

Регенеративный интерфейс периферических нервов позволяет в режиме реального времени управлять искусственной рукой у людей с ампутированными верхними конечностями.

Филип П. Ву<sup>1</sup>, Васильев Алексей Константинович<sup>2</sup>, Закари Т. Ирвин<sup>1</sup>, Филип Т. Хеннингс<sup>3</sup>, Дэниел Р. Людерс<sup>3</sup>, Энн Т. Лейдлоу<sup>3</sup>, Алисия Дж. Дэвис<sup>4</sup>, Хроно С. Ну<sup>1</sup>, Дина Х. Гейтс<sup>1,2,5</sup>, Р. Брент Гиллеспи<sup>2,6</sup>, Стивен В. П. Кемп<sup>7</sup>, Теодор А. Кунг<sup>7</sup>, Синтия А. Честек<sup>1,2,8,9\*†</sup>, Пол С. Седерна<sup>1,7\*†</sup>

Периферические нервы являются многообещающим источником сигналов двигательного контроля для нейропротезных устройств. К сожалению, клиническая польза современных интерфейсов для периферических нервов ограничена амплитудой и стабильностью сигнала. Здесь мы показали, что регенеративный периферический нервный интерфейс (RPNI) служит биологически стабильным биоусилителем эфферентных двигательных потенциалов действия с долгосрочной стабильностью у людей с ампутированными конечностями. Ультразвуковая оценка RPNI выявила выраженные сокращения во время фантомного сгибания пальцев, подтверждая функциональную реиннервацию RPNI у двух пациентов. RPNI еще у двух пациентов давали электромиографические сигналы с большим отношением сигнал/шум. Используя эти сигналы RPNI, испытуемые успешно управляли протезом руки в режиме реального времени в течение 300 дней без повторной калибровки алгоритма управления. RPNI демонстрируют потенциал в улучшении контроля протезирования у людей с потерей верхних конечностей.

ВВЕДЕНИЕ

Потеря верхних конечностей может заметно изменить образ жизни человека и ограничить его или ее способность выполнять повседневную деятельность. Создание прямого интерфейса с периферической нервной системой может в конечном итоге обеспечить лучший вариант интуитивного управления протезом верхней конечности. Однако современные интерфейсы для периферических нервов имеют ограничения, которые сводят к минимуму их клиническую полезность (1, 2). Электроды, помещенные в периферический нерв, могут регистрировать отчетливые эфферентные двигательные потенциалы действия, но со временем амплитуда сигнала снижается (3, 4). Вместо этого электрическая стимуляция показала многообещающую возможность обеспечения тактильной обратной связи посредством стимуляции афферентных сенсорных аксонов (3, 5–7). Электроды, помещенные вокруг нерва, уже более двух лет успешно используются у людей для улучшения сенсорной обратной связи. Эти электроды можно использовать для стимуляции эфферентных моторных аксонов для контроля дистальных иннервируемых мышц и афферентных сенсорных аксонов для обеспечения пациентов ощущением прикосновения и давления при использовании протеза (8). Однако регистрация конкретных эфферентных двигательных потенциалов действия затруднена из-за небольшой амплитуды сигналов, что ограничивает количество независимых управляющих сигналов, которые могут быть записаны (9).

Направленная мышечная реиннервация (TMR) может обеспечить множественные управляющие сигналы путем переноса разделенных периферических нервов культи конечности на интактные локальные или регионарные мышцы. Затем используется поверхностная электромиография (ЭМГ) для записи сигналов управления эфферентными моторными аксонами (10).

При ПМР нормально иннервируемая мышца должна быть частично денервирована, чтобы обеспечить новую мишень для регистрации сигналов ЭМГ от имплантированного нерва. Кроме того, в одну и ту же целевую мышцу (например, большую грудную мышцу) могут быть имплантированы два или три нерва (срединный, лучевой и локтевой), что затрудняет регистрацию независимых управляющих сигналов от отдельных нервов или пучков. Следовательно, люди с имплантированными ампутированными конечностями могут контролировать ограниченное количество независимых движений (11).

Чтобы добиться большей специфичности сигнала и его долгосрочной стабильности, мы разработали регенеративный интерфейс периферических нервов (RPNI). RPNI состоит из перерезанного периферического нерва или пучка периферических нервов, который имплантируется в свободный мышечный трансплантат (12, 13). Свободный мышечный трансплантат подвергается приблизительно трехмесячному процессу регенерации, реваскуляризации и реиннервации имплантированным периферическим нервом (12). Этот процесс создает стабильный биоусилитель периферических нервов, вырабатывающий ЭМГ-сигналы высокой амплитуды, которые можно использовать для управления протезным устройством (14–17). Кроме того, было показано, что RPNI предотвращают и лечат боль при невроме и фантомную боль после ампутации (18–20). На сегодняшний день более 200 пациентам были имплантированы RPNI для профилактики и/или лечения боли при невромах и фантомных болей. Здесь мы показываем, что RPNI, имплантированные участникам с потерей конечностей верхних конечностей, активно вызывали мышечные сокращения RPNI во время волевых фантомных движений пальцев. Кроме того, мы успешно зарегистрировали независимые эфферентные двигательные потенциалы действия от RPNI, что обеспечило управление протезом пальца в реальном времени до 300 дней без перекалибровки алгоритма управления.

<sup>1</sup> Департамент биомедицинской инженерии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган 48109, 2 США. <sup>3</sup> Институт робототехники Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>3</sup> Кафедра физической медицины и реабилитации, Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>4</sup> Центр ортопедии и протезирования больницы Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган, 48109, США. <sup>5</sup> Школа кинезиологии Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>6</sup> Факультет машиностроения, Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>7</sup> Секция пластической хирургии Университета Мичиган, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>8</sup> Кафедра электротехники и информатики, Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. <sup>9</sup> Программа магистратуры по неврологии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган 48109, США. \*Автор, ответственный за переписку. Электронная почта: cchestek@umich.edu (CAC); cederna@med.umich.edu (PSC) <sup>†</sup>Эти авторы внесли одинаковый вклад в эту работу.

**Полученные результаты**  
Клиническое описание и создание РПНИ у больных с ампутированной конечностью.  
Первоначально семь участников с ампутациями верхних конечностей и симптоматические невромы были выбраны для проведения РПНИ для лечения боли при невроме и фантомной боли, а также были выбраны для участия в исследовании, включающем временное размещение чрескожных

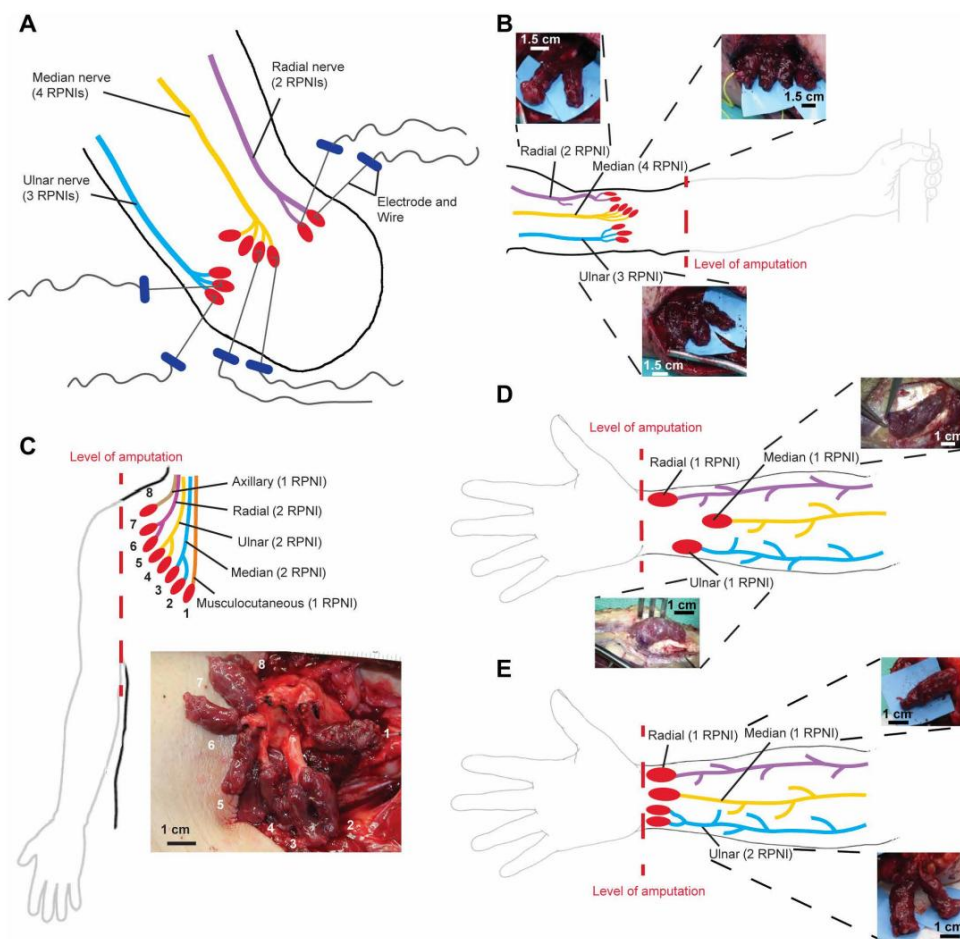


Рис. 1. Установка тонкопроволочных электродов и анатомические иллюстрации хирургического создания РПНИ. (А) Иллюстрация нескольких РПНИ, созданных для каждого доступного нерва. Чрескожные биполярные крючковые электроды вводили в брюшко мышцы РПНИ Р1 во время острых сеансов. (В) Р1, у которого была проксимальная трансрадиальная ампутация, было создано девять РПНИ: четыре для срединного нерва, три для локтевого нерва и два для лучевого нерва. (С) Иллюстрация создания РПНИ Р2 на уровне плечелопаточной ампутации. В Р2 было создано восемь РПНИ: по два для срединного, локтевого и лучевого нервов и по одному для мышечно-кожного и подмышечного нервов. (D и E) Р3, и Р4 имели ампутации на дистальном трансрадиальном уровне. В Р3 было имплантировано три РПНИ: по одному на каждый срединный, локтевой и лучевой нервы, тогда как в Р4 было имплантировано четыре РПНИ: по одному на каждый срединный и лучевой нерв и два на локтевой нерв.

тонкие провода к их РПНИ для контроля протезирования (см. «Материалы и методы»). После одного-двух сеансов имплантации тонкой проволоки с помощью игл трое участников решили выйти из исследования из-за боли, вызванной иглами. Остальные четыре участника представлены ниже. Мышечный трансплантат размером  $3 \times 1,5 \times 0,5$  см был взят из здоровой нативной донорской мышцы. У всех участников, упомянутых ниже, были взяты свободные мышечные трансплантаты из ипсилатеральной латеральной широкой мышцы бедра. Дистальный конец перерезанного периферического нерва оставшейся конечности затем вшивали в мышечный трансплантат. Это создало закрытый биологический интерфейс периферических нервов. Затем эту процедуру повторили, чтобы получить желаемое количество РПНИ (рис. 1А), которое было разным у каждого из четырех участников из-за уникальных особенностей их ампутации.

Участник 1 (Р1) — 45-летний мужчина, перенесший проксимальную трансрадиальную ампутацию левой руки. Он был привлечен через 16 лет после операции с тяжелой, постоянной болью при невrome, которую неадекватно лечили традиционными методами. В 2016 г. пациенту произведено удаление невринома локтевого, срединного и лучевого нервов на уровне

его локтевой ямки. Внутринеуронный Для выделения отдельных нервных пучков проводили диссекцию срединного, локтевого и лучевого нервов. Затем мы имплантировали конец каждого разделенного нервного пучка в отдельный мышечный трансплантат. Четыре РПНИ были созданы на срединном нерве, три РПНИ на локтевом нерве и два РПНИ на лучевом нерве (рис. 1В). После операции РПНИ Р1 решил пройти временную имплантацию чрескожных тонких спиц для регистрации эфферентных движений и потенциалов действия от РПНИ (рис. 1А).

Р2 — 72-летний мужчина, обратившийся с саркомой на правой верхней конечности. Через год ему сделали ампутацию плечевого сустава, а для профилактики невром были созданы РПНИ.

Для выделения отдельных нервных пучков была выполнена интраневральная диссекция срединного, локтевого и лучевого нервов. Два РПНИ были созданы на каждом из срединного, локтевого и лучевого нервов и один РПНИ был создан на основе кожно-мышечной системы оного нерва и один на подмышечном нерве (рис. 1В).

Р3 — 30-летний мужчина, перенесший травматическую ампутацию правой руки, повлекшую за собой вычленение правого запястья. Он был принят на работу через 2 года после первоначальной травмы с тяжелыми, стойкими симптоматическими невромами срединного, локтевого и дорсального лучевых чувствительных нервов. Боль ограничивала его способность носить протез. В 2015 году Р3 перенес резекцию невром срединного, локтевого и дорсального радиального сенсорного нерва в дистальной части предплечья. На каждом из них было создано по одному РПНИ. В 2018 году он решил пройти имплантацию постоянных биполярных электродов в рамках исключения для исследуемых устройств.

Управления по контролю за продуктами и лекарствами (рис. S1A).

Р4 — 53-летняя женщина, у которой развилась инфекция мочевыводящих путей, приводящая к септическому шоку и острой почечной недостаточности. Ее лечение осложнилось внутривенной экстравазацией кальция в правую кисть и предплечье, что привело к некрозу тканей и потребовало частичной ампутации руки. Оставшаяся часть руки становилась все более сжатой, с ограниченным активным и пассивным диапазоном движений межфаланговых (IP), пястно-фаланговых и лучезапястных суставов. В 2017 году ей была произведена добровольная дистальная трансрадиальная ампутация. По одному РПНИ создавали на каждом срединном и лучевом нервах, а также выполняли интраневральную диссекцию локтевого нерва для создания двух РПНИ (рис. 1Е). Через год после операции РПНИ Р4 решил пройти имплантацию постоянных биполярных электродов (рис. S1B).

#### Наблюдаемые мышечные сокращения РПНИ

Двое участников (Р1 и Р2) с РПНИ, созданными выше локтя (то есть не осталось длинных сгибателей или разгибателей пальцев или запястья), были оценены с помощью ультразвука, и их РПНИ наблюдались как

контракт во время фантомных движений пальцев. В начале каждого поведенческого задания участников спрашивали, могут ли они пошевелить пальцами своей фантомной конечности. В этой ситуации наблюдалось сокращение RPNI во время движения фантомных пальцев. На рисунке 2 показаны сонограммы с сокращениями RPNI, выделенными в соответствии с анатомическим движением, которое наблюдалось под ультразвуком.

В частности, RPNI срединного нерва P1 расположены рядом с короткой головкой двуглавой мышцы плеча, проксимальнее локтя, без сохранения мускулатуры, связанной с пальцами. Эти RPNI срединного нерва, выявленные с помощью ультразвука, демонстрировали независимые сокращения во время по-

сгибание проксимального IP-сустава большого пальца и указательного P (PIP)/дистального IP-сустава (DIP) фантомной конечности (фильм S1). В частности, медианный RPNI 1 сокращался при сгибании большого пальца, тогда как медианный RPNI 2-RPNI 4 и часть RPNI 1 сокращались при сгибании указательного пальца (рис. 2A). Эти сокращения сопровождались минимальным движением окружающей ткани. На этом уровне ампутации это были анатомически ожидаемые движения, связанные с срединным нервом (фильм S1).

Ульнарные RPNI P1 располагались вблизи длинной и медиальной головки двуглавой мышцы плеча. Основная часть RPNI 1 и RPNI 2 сократилась

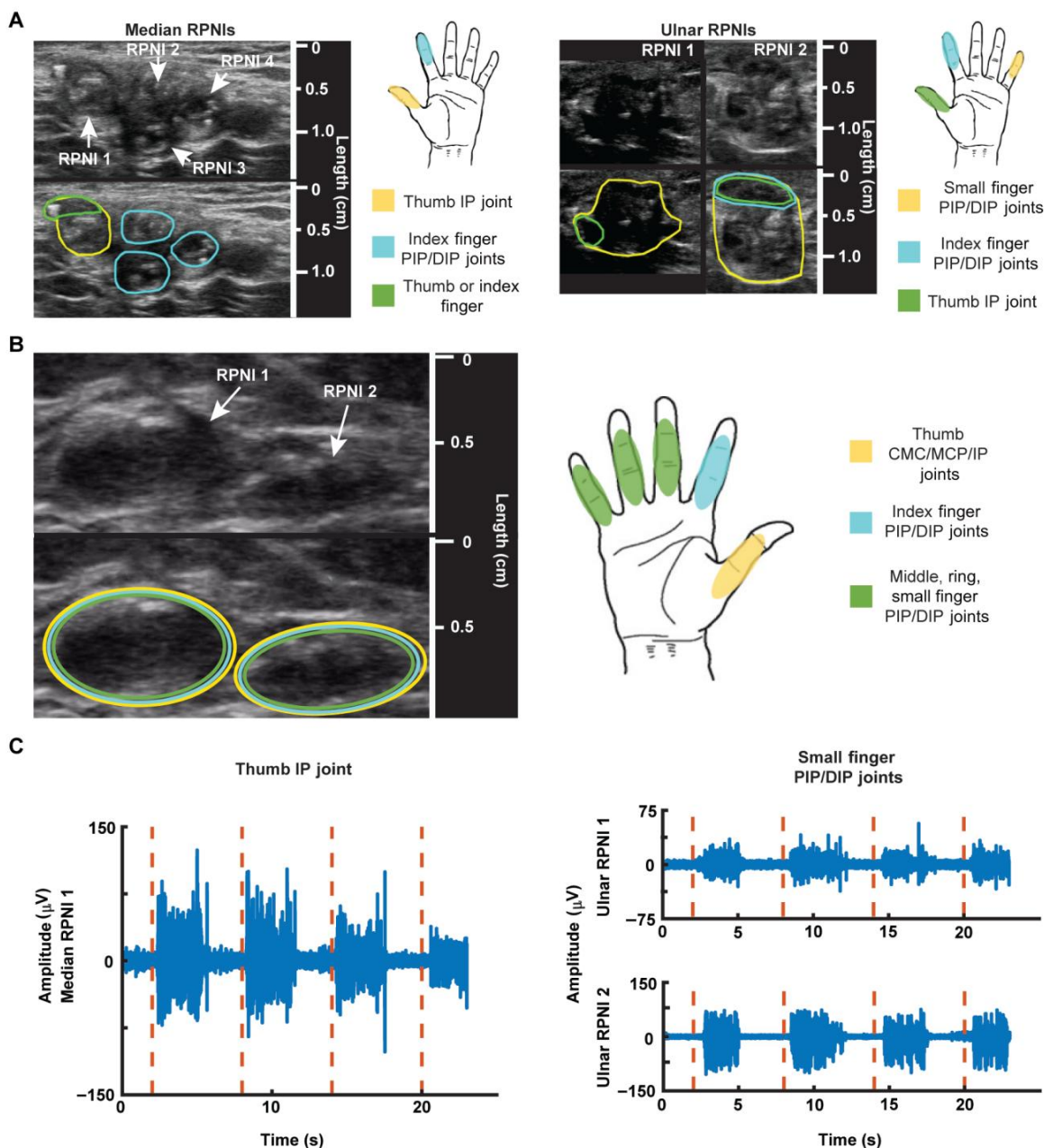


Рис. 2. Сонограммы РПНИ, моторная карта и электрофизиология. (А) Срединные и локтевые сонограммы РПНИ P1, сделанные через 19 месяцев после операции РПНИ. Обведенные области на сонограмме показывают, какая область срединного или локтевого РПНИ сокращалась во время заданных движений пальцев. (В) Сонограмма P2 двух РПНИ, сделанная через 8 месяцев после операции РПНИ, и моторная карта активных областей. (С) Сигналы ЭМГ РП1 (синие), записанные от срединного РПНИ 1 после сигнального движения IP-сустава большого пальца (красная пунктирная линия), и сигналы ЭМГ (синий), записанные от локтевого РПНИ 1 и РПНИ 2 после сигнального движения PIP / DIP мизинца (красный пунктир).

## НАУКА ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА | ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СТАТЬЯ

во время произвольного сгибания сустава PIP/DIP мизинца фантомной руки, тогда как часть обоих RPNI сокращалась для движения большого пальца (рис. 2А и фильм S2). Эти движения также были ожидаемы с анатомической точки зрения, поскольку локтевой нерв иннервирует мышцы, контролирующие движения мизинца и большого пальца. Небольшой участок локтевого RPNI, по-видимому, претерпел небольшие, но видимые сокращения во время произвольного движения указательного пальца. Это было анатомически неожиданно, но может быть связано с тем, что P1 в течение 16 лет находился без руки, что затрудняло самостоятельное выполнение определенных волевых движений.

В отличие от P1, P2 подвергся ампутации на уровне плеча, где функции и сегрегация срединного, локтевого и лучевого нервов кисти смешаны и неопределенны. Тем не менее, сокращения RPNI все еще наблюдались при движениях пальцами. В частности, два RPNI были однозначно идентифицированы благодаря их швам вблизи латеральной стороны правой большой грудной мышцы. С некоторым изменением амплитуды они сокращались во время сгибания запястно-пястно-пястного (СМС)/пястно-фалангового (МСП)/IP сустава большого пальца, сгибания указательного PIP/DIP сустава, а также сгибания PIP/DIP сустава среднего, безымянного и мизинца (рис. 2В и фильм S3). Эти сокращения RPNI, наблюдаемые у двух участников, у которых отсутствовала мускулатура, связанная с пальцами, позволяют предположить, что нервы, несущие эфферентные двигательные потенциалы действия, контролирующие функциональность пальцев, успешно реиннервировали RPNI, позволяя P1 и P2 иметь волевой контроль над своей фантомной рукой.

Чтобы провести статистическое сравнение RPNI с окружающей тканью, мы оценили среднюю интенсивность пикселей внутри RPNI по сравнению с окружающей тканью (критерий суммы рангов Уилкоксона). В целом, медианные RPNI 1 P1 и локтевые RPNI 1 и RPNI 2 имели значительное изменение средней интенсивности пикселей по сравнению с окружающей тканью во время сгибания большого и мизинца соответственно ( $P < 0,001$  для обоих сравнений).

При сгибании указательного пальца медианный RPNI 1 сокращался сильнее, чем окружающая ткань ( $P < 0,001$ ), тогда как наблюдение медианного RPNI 2–RPNI 4 демонстрировало меньшие сокращения и имело смешанные изменения пикселей (таблица S2).

Чтобы убедиться, что эти сокращения были связаны с ЭМГ, мы записали эти RPNI с помощью чрескожных тонких проводов. P1, но не P2, решил вставить эти провода. Биполярные проволочные электроды имеют расстояние между контактами 1 мм для записи с локализованной точки.

территория RPNI. Здесь мы наблюдали четкие всплески ЭМГ, связанные с при движениях большого пальца в срединном RPNI 1 с отношением сигнал/шум (SNR) 4,62 и при небольших движениях пальцев в локтевых RPNI 1 и RPNI 2 (среднее SNR = 3,80) (рис. 2С). Это предполагает, что эти трансплантаты RPNI усиливают потенциалы действия эфферентных двигательных нервов, активно сокращаются и генерируют сигналы ЭМГ, аналогичные сигналам остаточных мышц.

В P3 и P4, у которых были RPNI в дистальной части предплечья, использовалось ультразвуковое исследование, чтобы легко обнаружить RPNI (рис. S2). Однако из-за движения окружающих иннервируемых остаточных мышц выделенное движение RPNI было трудно изолировать из-за сокращений.

и конформационные изменения прилегающей иннервируемой остаточной мышцы.

Постоянные биполярные электроды, имплантированные хирургическим путем. P3 и P4 выбрали имплантацию постоянных биполярных электродов ЭМГ. У этих пациентов мы оценили способность RPNI усиливать эфферентные двигательные потенциалы действия и обеспечивать эти сигналы управления двигателем в течение длительного времени. У обоих участников с постоянных электродов RPNI ( $n = 2,3$ ) были зарегистрированы сигналы управления движением большой амплитуды, анатомически соответствующие.

У P3 был один медианный RPNI и один локтевой RPNI, тогда как у P4 был один медианный RPNI и два локтевых RPNI. Конверты ЭМГ на шестерых

различные фантомные движения конечностей показаны на (рис. 3). Средняя размах амплитуды для наиболее предпочтительного движения на RPNI составила  $2,77 \pm 0,660$  V (SNR 102 и  $501 \pm 145$  V с SNR 36,1 на медианном и локтевом RPNI P3 соответственно (рис. 3А и Б). Аналогично, RPNI срединного нерва P4 имел среднюю размах амплитуды  $579 \pm 20$  V (SNR = 19,1), RPNI 1 локтевого нерва имел амплитуду  $334 \pm 80,9$  V (SNR = 15,6), а RPNI локтевого нерва 2 имел амплитуду  $501 \pm 164$  V (SNR = 28,3) (рис. S2, С и D). Эти электроды имели расстояние между биполярными контактами (10 мм), чем чрескожные тонкопроволочные электроды (1 мм).

Более точное хирургическое нацеливание постоянного биполярного электрода на RPNI объясняет большую амплитуду сигналов эфферентного двигательного потенциала действия по сравнению с P1.

Запись сигнала RPNI специально идентифицировала физиологически правильные движения от каждого из периферических нервов у обоих участников. Как и ожидалось, при сгибании малого пальца наблюдалось минимальное обнаружение сигнала RPNI срединного нерва (рис. 3, А и Б). Что касается RPNI локтевого нерва, активация RPNI соответственно происходила во время сгибания фантомного большого пальца, тогда как минимальная активация происходила во время сгибания указательного пальца. Кроме того, RPNI локтевого нерва активируются для отведения/приведения пальцев; анатомически эти движения пальцев контролируются исключительно локтевыми иннервируемыми внутренними мышцами кисти (рис. 3, А и Б). Расщепленные локтевые трансплантаты в P4 имели разные паттерны активации. Ульнарный RPNI 2 более сильно активировался во время отведения/приведения пальцев и движения сустава СМС/МСП большого пальца, чем локтевой RPNI 1 (рис. 3В). Эти данные позволяют предположить, что эфферентные двигательные потенциалы действия могут быть записаны с использованием RPNI от отдельных нервных пучков, каждый из которых может иметь отдельные и уникальные сигналы управления двигателем.

Миоэлектрический контроль протезирования в реальном времени

Наблюдаемые сигналы RPNI высокой амплитуды и уникальные паттерны активации позволяют предположить, что эти сигналы могут быть полезны для управления протезами рук. Сначала мы оценили эту возможность, используя подход распознавания образов (см. «Материалы и методы»), проверяя, могут ли сигналы, генерируемые RPNI, дискретно предсказывать положение рук. Используя простой наивный байесовский классификатор, обученный только с помощью сигналов RPNI, мы смогли декодировать пять различных положений пальцев у каждого испытуемого как в автономном режиме, так и в реальном времени (рис. 4). Когда классификатор был обучен как с сигналами RPNI, так и с остаточными мышечными сигналами (см. «Материалы и методы»), мы смогли расшифровать четыре различных позы хватания (рис. S3). Во время управления в реальном времени P3 мог контролировать виртуальное противодействие и сгибание большого пальца, а также сгибание небольших пальцев, приведение пальцев и положение рук в состоянии покоя со 100% точностью (рис. 4А и фильм S4). P4 смог контролировать безымянный палец, сгибание большого пальца, мизинец, отведение пальца и положение рук в состоянии покоя с точностью 94,3% (рис. 4В и фильм S5). Кроме того, каждый испытуемый мог управлять кулаком, сжимать, указывать и разгибать пальцы со 100% точностью (рис. S3, А и В и фильм S6). Офлайн-декодирование намекало на эти высокоточные прогнозы в реальном времени у обоих участников (рис. 4, С и D, и рис. S3, С и D). Большинство движений выбирались быстро, причем самое быстрое время выбора движения, или время между началом ЭМГ и предсказанием классификатора, составляло менее 0,3 с (рис. 4, А и Б). Среднее время выбора движения P3 и P4 для всех движений составляло  $0,172 \pm 0,105$  и  $0,234 \pm 0,0894$  с соответственно (среднее значение  $\pm$  SD; таблица S3).

Затем мы проверили, могут ли P3 и P4 произвольно модулировать сигналы RPNI, чтобы постоянно контролировать положение большого пальца виртуальной руки. Используя регрессионный подход (см. «Материалы и методы»), мы попросили каждого участника поразить сферические мишени диаметром 2 см.



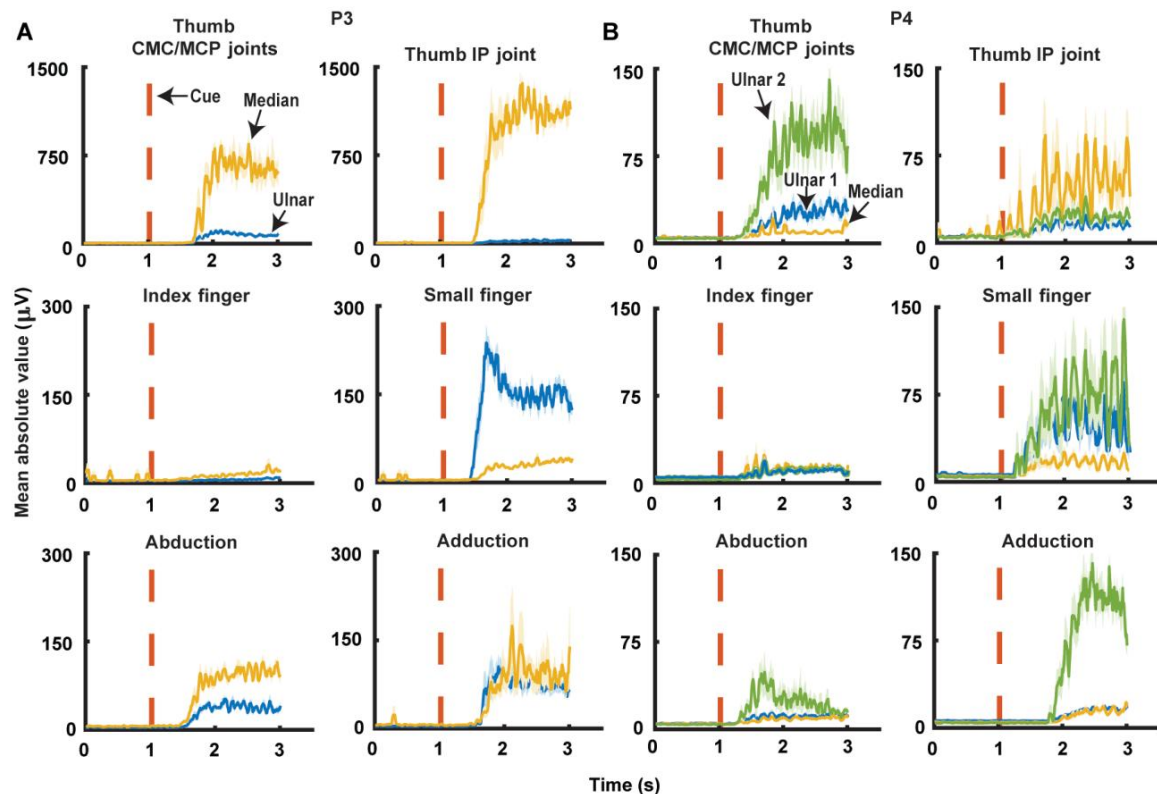


Рис. 3. Сигналы средних абсолютных значений RPNi при шести различных движениях пальцев. (А) Срединные и локтевые сигналы RPNi MAV P3 во время запястно-пястного сустава большого пальца (CMC)/сгибание пястно-фалангового (MCP) сустава, сгибание межфалангового (IP) сустава большого пальца, сгибание MCP/проксимального межфалангового сустава указательного пальца (PIP), сгибание сустава MCP/PIP мизинца, движения отведения и приведения руки. (В) Срединные сигналы RPNi P4, локтевой RPNi 1 и локтевой RPNi 2 MAV сигналы во время сгибания сустава CMC/MCP большого пальца, сгибания сустава IP большого пальца, сгибания сустава MCP/PIP указательного пальца, сгибания сустава MCP/PIP мизинца, отведения пальца и движения приведения пальцев.

размещается вдоль диапазона движения виртуальной руки. P3 и P4 достигли целей с точностью 100 и 96,3% в нулевой день соответственно. Чтобы проверить производительность P3 и P4 во времени, параметры алгоритма, обученные в день 0, повторно использовались в течение нескольких дней: до 300 дней для P3 и 97 дней для P4. В последний день P3 и P4 еще смогли обнаружить цели с высокой точностью, 100 и 96,4% соответственно (рис. 5, А и Б, а также видеоролики S7 и S8). Кроме того, выделение отдельных двигательных единиц из медианных RPNi P3 и P4 показало вариабельность амплитуды сигнала изо дня в день,  $\pm 17,2$  и  $\pm 6,63\%$  соответственно, но без заметной тенденции к снижению амплитуды (рис. 5, С и D).

Ранее мы обнаружили аналогичную вариабельность сигнала, которая влияла на моторные характеристики RPNi у приматов (14). Однако в этом исследовании мы не наблюдали изменений в двигательной активности ни у одного испытуемого.

Для дальнейшего повышения степени функциональности мы одновременно управляли суставом IP большого пальца и суставом CMC/MCP большого пальца как большим пальцем с двумя степенями свободы (DOF). P3 и P4 выполнили одну и ту же задачу поражения цели по этим двум осям, поразив восемь целей с точностью 100 и 97,2% со средним временем достижения успеха  $0,987 \pm 0,16$  и  $2,83 \pm 0,43$  с соответственно (рис. 5, Д и Е, и фильм S9). Для прямого сравнения: P4 выполнил ту же задачу, используя поверхностную ЭМГ (см. «Материалы и методы»), поразив цели с точностью 78,4% со средним временем достижения успеха  $4,40 \pm 0,50$  с (фильм S10). Амплитуда поверхностной ЭМГ была ниже, чем внутримышечной, что могло способствовать снижению работоспособности. В дополнение к виртуальной целевой задаче P3 было предложено использовать физический протез (рука LUKE, Дека), чтобы коснуться кончика палочки, расположенной в разных местах.

местах, кончиком протеза большого пальца (рис. 5Ж). Высокая точность управления большим пальцем, наблюдаемая во время виртуального задания, хорошо переносится на физический протез (фильм S11).

Для проверки функционального управления P3 и P4 были оснащены специальным разъемом для выполнения функциональных задач. Указательный палец с одной степенью свободы, использующий сигналы от глубокого сгибателя пальцев к указательному пальцу (FDPI), был добавлен к одновременному управлению большим пальцем с двумя степенями свободы P3. Участник использовал этот элемент управления с тремя степенями свободы, чтобы выполнить задание с блоками и блоками в самостоятельном темпе (фильм S12). P3 сообщил об интуитивном управлении при перемещении большого и указательного пальцев в точные позиции. Из-за веса P4 не смог поднять руку ЛЮКА для выполнения функциональных задач. Поэтому мы использовали очень маленькую i-лимбу Quantum. P4 использовал стратегию управления двумя степенями свободы, созданную для прогнозирования сгибания большого и мизинца, которые затем были сопоставлены для пропорционального управления сжатием клавиш и силовым захватом. Субъект успешно и последовательно выполнил три абстрактных задания Саутгемптонской процедуры оценки рук (SHAP) (фильм S12). Для обоих испытуемых мы количественно сравнили прогнозируемые положения пальцев во время выполнения функциональных задач с прогнозируемыми положениями, смоделированными в автономном режиме, используя только записанную ЭМГ от имплантированных остаточных мышц. Нормализованное среднее евклидово расстояние между предсказанной в реальном времени двумерной траекторией большого пальца P3 и смоделированной двумерной траекторией большого пальца.

траектория положения составляла 25,5% от максимального диапазона движений во время активных периодов большого пальца (рис. S4А). Положение большого пальца P4 в реальном времени и смоделированное отличалось на 53,8% в периоды активности большого пальца (рис. S4Б). Между оригиналом и оригиналом была существенная разница.

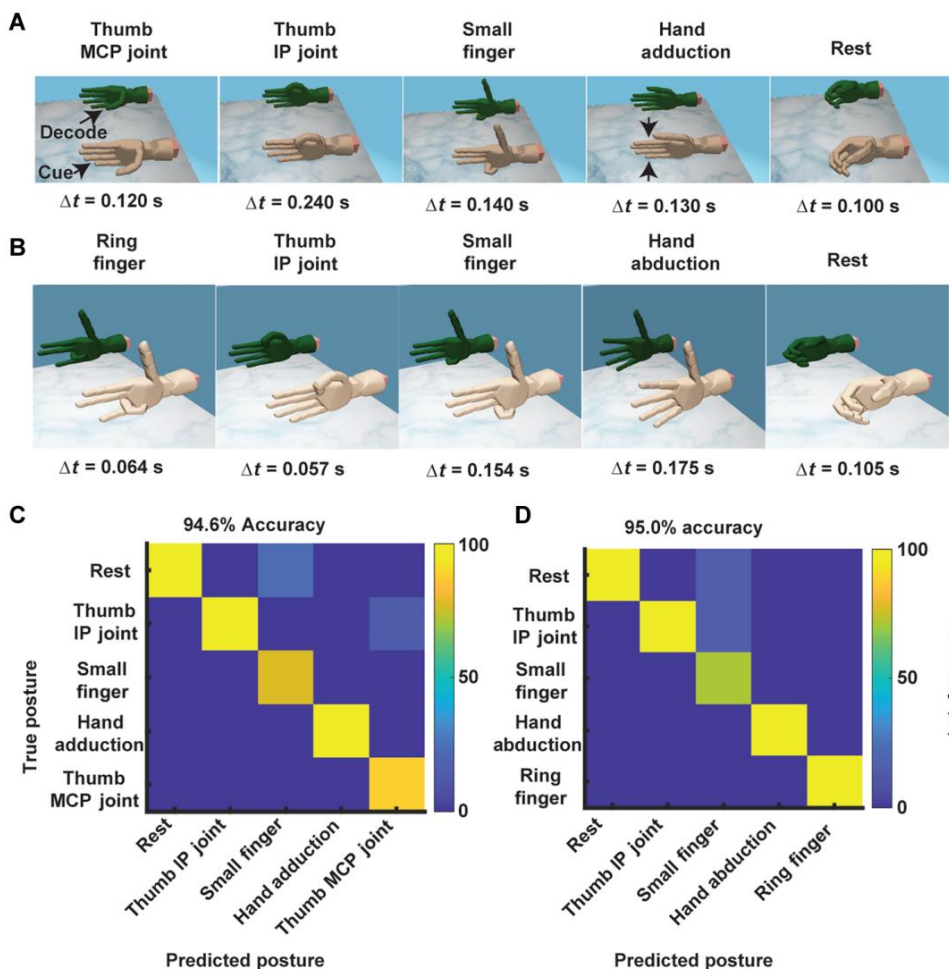


Рис. 4. Классификация движений пальцев в реальном времени. (А и В) Дискретное управление РЗ и Р4 суставом MCP большого пальца (оппозиция), суставом IP большого пальца (сгибание), мизинцем, приведением и отдыхом для РЗ, а также безымянным пальцем, суставом IP большого пальца, мизинцем, отведением и отдыхом. для Р4. Для каждой позы показано самое быстрое время выбора движения. (С и D) Автономная матрица путаницы поз, используемых в (А) и (В) соответственно. Ось Y представляет истинное положение, тогда как ось X представляет прогнозируемое положение. Цветовая карта указывает точность (%) прогноза классификатора.

смоделированные траектории ( $P < 0.001$ ), что позволяет предположить, что сигналы RPNI играли важную роль в содействии намеренному движению большого пальца испытуемого.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На четырех пациентах с ампутированными конечностями мы показали, что RPNI могут быть эффективным интерфейсом периферических нервов, обеспечивающим эфферентные двигательные сигналы для управления протезными устройствами. RPNI усиливает сигналы эфферентных нервов, обеспечивая благоприятное соотношение сигнал/шум для высокоточного контроля как внешних, так и внутренних функций руки. SNR записанной ЭМГ имело среднее значение 4,21 в Р1, 68,9 в РЗ и 21,0 в Р4. Большой разрыв в SNR между Р1, РЗ и Р4, вероятно, обусловлен меньшим расстоянием между биполярными электродами в острых тонких проволоках (1 мм) по сравнению с постоянными электродами ЭМГ (10 мм), тогда как разница между измеренными значениями SNR РЗ и Р4 может быть в связи с периодом реиннервации. Нервам РЗ потребовалось еще 2 года для реиннервации мышечных трансплантатов перед имплантацией электродов. Тем не менее, SNR РЗ и Р4 были значительно выше для RPNI с имплантированными биполярными электродами, чем SNR, измеренное на нервных манжетных электродах или интраневральных зондах, у которых

SNR варьируется от 4 до 15 (3, 9, 21, 22).

Кроме того, интранейронные зонды, такие как наклонная электродная решетка штата Юта, могут обеспечивать большие сигналы, но в настоящее время сталкиваются с проблемами стабильности сигнала с течением времени (4). Для сравнения, RPNI оставались стабильными интерфейсами периферических нервов в течение 2 лет в Р1, 8 месяцев в Р2, 3 лет в РЗ и 1 года в Р4. Хронические биполярные электроды, использованные в этом исследовании, аналогичны тем, которые ранее наблюдались для записи стабильной ЭМГ в течение 7,5 лет (23). Поскольку РЗ и Р4 остаются имплантированными, мы предполагаем, что RPNI будут продолжать демонстрировать стабильность в ходе их имплантации. Хотя поверхностные электроды регистрировали сигналы ЭМГ меньшей амплитуды, чем внутримышечные, это не исключает полностью возможности использования поверхностных электродов для регистрации сигналов RPNI. Можно провести модифицированную операцию, при которой RPNI будут располагаться ближе к коже, что увеличит вероятность регистрации поверхностных сигналов ЭМГ с более высокой амплитудой.

Под контролем УЗИ мы продемонстрировали, что разные субрегионы каждого RPNI сокращаются при разных волевых действиях. Это соответствует идее, что реиннервированная мышца RPNI

будут иметь разные отдельные двигательные единицы, реиннервирующие отдельные части свободного мышечного трансплантата. С помощью хирургически имплантированных постоянных электродов на дистальном трансрадиальном уровне мы показали, что активация ЭМГ RPNI происходит во время определенных внутренних движений рук. В совокупности это предполагает, что RPNI

функционально селективны. Чтобы получить еще большую селективность при протезном контроле, электроды с большим количеством мест записи внутри RPNI теоретически могут обеспечить улучшенную передачу сигналов. В отличие от интранейронных электродов, для которых требуются многочисленные места записи на расстоянии нескольких сотен микрометров друг от друга, электроды в RPNI могут иметь места записи на расстоянии в миллиметры друг от друга для записи различных сигналов управления эфферентным нервом. В предыдущих исследованиях исследователи передавали сигналы управления протезом, взаимодействуя с неповрежденными мышцами культи. Эта стратегия обеспечила приемлемую амплитуду сигнала и некоторый контроль протезной конечности у пациентов, перенесших трансрадиальные ампутации (24–28). Однако когда внутренние мышцы рук, а также внешние сгибатели и разгибатели пальцев отсутствуют, не существует эффективного способа получения этих управляющих сигналов без прямого взаимодействия с периферическими нервами. RPNI предоставили альтернативу, позволяющую напрямую извлекать эфферентные двигательные потенциалы действия из периферического нерва. Более того, нам не нужно было пересекать какие-либо нервные ветви к остаточным мышцам плеча и, таким образом, не денервировать существующие мышцы, как это необходимо при ПМР (29).

Наиболее многообещающим открытием внутренней функциональности рук была способность РЗ и Р4 контролировать внутренние мышцы большого пальца.

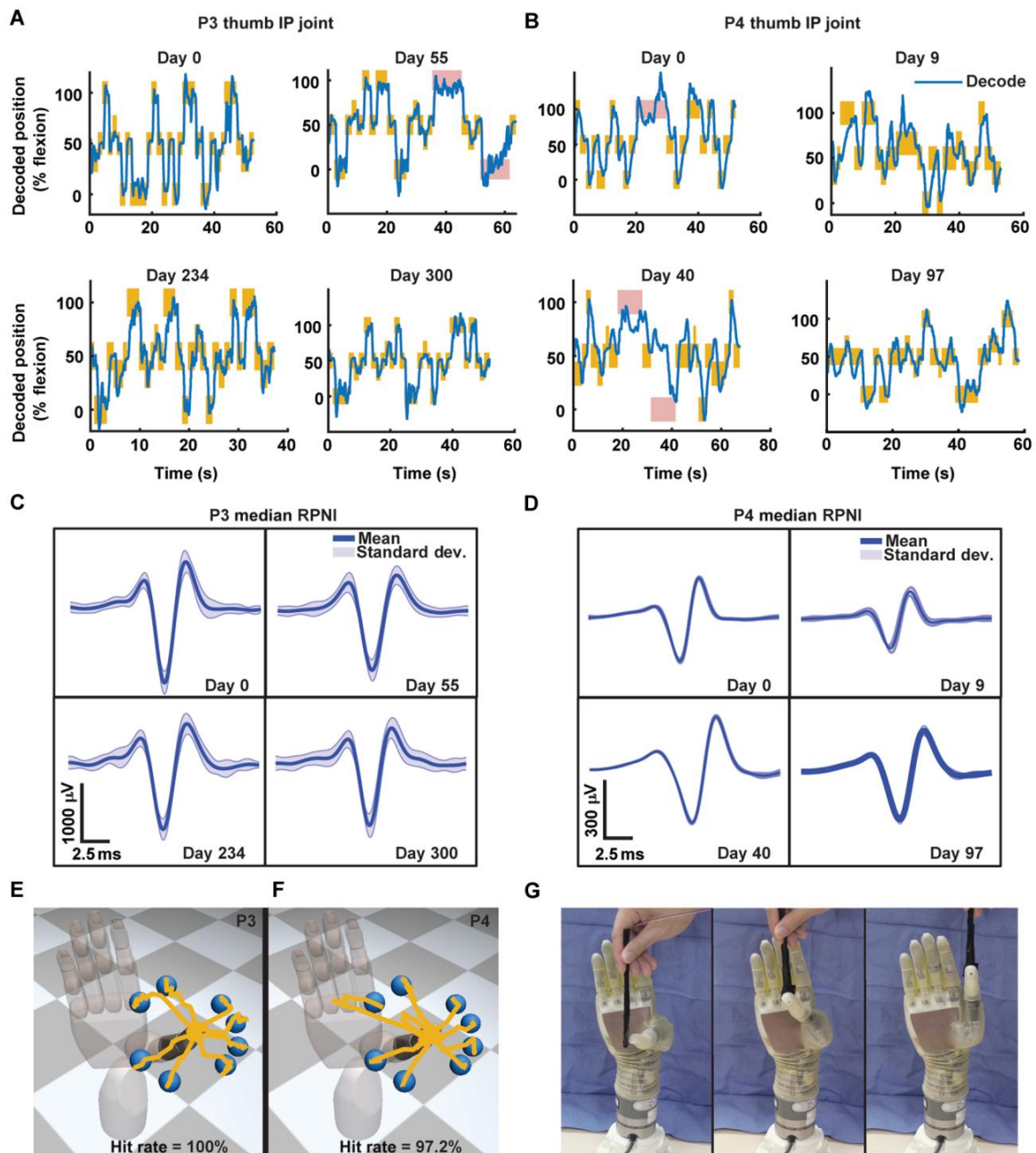


Рис. 5. Непрерывное управление виртуальным и физическим протезом в реальном времени. (A и B) Примеры прогнозируемых в реальном времени траекторий P3 и P4 (синие) для движения IP-сустава большого пальца с одной степенью свободы в течение нескольких дней с использованием однократно калиброванного алгоритма декодирования. Ось Y представляет процент сгибания, 0 % соответствует полностью выпрямленному пальцу, 50 % соответствует пальцу в состоянии покоя, а 100 % соответствует полностью согнутому пальцу. Каждый прямоугольник кукурузы указывает на то, что цель была успешно обнаружена, тогда как красные прямоугольники указывают на неудачные попытки. Ширина прямоугольника показывает, как долго отображалась виртуальная цель, а высота — размер виртуальной цели. (C и D) Отдельные двигательные единицы, извлеченные в разные дни из медианных RPNI P3 и P4. Синяя и заштрихованная кривая представляет собой среднее значение и стандартное отклонение извлеченных единиц. (E и F) Пример прогнозируемых траекторий во время непрерывного декодирования движений суставов большого пальца CMC/MCP/IP в реальном времени с двумя степенями свободы в виртуальном пространстве. (G) Эквивалентная задача по поражению цели в физическом пространстве с использованием руки LUKE (Дека).

используя как локтевой, так и срединный RPNI. Это анатомически приемлемо, поскольку и срединный, и локтевой нервы иннервируют несколько внутренних мышц, которые помогают сгибать суставы CMC/MCP большого пальца.

Предыдущие исследования одновременного контроля нескольких степеней свободы были сосредоточены на контроле открытия/закрытия запястья и руки (26, 28, 30). В этом исследовании RPNI позволили P3 и P4 иметь интуитивно понятный двухосный большой палец.

контроль, включая сгибание/разгибание большого пальца и противодействие большого пальца/изменить положение. Эти дополнительные управляющие сигналы в сочетании с существующей остаточной мускулатурой могут помочь добиться более ловкого контроля над протезной рукой, поскольку многие исследования ограничиваются улавливанием двигательных сигналов от остаточной мускулатуры (28, 31–35). Как было продемонстрировано в ходе функциональных задач, непрерывный контроль трех степеней свободы достигался за счет

добавление остаточной ЭМГ от мышцы FDP1. Тем не менее, необходимы дальнейшие испытания для прямого сравнения контроллеров непрерывного действия и распознавания образов для реальных задач. На сегодняшний день контроллеры распознавания образов превосходили традиционные контроллеры в ходе стандартизированных функциональных испытаний (36). Это говорит о том, что контроллеры распознавания образов будут по-прежнему необходимы до тех пор, пока не будет создано более надежное непрерывное управление. Контроль разработан. В будущей работе мы планируем продолжить изучение возможностей сочетания RPNI с остаточными иннервируемыми мышцами, чтобы расширить контроль до более высоких степеней свободы. Скелетно-мышечные модели, управляемые ЭМГ, были разработаны для физиологически точного управления протезом в режиме реального времени во время функциональных задач (30), но они продемонстрировали контроль только двух-трех степеней свободы. Мы постулируем, что количество остаточных источников мышечных сигналов является ограничивающим фактором в этих моделях и что дополнительные источники сигналов от RPNI потенциально могут повысить управляемость и функциональность протеза.

Помимо контроля протеза, RPNI оказались эффективным методом уменьшения симптоматической боли при невроме, а также предотвращения образования невромы (18–20). Аналогичные результаты были продемонстрированы при использовании PMP (37), причем более недавнее исследование предоставило доказательства того, что PMP уменьшает фантомные боли в конечностях (38). Дополнительные исследования должны сравнить относительную эффективность каждого метода в уменьшении невромы и фантомной боли в конечностях. Кроме того, RPNI могут стать потенциальным сенсорным компонентом, который обеспечит тактильную и проприоцептивную обратную связь пользователям протезов. Добавление сенсорного компонента позволит создать надежную парадигму двунаправленного протезирования с замкнутым контуром, теоретически улучшая двигательную функциональность и давая людям ощущение воплощения (3, 8).

Это пилотное исследование продемонстрировало, что метод RPNI может быть жизнеспособным клиническим вариантом для улучшения контроля протеза при ампутациях верхних конечностей, хотя следует отметить ограничения исследования. Дизайн нашего исследования не включал прямое сравнение с другими хирургическими подходами (например, TMR). Необходимо провести будущее исследование, чтобы определить, имеет ли один подход больше клинических преимуществ, чем другой. Кроме того, из соображений безопасности мы были ограничены в количестве внутримышечных электродов, которые можно было имплантировать. Это привело к тщательному решению, какие остаточные мышцы следует имплантировать, чтобы обеспечить испытуемым наилучший контроль над протезом. Для дальнейшего изучения вклада сигналов RPNI на трансрадиальном уровне в будущих исследованиях следует рассмотреть возможность имплантации во все соответствующие остаточные мышцы для сравнения характеристик протеза с сигналами RPNI и без них.

Мы продемонстрировали, что RPNI можно использовать для регистрации эфферентных потенциалов действия двигательного нерва как на внутренней, так и на внешней стадии. RPNI продемонстрировали способность усиливать сигналы двигательных нервов, обеспечивая моторную избирательность, обеспечивая плавный непрерывный контроль одного и двух движений большого пальца по глубине резкости и оставаясь стабильным интерфейсом периферических нервов с течением времени. Таким образом, метод RPNI в сочетании с беспроводным устройством записи/стимуляции может совершить революцию в будущих клинических технологиях протезирования и значительно улучшить качество жизни пациентов с потерей конечностей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В этом исследовании изучалось, может ли процедура RPNI усиливать потенциалы действия эфферентных нервов для обеспечения уникальных стабильных сигналов для управления протезами пальцев с одной и двумя степенями свободы. Представленные эксперименты были призваны продемонстрировать жизнеспособность RPNI на людях, определить долговременную стабильность двигательных показателей одной степени свободы и улучшить волевой контроль над виртуальными и физическими движениями.

протез руки для функциональных задач. Ультразвуковая визуализация и электрофизиологические записи использовались для измерения жизнеспособности а задачи виртуального и физического управления протезами рук выполнялись для измерения двигательных характеристик. Это было первое неслепое нерандомизированное пилотное исследование на людях. Перед исследованием анализ мощности не проводился. Участники были отобраны для лечения боли при невроме или предотвращения роста невромы. Ультразвуковое изображение было воспроизведено для всех четырех субъектов электрофизиологические записи - для трех субъектов, а задачи по управлению протезом - для двух субъектов. Институциональный наблюдательный совет Мичиганского университета одобрил это исследование, и каждый участник предоставил письменное информированное согласие.

### Электрофизиология

P1, P2, P3 и P4 участвовали в экспериментальных сессиях, начавшихся через 4, 8, 12 и 16 месяцев после операции RPNI соответственно. Начало экспериментов было основано на наличии пациентов и результатах предыдущих работ на животных, которые показали, что для созревания и стабилизации RPNI потребовалось около 3 месяцев (12, 15–17). Во время каждого эксперимента проводилось ультразвуковое исследование для идентификации и измерения RPNI с возможностью для участников разместить в RPNI направляемые чрескожные тонкие проволочные электроды (Natus Medical P/N 019-

475400). Кроме того, тонкие проволочные электроды также были помещены чрескожно в доступные иннервируемые мышцы культи конечности. Электроды снимали по завершении каждого сеанса.

После завершения сеансов тонкой проволоки P3 и P4 решили провести хирургическую имплантацию восьми постоянных внутримышечных биполярных электродов (30,5 × 0,025 см, Synapse Biomedical). Электроды состоят из двух проводов из нержавеющей стали, свернутых в виде двойной спирали.

и изолирован перфторалкоксидным материалом. Для P3 имплантация электродов была выполнена через 3 года после первоначальной операции RPNI и через 5 лет после первоначальной ампутации. По одному электроду имплантировали в каждый из RPNI срединного и локтевого нерва (рис. S1A). Для P4 имплантация электродов была выполнена через 12 месяцев после первоначального RPNI и операции по ампутации. Как и P3, P4 имел один электрод, имплантированный в каждый RPNI (рис. S1B и таблица S4). Ни одному из участников не был имплантирован электрод в дорсальный радиальный сенсорный RPNI, поскольку это чисто сенсорный нерв и не передает эфферентных двигательных потенциалов действия. Процессор нейронных сигналов (NeuroPort, Blackrock Microsystems) фильтровал сигналы ЭМГ от RPNI в диапазоне от 3 до 7000 Гц (единичный коэффициент усиления) и записывал сигналы для автономного анализа. Для всех трех участников EMG SNR рассчитывалось в автономном режиме. В частности, среднеквадратичное значение (RMS) ЭМГ было разделено на среднеквадратичное значение минимального уровня шума электрода, наблюдаемого во время покоя. Размах амплитуды рассчитывали путем определения разницы между максимальным и минимальным значениями ЭМГ. SNR и размах амплитуды рассчитываются на основе 2 сеансов записи с тонкими проволочными электродами в P1, 13 сеансов с постоянными электродами в P3 и 9 сеансов в P4.

### Ультразвуковая визуализация и запись

Во время ультразвуковых экспериментов ультразвуковой датчик с линейной матрицей 15–6 МГц (SonoSite X-Porte) располагался вдоль поперечной плоскости руки для обнаружения и измерения размера RPNI у каждого участника. Кроме того, испытуемых просили выполнять движения пальцами фантомной руки, а также оценивали и визуализировали изменения в размере и форме связанных с ними RPNI.

P1 намеренно сгибал и разгибал фантомный большой палец с частотой 1,5 Гц в собственном темпе в течение примерно 13 с. Впоследствии его попросили переместить указательный фантом, а затем маленький фантом.



НАУКА ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА | ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СТАТЬЯ

палец аналогичным образом. Р2, у которого была ампутация плечевого сустава, попросили произвольно сгибать и разгибать фантомный большой, указательный, средний, безымянный и мизинец в течение примерно 30 секунд, следуя инструкциям исследователя. Каждый видеоролик УЗИ оценивался качественно и количественно.

Для количественной оценки сокращения RPNi были проанализированы кадры в состоянии покоя и при максимальном волевом сокращении (MVC) каждого видео, а также рассчитана процентная разница средней интенсивности пикселей (MI) и SD между кадрами. Используя MATLAB (MathWorks), выбранные кадры были разделены и помечены как rest или MVC. Впоследствии прослеживаемая вручную область RPNi была извлечена из каждого кадра, а оставшаяся область была идентифицирована как «окружающая ткань». Аналогичные расчеты были проведены для MI и SD пикселей, а также процентных различий между кадрами. Эта метрика является индикатором того, насколько выбранный регион переместился между отдыхом и MVC. Данные УЗИ собирались за два сеанса в Р1 и один

сеанс в Р2.

Онлайн-контроль протезов  
Для измерения моторики выполнялись непрерывная и дискретная задачи. производительность. Каждая задача была разделена на два этапа: этап обучения и этап декодирования. Только Р3 и Р4 выполняли обе задачи, используя сигналы внутримышечных биполярных электродов.

На этапе непрерывного обучения участники выполняли двустороннее зеркальное поведенческое задание, в котором записывались положение пальцев неповрежденной руки и данные ЭМГ ампутированной конечности (34). Участники надели перчатки с пятью гибкими датчиками (символ Spectra) на неповрежденной руке, чтобы измерить положение пальцев. Используя перчатку, они управляли виртуальным протезом руки, созданным программным обеспечением MuJoCo, и следовали за визуальной целью во время выполнения задачи по центрированию цели (39). Участники следовали за зрительной целью в течение 2–5 минут (около 50–200 попыток) и удерживали пальцы неповрежденной руки и фантомной руки внутри цели в течение 1 секунды. Целевой цвет станет зеленым, если участник успешно поместит виртуальный палец в целевой радиус. Кроме того, каждое испытание считалось успешным, если участник удерживал палец внутри мишени в течение 1 секунды. Для количественной оценки производительности мы измерили точность и время успешного достижения целей.

На этом этапе обучения процессор нейронных сигналов (NeuroPort, Blackrock Microsystems, Солт-Лейк-Сити, Юта, США) фильтровал сигналы ЭМГ от остаточных мышц и RPNi в диапазоне от 3 до 7000 Гц (единичный коэффициент усиления) и записывал сигналы для автономного анализа. Затем сигналы отправлялись в цель xPC, где подвергались дальнейшей фильтрации от 100 до 500 Гц. Компьютер реального времени рассчитал среднее абсолютное значение (MAV) по форме волны ЭМГ (10, 35). Кроме того, компьютер реального времени получал и сглаживал данные о положении пальцев на перчатке. И временные характеристики, и данные о положении пальцев были сохранены в MATLAB для обучения фильтра Калмана положения/скорости, алгоритма машинного обучения, который, как ранее было показано, эффективно интерпретирует сигналы RPNi для непрерывного управления протезом (14). Отдельный компьютер сглаживал сохраненные характеристики MAV и положение пальцев в последовательных интервалах по 50 мс для Р3 и интервалах по 100 мс для Р4 и рассчитывал коэффициенты матрицы фильтра Калмана. Офлайн Кальман

Анализ фильтра показал, что интервалы по 100 мс дали Р4 лучшую производительность декодирования. Затем коэффициенты загружались в компьютер реального времени для использования на этапе декодирования.

Чтобы тренировать один контроль большого пальца глубины резкости, Р3 и Р4 попросили произвольно сгибать и разгибать IP-сустав фантомного большого пальца. Характеристики декодирования ЭМГ Р3 и Р4 были извлечены из медианного значения RPNi, от медианного RPNi, локтевого RPNi, FDPi, длинного разгибателя большого пальца и

интактная мышца-разгибатель большого пальца (длинный разгибатель большого пальца), также имплантированная внутримышечным биполярным электродом. тренировать управление большим пальцем с двумя степенями свободы, мы попросили Р3 и Р4 сначала независимо двигать IP-суставом большого пальца, а затем независимо перемещать суставы СМС/МСП большого пальца (оппозиция/перемещение). Затем мы попросили их выполнить движения, для которых требовались все три сустава: СМС большого пальца, МСП и IP-сустав. Используемые функции декодирования ЭМГ — все сигналы RPNi и интактные мышцы-разгибатели (длинный разгибатель большого пальца и общий разгибатель пальцев). Обучение фильтра Калмана проводилось аналогичной процедуре, описанной в Vu et al. (14). Вкратце, фильтр Калмана — это рекурсивный линейный фильтр, который отслеживает состояние динамической системы с течением времени, основываясь на модели траектории и модели наблюдения. В случае управления большим пальцем с двумя степенями свободы модель траектории фильтра Калмана представляет собой переход кинематического состояния большого пальца в момент времени  $t$  во время  $t + 1$ . Мы предполагаем, что вектор состояния большого пальца представляет положение и скорость сгибания/разгибания большого пальца и противодействия/перестановки большого пальца.

$$x_t = [\text{posthmbFlex}, \text{posthmbOpp}, \text{velthmbFlex}, \text{velthmbOpp}, 1]^T \quad (1)$$

Модель наблюдения представляет собой трансформацию текущего состояния большого пальца для записи ЭМГ-активности RPNi и остаточных мышц-разгибателей. Здесь MAV представляет собой временные характеристики формы сигнала ЭМГ. Если положить  $y_t = [y_1, \dots, y_k]^T$ , где  $y_k$  — временная характеристика k-го электрода, тогда линейная связь между состоянием пальца и измерениями нейронов равна

$$x_t = A \cdot x_{t-1} + w \cdot t \quad (2)$$

$$y_t = C \cdot x_t + q \cdot t \quad (3)$$

где  $A$  —  $R_5 \times 5$  и  $C$  —  $R_k \times 5$  представляют модели траектории и наблюдения.  $A$  — линейное преобразование предыдущего состояния пальца в текущее состояние пальца (модель траектории), тогда как  $C$  — отображение текущего состояния пальца на временные характеристики ЭМГ (модель наблюдения). Прогнозируемое сгибание большого пальца и положение оппозиции большого пальца от  $x_t$  контролировали сгибание большого пальца и противодействие большого пальца руки LUKE соответственно. Поскольку перчатка не измеряла противодействие/изменение положения большого пальца, компьютер реального времени (цель MATLAB xPC) контролировал движения виртуального большого пальца, а Р3 и Р4 были проинструктированы следовать за ним. Р3 следовала этому протоколу для фазы тренировки большого пальца с двумя степенями свободы, тогда как Р4 следовала этому протоколу тренировки для всех ее фаз тренировки с одной и двумя степенями свободы.

На этапе декодирования фильтр Калмана позволял участникам произвольно управлять виртуальным протезом пальца в режиме реального времени во время выполнения задачи по центрированию цели. Участники выполнили то же задание, но без перчаток. Процессор нейронных сигналов отправлял отфильтрованные сигналы ЭМГ от RPNi и мышц-разгибателей в цель xPC, где характеристики MAV рассчитывались, сглаживались и использовались для декодирования (прогнозирование) волевых движений участника в реальном времени. Участники использовали этот декодер для управления виртуальным протезом пальца в период от 20 до 100 испытаний. Для движения с одной глубиной резкости участники должны были удерживать большой палец в пределах мишени диаметром 2 см в течение 1 секунды. Во время контроля двух степеней свободы участники должны были удерживать мишени диаметром 3 см в течение 500 мс. Физическая рука LUKE (DEKA) использовалась вместо виртуального протеза в некоторых испытаниях Р3.

Во время функциональных задач Р3 выполнял задание с самостоятельным темпом и блоками, используя фильтр Калмана с тремя степенями свободы, обученный сигналами

общий разгибатель пальцев. Р4 последовательно выполнил три задачи с абстрактными объектами SHAP (легкие сферические, поперечные и энергетические объекты). Ее фильтр Калмана с двумя степенями свободы был обучен с использованием медианного RPNi, локтевого RPNi и FDPi для контроля захвата клавиш и силового захвата i-конечности Quantum (Össur).

Моделируемые траектории генерировались путем ввода ЭМГ, записанной во время функциональных задач, в фильтры Калмана, обученные только на остаточных мышечных сигналах (FDPi, FPL, EDC и EPL для РЗ и FDPi и FPL для Р4). Среднее евклидово расстояние, нормированное на максимальный диапазон движения, было рассчитано для измерения разницы между траекториями в реальном времени и смоделированными. В качестве примера для большого пальца РЗ с двумя степенями свободы евклидово размерное пространство равно 2 (dim = 2). Моделируемая траектория  $s = (s_1, s_2)$  представляет собой вектор с декартовыми координатами моделируемого положения большого пальца в двумерном пространстве. Исходная траектория  $t = (t_1, t_2)$  представляет исходное положение большого пальца. В этой плоскости евклидово расстояние (d) от s до t определяется выражением

$$d(s,t)=\sqrt{(s_1-t_1)^2+(s_2-t_2)^2}$$

Затем расстояние было нормализовано до максимального диапазона движений, допускаемого виртуальной рукой, который представляет собой процентную разницу между смоделированным и исходным положениями. Этот шаг был повторен на 16 и 33 образцах смоделированных и исходных положений большого пальца для РЗ и Р4 соответственно, и по всем образцам было рассчитано среднее значение. Критерий суммы рангов Уилкоксона использовался для сравнения разницы между смоделированной и исходной траекториями большого пальца.

Чтобы сравнить характеристики двух степеней свободы большого пальца с поверхностными электродами, для обнаружения RPNi в Р4 использовался ультразвук, а гелеобразные поверхностные электроды (диаметром 2 см) (Biopac Systems Inc.) были размещены в радиусе 4-6 см. выше места расположения РПНИ. Два электрода были необходимы для создания биполярной записи. Поскольку два локтевых RPNi в Р4 были разделены на 1 см, для регистрации обоих локтевых RPNi использовалась одна пара поверхностных электродов. Поверхностные электроды также были установлен для захвата сигналов длинного разгибателя большого пальца и общего разгибателя пальцев.

На этапе обучения дискретным задачам РЗ и Р4 дали указание принять определенную позу и попросили намеренно отразить ее с помощью фантомной конечности. Данные ЭМГ только из RPNi использовались для обучения наивного байесовского классификатора. На этапе декодирования рука-подсказка давала команду РЗ и Р4 выполнить определенную позу, и они должны были соответствовать ей, используя отдельную виртуальную руку (рис. 4). Точность классификатора количественно оценивалась по количеству правильных предсказаний, тогда как скорость классификатора измерялась путем расчета времени между началом ЭМГ и первым правильным предсказанным выходным сигналом классификатора (t или время выбора движения) .

На этапе обучения дискретным задачам использовался процессор нейронных сигналов для записи сигналов ЭМГ, которые отправлялись на компьютер реального времени, где функция MAV рассчитывалась и сохранялась в MATLAB. Отдельный компьютер сглаживал сохраненную функцию MAV в интервалах по 50 мс для Р4, а скользящее окно в 50 мс обновлялось каждые 10 мс для РЗ. Затем был обучен наивный байесовский классификатор, и параметры матрицы были загружены в компьютер реального времени. Для поз пальцев на рис. 4 классификатор обучался только с помощью сигналов RPNi, тогда как классификатор для хватательных поз на рис. S3 тренировался с использованием RPNi и остаточных мышечных сигналов (длинный разгибатель большого пальца, общий разгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца, глубокий сгибатель пальцев и лучевой сгибатель запястья). На этапе декодирования участники держали в руках указанную команду.

позу в декодированной руке на 1 с для успешного завершения испытания. Для Р4 онлайн-классификатор выдавал прогноз на виртуальный протез каждые 10 мс. Для РЗ онлайн-классификатор выдавал прогноз каждые 10 мс, и ему требовалось сделать пять последовательных прогнозов, прежде чем вывести прогноз на виртуальный протез.

статистический анализ

Ультразвуковые видео, ЭМГ и данные о положении пальцев записывались и обрабатывались в автономном режиме, а весь статистический анализ проводился с использованием MATLAB R2018a (MathWorks). Статистические сравнения проводились с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона при уровне значимости = 0.05. Все заштрихованные кривые обозначают средние значения  $\pm 1$  SD.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

stm.sciencemag.org/cgi/content/full/12/533/eaay2857/DC1

Рис. C1. Имплантация электродов для РЗ и Р4.

Рис. C2. Сонограммы RPNi РЗ и Р4, моторная карта и электрофизиология.

Рис. C3. Классификация поз хватательных рук в реальном времени.

Рис. C4. Исходное и смоделированное декодирование при выполнении функциональных задач.

Таблица S1. Подробная информация о группе мышц, отсутствующих у каждого участника, и их функция.

Таблица S2. Количественный анализ видео УЗИ для Р1.

Таблица S3. Рассчитано время выбора движения для нескольких поз между РЗ и Р4.

Таблица S4. Сводная информация о наблюдаемых трансплантатах RPNi и типе электродов, используемых для записи ЭМГ.

Фильм C1. Ультразвуковое видео, фиксирующее средние значения RPNi Р1.

Фильм C2. Ультразвуковое видео, фиксирующее локтевые RPNi Р1.

Фильм C3. Ультразвуковое видео, захватывающее два RPNi из Р2.

Фильм C4. Дискретный контроль положения пальцев РЗ в реальном времени.

Фильм S5. Дискретный контроль положения пальцев Р4 в реальном времени.

Фильм C6. Дискретное управление хватательными позами РЗ и Р4 в реальном времени.

Фильм S7. Непрерывное управление одной степенью свободы в режиме реального времени РЗ до 300 дней.

Фильм S8. Непрерывное управление одной степенью свободы в режиме реального времени Р4 до 97 дней.

Фильм S9. Непрерывное управление двумя степенями свободы в режиме реального времени РЗ и Р4.

Фильм S10. Непрерывное управление большим пальцем Р4 в режиме реального времени с двумя степенями свободы с использованием поверхности ЭМГ.

Фильм C11. Непрерывное изображение РЗ с двумя степенями свободы в реальном времени с помощью руки LUKE.

Фильм C12. Непрерывное управление РЗ и Р4 в режиме реального времени во время выполнения функциональных задач.

Посмотрите/запросите протокол для этой статьи в Bio-protocol.

ССЫЛКИ И ПРИМЕЧАНИЯ

1. Кунг Т.А., Буно А.А., Алхалифа Г.К., Лангхалс Н.Б., Урбанек М.Г., Седерн П.С. Инновации в интерфейсах протезирования верхних конечностей. Пласт. Реконстр. Хирург. 132, 1515–1523 (2013).
2. Х. Наварро, Т. Б. Крюгер, Н. Лаго, С. Мицера, Т. Штиглиц, П. Дарио, Критический обзор. интерфейсов с периферической нервной системой для управления нейрпротезами и гибридными бионическими системами. Дж. Перифер. Нерв. Сист. 10, 229–258 (2005).
3. Т.С. Дэвис, Х.Э.К. Уорк, Д.Т. Хатчинсон, Д.Д. Уоррен, К. О'Нил, Т. Шейнблум, Г. А. Кларк, Р. А. Норман, Б. Грегер, Восстановление двигательного контроля и сенсорной обратной связи у людей с ампутированными верхними конечностями с использованием массивов из 96 микроэлектродов, имплантированных в срединный и локтевой нервы. Дж. Нейронная инженерия. 13, 036001 (2016).
4. С. Венделькен, Д. М. Пейдж, Т. Дэвис, Х. Э. Уорк, Д. Т. Крюгер, К. Дункан, Д. Д. Уоррен, Д. Т. Хатчинсон, Г. А. Кларк, Восстановление двигательного контроля, а также проприоцептивной и кожной чувствительности у людей с предшествующей ампутацией верхних конечностей посредством нескольких наклонных электродных решеток штата Юга (USEA), имплантированных в остаточные периферические нервы руки. Дж. Нейроенг. Реабилитация. 14, 121 (2017).
5. Дж.А. Джордж, Д.Т. Крюгер, Т.С. Дэвис, С.М. Венделькен, Е.В. Окорочко, К. Хе, С.С. Дункан, Д.Т. Хатчинсон, З.С. Тумсер, Д.Т. Беккер, П.Д. Мараско, С.Д. Бенсмаи, Г.А. Кларк, Биомиметическая сенсорная обратная связь посредством стимуляции периферических нервов улучшает ловкое использование бионической руки. науч. Робот. 4, eaay2352 (2019).
6. С. Распопович, М. Калогроссо, Ф. М. Петрини, М. Боничцато, Х. Ригоза, Дж. Ди Пино, Х. Карпането, М. Контроцци, Т. Борезиус, Э. Фернандес, Г. Граната, К. М. Оддо, Л. Сити, А. Л. Чинчано, К. Сиприани, М. К. Карроцца, В. Йенсен, Э. Гульельмелли, Т. Штиглиц, ПМ Россини, С. Мицера, Восстановление естественной сенсорной обратной связи в двунаправленных протезах рук, работающих в реальном времени. науч. Перевод Мед. 6, 222pa19 (2014).
7. Хорн К., Мик С., Тейлор Т.Г., Хатчинсон Д.Т. Различение объектов искусственной рукой с использованием электрической стимуляции периферических тактильных и проприоцептивных путей внутричуждыми электродами. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 19, 483–489 (2011).
8. Д. У. Тан, М. А. Шифер, М. В. Кейт, Дж. Р. Андерсон, Дж. Тайлер, Д. Тайлер. Нейронный интерфейс обеспечивает долгосрочное стабильное естественное восприятие прикосновений. науч. Перевод Мед. 6, 257pa138 (2014).

9. Ю. М. Дуэйри, Т. Эггерс, Л. Е. Гонсалес-Рейес, Дж. Дрейн, Г. А. МакКаллум, Д. М. Дюран, Стабильное обнаружение намерения движения от периферических нервов: хроническое исследование на собаках. Ученб. IEEE 105, 50-65 (2017).

10. П. Чжоу, М. М. Лоури, К. Б. Энглхарт, Х. Хуанг, Г. Ли, Л. Харгроув, Дж. П. А. Девальд, Т. А. Куйкен, Декодирование нового нейромашинного интерфейса управления протезами конечностей. Дж. Нейрофизиология. 98, 2974-2982 (2007).

11. Дж. Э. Чисборо, Л. Х. Смит, Т. А. Куикен, Г. А. Думанян, Целевые мышцы. реиннервация и усовершенствованные протезы рук. Семин. Пласт. Хирург. 29, 62-72 (2015).

12. М.Г. Урбанчек, З. Багманли, Дж.Д. Мун, К.Б. Сугг, Н.Б. Лангхалс, П.С. Седерна, Количественная оценка регенеративной передачи сигнала через периферический нервный интерфейс. Пласт. Реконстр. Хирург. 130, 55-56 (2012).

13. М.Г. Урбанчек, Т.А. Кунг, С.М. Фрост, Д.С. Мартин, Л.М. Ларкин, А. Вольштейн, П.С. Чедерна. Разработка регенеративного периферического нервного интерфейса для управления нейрпротезом конечности. Биомед. Рез. Межд. 2016, 1-8 (2016).

14. П.П. Ву, З.Т. Ирвин, А.Дж. Буллара, С.В. Амбани, И.К. Сандо, М.Г. Урбанчек, П.С. Седерна, К. А. Честек, Непрерывное ручное управление с обратной связью посредством хронической записи регенеративных интерфейсов периферических нервов. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 26, 515-526 (2018).

15. З.Т. Ирвин, К.Е. Шредер, П.П. Ву, Д.М. Тат, Эй Дж. Буллара, С.Л. Ву, И.С. Сандо, М.Г. Урбанчек, П.С. Седерна, К.А. Честек, Хроническая запись сигналов управления протезом руки через регенеративный интерфейс периферических нервов у макаки-резуса. Дж. Нейронная инженерия. 13, 046007 (2016).

16. Д.С. Урсу, М.Г. Урбанчек, А. Недич, П.С. Седерна, Р.Б. Гиллеспы, In vivo характеристика регенеративной функции интерфейса периферических нервов. Дж. Нейронная инженерия. 13, 026012 (2016).

17. Т. А. Кунг, Н. Б. Лангхалс, Д. К. Мартин, П. Дж. Джонсон, П. С. Седерна, М. Г. Урбанчек, Регенеративная жизнеспособность интерфейса периферических нервов и передача сигнала с помощью имплантированного электрода. Пласт. Реконстр. Хирург. 133, 1380-1394 (2014).

18. SA Kubiak, SWP Kemp, PS Cederna, Регенеративный интерфейс периферических нервов для лечения постампутационной невралгии. ЖАМА Сург. 153, 681-682 (2018).

19. К.А. Кубиак, С.В.П. Кемп, П.С. Седерна, Т.А. Кунг, Профилактические регенеративные интерфейсы периферических нервов для предотвращения постампутационной боли. Пласт. Реконстр. Хирург. 144, 421d-430d (2019).

20. SL Woo, TA Kung, DL Brown, JA Leonard, BM Kelly, PS Cederna, Регенеративные интерфейсы периферических нервов для лечения боли после ампутационной невралгии: пилотное исследование. Пласт. Реконстр. Хирург. Глоб. Открыть 4, e1038 (2016).

21. Шахин М., Хаксиу М.А., Дюран Д.М., Дрешай И.А. Спиральный нервный манжеточный электрод для регистрации дыхательного выброса. Дж. Прил. Физиол. 83, 317-322 (1997).

22. Дж. Дж. Стрейк, М. Томсен, Дж. О. Ларсен, Т. Синкьяер, Манжетные электроды для длительной регистрации естественной сенсорной информации. IEEE англ. Мед. Биол. Маг. 18, 91-98 (1999).

23. WD Memberg, KH Polasek, RL Hart, AM Bryden, KL Kilgore, GA Numanaliti, HA Huyen, MW Keith, RF Kirsch, Имплантированный нейрпротез для восстановления функции руки и кисти у людей с тетрапараличом высокого уровня. Арх. Физ. Мед. Реабилитация. 95, 1201-1211.e1 (2014).

24. AB Ajiboye, RF Weir, Эвристический подход нечеткой логики к распознаванию образов ЭМГ для управления многофункциональными протезами. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 13, 280-291 (2005).

25. К. Чиприани, К. Антфолк, М. Контрощи, Г. Лундборг, Б. Розен, М. К. Карроцца, Ф. Себелиус, Онлайн-миоэлектрический контроль локвого протеза руки людьми с трансрадиальной ампутацией. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 19, 260-270 (2011).

26. Цзян Н., Ребаум Х., Вуякля И., Граймманн Б., Фарина Д. Интуитивный, онлайнный, одновременный и пропорциональный миоэлектрический контроль над двумя степенями свободы у людей с ампутированными конечностями. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 22, 501-510 (2014).

27. Ли Г., Шульц А.Е., Куйкен Т.А. Количественное распознавание образов на основе миоэлектрических методов. контроль многофункциональных трансрадиальных протезов. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 18, 185-192 (2010).

28. Л. Х. Смит, Т. А. Куикен, Л. Дж. Харгроув, Использование вероятностных весов для улучшения линейного регрессионный миоэлектрический контроль. Дж. Нейронная инженерия. 12, 066030 (2015).

29. Т. А. Куикен, Г. Ли, Б. А. Лок, Р. Д. Липшütz, Л. А. Миллер, К. А. Стабифилд, К. Б. Энглхарт, Целевая мышечная реиннервация для миоэлектрического контроля многофункциональных искусственных рук в реальном времени. JAMA 301, 619-628 (2009).

30. М. Сартори, Г. Дюрандау, С. Доген, Д. Фарина, Робастный одновременный миоэлектрический контроль нескольких степеней свободы в протезах запястья-кисти посредством нейромышечно-скелетного моделирования в реальном времени. Дж. Нейронная инженерия. 15, 066026 (2018).

31. Амери А., Камавуако Э.Н., Схема Э.Дж., Энглхарт К.Б., Паркер П.А., Опорный вектор. регрессия для улучшения одновременного миоэлектрического контроля в реальном времени. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 22, 1198-1209 (2014).

32. Ф.В.Г. Теноре, А. Рамос, А. Фахми, С. Ачарья, Р. Этьен-Каммингс, Н.В. Такор, Расшифровка индивидуальных движений пальцев с помощью поверхностной электромиографии. IEEE Транс. Биомед. англ. 56, 1427-1434 (2009).

33. М.Д. Твардовский, С.Х. Рой, З. Ли, П. Контецца, Г. Де Лука, Дж. Клайн, Двигательный привод: Нейронный интерфейс для управления протезированием верхних конечностей в режиме реального времени. Дж. Нейронная инженерия. 16, 016012 (2018).

34. С. Мусели, Д. Фарина, Одновременная и пропорциональная оценка кинематики рук по ЭМГ во время зеркальных движений при нескольких степенях свободы. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация. англ. 20, 371-378 (2012).

35. Хаджинс Б., Паркер П., Скотт Р.Н. Новая стратегия многофункционального миоэлектрического контроля. IEEE Транс. Биомед. англ. 40, 82-94 (1993).

36. Л. Дж. Харгроув, Л. А. Миллер, К. Тернер, Т. А. Куикен. Распознавание миоэлектрических образов превосходит прямой контроль у пациентов с чреслечевыми ампутированными конечностями с целевой реиннервацией мышц: рандомизированное клиническое исследование. науч. Отчет 7, 13840 (2017).

37. Дж. М. Соуза, Дж. Э. Чисборо, Дж. Х. Ко, М. С. Чо, Т. А. Куикен, Г. А. Думанян, Целенаправленная реиннервация мышц: новый подход к боли после ампутационной невралгии. Клин. Ортоп. Отн. Рез. 472, 2984-2990 (2014).

38. Г. А. Думанян, Б. К. Поттер, Л. М. Миотон, Дж. Х. Ко, Дж. Э. Чизборо, Дж. М. Соуза, В. Дж. Эртл, С. М. Тингл, Г. П. Нанос, И. Л. Валерия, Т. А. Куикен, А. В. Алкариан, К. Портер, С. В. Джордан, Целенаправленная мышечная реиннервация лечит невралгию и фантомные боли у людей с ампутированными конечностями: рандомизированное клиническое исследование. Анна. Хирург. 270, 238 (2019).

39. Э. Тодоров, Т. Эрес, Ю. Тасса, Мухоко: Физический движок для управления на основе моделей, 2012 г. Международная конференция IEEE/RSJ по интеллектуальным роботам и системам (2012 г.), стр. 5026-5033.

Финансирование: Эта работа была поддержана программой Управления биологических технологий (BTO) Проприоцепции рук и сенсорных интерфейсов (HAPTIX) Агентства перспективных исследовательских проектов Министерства обороны США (DARPA) через грант/контракт № 2 Управления контрактами DARPA. N66001-16-1-4006 и Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта Национальных институтов здравоохранения под номером награды R01NS105132 для SACPPV и CSN были поддержаны Программой стипендий для аспирантов Национального научного фонда под номером награды DGE 1256260. Мнения выраженные в этой статье,

принадлежат авторам и не отражают точку зрения Министерства обороны, Национальных институтов здравоохранения или Национального научного фонда. Вклад авторов: PPV, ZTI, PAC и CSC разработали исследование. PPV, AKV и ZTI завершили сбор данных и разработку методов анализа, при этом все авторы внесли свой вклад в интерпретацию результатов. PTH, DRL и ATL управляли ультразвуковым аппаратом для обнаружения RPNi и остаточных мышц для острой имплантации тонкой проволоки. PSC разработал и провел процедуры хирургической имплантации. PPV, ZTI, AKV и CSN разработали программное обеспечение для экспериментов в реальном времени. Отчет написали PPV, TAK, SWPK, AJD, CAC, DHG, RBG и PSC. Все авторы предоставили критическую оценку и одобрение отчета.

Конкурирующие интересы: Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов. Мичиганскому университету принадлежит патент, связанный с этой работой, номер публикации US10314725B2: «Метод усиления сигналов от отдельных нервных пучков». Доступность данных и материалов: Все данные, связанные с этим исследованием, представлены в статье или дополнительных материалах.

Отправлено 5 июня 2019 г.  
Отправлено повторно 28 августа 2019 г.  
Принято 27 декабря 2019 г.  
Опубликовано 4 марта 2020 г.  
10.1126/scitransmed.aay2857

Цитирование: П.П. Ву, А.К. Вассков, З.Т. Ирвин, П.Т. Хеннинг, Д.Р. Людерс, А.Т. Лейдлоу, А.Дж. Дэвис, К.С. Ну, Д.Х. Гейтс, Р.Б. Гиллспи, С.В.П. Кемп, Т.А. Кунг, К.А. Честек, П.С. Седерна, А. Регенеративный интерфейс периферических нервов позволяет в режиме реального времени управлять искусственной рукой у людей с ампутированными конечностями. науч. Перевод Мед. 12, eaay2857 (2020).

# Science Translational Medicine

Регенеративный интерфейс периферических нервов позволяет управлять искусственной рукой в режиме реального времени.  
люди с ампутированными верхними конечностями

Филип П. Ву, Алекс К. Васьков, Закари Т. Ирвин, Филип Т. Хеннинг, Дэниел Р. Людерс, Энн Т. Лэйдлоу, Алисия Дж. Дэвис, Хроно С. Нью, Дина Х. Гейтс, Р. Брент Гиллеспи, Стивен В.П. Кемп, Теодор А. Кунг, Синтия А. Честек и Пол С. Седрерна

Sci Transl Med 12, eaay2857.  
DOI: 10.1126/scitranslmed.aay2857.

Технология протезирования руки(некоторых)  
Недавно были разработаны нейропротезы, обеспечивающие тактильную обратную связь. Электроды  
Было показано, что стимуляция периферических нервов обеспечивает пациентам чувство осязания и давления при использовании протезов  
верхних конечностей. Более того, целенаправленная мышечная иннервация может обеспечить контроль протеза. Однако  
количество независимых движений по-прежнему ограничено. Теперь Ву и др. показали, что регенеративные периферические нервы  
Интерфейсы (RPNI), имплантированные людям с ампутированными конечностями, позволили контролировать движения пальцев с  
помощью протеза руки в течение почти года без необходимости корректировок. Результаты показывают, что RPNI могут обеспечить  
стабильное и улучшенное управление протезом верхних конечностей.

СТАТЬИ ИНСТРУМЕНТЫ

<http://stm.sciencemag.org/content/12/533/eaay2857>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ  
МАТЕРИАЛЫ

<http://stm.sciencemag.org/content/suppl/2020/03/02/12.533.eaay2857.DC1>

СВЯЗАННЫЙ  
СОДЕРЖАНИЕ

<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/10/432/eaao6990.full>  
<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/6/222/222ra19.full>  
<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/11/512/eaav8939.full>

В этой статье приведены 38 статей, к 2 из которых вы можете получить бесплатный доступ.  
<http://stm.sciencemag.org/content/12/533/eaay2857#BIBL>

РАЗРЕШЕНИЯ

<http://www.sciencemag.org/help/reprints-and-permissions>

Использование этой статьи регулируется [Условиями обслуживания](#).

Научная трансляционная медицина (ISSN 1946-6242) публикуется Американской ассоциацией по развитию  
Science, 1200 New York Avenue NW, Вашингтон, округ Колумбия, 20005. Название «Наука трансляционной медицины»  
зарегистрированная торговая марка AAAS.

Copyright © 2020 Авторы, некоторые права защищены; эксклюзивный лицензиат Американская ассоциация развития  
науки. Никаких претензий к оригинальным произведениям правительства США.