

Assistance à la préhension par stimulation électrique fonctionnelle neurale chez le sujet tétraplégique

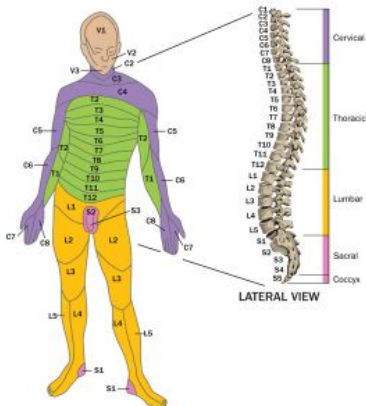
Wafa Tigra

Soutenance de thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Montpellier

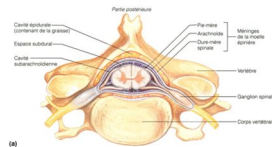
14 Décembre 2016



Lésions de la moelle épinière



Correspondance métamère médullaire et aire
innervée, d'après sci-bc.ca



- 1200 nouveaux cas /an
- Prévalence estimée à 50.000 en France

Population tétraplégique :

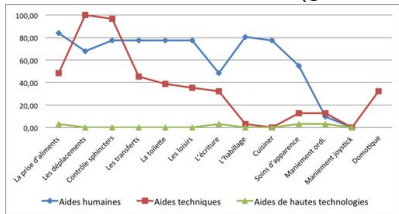
- 39 %
- Espérance de vie à 25 ans : 40 ans
- Sexe ratio : 3 hommes pour 1 femme
- **niveau C5 : 30 %**
- Complet moteur : 55 %

Pourquoi rétablir des mouvements de préhension chez le sujet tétraplégique ?

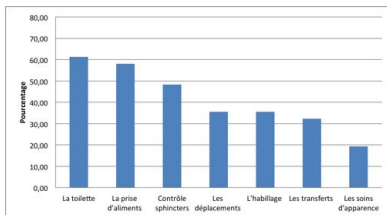
Perte d'autonomie et priorité de récupération

Conséquences : déficits moteurs et sensoriels, douleurs articulaires, escarres, complications urinaires, affections multi-systémiques...

Rétablissement de mouvements de main : priorité pour les sujets tétraplégiques
(gain **d'autonomie**)



Domaines pour lesquels les sujets tétraplégiques
(tous niveaux confondus) ont besoin d'aide
(n=31).



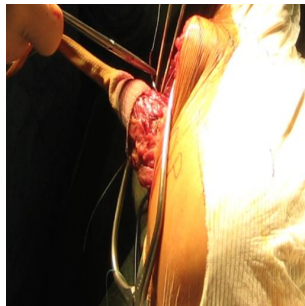
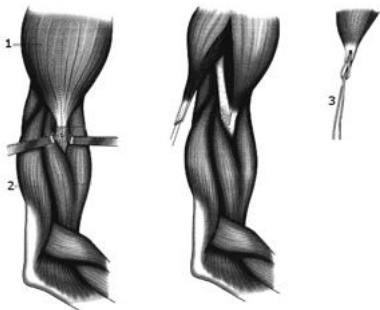
Tâches jugées prioritaires en termes d'espoir de
récupération fonctionnelle (n=31).

Enquête réalisée en 2013 au centre Propara, Montpellier, France

- 1 Introduction
 - Lésions de la moelle épinière
 - Priorités de récupération
 - Dispositifs d'électrostimulation
 - Objectifs
- 2 SE sélective neurale
 - Configurations de stimulation pertinentes
 - Etude de faisabilité sur l'animal
 - Etude de faisabilité chez l'Homme
- 3 Contrôle ergonomique pour le pilotage de fonctions de préhension
 - Acceptabilité des dispositifs ES implantés
 - Protocoles expérimentaux
- 4 Bilan
- 5 Perspectives
- 6 Références

Comment rétablir des mouvements du membre supérieur chez le sujet
tétraplégique ?

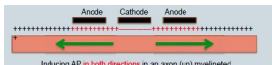
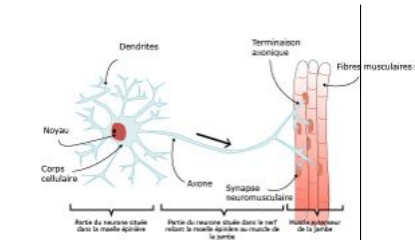
Transfert musculo-tendineux



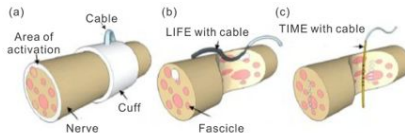
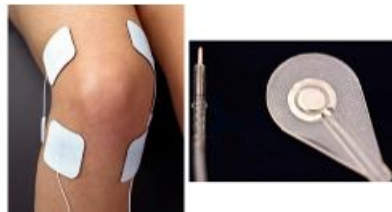
Transfert du deltoïde postérieur sur le tendon du triceps pour restaurer une extension du coude. 1. deltoïde postérieur ; 2. triceps brachii ; 3. ligament synthétique, d'après *B. Coulet et al. 2003*

- Requier au minimum 2 muscles agonistes
- La rééducation ne marche pas toujours

Principe de la FES



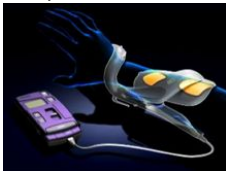
PA et ES



Electrodes de stimulation externes et implantées

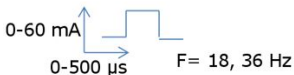
Dispositifs d'électrostimulation externe

Dispositifs externes : Handmaster, Bionic Glove, ActiGrip...



Le HandMaster

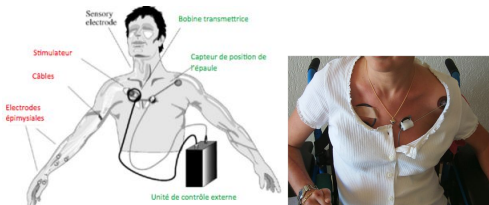
- Stimulation via 3 électrodes de surface
- Interface sujets : interrupteur



- Seule neuroprothèse pour le membre sup. non invasive commercialisée
- 2 modes de préhension :
 - flexion des doigts
 - opposition du pouce
- Limitations :
 - mode de déclenchement de la stimulation,
 - variabilité dans la taille des membres supérieurs inter sujets,
 - placement quotidien et
 - sélectivité de stimulation (muscles profonds et/ou de petite taille)

Dispositifs d'électrostimulation

Dispositifs d'électrostimulation implantée : le système Freehand



Le système Freehand d'après J. Hobby et al. 2001



- Interface sujets : épaule controlatérale
- Stimulation épimysiale (jusqu'à 8 canaux de stimulation)



- 2 modes de préhension :
 - palmaire : de 4,7-7,0 N (effet tenodèse) à 21-29,5 N (via stimulation électrique)
 - latéral : de 0,3-1,7 N sans stimulation à 16.3 N avec stimulation

- 11

➊ Objectif :

- répondre aux attentes et besoins de la population tétraplégique qui ne peut pas bénéficier d'un **transfert musculo-tendineux** pour retrouver des mouvements de main, en restaurant une préhension palmaire et latérale et
- pallier les complications du système "Freehand".

2 Via

- **stimulation électrique neurale** et
- mode de pilotage **ergonomique** de cette stimulation.

Rappel limitations SEF épimysiale par Freehand :

- nombre de composants implantés
- externalisation des électrodes
- énergie nécessaire
- absence de contrôle bilatéral
- nombre de composants externes

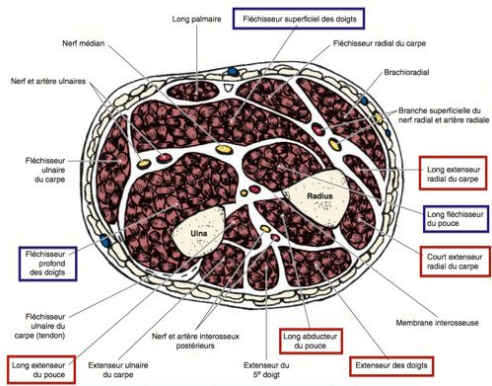
Actigait (Ottobock, releveurs du pied après un AVC), SUAW (déambulation)...

- 1 Introduction
 - Lésions de la moelle épinière
 - Priorités de récupération
 - Dispositifs d'électrostimulation
 - Objectifs
- 2 SE sélective neurale
 - Configurations de stimulation pertinentes
 - Etude de faisabilité sur l'animal
 - Etude de faisabilité chez l'Homme
- 3 Contrôle ergonomique pour le pilotage de fonctions de préhension
 - Acceptabilité des dispositifs ES implantés
 - Protocoles expérimentaux
- 4 Bilan
- 5 Perspectives
- 6 Références

SE sélective neurale pour la restauration de fonctions de préhension

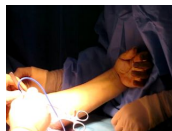
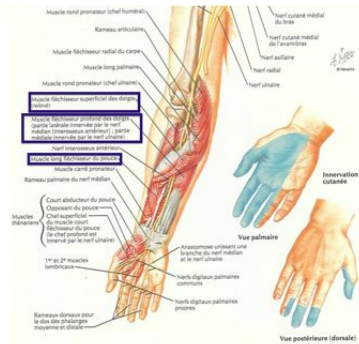
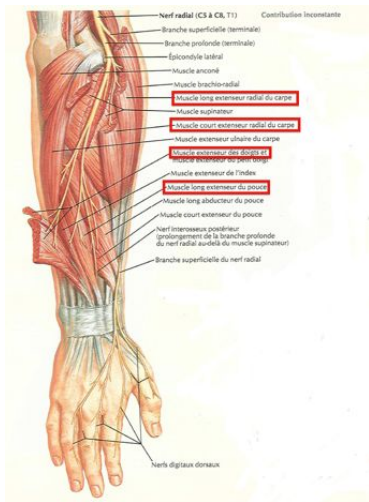
Stimulation des muscles :

- ECRL/B (radial)
- EDC (radial)
- EPL (AbPB) (radial)
- FPL (median)
- FDS (median)
- FDP (median)

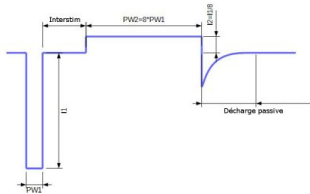
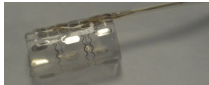


Coupe transversale au tiers moyen de l'avant-bras droit

Défi de la SE sélective neurale pour la restauration de fonctions de préhension

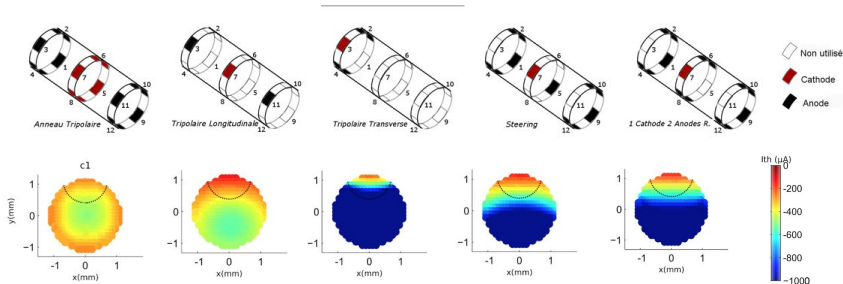


SE sélective neurale pour la restauration de fonctions de préhension



- Intensité croissante pouvant atteindre 2.4 mA
- Stimulation tétanique pendant 2 secondes

Configurations de stimulation pertinentes



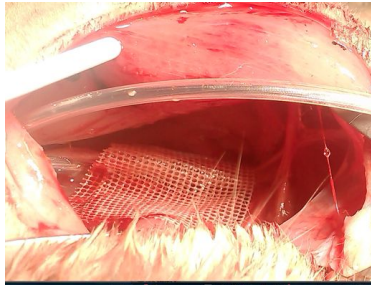
Cartographie transversale d'une nerf illustrant le courant nécessaire à l'activation des axones cibles en fonction du type de configuration de stimulation, d'après Olivier Rossel et Melissa Dali

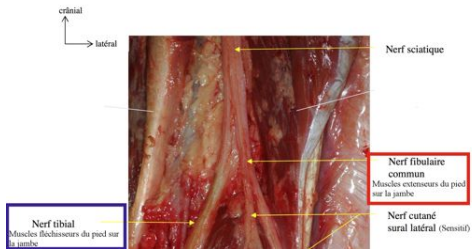
Compromis entre sélectivité et courant injecté

- Jusqu'à 40 configurations de stimulation différentes jugées pertinentes

- 18

- Electrode gouttière autour du nerf sciatique (accord éthique obtenu, expérimentations réalisées au laboratoire de chirurgie expérimentale de médecine, faculté de médecine, Montpellier)
- 5 lapins

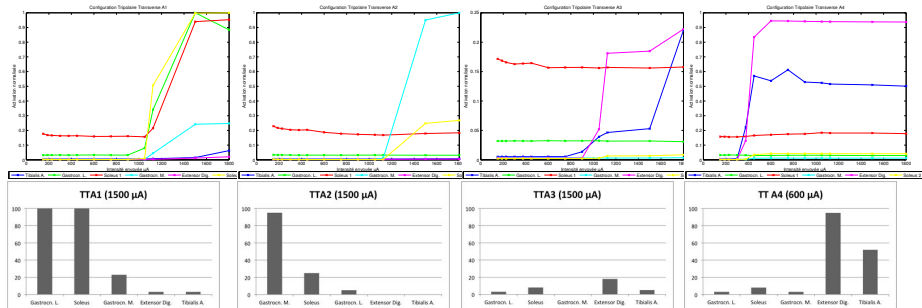




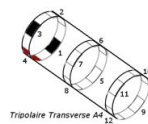
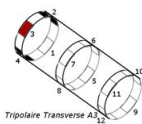
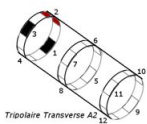
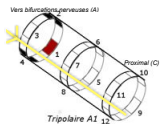
Vue longitudinale du nerf sciatique d'après B. Gonzalez, 2010

- 1 Électrode gouttière autour du nerf sciatique au dessus de la bifurcation n. tibial, n. fibulaire, n. sural.
- 2 Électrodes intramusculaires aiguilles placées dans 6 muscles du membre inférieur (muscles TA, ED, LG, MG, SOL, FL)
- 3 Pour chaque configuration de stimulation et pour chaque intensité : quantification d'un $SI_m(I)\% = \frac{\mu_i}{\sum_{j=1} \mu_j}$

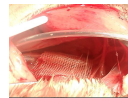
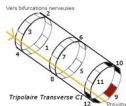
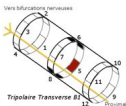
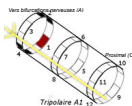
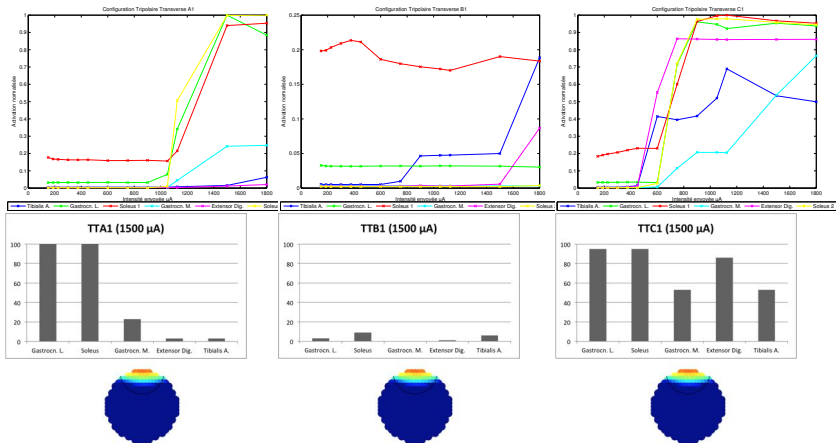
- Sélectivité intra et inter-fasciculaire chez N1, N2 et N3
- Sélectivité inter-fasciculaire chez N4 et N5



Activation musculaire en fonction de la configuration et de l'intensité de stimulation chez N1



• Stimulation au plus près des bifurcations nerveuses

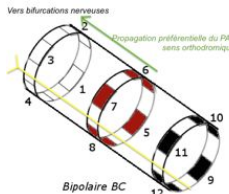
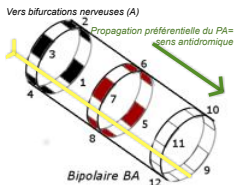


Si stimulation globale :

- Stimulation orthodromique, cathode et anode éloignées et stimulation bipolaire

ID animal Configuration	1	2	3	4	5
Tripolaire	297±35.2	453±35.4	445±100	619±183	269±33.2
Bipolaire BA	291±22.6	350±40.0	374±33.7	613 ±181	341±18.2
Bipolaire BC	280±29.3	315±18.0	334±12.9	502±117	278±16.8
Bipolaire AB	359±53.5	448±41.3	473±105	505±108	300±37.8
Bipolaire AC	303±36.7	449±33.10	441±105	441±103	262±9.68
Bipolaire CB	332±75.3	501±144	558±146	345±17.6	192±12.5
Bipolaire CA	291±50.5	419±95.6	511±112	324±9.74	178±17.2

Table : Intensités (en μA) moyennes nécessaires au recrutement des muscles à 50% de leur recrutement maximal en fonction de la configuration de stimulation

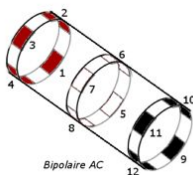
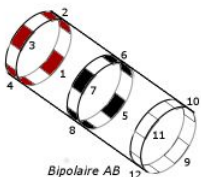


Si stimulation globale :

- Stimulation orthodromique, **cathode et anode éloignés** et bipolaire

ID animal Configuration	1	2	3	4	5
Tripolaire	297±35.2	453±35.4	445±100	619±183	269±33.2
Bipolaire BA	291±22.6	350±40.0	374±33.7	613 ±181	341±18.2
Bipolaire BC	280±29.3	315±18.0	334±12.9	502±117	278±16.8
Bipolaire AB	359±53.5	448±41.3	473±105	505±108	300±37.8
Bipolaire AC	303±36.7	449±33.10	441±105	441±103	262±9.68
Bipolaire CB	332±75.3	501±144	558±146	345±17.6	192±12.5
Bipolaire CA	291±50.5	419±95.6	511±112	324±9.74	178±17.2

Table : Intensités (en μA) moyennes nécessaires au recrutement des muscles à 50% de leur recrutement maximal en fonction de la configuration de stimulation

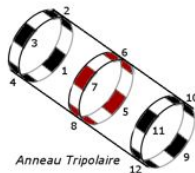
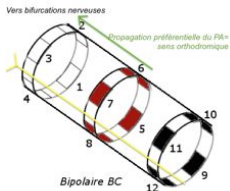


Si stimulation globale :

- Stimulation orthodromique, cathode et anode éloignés et **bipolaire**

ID animal Configuration	1	2	3	4	5
Tripolaire	297±35.2	453±35.4	445±100	619±183	269±33.2
Bipolaire BA	291±22.6	350±40.0	374±33.7	613 ±181	341±18.2
Bipolaire BC	280±29.3	315±18.0	334±12.9	502±117	278±16.8
Bipolaire AB	359±53.5	448±41.3	473±105	505±108	300±37.8
Bipolaire AC	303±36.7	449±33.10	441±105	441±103	262±9.68
Bipolaire CB	332±75.3	501±144	558±146	345±17.6	192±12.5
Bipolaire CA	291±50.5	419±95.6	511±112	324±9.74	178±17.2

Table : Intensités (en μA) moyennes nécessaires au recrutement des muscles à 50% de leur recrutement maximal en fonction de la configuration de stimulation



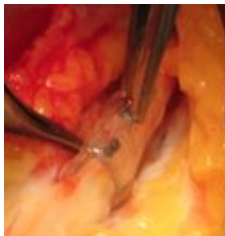
- Dispositif fonctionnel
- Sélectivité muscles antagonistes
- Configurations de stimulation pertinentes différentes et fonctions de l'application visée

- 1 Introduction
 - Lésions de la moelle épinière
 - Priorités de récupération
 - Dispositifs d'électrostimulation
 - Objectifs
- 2 SE sélective neurale
 - Configurations de stimulation pertinentes
 - Etude de faisabilité sur l'animal
 - Etude de faisabilité chez l'Homme
- 3 Contrôle ergonomique pour le pilotage de fonctions de préhension
 - Acceptabilité des dispositifs ES implantés
 - Protocoles expérimentaux
- 4 Bilan
- 5 Perspectives
- 6 Références

Stimulation sélective neurale

- 2 sujets tétraplégiques complets
- XP en peropératoire d'un transfert musculo-tendineux
- Fenêtre de temps courte pour balayage des différentes configurations de stimulation
- Electrodes EMG de surface stériles -> quantification de l'indice de sélectivité
- Enregistrement vidéo (retour qualitatif)
- Inclusion : cartographie (SE de surface) préopératoire positive pour au moins 1 des fléchisseurs ou 1 des extenseurs

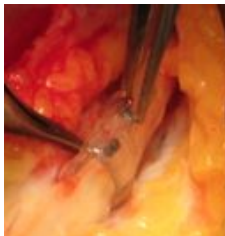




Électrode gouttière 6 mm autour du nerf médian environ 5 cm sous l'articulation du coude, accord
éthique obtenu du CPP Sud Med IV, Montpellier, France

Sujet 1 : Stimulation du nerf médian (CHU Lapeyronie, Dr Coulet,
Montpellier)

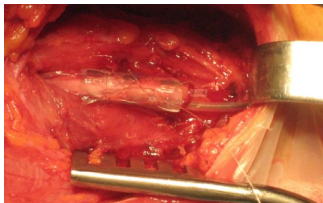
- Chirurgie du bras droit, ouverture sous le pli du coude



Électrode gouttière 6 mm autour du nerf médian environ 5 cm sous l'articulation du coude, accord éthique obtenu du CPP Sud Med IV, Montpellier, France

Sujet 1 : Stimulation du nerf médian (CHU Lapeyronie, Dr Coulet, Montpellier)

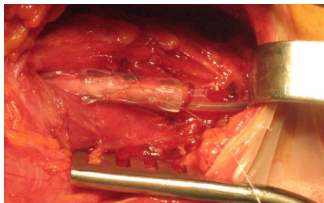
- Chirurgie du bras droit, ouverture sous le pli du coude
- Activation sélective des muscles flexor carpi radialis et palmaris brevis (échelle MRC = 3/5, 25 Hz, 500 μ s; 600 μ A)
- 5 premières configurations /34 sélectives



Électrode gouttière 4 mm autour du nerf radial environ 5 cm au dessus de l'articulation du coude,
accord éthique obtenu du CPP Sud Med IV, Montpellier, France

Sujet 2 : Stimulation du nerf radial (Clinique Beau Soleil, Dr Teissier, Montpellier)

- Chirurgie du bras gauche, ouverture au dessus du pli du coude



Électrode gouttière 4 mm autour du nerf radial environ 5 cm au dessus de l'articulation du coude, accord éthique obtenu du CPP Sud Med IV, Montpellier, France

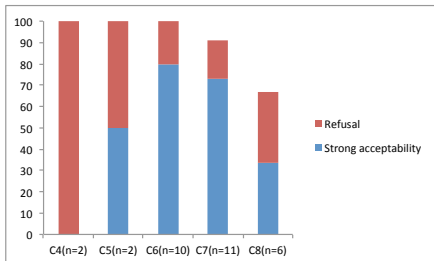
Sujet 2 : Stimulation du nerf radial (Clinique Beau Soleil, Dr Teissier, Montpellier)

- Chirurgie du bras gauche, ouverture au dessus du pli du coude
- Activation sélective des muscles extensor pollicis longus, extensor digitorum et extensor carpi radialis (échelle MRC = 4/5, 25 Hz, 250 μ s; 150 μ A)
- 9/22 configurations sélectives (3/12 contacts non fonctionnels)

- Stimulation sélective possible
- Activation sélective très efficace, puissants mouvements dès $150\mu A$
- Cartographie de surface vs mouvements en stimulation implantée
- Limitations : quantification par électrodes EMG de surface, diamètre des électrodes, sujets

- 1 Introduction
 - Lésions de la moelle épinière
 - Priorités de récupération
 - Dispositifs d'électrostimulation
 - Objectifs
- 2 SE sélective neurale
 - Configurations de stimulation pertinentes
 - Etude de faisabilité sur l'animal
 - Etude de faisabilité chez l'Homme
- 3 Contrôle ergonomique pour le pilotage de fonctions de préhension
 - Acceptabilité des dispositifs ES implantés
 - Protocoles expérimentaux
- 4 Bilan
- 5 Perspectives
- 6 Références

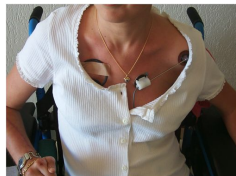
Acceptabilité des dispositifs ES implantés



Acceptabilité d'un dispositif implanté en fonction du niveau lésionnel (n=31)

Enquête réalisée en 2013 au centre Propara, Montpellier, France

- Taille du dispositif et nombre de composants externe réduits.
- Contrôle bimanuel



Partie externe du système Freehand,
avec l'autorisation de Charles Fattal,
Propara, France

Matériels et Méthodes

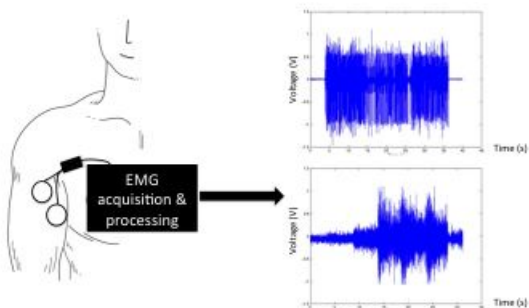
- Interface sujets : EMG
- CMN Propara
- EMGs des muscles trapèze, deltoïde, biceps, peaucier du cou (I et C)
- But : trouver la meilleure commande (maintien de la contraction, reproductibilité du mouvement, efforts physiques requis, efforts attentionnels, confort, fatigue du cou, fatigue de l'épaule...) pour chaque sujet

Les signaux EMG de sujets tétraplégiques provenant de muscles
immédiatement sus-lésionnels sont-ils **exploitables** ?

Protocole A : méthode

Protocole A consiste à évaluer :

- la contraction individuelle **continue** et **gradée** de chaque muscle (supposé être supra-lésionnel mais non loin de la lésion)
- les capacités proprioceptives lors de la contraction de ces muscles



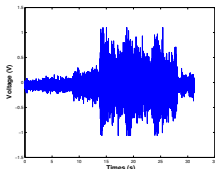
Protocole A : méthode

Numéro d'identification des sujets	Age	Niveau lésionnel	Score ASIA	Temps écoulé depuis la lésion (ans)
1	33	C6	A	4
2	35	C7	A	13
3	21	C7	A	0.5
4	48	C5	A	32
5	45	C6	C	4

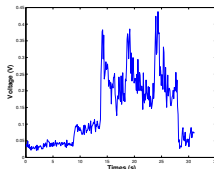
Table : Caractéristiques sujets

- Fréquence d'échantillonnage : 2 kHz
- Filtre passe haut ($F_c=20$, $N=4$) : élimination de la composante continue du signal
- Signal redressé (valeur absolue)
- Filtre passe bas ($F_c=2$, $N=4$) : élimination du bruit
- Comparer l'enveloppe des signaux

Protocole A : résultats



(a)



(b)

Contraction gradée du muscle trapèze supérieur, membre dominant, sujet 2. (a) Signal brut, (b) Signal RMS

Sujet ID	trapèze supérieur		deltoïde/trapèze moyen		biceps brachial		peaucier du cou	
	Droit (I)	Gauche (C)	Droit (I)	Gauche (C)	Droit (I)	Gauche (C)	Droit (I)	Gauche (C)
1	10s**	NA	>15s	NA	0	NA	>15s	NA
2	>15s**	>15s	>15s	>15s	>15s	>15s	>15s	>15s
3	>15s	NA	>15s	NA	>15s	NA	>15s	NA
4	>15s*	>15s*	>15s	>15s*	7s	>15s**	>15s	>15s
5	>15s	15s	>15s	>15s**	>15s	>15s**	14s	>15s

Table : Habilité à contracter les muscles. La durée maximale de contraction est spécifiée. ** muscle favoris, *avec l'aide d'une orthèse de bras

Protocole A : résultats

	Niveau de contraction	Trapèze superieur (I)			Deltoide moyen (I)			Biceps (I)			Peaucier du cou (I)		
		Moyenne (mV)	Normalisé	valeur	Moyenne (mV)	Normalisé	valeur	Moyenne (mV)	Normalisé	valeur	Moyenne (mV)	Normalisé	valeur
Sujet 1	1	75.3 ±18.9	0.32		72.9 ±9.51	0.6		NA	NA		53.7 ±16.9	0.39	
	2	104 ±12.9	0.44		84.5 ±10.5	0.69		NA	NA		59.8 ±14.3	0.44	
	3	237 ±59.9	1		122.1 ±12.9	1		NA	NA		135.8±19.4	1	
Sujet 2	1	50.9 ±7.81	0.22		273.3 ±59.9	0.52		110.9 ±8.07	0.39		73.7 ±2	0.35	
	2	96.36 ±3.87	0.42		370 ±73.2	0.71		164.8 ±30.8	0.58		157.5 ±14.5	0.74	
	3	227 ±211.51	1		522 ±61.1	1		285.8 ±50.5	1		213 ±51.6	1	
Sujet 3	1	53.9 ±19.3	0.29		85.4 ±5	0.25		21.4 ±6.4	0.37		42.5 ±11.2	0.30	
	2	116.3 ±38.11	0.63		185 ±33.8	0.54		41.5 ±8.7	0.7		100 ±15.1	0.70	
	3	185 ±56.1	1		345 ±72.3	1		57.38 ±10.2	1		143.6 ±32.5	1	

Table : Valeur RMS provenant de l'activité EMG de muscles des sujets 1, 2 et 3, chaque contraction est maintenue 5 secondes

Les signaux EMG de sujets tétraplégiques provenant de muscles
immédiatement sus lésionnels sont-ils exploitables ?

Les signaux EMG de sujets tétraplégiques provenant de muscles
immédiatement sus lésionnels sont-ils exploitables ?

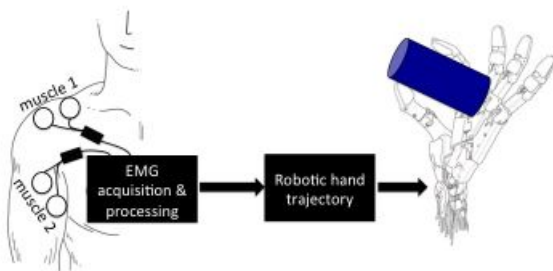
OUI

Les sujets tétraplégiques peuvent-ils par l'intermédiaire de leur contractions musculaires **piloter une main robotique ?**

Protocole B : méthodes

Protocole B (sujets 4 et 5) consiste à évaluer :

- leur habilité à contrôler par leurs contractions musculaires une main robotique sans entrainement préalable (un retour visuel via l'observation de la main robotique est fourni en plus du retour proprioceptif) :
 - évaluation musculaire individuelle
 - évaluation de différents modes de pilotage de la main robotique à travers les 2 muscles préférentiels



Protocole B : méthodes

- Traitement des signaux identique au protocole A
- Calibrage : détermination empirique des s_L et s_H (la contraction musculaire est normalisée à la contraction maximale)
- Les signaux EMG sont normalisés à la contraction maximale, filtrés, redressés utilisés en temps réel pour le contrôle de la main Shadow
- Utilisation d'une machine à états finis, position des doigts (q_i^*) prédéterminée :

$$\mathbf{q}_i^* = \mathbf{q}_i^o \left(1 + \frac{e(\mathbf{q}_i^c - \mathbf{q}_i^o)}{\mathbf{q}_i^o} \right) \quad (1)$$

avec e le niveau de contraction, normalisé entre 0 (pas de contraction) et 1 (contraction maximale) :

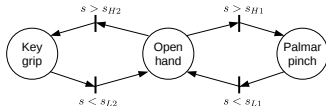
$$e = \begin{cases} 1 & \text{si } s(t) > s_H, \\ 0 & \text{si } s(t) < s_L, \end{cases} \quad (2)$$

Protocole B : méthodes

Différents modes programmés et évalués :

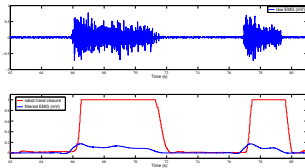
- mode 1 : contraction continue -> fermeture totale de la main, relâchement -> ouverture de la main
- mode 2 : contraction (impulsion) -> fermeture totale de la main, contraction (impulsion) -> ouverture de la main
- mode 3 : contraction gradée -> fermeture proportionnelle de la main, relâchement -> ouverture de la main

- mode 4 : contraction croisée

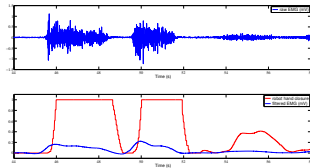


- mode 5 :

Protocole B : résultats



(a) Mode 1



(b) Mode 3

Exemple de commande de la main robotique générée à partir des enregistrements EMG chez le sujet 5 pour les modes 1 (a) et 3 (b). En haut : Signal EMG brut, en bas : signal EMG filtré (bleu) et trajectoire de la main (rouge). 0 : la main est ouverte, 1 : la main est fermée



Les sujets tétraplégiques peuvent-ils par l'intermédiaire de leur contractions musculaires piloter une main robotique ?

Les sujets tétraplégiques peuvent-ils par l'intermédiaire de leur contractions musculaires piloter une main robotique ?

OUI

Bilan partie contrôle

Les sujets sont capables de contrôler leurs muscles immédiatement sus lésionnels

- Une contraction gradée et maintenue est possible
- Capacité proprioceptive
- L'activité électrique des muscles sus lésionnels peut être utilisée comme interface
- L'objectif est atteint **dès la première tentative** -> technologie accessible
- Un muscle non fonctionnel peut être utilisé comme mode de commande
- Le contrôle est dépendant du sujet (muscle et/ou mode préférentiel)
- Cross-talk et co-contractions possibles

Les sujets tétraplégiques peuvent-ils par l'intermédiaire de leur contractions musculaires piloter leur **propre main** (protocole C) ?

Les sujets tétraplégiques peuvent-ils par l'intermédiaire de leur contractions musculaires piloter leur **propre main** (protocole C) ?

OUI ? -> vers de l'implanté

- 1 Introduction
 - Lésions de la moelle épinière
 - Priorités de récupération
 - Dispositifs d'électrostimulation
 - Objectifs
- 2 SE sélective neurale
 - Configurations de stimulation pertinentes
 - Etude de faisabilité sur l'animal
 - Etude de faisabilité chez l'Homme
- 3 Contrôle ergonomique pour le pilotage de fonctions de préhension
 - Acceptabilité des dispositifs ES implantés
 - Protocoles expérimentaux
- 4 **Bilan**
- 5 Perspectives
- 6 Références

Bilan

- Plus de neuroprothèse de stimulation implantée commercialisée permettant la restauration de mouvements de main
- Faisabilité d'une stimulation sélective neurale : comparaison des configurations
- Interface intuitive pour piloter la stimulation quelque soit le délai post-lésionnel

Perspectives

- Diamètre des électrodes de stimulation nerveuse
- EMG de surface pour la quantification des SI
- Limitation dans le recrutement, il doit être :
 - moins stricte pour la population tétraplégique (cartographie externe d'inclusion ?)
 - main spastique chez personne ayant subi un AVC



- Atrophie musculaire sujets tétraplégiques : stimulation préopératoire
- Mesures sensorielles
 - contrôle en boucle fermée
 - retours sensoriels de l'état de la main

Rétroplanning

	Agilis 1	Agilis 2
Rédaction protocole	mars 2014	février 2016
Saisie du CPP	24 novembre 2014	25 avril 2016
Saisie de l'autorité compétente (ANSM)	17 décembre 2015	juin 2016
Avis favorable à la réalisation de la recherche	10 février 2015	5 juillet 2016
Autorisation réalisation de la recherche	13 juillet 2015	5 octobre 2016
Approvisionnement électrodes	juillet 2015 (diamètres 6 et 9 mm)	
Approvisionnement électrodes	mars 2016 (diamètre 4 mm)	
Modification substantielle		
Saisie du CPP	18 décembre	
Saisie de l'autorité compétente	17 décembre	
Avis favorable du CPP	11 janvier 2016	
Autorisation réalisation de la recherche	12 janvier 2016	
Inclusion du premier sujet	9 février 2016	
Inclusion du second sujet	25 octobre 2016	

Merci de votre attention