor Arce, 37, 28002 Madrid, España

^b Departamento de Arquitectura y Tecnología de Computadores - CITIC, Universidad de Granada, C/ Periodista Rafael Gómez Montero, 2, 18014 Granada, España

^c Unidad de Gráficos y Visión por Ordenador e IA, DMI, Universitat de les Illes Balears, Edifici A. Turmeda, Crta Valldemossa km7.5 s/n, 07122 Palma, España

^d DIANA Research Group. ETSI Telecomunicación. Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España

^e Data and Signal Processing Research Group, Universitat de Vic–Universitat Central de Catalunya, 08500 Vic, Barcelona, España

^f BIOSignal Analysis for Rehabilitation and Therapy Group, Dept. ESAII, CREB, Universitat Politècnica de Catalunya, C/Pau Gargallo, 5, 08028 Barcelona, España

^g Instituto Carlos III, CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), 28029 Madrid, España

Resumen

Se denominan neurotecnologías a aquellas tecnologías dirigidas al estudio del sistema nervioso o a mejorar su función. En el ámbito de la rehabilitación y asistencia el término engloba un conjunto muy variado de ellas. En este artículo se revisan los avances logrados en España en la investigación, desarrollo y aplicación de las tecnologías que juegan diversos papeles auxiliares en la función rehabilitadora y asistencial. Igualmente, se revisan los progresos en transferencia tecnológica y en usos clínicos de las neurotecnologías.

Palabras Clave:

Neurotecnologías, procesamiento de señal, sistemas electrónicos, tecnologías de la información, sistemas biomédicos, rehabilitación, tecnologías de asistencia.

1. Introducción

En un artículo anterior (Barrios et al., 2017) se presentó una revisión de los avances logrados en la investigación, desarrollo y aplicación en España de las neurotecnologías de asistencia y rehabilitación, en trastornos motores principalmente. En el ámbito de la rehabilitación y la asistencia el término neurotecnología hace referencia a un conjunto muy diverso de tecnologías. En el artículo mencionado —para proceder de forma sistemática— se introdujo una taxonomía que distinguía entre tecnologías fundamentales y tecnologías auxiliares. Después de que las primeras fueran revisadas en aquél, el presente artículo se dirige a las segundas, así como a los progresos industriales y clínicos.

Así, el contenido de este artículo se organiza en cinco secciones. En la sección 2 se describen contribuciones de grupos de investigación españoles en las tecnologías auxiliares. En la sección 3 se revisan la transferencia tecnológica de los grupos de investigación y las capacidades del sector empresarial en este ámbito. En la sección 4 se analizan los usos clínicos de las neurotecnologías. Por último, en la sección 5 se resumen las principales conclusiones de este artículo.

* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: L.barrios@csic.es (Luis J. Barrios),
minguillon@ugr.es (Jesús Minguillón), paco.perales@uib.es
(Francisco J. Perales), rra@dte.uma.es (Ricardo Ron-Angevin),
jordi.sole@uvic.cat (Jordi Solé-Casals),
miguel.angel.mananas@upc.edu (Miguel A. Mañanas)

2. Grupos de investigación en España en tecnologías auxiliares de asistencia y rehabilitación

En esta sección, sin ánimo de ser exhaustivos, se describen contribuciones, de grupos de investigación españoles, representativas de los progresos llevados a cabo en las tecnologías que sirven de complemento y soporte para la función rehabilitadora y asistencial.

2.1. Tecnologías para los sistemas sensorial y musculoesquelético

La señal electromiográfica (EMG) es la suma de los potenciales de acción de la unidad motora que se propagan a lo largo de las fibras desde la unión neuromuscular (Zona de Inervación, ZI) hasta los tendones con una cierta velocidad de conducción (VC). Puede ser detectada usando electrodos intramusculares (iEMG) o superficiales (sEMG). Se han utilizado métodos no invasivos en la evaluación de la función muscular en muchos campos, desde la práctica clínica hasta la ergonomía, el control mioeléctrico, el análisis de los desequilibrios musculares y la predisposición a la fatiga mioeléctrica. Además de mejorar el confort y la seguridad del sujeto (en comparación con el iEMG tradicional), también facilitan el uso de múltiples electrodos para analizar una porción mayor del músculo (o del cuerpo) bajo estudio, lo que le da utilidad en procesos de rehabilitación.

El grupo BIOART de la Universitat Politècnica de Catalunya ha desarrollado herramientas cuantitativas para monitorizar la

actividad muscular y la tendencia a la fatiga, así como para el estudio de las estrategias de control del sistema nervioso central durante ejercicios de rehabilitación. Estos estudios músculo-esqueléticos se han basado siempre en el registro y análisis de señales EMG multicanal, obtenidas a partir de matrices de electrodos, que permiten superar la mayoría de los inconvenientes del EMG de un solo canal (cambio en el nivel de *crosstalk* originado en músculos adyacentes, las variaciones en la impedancia de piel-electrodo y la localización de los mismos) y proporcionan información mucho mayor, como la localización de las ZI, la longitud de las fibras y los procesos de reinervación. Si se utilizan matrices de electrodos lineales (1D), se puede estimar la VC de los potenciales de acción motoras, el estudio de las estrategias de control del sistema nervioso central durante ejercicios de rehabilitación de patologías musculoesqueléticas (Rojas-Martínez *et al.*, 2011) o detección de múltiples ZI ante diversos niveles de ruido (Marateb *et al.*, 2016).

Por otra parte, si se utilizan matrices de electrodos en 2D, se registra un conjunto de señales que proporcionan aún más información. Esta técnica, que se conoce como electromiografía de alta resolución (HD-EMG), permite el estudio de las inhomogeneidades que están asociadas, por ejemplo, a la posición de la articulación, la duración de la contracción y la fuerza de la misma. El grupo BIOART ha sido pionero en el registro y análisis de HD-EMG en España (Mañanas *et al.*, 2016), analizando la posibilidad de asociar la compartimentación muscular a la intención, y/o dirección de movimiento, y los cambios asociados a la fatiga mioeléctrica, tanto en sujetos sanos (Rojas-Martínez *et al.*, 2013) como en pacientes con deterioro en la extremidad superior (Jordanic *et al.*, 2016), ver figura 1. Esta información resultará muy útil para diseñar y monitorizar procesos de rehabilitación específicos para el paciente, como el control de exoesqueletos o la interacción con brazos robóticos durante estos procesos. Además, esta técnica es más robusta que las técnicas basadas en electrodos bipolares, tanto por la redundancia debida a la cantidad de canales utilizados, como por la posibilidad de medir varias regiones del músculo, lo que disminuye la dependencia de la información que puede ser extraída de la señal con la localización de los electrodos.

La Unidad de Electromiografía, Control Motor y Dolor Neuropático del Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona trabaja con señales EMG para la evaluación de enfermedades neuromusculares, trastornos del movimiento o síndromes que cursan con dolor neuropático (Barraza *et al.*, 2012). Sus líneas de investigación giran en torno a la fisiología del movimiento y de la percepción sensorial mediante movimientos voluntarios (Guzmán-López *et al.*, 2015) e involuntarios (Pereira *et al.*, 2016). También el Grupo en Electromiografía y Fisiología muscular de la Universidad Pública de Navarra ha centrado su investigación en el sistema neuromuscular mediante técnicas para el análisis, modelado, simulación y clasificación automática de señales iEMG y de superficie (Latasa *et al.*, 2016).

La División de Salud en Tecnalia desarrolla su actividad en el ámbito de la salud en torno al envejecimiento con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas mayores. Entre sus áreas de investigación se encuentran la neurorrehabilitación y la rehabilitación ortopédica con nuevos métodos para la evaluación del aprendizaje y el entrenamiento motor, así como tecnologías que favorecen la recuperación de lesiones musculoesqueléticas y reducen y/o compensan cualquier alteración funcional. Utilizan técnicas de análisis de EMG de superficie (Ramos-Murguialday *et*

al., 2015) y estimulación eléctrica funcional (Imatz-Ojanguren *et al.*, 2016) entre otras.

En el ámbito del deporte y la salud también trabajan diversos grupos a nivel nacional. El Grupo de Investigación de Actividad Física y Salud (GRAFiS) de la Universitat de Barcelona estudia el movimiento humano en diferentes ámbitos relacionados con el ejercicio: las adaptaciones de la postura y la marcha, control y valoración de la fuerza y la fatiga muscular, aprendizaje coordinativo y perceptual-motor y programas de prescripción de actividad física, entre otros (Busquets *et al.*, 2013). El Centro de Investigación del Deporte de la Universidad Miguel Hernández de Elche analiza, entre otros, los procesos de control del movimiento humano y su variación por efecto del entrenamiento, la eficacia y seguridad de ejercicios de acondicionamiento físico mediante técnicas EMG, cinemáticas y dinamométricas; así como la variabilidad motora y su relación con el rendimiento y el aprendizaje motor (García-Vaquero *et al.*, 2012).

Finalmente, en el ámbito laboral, destaca el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación en Egarsat-SUMA que investiga en la rehabilitación y pruebas de esfuerzo de pacientes con lesiones laborales y trastornos musculoesqueléticos ante trastornos asociados al trabajo (Unyó *et al.*, 2013).

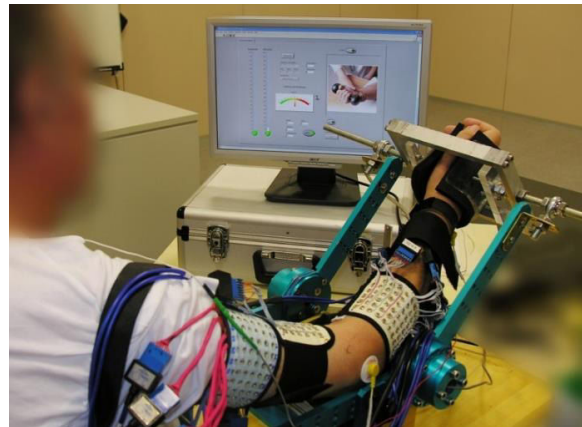


Figura 1: Utilización de HD-EMG mediante matrices 2D de electrodos insertados en tejido sobre músculos del antebrazo y brazo superior durante contracciones isométricas de flexión, extensión del codo, y pronación y supinación del antebrazo en pacientes con trastornos neuromusculares (Reproducida de Jordanic *et al.*, 2016, bajo los términos de la Creative Commons License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

2.2. Tecnología electrónica para el registro de señales electrofisiológicas

Todos los sistemas de rehabilitación y asistencia basados en la actividad neuronal requieren, al menos, un dispositivo electrónico que sea capaz de captar, acondicionar y transformar las señales electrofisiológicas del cerebro en comandos que puedan ser interpretados por ordenadores, robots u otros dispositivos electrónicos y/o mecánicos. Este apartado está dedicado a la tecnología electrónica no invasiva para el registro de señales electrofisiológicas, principalmente EEG, la cual ha experimentado numerosos avances en los últimos años. Los sistemas clásicos de registro, de considerable tamaño y llenos de cables, están dejando paso a nuevos sistemas basados en electrónica inalámbrica y portable. Hoy en día se pueden encontrar en el mercado circuitos integrados que realizan las mismas funciones que realizaba hace

años un sistema compuesto por distintos módulos hardware (amplificadores, filtros, convertidores analógico/digitales, etc.). Además de las ventajas en cuanto a portabilidad, esto implica también un abaratamiento de la tecnología, haciéndola accesible a nuevos entornos de vida cotidiana.

En esta línea ha estado trabajando el Brain-Computer Interface Lab de la Universidad de Granada (BCI Lab - UGR) durante estos últimos años. En el año 2011, comenzó el proyecto Plat-EEG (P11-TIC7983) de la Junta de Andalucía, en donde se proponía el desarrollo y la aplicación en investigación de una plataforma inalámbrica y de altas prestaciones para el registro y procesamiento inteligente de señales EEG. Como fruto del trabajo realizado en el proyecto, se implementó un prototipo de dispositivo inalámbrico para el registro de EEG en aplicaciones de BCI (Alcoba *et al.*, 2015), utilizando la tecnología electrónica más vanguardista. Dicho prototipo dio lugar a un sistema completo y funcional para el registro en tiempo real de distintas bioseñales, denominado RABio w8 (del inglés, Real-time Acquisition of Biopotentials, wireless, 8 channels), el cual ha sido utilizado en numerosos experimentos, por ejemplo, de potenciales evocados visuales, cuyos resultados se encuentran hoy día en proceso de divulgación. Encuadrado en el mismo proyecto, el BCI Lab de la UGR desarrolló un sistema basado en electrodo seco para medidas EEG de tipo laplaciano (Minguillón *et al.*, 2016). Además, se llevaron a cabo dos revisiones críticas del estado del arte en distintos temas: en la primera, se recopiló información y se compararon los sistemas de registro EEG comerciales, inalámbricos y de electrodo seco del momento (Lopez-Gordo *et al.*, 2014); en la segunda, se analizaron las tendencias en sistemas BCI, definiendo una serie de requisitos relacionados con el hardware y el software de dichos sistemas para su adecuación a entornos no controlados (Minguillón *et al.*, 2017). Actualmente, dentro del proyecto “Optimización multi-objetivo de altas prestaciones y energéticamente eficiente en arquitecturas de computador heterogéneas. Aplicaciones en biomedicina” (TIN2015-67020-P) del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, el BCI Lab de la UGR se encuentra trabajando, entre otras cosas, en el desarrollo de sistemas de registro de bioseñales con computación de resultados en la nube y en tiempo real. En concreto, se trabaja en la implementación de un sistema compuesto por múltiples dispositivos portables de registro, para su aplicación en el análisis en tiempo real de la carga cognitiva y la atención en el ámbito de la docencia.

Dejando a un lado la tecnología relacionada con el registro de EEG, hay que destacar que el Brain-Machine Interface Systems Lab de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) ha desarrollado tecnología electrónica portable e inalámbrica que permite detectar movimientos oculares a partir de señales de electrooculografía (EOG) registradas mediante electrodos superficiales, así como controlar un brazo robótico a partir de los movimientos oculares (Úbeda *et al.*, 2011). Asimismo, la UMH ha diseñado unas gafas basadas en EOG para integrar la electrónica y los electrodos dentro de las propias gafas (Iáñez *et al.*, 2013).

2.3. Tecnología de señales y sistemas

En el ámbito de tecnologías de señales y sistemas englobamos todas aquellas técnicas para rehabilitación y/o asistencia que sirven de apoyo, o son complementarias, de las neurotecnologías propiamente dichas. En este sentido excluimos deliberadamente el procesamiento de señales EEG/MEG, tratado en el apartado 3.3 de (Barrios *et al.*, 2017).

En el ámbito del procesamiento de datos, destacamos algunos trabajos en el campo de la separación ciega de fuentes (BSS) (Solé-Casals *et al.*, 2013), análisis en componentes independientes (ICA) (Solé-Casals *et al.*, 2005) e inversión ciega de sistemas de Wiener no-lineales (Solé-Casals *et al.*, 2016), que son de aplicación para la identificación/limpieza/mejora de señales. Estas señales pueden provenir de diferentes dispositivos (EMG, EEG, respiración, acelerómetros, etc.) y se pueden utilizar en diferentes ámbitos como la ayuda al diagnóstico precoz de enfermedades neurológicas o la mejora de funcionamiento de equipos de BCI.

En el ámbito de modelado podemos mencionar el Bump Time-Frequency Toolbox (Vialatte *et al.*, 2009), que se desarrolló como una herramienta para el modelado de señales oscilatorias que permite simplificar la información contenida en un mapa tiempo-frecuencia (espectrograma) y por lo tanto desarrollar estrategias de detección y eliminación de artefactos, caracterización de señales, etc.

En el ámbito de funciones cognitivas, diferentes modalidades de señales pueden ser de utilidad. Destacamos la técnica de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) dado que permite una gran precisión espacial para determinar qué áreas del cerebro participan en tareas cognitivas. Un ejemplo de evaluación de capacidades cognitivas mediante fMRI puede encontrarse en (Bartés-Serrallonga *et al.*, 2014). Por otra parte, es importante también mencionar la neurodinámica subyacente a diversas funciones cognitivas básicas como la toma de decisiones o la memoria de trabajo (Rolls *et al.*, 2013) desde la perspectiva que ofrece la Neurociencia Computacional a través de la simulación de sistemas dinámicos biofísicamente plausibles.

El campo de medidas indirectas de actividad cerebral, es decir en la exploración de señales que están íntimamente relacionadas con la actividad cerebral como los movimientos de los ojos, la voz o los datos manuscritos, es también un campo importante para el desarrollo de sistemas BCI para neurorehabilitación y asistencia. Los estudios de movimientos oculares son relevantes porque muestran una metodología que puede ser utilizada para evaluar la función cognitiva de los sujetos (Dempere-Marco *et al.*, 2011). Los datos de voz y manuscritos contienen información relacionada con el aparato neuromotor, por lo que pueden ser utilizados en la detección precoz de enfermedades relacionadas con el sistema motor como el Parkinson (Drotár *et al.*, 2015) o el Temblor esencial (López-de-Ipiña *et al.*, 2016). Entre los equipos que trabajan en el ámbito de procesamiento de voz/escritura destacamos los grupos Data and Signal Processing (DSP) de la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, EleKin de la Universidad del País Vasco (San Sebastián) y Tratamiento de Señales del TecnoCampus (Mataró).

En el ámbito del sistema respiratorio y el desarrollo de herramientas para la ayuda en la ventilación mecánica en pacientes respiratorios, el grupo BIOART, en colaboración con el Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería clínica (GIBIC) de la Universidad de Antioquia, Colombia, ha analizado e implementado modelos dinámicos del sistema respiratorio que permiten predecir el patrón ventilatorio de un sujeto ante diferentes demandas ventilatorias (Serna *et al.*, 2014). Dichos modelos se basan en principios de optimización que permiten ajustar la ventilación en función de la minimización del trabajo mecánico respiratorio. Se ha desarrollado también una herramienta computacional, basada en tales modelos denominada MV-Trainer, ver figura 2, para simular la respuesta de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica (Serna *et al.*, 2010). Ello

permite simular, a través de una interfaz gráfica intuitiva, el efecto de diferentes modos ventilatorios aplicados por un ventilador mecánico a pacientes con diversas patologías y situaciones clínicas, facilitando al médico la toma de decisiones durante la terapia respiratoria.



Figura 2: Pantalla del laboratorio virtual para la simulación de pacientes con ventilación mecánica (MV-Trainer) que permite predecir la respuesta del paciente ante diferentes modos de ventilación durante la terapia respiratoria.

2.4. Tecnologías de la información

El Data and Signal Processing group (DSP) de la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya ha participado en proyectos que utilizan los entornos virtuales y los *serious games* para la rehabilitación cognitiva. Ha creado sistemas informáticos que permiten a los terapeutas diseñar sus propias actividades rehabilitadoras dentro de un entorno virtual 3D (Moya *et al.*, 2012). Estos sistemas han sido utilizados también para la detección precoz de enfermedades, como por ejemplo de la pre-demenia o el deterioro cognitivo leve (Zuchella *et al.*, 2014).

La Unidad de Gráficos y Visión por Computador e Inteligencia Artificial (UGIVIA) de la Universitat de les Illes Balears (UIB) ha desarrollado diversas interfaces visión-computador aplicadas a la interacción mediante un cursor facial (Varona *et al.*, 2008) en niños con parálisis cerebral. Consecuencia de un uso prolongado por los afectados se observó una mejora en el control cefálico (Manresa *et al.*, 2014). Estos estudios han generado la creación de un sistema híbrido BCI-VPO para el estudio de la atención (Perales *et al.*, 2016). La primera versión de este sistema permitía el control del cursor mediante el seguimiento de la nariz (Manresa-Yee *et al.*, 2010) y la segunda versión mediante el movimiento de los ojos (Garcés *et al.*, 2011). Recientemente, se ha actualizado el modelo de interacción en forma de *head-tracker* para dispositivos móviles por la evolución tecnológica y comercial que han tenido dichos dispositivos (Roig-Maimó *et al.*, 2016a). Esto ha permitido a su vez realizar un estudio de su aplicabilidad a la accesibilidad de dispositivos móviles para usuarios con esclerosis múltiple (Roig-Maimó *et al.*, 2016b).

En la actualidad se ha desarrollado un sistema que permite estudiar el nivel de atención de los usuarios ejecutando una aplicación didáctica (laberinto 3D) (Ramón *et al.*, 2013) y analizado la variación de las frecuencias en alfa y el beta/theta ratio (Perales *et al.*, 2016). Se está desarrollando una versión extendida donde el control del laberinto pueda ser realizado de forma híbrida con EMG y EEG controlando el rendimiento de la interacción mediante algoritmos de *deep learning* (Perales *et al.*, 2017). Investigadores del mismo grupo, han desarrollado y

validado clínicamente diversas aplicaciones de visión para el mantenimiento de las capacidades motoras de pacientes con parálisis cerebral (Jaume-i-Capo *et al.*, 2014). Por otra parte, se ha realizado un estudio para validar el uso de cámaras RGBD para la automatización del test de alcance funcional (FRT) (Ayed *et al.*, 2017).

3. Transferencia tecnológica y empresas en rehabilitación y asistencia

En lo que respecta a la transferencia tecnológica en rehabilitación y asistencia a nivel nacional, a continuación, se citan algunos centros significativos que contribuyen considerablemente a este propósito. De entre estos centros o instituciones, cabe destacar la aportación de las spin-offs universitarias, que suelen surgir como vía de transferencia de conocimiento adquirido en proyectos de investigación nacionales y/o europeos.

Instead Technologies (www.instead-technologies.com) es una spin-off creada por el grupo de Neuroingeniería Biomédica de la Universidad Miguel Hernández de Elche. El principal objetivo de Instead Technologies es el diseño, desarrollo y fabricación de dispositivos para neurorehabilitación, así como robots que sirvan de ayuda en la rehabilitación de personas con discapacidad. Entre sus productos cabe destacar el robot RoboTherapist3D, siendo el primer robot comercial a nivel mundial que permite iniciar la rehabilitación de los pacientes tanto en posición sentado como de espaldas, siendo esta característica muy importante en las primeras fases de la rehabilitación.

Otras spin-offs son las creadas por el Grupo de Neuro-Rehabilitación del Instituto Cajal perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En el año 2013, Technaid S.L. (www.technaid.com) se constituye como la primera empresa española en establecerse en el mercado de los Exoesqueletos Robóticos de Rehabilitación. Sus Exoesqueletos H1 y H2 son sistemas robóticos de miembro inferior diseñados para ayudar a la recuperación de la marcha en personas que han perdido parcialmente la capacidad de andar o para asistir a personas parapléjicas. Concretamente, el exoesqueleto H2, orientado a la investigación clínica, es comercializado en la actualidad, bajo acuerdo de licencia con el CSIC, en Europa, EEUU y Latinoamérica. Gogoa Mobility Robots S.L. (<http://gogoa.eu>) diseña y fabrica robots destinados a la neuro-rehabilitación y neuro-movilidad. Actualmente tiene un acuerdo de transferencia tecnológica con el CSIC para la industrialización, certificación y comercialización en exclusiva del exoesqueleto de miembro inferior Hank para rehabilitación de trastornos neurológicos. Además de esta actividad, Gogoa distribuye sistemas de rehabilitación para miembros superiores (Hand of Hope) y ha desarrollado, con base en el exoesqueleto Hank, sistemas de rehabilitación domiciliar para la rodilla y tobillo. Marsi Bionics (<http://www.marsibionics.com>) emerge como spin-off del Centro de Automática y Robótica (CAR), centro mixto entre el CSIC y la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), y tiene como objetivo el desarrollo de exoesqueletos para niños. También indicar que, recientemente, y fruto de la línea de investigación del Grupo de Neuro-Rehabilitación del Instituto Cajal, se ha patentado en EEUU un sistema de supresión de temblor patológico mediante estimulación sensorial periférica con electrodos implantables (US14271669), patente que es la base de un acuerdo de desarrollo y explotación comercial con la empresa estadounidense Cala Health (<http://calahealth.com>).

Otra de las empresas en este ámbito y que surge a consecuencia de un spin-off es BitBrain Technologies (www.bitbrain.es/) que, en este caso, tiene su origen en la Universidad de Zaragoza y está posicionada como uno de los referentes a nivel internacional en aplicaciones de neurotecnología.

Además de las spin-offs, cabe citar algunas empresas o centros de investigación que también contribuyen a la transferencia tecnológica en rehabilitación y asistencia. Una de estas empresas es Tecnia (<http://www.tecnia.com>), con una extensa trayectoria en este campo, y muy especialmente en lo que se refiere a tecnologías avanzadas para la rehabilitación motora. Entre sus proyectos caben destacar ARMASIT: un dispositivo robótico portátil de bajo coste para la rehabilitación de miembro superior en el domicilio; e IS-MORE: una estación robótica con interfaz cerebro-máquina (BCI) para la mejora funcional de pacientes afectados por ictus con parálisis total crónica.

Otro centro de investigación que también contribuye en el campo de la neuro-rehabilitación es Vicomtech-IK4 (<http://www.vicomtech.org/>), estando una de sus actividades orientada a proponer soluciones tecnológicas innovadoras en el ámbito de los sistemas de ayuda a la rehabilitación, en el que trabajan en el desarrollo de aplicaciones de realidad virtual con dispositivos protésicos y robóticos, interfaces cerebro-ordenador y telerrehabilitación.

4. Usos clínicos de las tecnologías de rehabilitación y asistencia

Aunque la aplicación de las neurotecnologías en diferentes ámbitos de la sanidad tiene un gran potencial, su utilización en la práctica clínica aún es muy limitada y las diferentes tecnologías que abarca el término se encuentran en fase de validación clínica u homologación por parte de los organismos competentes correspondientes. En este contexto, las tecnologías que han alcanzado un mayor grado de penetración, bien con fines terapéuticos, bien por el elevado número de ensayos clínicos a las que han sido sometidas, son las interfaces cerebro-computador y los dispositivos robotizados para rehabilitación y asistencia.

En un Workshop reciente de la FDA sobre BCIs para pacientes con parálisis o amputación se abordó el estado del arte de estas tecnologías analizando su grado de madurez en una escala de tres etapas: investigación, ensayos clínicos y disponibilidad comercial (Contreras-Vidal, 2014). Solamente algunos equipos (prótesis mioeléctricas o sistemas de manos libres basados en BCIs) alcanzaban la última fase. Todos los demás se encontraban en fases previas, si bien es cierto que numerosas tecnologías complementarias han alcanzado la aprobación para su comercialización (sistemas EEG convencionales, electrodos cutáneos, etc.)

En el caso de la robótica asistencial y de rehabilitación la oferta terapéutica es muy amplia, pero se enfrenta al problema de la falta de conocimiento validado sobre los protocolos más adecuados para su aplicación en pacientes con patologías concretas. Según estimaciones recientes el mercado global de estos dispositivos es de 221,4 millones de dólares en 2015 y los analistas esperan un incremento hasta los 1.100 millones en 2022 (Wintergreen Research Inc, 2015). Aunque estos equipos se utilizan mayoritariamente en entornos clínicos de rehabilitación, los diferentes análisis del mercado coinciden en la gran oportunidad que supone su adaptación para uso domiciliario y en entornos particulares.

En España hay varias instituciones que realizan una actividad relevante en torno a la aplicación clínica de las neurotecnologías. El Institut Guttmann ha venido trabajando junto con diferentes empresas tecnológicas en el desarrollo de una plataforma web para la rehabilitación neuropsicológica y estimulación cognitiva con el nombre de Guttmann, Neuro Personal Trainer® (GNPT®) (www.gnpt.es). La plataforma GNPT contiene un sistema de apoyo a la toma de decisiones, el cual ayuda al profesional a plantear el mejor plan terapéutico gracias a un sistema embebido de Inteligencia Artificial que ha sido patentado (Tormos *et al.*, 2010) y que fue desarrollado conjuntamente con el Grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la Universidad Politécnica de Madrid y el Instituto Guttmann (Solana *et al.*, 2014). Actualmente cuenta con un historial de más de 5.000 pacientes tratados.

Otra de las actividades del Instituto Guttmann ha sido el trabajo de validación de diferentes estrategias de estimulación cerebral no invasiva y realidad virtual para el manejo del dolor neuropático o los trastornos de lenguaje como la afasia. Estos protocolos, hoy por hoy, se encuentran en la práctica clínica diaria y han sido patentados (Soler *et al.*, 2014). El sistema con el nombre Guttmann, NeuroPain Teletreatment® se haya actualmente en fase de transferencia para su comercialización.

Otro de los centros sanitarios con una actividad relevante en el ámbito de la aplicación clínica de las neurotecnologías es el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo. Aparte de su actividad asistencial e investigadora, varias unidades de este centro participan activamente en la validación clínica de estas tecnologías. Por ejemplo, la Unidad de Biomecánica y Ayudas Técnicas del Hospital ha desarrollado un BCI para evaluar mediante métricas de conectividad funcional si las terapias de rehabilitación están promoviendo procesos de neuroplasticidad (Trincado *et al.*, 2015). El Hospital también colabora con otras entidades en este campo, una muestra de ello es la reciente integración de las unidades de Biomecánica, Función Sensitivo Motora y el Servicio de Rehabilitación del Hospital en una Unidad de I+D+i asociada al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), a través del Instituto Cajal, con el objetivo de colaborar en áreas como las aplicaciones clínicas de los exoesqueletos robotizados para rehabilitar la marcha humana.

Cabe mencionar, también, la actividad de la Red Menni de Daño Cerebral, dependiente de la Congregación de las Hermanas Hospitalarias. Creada en 1992, engloba centros en Cantabria, Madrid, País Vasco, Valencia y Valladolid (Unidades de Hospitalización, Rehabilitación ambulatoria y a domicilio y Centros de día). En el ámbito de las neurotecnologías tienen un historial de colaboración con Centros Tecnológicos para la validación de dispositivos desarrollados por estos. Así, el Hospital Aita Menni y Tecnia Research & Innovation han suscrito un acuerdo que contempla, entre otros aspectos, la cooperación en aspectos relacionados con la neurorrehabilitación y la colaboración en el desarrollo de proyectos de I+D+i. Por otro lado, el desarrollo de la plataforma robotizada E2REBOT –ved apartado 3.2 de (Barrios *et al.*, 2017)– por parte de la División de Ingeniería Biomédica de la Fundación CARTIF, surgió como consecuencia de la colaboración con la Unidad de Daño Cerebral del Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid, en 2011. Este equipo realizó la validación clínica inicial del primer prototipo, desarrollado a partir de sus especificaciones, obteniendo resultados satisfactorios y detectando carencias (Guerrero *et al.*, 2013), que llevaron a la evolución posterior del dispositivo. En la actualidad este se encuentra en fase de validación clínica en varios centros, destacando la colaboración con la Fundación

INTRAS para su integración con el software GRADIOR, para el entrenamiento y rehabilitación neuropsicológica (Franco *et al.*, 2013). Esta integración permite al paciente desarrollar una tarea significativa de neurorehabilitación motora a través de escenarios virtuales, y al mismo tiempo la rehabilitación de sus funciones superiores cognitivas, dañadas por la lesión (con demencia, esquizofrenia, parálisis cerebral, retraso mental, ...) o susceptibles de ser entrenadas.

En el campo de los ensayos clínicos de dispositivos desarrollados en nuestro país también se pueden citar otros casos. El Brain-Machine Interface Systems Lab de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) y el Neural Rehabilitation Group del Instituto Cajal han hecho pruebas de usabilidad de un sistema basado en un exoesqueleto de miembro superior actuado mediante estimulación eléctrica funcional y controlado por dos interfaces cerebro-máquina con pacientes del Hospital General Universitario de Alicante (4 pacientes con hemiplejía y uno con cuadriplejía) (Hortal *et al.*, 2015), comprobando que los pacientes pueden controlar, a partir de su actividad cerebral, el movimiento de su brazo durante la rehabilitación. Además, el Instituto Cajal del CSIC ha llevado a cabo la evaluación, junto a otros grupos, en estudios clínicos piloto, de la eficacia terapéutica del robot de rehabilitación y de las tecnologías asociadas (Contreras-Vidal *et al.*, 2016).

5. Conclusión

Las neurotecnologías proporcionan beneficios personales, sociales y económicos para los pacientes con trastornos neurológicos y el sistema de salud. Como queda patente en esta revisión, la investigación y aplicación clínica de las neurotecnologías en España cubre un amplio rango de tecnologías y tratamientos, y numerosos grupos desarrollan su labor en este ámbito con buenos resultados. Sus sucesivos desarrollos conducirán a un mayor uso clínico de estas tecnologías, a la formación de un creciente número de especialistas en ingeniería de rehabilitación, y a la creación de nuevas empresas.

English Summary

State of the Art in Neurotechnologies for Assistance and Rehabilitation in Spain: Support Technologies, Technology Transfer and Clinical Application.

Abstract

Neurotechnologies are those technologies aimed to study the nervous system, or to improve its function. In rehabilitation and assistance this term encompasses a very varied set of them. This paper reviews recent advances made in Spain in the investigation, development, and application of the technologies that play complementary and supportive roles in the rehabilitation and assistive function. Besides, it reviews the progresses in technology transfer and clinical applications of neurotechnologies

Keywords:

Neurotechnologies, Signal Processing, Electronic Systems, Information Technology, Biomedical Systems, Rehabilitation, Assistive Technologies.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el apoyo de NEUROTEC - Red Temática de Investigación en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación (DPI2015-69098-REDT), financiada por Ministerio de Economía y Competitividad.

Referencias

- Alcoba, S., Minguillón, J., Morillas, C., López-Gordo, M. A., Castillo, R., Pelayo, F., 2015. Plataforma inalámbrica configurable para BCI. 7º Simposio CEA de Bioingeniería 2015, Libro de Actas del Simposio CEA de Bioingeniería 2015, Málaga (España), Junio 2015.
- Ayed I., Moyà-Alcover B., Martínez-Bueso P., Varona J., Ghazel A., Jaume-i-Capó A., 2017. Validación de dispositivos RGBD para medir terapéuticamente el equilibrio: el test de alcance funcional con Microsoft Kinect. *Rev. Iberoam. de Autom. e Inform. Ind. RIAI* 14, 115-120.
- Barraza-Sandoval, G., Casanova-Mollá, J., Valls-Solé, J. 2012. Neurophysiological assessment of painful neuropathies, *Expert Rev Neurother*, 12(11) 1297-1309. DOI: 10.1586/ern.12.93
- Barrios, L.J., Hornero, R., Pérez-Turiel, J., Pons, J.L., Vidal, J., Azorin, J.M., 2017. Estado del Arte en Neurotecnologías para la Asistencia y la Rehabilitación en España: Tecnologías Fundamentales. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*. (En este número).
- Bartés-Serrallonga, M., Adan, A., Solé-Casals, J., Caldú, X., Falcón, C., Pérez-Pàmies, M., Bargalló, N., Serra-Grabulosa, J.M., 2014. Cerebral networks of sustained attention and working memory: a functional magnetic resonance imaging study based on the Continuous Performance Test. *Rev Neurol* 58 (07):289-295.
- Busquets A, Marina M, Angulo-Barroso R. 2013. Changes in motor strategies across age performing a longswing on the high bar. *Res Q Exerc Sport*. 84(3):353-62. DOI: 10.1080/02701367.2013.810537
- Contreras-Vidal, J., 2014. State-of-the-Art BCI Device Technology, FDA Public Workshop - Brain-Computer Interface Devices for Patients with Paralysis and Amputation, November 21, 2014.
- Contreras-Vidal, J.L., Bhagat, N., Brantley, J., Cruz-Garza, J.G., He, Y., Manley, Q., Nakagome, S., Nathan, K., Tan, S.H., Zhu, F., Pons, J.L., 2016. Powered exoskeletons for bipedal locomotion, *J. Neural Eng.* 13.
- Dempere-Marco, L., Hu, X-P., Yang, G-Z., 2011. A novel framework for the analysis of eye movements during visual search for knowledge gathering. *Cognitive Computation*, 3: 206-222. DOI: 10.1007/s12559-010-9085-9
- Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., Faundez-Zanuy, M., 2015. Decision support framework for Parkinson's disease based on novel handwriting markers. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. May;23(3):508-16. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2359997
- Franco, M., González-Palau, F., Jiménez, F., 2013. Examining the Effectiveness of a New Software Technology Platform for Cognitive and Physical Training in Mild Cognitive Impairment and Healthy Older Adults. *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation*, Proc. of the Int. Conference on Neurorehabilitation (ICNR 2012), 917-21. DOI 10.1007/978-3-642-34546-3_149
- Garcés S., Perales F. J., Rosselló V., Arrecio J., 2011. Sistema BCI inalámbrico para valoración funcional de personas con parálisis cerebral. 3er Simposio CEA Bioingeniería 2011, Redes Redinbio y Retadim, Palma de Mallorca, pp. 81-88, ISBN 978-84-8384-167-9.
- García-Vaquero MP, Moreside JM, Brontons-Gil E, Peco-González N, Vera-García FJ., 2012. Trunk muscle activation during stabilization exercises with single and double leg support. *J Electromyogr Kinesiol*. 22(3):398-406. DOI: 10.1016/j.jelekin.2012.02.017
- Guerrero, C. R., Rosado, A.H., Oliva, P., Marinero, J. F., Farina, P., 2013. Preliminary Results from the Use of the SOFTROBOT Platform in Stroke Patients, *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation*, Proc. of the Int. Conference on Neurorehabilitation (ICNR 2012), 215-226. DOI: 10.1007/978-3-642-34546-3_34
- Guzmán-López J, Selvi A, Solà-Valls N, Casanova-Molla J, Valls-Solé J., 2015. Effects of postural and voluntary muscle contraction on modulation of the soleus H reflex by transcranial magnetic stimulation, *Exp Brain Res*, 233(12):3425-31. DOI: 10.1007/s00221-015-4417-3
- Hortal, E., Planelles, D., Resquín, F., Climent, J.M., Azorin, J.M., Pons, J.L., 2015. Using a brain-machine interface to control a hybrid upper limb

- exoskeleton during rehabilitation of patients with neurological conditions. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 12(92), 1-16. DOI: 10.1186/s12984-015-0082-9
- Iáñez, E., Azorin, J.M., Perez-Vidal, C., 2013. Using eye movement to control a computer: a design for a light weight electro-oculogram electrode array and computer interface. *PLoS One* 8(7), e67099, 1 – 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0067099
- Imatz-Ojanguren E, Irigoyen E, Valencia-Blanco D, Keller T, 2016. Neuro-fuzzy models for hand movements induced by functional electrical stimulation in able-bodied and hemiplegic subjects. *Med Eng Phys*. 38(11):1214-1222. DOI: 10.1016/j.medengphy.2016.06.008
- Jaume-i-Capo, A., Martínez-Bueso, P., Moya-Alcover, B., Varona, J., 2014. Interactive rehabilitation system for improvement of balance therapies in people with cerebral palsy. *IEEE Tr Neur Syst & Rehab Eng*, 22, 419-427.
- Jordanic, M., Rojas-Martínez, M., Mañanas, M. A., Alonso, J. F., 2016. Spatial distribution of HD-EMG improves identification of task and force in patients with incomplete spinal cord injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13 (41), 1-11. DOI: 10.1186/s12984-016-0151-8
- Latasa, I., Cordova, A., Malanda, A., Navallas, J., Lavilla-Oiz, A., Rodríguez-Falces, J., 2016. Limitations of Spectral Electromyographic Analysis to Determine the Onset of Neuromuscular Fatigue Threshold during Incremental Ergometer Cycling. *J Sports Sci Med*. 23;15(1):148-57
- López-de-Ipiña, K.; Solé-Casals, J.; Faundez-Zanuy, M.; Calvo, P.M.; Sesa, E.; Martínez de Lizarduy, U.; De La Riva, P.; Martí-Masso, J.F.; Beitia, B.; Bergareche, A., 2016. Selection of Entropy Based Features for Automatic Analysis of Essential Tremor. *Entropy*, 18, 184. DOI: 10.3390/e18050184
- Lopez-Gordo, M. A., Sanchez-Morillo, D., Pelayo Valle, F., 2014. Dry EEG electrodes. *Sensors (Switzerland)*, 14 (7), 12847–12870. DOI: 10.3390/s140712847
- Manresa-Yee C., Ponsa P., Varona J., Perales F. J., 2010. User experience to improve the usability of a vision-based interface. *Interacting with Computers* Vol. 22 Num. 6 p. 594-605.
- Manresa-Yee, C., Ponsa, P., Salinas, I., Perales, F.J., Negre, F., Varona, J., 2014. Observing the use of an input device for rehabilitation purposes. *Behav. Inf. Technol.* 33, 3, 271-282.
- Mañanas M. A.; Rojas-Martínez M, Alonso JF, 2016. Towards the application of HD-EMG decomposition in clinical practice. *Clinical Neurophysiology*, 127, 2534-2541. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.005
- Marateb, HR, Farahi, M., Rojas-Martínez, M, Mañanas, M.A, Farina, D., 2016, Detection of Multiple Innervation Zones from Multi-Channel Surface EMG Recordings with Low Signal-to-Noise Ratio Using Graph-Cut Segmentation, *PLoS One*, 11(12), 1-23. DOI: 10.1371/journal.pone.0167954
- Minguillón, J., Lopez-Gordo, M. A., Pelayo, F., 2017. Trends in EEG-BCI for daily-life: Requirements for artifact removal. *Biomed Signal Processing and Control*, 31 (JAN), 407–418. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.09.005
- Minguillón, J., Medina, S., López-Gordo, M. A., Morillas, C., Pelayo, F., 2016. Módulos plat-eg para medidas laplacianas con electrodo seco. 8º Simposio CEA de Bioingeniería 2016, Libro de Actas del Simposio CEA de Bioingeniería 2016, Madrid (España), Junio 2016.
- Moya, S., Grau, S., Tost, D., 2012. Interactive graphical design of 3D serious neurorehabilitation games. *Presence – Teleoperators and virtual environments*, vol. 21. DOI: 10.1162/PRES_a.00079
- Perales F, J., Amengual E., 2016. Combining EEG and Serious Games for Attention Assessment of Children with Cerebral Palsy. October 2016. In book: *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II*, pp. 395-399. DOI: 10.1007/978-3-319-46669-9_66
- Perales, F., Vujovic M., Amengual E., 2017. Combining EEG/EMG and Serious Games for Attention Assessment of Children with Cerebral Palsy, Autism or Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *8 th Annual World Congress of Neurotalk (NT) Proceedings*, (to publish), May 2017.
- Pereira P, Leote J, Cabib C, Casanova-Molla J, Valls-Solé J, 2016. Stimulus waveform determines the characteristics of sensory nerve action potentials. *Clin Neurophysiol*. 127(3):1879-85. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.12.012
- Ramón J. M., Perales F. J., Amengual E., Jimenez J., 2013. Integration of EEG-based Brain Computer Interfaces in Serious Games, Computer Science Department, University of the Balearic Islands, ITA13 Fifth International Conference on Internet Technologies & Applications, THAW: The first international workshop on Technology for Health and Wellness, accepted to publish September 2013.
- Ramos-Murguialday A, García-Cossio E, Walter A, Cho W, Broetz D, Bogdan M, Cohen LG, Birbaumer N, 2015. Decoding upper limb residual muscle activity in severe chronic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2(1):1-11. DOI: 10.1002/acn3.122
- Roig-Maimó, M.F., Manresa-Yee, C., Varona, J., 2016a. A Robust Camera-Based Interface for Mobile Entertainment. *Sensors*, 16, pp. 254.
- Roig-Maimó, M.F., Manresa-Yee, C., Varona, J., MacKenzie, I. S., 2016b. Evaluation of a Mobile Head-Tracker Interface for Accessibility. In *International Conference on Computers Helping People with Special Needs - ICCHP '16*, 2016, pp. 449-456.
- Rojas-Martínez, M., García, M., Alonso, J.F., Mañanas, M.A., 2011. Evaluación de la Función Neuromuscular del Antebrazo durante contracciones isométricas mediante Electromiografía de Superficie Multicanal. *Rev. Iberoam. de Autom. e Inform. Ind. RIAI* 8, 35-44.
- Rojas-Martínez, M, Mañanas MA, Alonso JF, Merletti R, 2013. Identification of Isometric Contractions Based on High Density EMG Maps. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 23 (1), 33-42. DOI: 10.1016/j.jelekin.2012.06.009
- Rolls, E.T., Dempere-Marco, L., Deco, G., 2013. Holding multiple items in short term memory: a neural mechanism. *PLoS One*, 8(4): e61078. DOI: 10.1371/journal.pone.0061078
- Serna, L., Mañanas, M.A., Hernández, A.M., Marín, J., Benito S., 2014. Novel Modeling of Work of Breathing for Its Optimization During Increased Respiratory Efforts. *IEEE Systems Journal*, (99), pp.1–11. DOI: 10.1109/JSYST.2014.2323114
- Serna, L.Y., Hernandez, A.M., Mananas, M.A., 2010. Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2010, pp.569–72. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626429
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Chausa, P., Opisso, E., Roig-Rovira, T., Menasalvas, E., Tormos-Muñoz, J.M., Gómez, E.J., 2014. Intelligent Therapy Assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 14, 58. DOI:10.1186/1472-6947-14-58.
- Solé-Casals, J., Caiafa, C.F., 2013. A Fast Gradient Approximation for Nonlinear Blind Signal Processing. *Cognitive Computation*, Vol 5(4), pp. 483-492. DOI: 10.1007/s12559-012-9192-x
- Solé-Casals, J., Jutten, C., Pham, D. T., 2005. Fast approximation of nonlinearities for improving inversion algorithms of PNL mixtures and Wiener Systems. *Signal Processing* vol. 85, pp. 1780-1786. DOI: 10.1016/j.sigpro.2004.11.030
- Solé-Casals, J., López-de-Ipiña Pena, K., Caiafa, C.F., 2016. Inverting Monotonic Nonlinearities by Entropy Maximization. *PLoS ONE* 11(10): e0165288. DOI: 10.1371/journal.pone.0165288
- Soler, F.M.D., Kumru, K.H., Pelayo, V.R., Vidal, S.J., Tormos, M.J.M., Fregni, F., Navarro, A.X., Pascual-Leone, G.A., Opisso, S.E., 2014. Method for Treating Neuropathic Pain. US8725264 (B2).
- Tormos, M., García, R., Opisso, S., Roig, R., García, M., 2010. Method and System to Safely Guide Interventions in Procedures the Substrate Whereof Is Neuronal Plasticity. WO2010049547 (A1).
- Trincado, A., López-Larraz, E., Gil-Agudo, A., 2015. Métricas de neuroplasticidad basadas en interfaces cerebro-máquina. *Cognitive Area Networks* 2(1), 39-44.
- Úbeda, A., Iáñez, E., Azorin, J.M., 2011. Wireless and portable EOG-based interface for assisting disabled people. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics* 16(5), 870 – 873. DOI: 10.1109/TMECH.2011.2160354
- Unyó C, Chalor J, Rojas-Martínez M, Pujol E, Müller B, Garreta R, Mañanas MA, 2013. A cross-sectional study comparing strength profile of dorsal and palmar flexor muscles of the wrist in epicondylitis and healthy men. *Eur J Phys Rehabil Med*.49(4):507-15
- Varona J., Manresa-Yee C., Perales, F. J., 2008. “Hands-free Vision-based Interface for Computer Accessibility”. *Journal of Network and Computer Applications* 31, 4, 357-374.
- Vialatte, F.B., Solé-Casals, J., Dauwels, J., Maurice, M., Cichocki, A., 2009. Bump Time-Frequency Toolbox: A Toolbox for Time-Frequency Oscillatory Bursts Extraction in Electrophysiological Signals. *BMC Neuroscience* vol 10:46. DOI: 10.1186/1471-2202-10-46
- Wintergreen Research Inc, 2015. *Rehabilitation Robots: Market Shares, Strategies, and Forecasts, Worldwide, 2015 to 2021*.
- Zuchella, C., Sinforiani, E., Tassorelli, C., Cavallini, E., Tost, D., Grau, S., Pazzi, S., Puricelli, S., Bernini, S., Bottiroli, S., Vecchi, T., Sandrini, G., Nappi, G., 2014. Serious games for screening pre-dementia conditions: from virtuality to reality? A pilot Project. *Functional neurology* vol. 29. DOI: 10.11138/FNeur/2014.29.3.153