

# НЕЙРОКОМПЬЮТЕРНЫЕ ИНТЕРФЕЙСЫ С КОРКОВЫМИ ИМПЛАНТАМИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ И КОММУНИКАТИВНОЙ ФУНКЦИЙ: ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ДОСТИЖЕНИЙ

DOI: 10.17691/stm2024.16.1.08

УДК 004.584:159.9

Поступила 4.09.2023 г.



**О.А. Мокиенко**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории математической нейробиологии обучения<sup>1</sup>; старший научный сотрудник Инжинирингового центра<sup>2</sup>; научный сотрудник группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;

<sup>3</sup>Научный центр неврологии, Волоколамское шоссе, 80, Москва, 125367

Нейрокомпьютерные интерфейсы позволяют осуществлять обмен данными между мозгом и внешним техническим устройством в обход мышечной системы. Клинические исследования инвазивных нейроинтерфейсных технологий проводятся уже более 20 лет. Постоянно совершенствуются подходы к обработке нейронального сигнала для повышения качества управления внешними техническими устройствами. На сегодняшний день нейрокомпьютерные интерфейсы с внутрикорковыми датчиками позволяют полностью парализованным пациентам управлять роботизированными конечностями для самообслуживания, пользоваться компьютером или планшетом, набирать текст и воспроизводить речь с оптимальной скоростью. Исследования инвазивных нейроинтерфейсов предоставляют новые данные о функционировании центральной нервной системы. В последние годы в этой области ежегодно происходят прорывные открытия.

В данном обзоре проанализированы результаты клинических испытаний нейрокомпьютерных интерфейсов с внутрикорковыми датчиками, представлены информация об этапах развития данной технологии и основные достижения, связанные с ней.

**Ключевые слова:** интерфейс мозг–компьютер; нейроимплантат; тетраплегия; «синдром запертого человека»; анартрия.

**Как цитировать:** Mokienko O.A. Brain–computer interfaces with intracortical implants for motor and communication functions compensation: review of recent developments. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(1): 78, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.1.08>

## English

## Brain–Computer Interfaces with Intracortical Implants for Motor and Communication Functions Compensation: Review of Recent Developments

**O.A. Mokienko**, MD, PhD, Senior Researcher, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory<sup>1</sup>; Senior Researcher, Engineering Center<sup>2</sup>; Researcher, Brain–Computer Interface Group of Institute for Neurorehabilitation and Restorative Technologies<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, 5a Butlerova St., Moscow, 117485, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>3</sup>Research Center of Neurology, 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125367, Russia

Brain–computer interfaces allow the exchange of data between the brain and an external device, bypassing the muscular system. Clinical studies of invasive brain–computer interface technologies have been conducted for over 20 years. During this time, there has been a continuous improvement of approaches to neuronal signal processing in order to improve the quality of control of external devices.

**Для контактов:** Мокиенко Олеся Александровна, e-mail: [Lesya.md@yandex.ru](mailto:Lesya.md@yandex.ru)

Currently, brain–computer interfaces with intracortical implants allow completely paralyzed patients to control robotic limbs for self-service, use a computer or a tablet, type text, and reproduce speech at an optimal speed. Studies of invasive brain–computer interfaces regularly provide new fundamental data on functioning of the central nervous system. In recent years, breakthrough discoveries and achievements have been annually made in this sphere.

This review analyzes the results of clinical experiments of brain–computer interfaces with intracortical implants, provides information on the stages of this technology development, its main discoveries and achievements.

**Key words:** brain–computer interface; neural implant; tetraplegia; locked-in syndrome; anarthria.

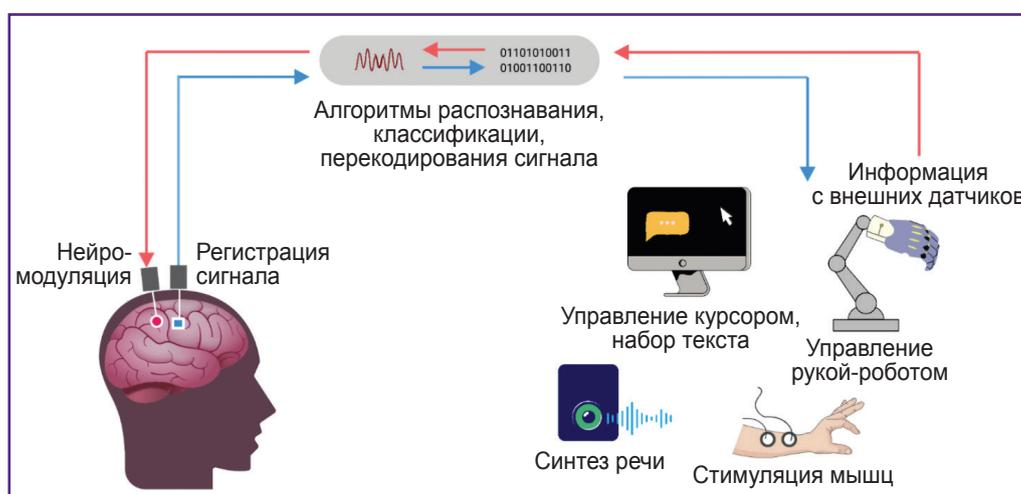
## Введение

Нейрокомпьютерные интерфейсы (нейроинтерфейсы, интерфейсы мозг–компьютер, ИМК) обеспечивают прямой информационный обмен между мозгом и компьютером, с передачей данных на внешние технические устройства. Такие интерфейсы включают электроды для регистрации сигналов активности мозга, систему обработки сигналов (фильтрацию, выделение особенностей, расшифровку, классификацию и преобразование в управляющую команду), а также управляемое внешнее техническое устройство [1]. В случае инвазивных ИМК система может передавать сигнал и в обратном направлении: с внешних датчиков на нейроимплантаты в коре головного мозга, осуществляя тем самым нейро модуляцию (см. рисунок) [2].

В последние годы появилась обширная доказательная база для применения неинвазивных ИМК в реабилитации после инсульта [3–13]. Регистрация сигнала в таких интерфейсах осуществляется с поверхности головы, чаще всего с помощью электроэнцефалографических (ЭЭГ) датчиков или спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИКС) во время тренировки представления движения [14, 15]. Неинвазивные ИМК позволяют проводить тренировки представления движения для стимуляции нейропластичности и восстановления двигательной функции при наличии у пациента реабилитационного потенциала [10–13].

Сигналами, регистрируемыми в инвазивных ИМК, служат потенциал локального поля (при экстракортикальных или внутрикорковых датчиках) и спайковая активность нейронов (при внутрикорковых датчиках) [16]. Инвазивные ИМК, несмотря на высокую стоимость разработок и исследований, а также необходимость хирургического вмешательства, являются безальтернативными средствами взаимодействия с внешним миром для полностью парализованных пациентов с отсутствием речи, но сохраненными когнитивными функциями при тетраплегии и анартии, при синдроме запертого человека (locked-in) различной этиологии. В отличие от неинвазивных ИМК, доказательная база по которым включает много рандомизированных клинических исследований и их метаанализов, клиническое применение инвазивных нейроинтерфейсов ограничено лишь несколькими десятками случаев. Однако практически каждый новый случай представляет собой прорывное научное открытие, а посвященные этой теме статьи публикуются в наиболее высокорейтинговых журналах [17–27].

В настоящее время развиваются мало- или минимально инвазивные ИМК с экстракортикальными [17, 26, 28, 29] или эндоваскулярными датчиками [30, 31], однако больший научный интерес представляют достижения в области разработок нейроинтерфейсов с внутрикорковыми датчиками [2, 32]. К очевидным преимуществам таких ИМК относятся: 1) получение сигналов активности головного мозга с наиболее



**Инвазивный интерфейс мозг–компьютер: общая схема и возможности технологии**

высоким временным и пространственным разрешением; 2) высокое соотношение сигнал/шум; 3) наиболее близкое или точное размещение электродов в целевые области головного мозга; 4) проведение сигнала в обратном направлении — от внешних датчиков в кору головного мозга [2, 32]. Благодаря высокому, в один нейрон, пространственному разрешению регистрации сигнала или нейроинтерфейса позволяют получать новые данные о локализации отдельных функций в коре головного мозга и особенностях функционирования ее нейронов [16, 24, 25, 33, 34].

**Цель данного обзора** — проанализировать и описать возможности нейрокомпьютерных интерфейсов с внутрикорковыми имплантатами в реабилитации пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями.

### Методология поиска литературы

Поиск литературы был проведен в системе MEDLINE (PubMed) с использованием поискового запроса: ((invasive[tiab] OR intracortical[tiab]) AND (brain-computer[tiab] OR brain-machine[tiab] OR "neural interface"[tiab]) OR intracortical implant\*[tiab]) AND humans[mh]. Дополнительно выполнен поиск литературы в системе eLIBRARY.RU по ключевым словам: «интерфейс мозг–компьютер», «нейрокомпьютерный интерфейс», «нейроинтерфейс». Дата проведения поиска — 15.07.2023 г.

Для анализа выбраны статьи по следующим критериям: 1) статьи или письма в редакцию, опубликованные в рецензируемых научных журналах; 2) публикации, посвященные применению инвазивных ИМК с внутрикорковыми датчиками у людей; 3) статьи, где целью применения ИМК является компенсация двигательных функций или речи.

### Доклинические работы и первые эксперименты

Первые исследования применения имплантируемых датчиков для регистрации сигналов из коры головного мозга обезьян датируются 1960-ми гг. [35, 36]. В 1970-е гг., также в экспериментах с обезьянами, удалось создать систему преобразования корковых сигналов в движение курсора в режиме реального времени [37, 38]. Животные могли управлять курсором за счет модуляции сигналов двигательной коры, даже не совершая реального движения. В конце 1990-х и начале 2000-х гг. в доклинических исследованиях применяли системы ИМК с роботизированными конечностями в качестве внешнего управляемого устройства [39–47]. С помощью этих технологий животные могли осуществлять самокормление. После начала клинических испытаний инвазивных ИМК и до настоящего времени продолжают исследования на животных для проверки ряда научных гипотез и поиска новых подходов к обработке сигналов [48–57].

Считается, что первый эксперимент по управлению

внешним устройством сигналами с нейроимплантата головного мозга человека был проведен в 1963 г. британским нейрохирургом Грегом Уолтером [58, 59]. Исследователь хотел проверить гипотезу о том, что намерение совершить действие сопровождается определенными всплесками нейрональной активности. Пациентам, которым ранее по медицинским показаниям были имплантированы электроды в моторную кору головного мозга, предлагалось переключать слайды проектора нажатием на кнопку. Однако кнопка была муляжом, о чем пациенты не знали. На самом деле слайды переключались усиленным сигналом от нейроимплантата. Сами пациенты были поражены тем, что слайд-проектор превосходит их действия.

### Первые клинические испытания, нейротрофический электрод

В конце 1990-х гг. исследователи под руководством P.R. Kennedy впервые вживили нескольким пациентам с тетраплегией нейротрофические электроды для длительной регистрации корковых сигналов [60–62]. Такие электроды состояли из двух изолированных золотых проводов внутри стеклянного конуса длиной 1,5 мм и диаметром 0,1–0,4 мм, содержащего аутологичные нейротрофические факторы. Система была беспроводной [63]. Спустя 1,5–3 мес после имплантации отростки нейронов коры головного мозга прорастали в кончик электрода, где происходила их миелинизация. Через несколько недель после имплантации можно было регистрировать первые сигналы, а в течение 1,5–3 мес сигнал становился стабильным. С помощью нейротрофических электродов удалось добиться регистрации стабильного сигнала как минимум в течение четырех с лишним лет [64].

Первую имплантацию такого нейротрофического электрода провели женщине на поздней стадии бокового амиотрофического склероза (БАС) [60]. Локализация места имплантации — зона предпальцевости кисти в моторной коре правого полушария — была определена с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) во время представления движений рук и представления артикуляции речи. Практически сразу после стабилизации сигнала нейрональной активности пациентка научилась управлять движением курсора в вертикальной плоскости. Имплантат функционировал 76 дней — вплоть до последних дней жизни пациентки. Затем нейротрофический электрод был вживлен еще нескольким пациентам с тетраплегией и анартрией: в 1998 г. — 53-летнему мужчине через 3 мес после стволового инсульта [61, 62], в 1999 г. — 40-летнему мужчине с 12-летним анамнезом прогрессирующей митохондриальной миопатии [62] и в 2004 г. — 26-летнему мужчине со стволовым инсультом 5-летней давности [64, 65]. Первый из них с помощью инвазивного интерфейса смог управлять движением курсора в разных направлениях на экране, использовать функцию

нажатия («кликать» по цели) и управлять пальцами виртуальной руки. Наиболее интересным наблюдением для исследователей стала способность управлять курсором без необходимости представления движений или каких-то других, типичных для головного мозга, парадигм: пациент управлял курсором за счет своей воли. Исследователи связали этот феномен с нейропластичностью, а зону имплантации электрода назвали «корковым представителем курсора» («cursor cortex») [61]. Однако для усвоения навыка набора текста пациенту потребовалось полгода после стабилизации регистрируемого сигнала, а достигнутая скорость составляла 3 знака в минуту. С такой же скоростью уже в то время можно было набирать текст с помощью неинвазивных ИМК.

У пациента с митохондриальной миопатией в период проведения эксперимента развилось серьезное нарушение когнитивных функций из-за прогрессирования заболевания, однако он смог управлять курсором в одном направлении [62].

В 2004 г. с целью расшифровки нейронной активности, связанной с речью, нейротрофический электрод был имплантирован 26-летнему пациенту со стволовым инсультом [64, 65]. Местом имплантации была область коры, задействованная в планировании произношения звуков. В данном ИМК с декодером на основе фильтра Калмана нервные сигналы, генерируемые во время попытки произнести звуки, использовались для управления синтезатором речи. Точность воспроизведения гласных звуков, достигнутая пациентом за 25 тренировочных сеансов, составляла 70%.

Таким образом, в исследованиях под руководством P.R. Kennedy была предложена методология определения области коры для имплантации датчика у пациентов с плегией и анатрией. Впервые на длительный срок в кору головного мозга человека были вживлены регистрирующие электроды, продемонстрирована их безопасность и возможность функционирования для управления курсором, аватаром руки и синтезатором речи за счет произвольной модуляции корковых сигналов даже спустя годы после развития плегии. Несмотря на ограниченную функциональность первых инвазивных ИМК, в конце 1990-х гг. была показана возможность создания альтернативных средств коммуникации и самообслуживания для пациентов с тетраплегией [60–62, 64, 65].

### Ранние исследования проекта «BrainGate»

В начале 2000-х гг. началась серия клинических испытаний инвазивных ИМК в рамках проекта «BrainGate». В качестве нейроимплантата использовали массив из 100 кремниевых микроэлектродов (96 активных) длиной 1,5 мм, расположенных по схеме 10×10 на платформе размером 4×4 мм (Blackrock Microsystems, Солт-Лейк-Сити, Юта, США) — так называемая Ютовская проба [66]. Ранее микроимплантат изучали в доклинических испытаниях [67–70].

Первыми пациентами, кому в 2004–2005 гг. были имплантированы датчики BrainGate, были мужчины 25 и 55 лет с травмой спинного мозга (ТСМ) на уровне четвертого шейного позвонка (по шкале Американской ассоциации спинальных повреждений — C4 ASIA A) давностью 3 и 5 лет соответственно [18, 71]. Исследователи под руководством J.P. Donoghue продемонстрировали возможность регистрации с помощью данного датчика как спайковой активности нейронов, так и потенциалов локального поля в течение 6,5 и 11 мес (для первого и второго пациента соответственно), а также способность пациентов управлять этими сигналами спустя годы после разрыва кортико-спинального тракта. Декодирующие устройства в контуре ИМК позволяли «нейронным курсором» открывать электронную почту и управлять телевизором. Первый пациент успешно достигал «нейронным курсором» 73–95% целей, среднее время достижение цели составляло 2,5 с [18, 71].

В дальнейших исследованиях с участием пациентов со стволовым инсультом или с БАС были оптимизированы алгоритмы обработки сигнала, что позволило сократить время калибровки и достичь более качественного управления курсором [72–74].

Затем было показано, что даже через 1000 дней (2,7 года) после имплантации микроэлектродная матрица продолжала функционировать: пациентка продемонстрировала стабильно высокие показатели качества управления в течение пяти последовательных дней эксперимента. Частота успешного достижения цели в данном эксперименте составила 94,9% при радиальном и 91,9% — при случайном расположении целей (что в точности имитирует использование компьютерной мыши). Из 564 заданий только 37 не были выполнены в связи с истечением времени ожидания, но не из-за ошибок навигации курсором [75]. Эти результаты снизили опасения исследователей в отношении риска быстрого снижения функционирования электрода из-за тканевой реакции на имплантат. На настоящий момент уже показана производительность нейроимплантатов и при большем сроке службы [19].

### Управление роботизированной рукой

Последующие работы преимущественно были связаны с управлением внешней роботизированной многосуставной рукой для реализации функционально-значимых движений (табл. 1). Этот тип задания заключался в управлении объектом в трехмерном пространстве с изогнутыми траекториями и последовательными действиями в разных суставах. По сравнению с управлением курсором требовался более точный контроль скорости и объема движения, выверенное позиционирование и планирование команд.

В эксперименте 2012 г. два пациента с тетраплегией, управляя многосуставной рукой-роботом, достигали и схватывали целевой объект в 47 и 62% попыток [19]. Управляя рукой-роботом, участница

эксперимента смогла поднести стакан с кофе ко рту и отпить его из трубочки. Благодаря ИМК она впервые за 15 лет самостоятельно совершила действие по самообслуживанию. Несмотря на 5-летний срок имплантации, электродная матрица регистрировала сигналы, достаточные для управления роботом, однако уже наблюдалось снижение их амплитуды и уменьшение активных электродных каналов.

В другом исследовании [20] пациентке со спиноцеребеллярной атаксией было имплантировано 2 датчика в корковые представления мышц пальцев и предплечья доминантного полушария. Конструкция антропоморфной роботизированной руки позволяла выполнять движения с семью степенями свободы. Уже

на второй день обучения пациентка смогла свободно двигать рукой-роботом в трехмерном рабочем пространстве. В течение последующих 13 нед качество управления последовательно улучшалось. Движения были плавными и скоординированными, со скоростью, приближенной к скорости движения руки здорового человека. Уровень контроля роботом позволял выполнять тонкие корректирующие движения и манипуляции с шариками, кубиками и колышками разных размеров. Успешное достижение цели в среднем происходило в 92% попыток, а при выполнении теста ARAT (Action Research Arm Test — тест для оценки движений руки при центральном парезе) с помощью руки-робота было набрано 17 баллов из 27 возможных.

Т а б л и ц а 1

**Основные результаты клинических испытаний нейроинтерфейсов с роботизированной рукой**

Литература	Пациенты	Особенности ИМК	Результаты
L.R. Hochberg с соавт., 2006 [18]	М., 25 лет, ТCM C4 ASIA A давностью 3 года (MN), 1–9 мес после имплантации	1 имплантат в M1, линейный фильтр, рука-робот с элементарными движениями	Управление рукой-роботом: элементарные действия с одной степенью свободы
L.R. Hochberg с соавт., 2012 [19]	1) Ж., 58 лет, стволовой инсульт давностью 15 лет, 1952–1975 дней после имплантации (S3); 2) М., 66 лет, стволовой инсульт давностью 5,5 года, 166 дней после имплантации (T2)	1 имплантат в M1, 2 вида руки-робота	S3: касание целевого объекта в 76%, схватывание — в 47% попыток, прием кофе с помощью руки-робота — 4 из 6 попыток; T2: касание объекта в 96%, схватывание — в 62% попыток Среднее время выполнения задания — 8,5 с
J.L. Collinger с соавт., 2013 [20]	Ж., 52 года, СЦА, давность постановки диагноза — 13 лет, 10–98 дней после имплантации	2 имплантата в прецентральной извилине, рука-робот с 7 степенями свободы	Управление рукой-роботом с 7 степенями свободы с успешностью 91,6%, выполнение теста ARAT рукой-роботом на 15–17 баллов
B. Wodlinger с соавт., 2015 [76]	Ж., 52 года, СЦА, 119–280 дней после имплантации	2 имплантата в прецентральной извилине, рука-робот с 10 степенями свободы	Управление рукой-роботом с 10 степенями свободы: выполнение теста ARAT на 12–17 баллов
T. Afzalo с соавт., 2015 [25]	М., 32 года, ТCM C3–C4 давностью 10 лет, 16 дней–21 мес после имплантации	2 имплантата в задней теменной коре (представительства планирования протягивания руки и схвата), рука-робот с 17 степенями свободы	Показана возможность управлять роботизированными конечностями источником сигнала из задней теменной коры
J.E. Downey с соавт., 2017 [77]	1) Ж., 55 лет, СЦА, 795–850 дней после имплантации; 2) М., 30 лет, ТCM C5–C6 ASIA B, 661–673 дней после имплантации	2 имплантата в прецентральной извилине, рука-робот; 2 имплантата в прецентральной и 2 — в постцентральной (не использовались) извилине	Повышение производительности ИМК при управлении рукой-роботом благодаря оптимизации заданий
S.N. Flesher с соавт., 2021 [23]	М., 29 лет, ТCM C5–C6 ASIA B давностью 10 лет	Двухнаправленный ИМК: 2 имплантата в прецентральной и 2 — в постцентральной извилине, тактильные датчики в кисти роботизированной руки (прикосновение и сила давления)	При подключении тактильной обратной связи балл по ARAT увеличился с 17 до 21, среднее время выполнения теста снизилось с 21,0 до 10,2 с
D.A. Handelman с соавт., 2022 [78]	М., 49 лет, ТCM C5 ASIA B давностью 30 лет	Бимануальный ИМК с 6 имплантатами: в доминантном полушарии по 2 имплантата в прецентральной и постцентральной извилинах, в недоминантном — по 1 имплантату в прецентральной и постцентральной извилинах, 2 руки-робота, полуавтономная система	85% успешных попыток в бимануальном задании (прием пищи с использованием вилки и ножа)

Примечание: ТCM — травма спинного мозга; СЦА — спиноцеребеллярная атаксия; MN, S3, T2 — идентификаторы пациентов в проекте «BrainGate»; М./Ж. — пол пациента; M1 — первичная моторная кора.

В последующих клинических экспериментах исследователи совершенствовали архитектуру системы ИМК и алгоритмы обработки сигнала, что позволило управлять роботизированной рукой с 10 степенями свободы [76], улучшить качество захвата объекта [77, 79] и сократить время калибровки системы с 10 до 3 мин [80]. Кроме того, были определены дополнительные зоны коры для имплантации электродов, являющиеся источниками сигналов, которые связаны с планированием движения [25].

В одной из последних работ конструкция ИМК включала 2 роботизированные руки для выполнения сложных бимануальных заданий [78]. Для управления этой системой пациенту с ТСМ давностью 30 лет было имплантировано 6 электродных матриц в оба полушария головного мозга. Для приема пищи и манипулирования с вилок и ножом использовалась полуавтоматическая система: часть отдельных движений были запрограммированы, а часть — управлялись сигналами мозга. Пациент успешно выполнил 85% бимануальных задач.

### Интерфейс мозг–компьютер с электростимуляцией парализованных мышц

Электростимуляция собственных мышц за счет модуляции двигательных корковых сигналов обеспечивает более естественную для двигательной системы обратную связь [81]. На настоящий момент проведено несколько исследований инвазивных ИМК с функциональной электростимуляцией (ФЭС) мышц.

Сперва была продемонстрирована способность пациента с длительной тетраплегией управлять через ИМК определенными движениями виртуальной руки за счет моделирования воздействия на отдельные мышцы. При имитации движения учитывались расчетные параметры сократительной силы мышц и масса руки [82].

В последующих работах с применением реальной ФЭС действительно удалось добиться функциональных движений руки, управляемых ИМК [83, 27]. В первой из них участник эксперимента с ТСМ на уровне С5–С6 и давностью тетраплегии более четырех лет достиг контроля шести различных движений запястья и кисти собственной руки, а также смог взять бутылку, перелить ее содержимое в стакан, отпустить бутылку и перемешать содержимое стакана палочкой в среднем за 42 с [83]. В данном исследовании для декодирования нейронных сигналов применялись алгоритмы машинного обучения. Электрическая стимуляция парализованных мышц осуществлялась с помощью 130 электродов в гибком рукаве, обертываемом правое предплечье. Обучение длилось 15 мес (до трех тренировок в неделю). Средняя точность управления составила 70%. Клиническая оценка показала, что при использовании ИМК–ФЭС двигательные возможности пациента соответствовали уровню поражения спинного мозга С7–Т1, то есть на 2 позвонка ниже реального повреждения. Данное улучшение

является значимым в отношении снижения бремени ухода за пациентами с ТСМ, поскольку большинству пациентов с уровнями С5 и С6 требуется помощь в повседневной жизни, в то время как пациенты с уровнями С7–Т1 могут жить более независимо.

В следующем исследовании пациент с последствиями высокой ТСМ (С4 ASIA A) с помощью ИМК–ФЭС смог успешно выпить чашку кофе и принять пищу [27]. Обучение проводилось 18 нед в среднем по 8 ч в неделю. Система ФЭС включала 36 чрескожных электродов для стимуляции мышц кисти, предплечья и плеча. Задание «выпить кофе» требовало совершить ряд последовательных действий: 1) разогнуть локоть; 2) разжать кисть; 3) взять чашку; 4) согнуть локоть, чтобы поднести ее ко рту; 5) сделать глоток через трубочку; 6) разогнуть локоть, чтобы вернуть чашку; 7) ослабить хватку. Эти процессы занимали суммарно от 20 до 40 с, и из 12 попыток 11 были успешными.

### Двунаправленный интерфейс мозг–компьютер–мозг

Двунаправленный интерфейс мозг–компьютер–мозг позволяет не только регистрировать сигналы коры головного мозга, но и модулировать ее активность. Такой интерфейс дополнительно включает внешние тактильные датчики и электроды, имплантированные в соматосенсорную кору. Сенсорная обратная связь имеет ключевое значение для большинства двигательных задач, предоставляя информацию о расположении конечности в пространстве, о прикосновении к объекту, о характеристиках этого объекта. Сенсорная и моторная функции не существуют независимо друг от друга: головной мозг создает сложные двигательные планы и сравнивает желаемый результат с сенсорной обратной связью, чтобы внести соответствующие коррективы в движение [84].

Преимущества двунаправленного ИМК были продемонстрированы в работе [23]. Пациенту с ТСМ С5–С6 были имплантированы по две электродные матрицы в двигательную и соматосенсорную кору доминантного полушария, а в кисть роботизированной руки в контуре ИМК встроены датчики прикосновения и давления. Сначала пациент обучился управлять рукой-роботом только с использованием зрительной обратной связи. При подключении тактильной обратной связи уже в течение первых четырех сессий улучшились качество и скорость движений роботизированной руки. Количественно это было оценено с помощью теста ARAT, средний балл по которому увеличился с 17 до 21, а скорость выполнения всего теста снизилась более чем в 2 раза [23].

### Высокопроизводительные коммуникационные нейроинтерфейсы

Благодаря постоянному прогрессу в точности, скорости и стабильности управления нейрокурсором,

пациенты с имплантированными корковыми датчиками ИМК могут набирать текст со скоростью, достаточной для коммуникации. Однако последние достижения в области коммуникационных нейроинтерфейсов позволяют производить текст или речь без использования виртуальной клавиатуры. За историю разработок коммуникационных нейроинтерфейсов с внутрикорковыми датчиками (в период 2000–2023 гг.) скорость воспроизведения ими текста увеличилась с 3 знаков в минуту [61], что сопоставимо с эффективностью ЭЭГ–ИМК, до 60 слов в минуту [24], что приближено к скорости речи здорового человека (табл. 2).

Сначала для повышения производительности коммуникационных ИМК с управлением «нейрокурсором» была оптимизирована раскладка клавиатуры. Радиальная раскладка позволила повторить текст в задании на копирование со средней скоростью 10 правильных символов в минуту при точности более 90% [85]. Оптимизация раскладки клавиатуры позволила увеличить точность печати на 37–65%. Данные показатели были достигнуты пациенткой с 14-летним анамнезом анартрии и тетраплегии за три обучающих сеанса и при давности имплантации датчика около 5 лет [85].

В последующих работах благодаря оптимизации подходов к обработке сигнала удалось добиться более стабильного качества управления без необходимости регулярной калибровки [86] и повышения средней скорости набора текста до 39 корректных знаков (8 слов) в минуту; максимально — 40,5 корректных знаков (9 слов) в минуту без подключения функции

автокоррекции [79, 87]. Достигнутая скорость печати уступала показателям коммуникации здорового человека в нормальной среде: скорость набора текста на смартфоне составляет 115 символов (12–19 слов) в минуту, а скорость речи — 90–170 слов в минуту. Тем не менее достигнутая скорость набора текста и управления курсором позволила нескольким парализованным пациентам пользоваться планшетом с обычным пользовательским интерфейсом для переписки по электронной почте и в чатах, для составления поисковых запросов и использования стандартных приложений [88].

Дальнейшего увеличения производительности коммуникационных ИМК удалось достичь, применив совершенно другую парадигму для управления сигналом. Парализованный в результате ТСМ пациент представлял, будто он с помощью шариковой ручки прописывает демонстрируемые ему слова. Система ИМК успешно обучилась распознавать каждую букву, и скорость набора текста составила 90 символов (18 слов) в минуту при точности 94% в режиме реального времени или >99% с функцией автозамены [22]. Парадигма представления написания текста оказалась принципиально проще для расшифровки сигнала, чем управление перемещением курсора для выбора букв. Исследователи [22] связывают это с тем, что написанные от руки буквы легче отличить друг от друга, чем движения от точки к точке, поскольку пространственно-временные паттерны нервной активности букв более разнообразны, чем прямолинейные движения.

Таблица 2

**Результаты разработок и клинических испытаний коммуникационных нейроинтерфейсов с внутрикорковыми датчиками**

Литература	Пациенты	Особенности ИМК	Результат
P.R. Kennedy с соавт., 2000 [61]	М., 53 года, стволовой инсульт давностью 3 мес, 2–17 мес после имплантации	1 имплантат в прецентральной извилине (нейротрофический), управление курсором, парадигма: представление движения, затем произвольное управление	Набор текста — 3 знака в минуту
F.H. Guenther с соавт., 2009 [64]	М., 26 лет, стволовой инсульт	1 имплантат (нейротрофический) в зоне артикуляции речи на границе М1 и премоторной коры левого полушария, управление синтезатором речи при попытках произносить звуки	Воспроизведение гласных звуков с точностью 70%
D. Bacher с соавт., 2015 [85]	Ж., 58 лет, стволовой инсульт давностью 15 лет, 1589–1925 дней после имплантации (S3)	1 имплантат в прецентральной извилине, управление курсором, сравнение радиальной и QWERTY-раскладок	При радиальной раскладке скорость набора текста — 10 ПСМ, точность — 92%; интернет-чат: 8,1 ПСМ, точность — 100%
V. Jarosiewicz с соавт., 2015 [86]	1) Ж., 58 лет, стволовой инсульт, 5 лет после имплантации (S3); 2) М., 66 лет, стволовой инсульт, 4 мес после имплантации (T2); 3) Ж., 51 год, БАС, 10 мес после имплантации (T6); 4) М., 58 лет, БАС, 6 мес после имплантации (T7)	1–2 имплантата в прецентральной извилине, оптимизированные алгоритмы обработки сигнала	Скорость набора текста 10–22 ПСМ сохранялась до 2 ч в течение нескольких дней без необходимости дополнительной калибровки

Литература	Пациенты	Особенности ИМК	Результат
V. Gilja с соавт., 2015 [79]	1) Ж., 51 год, БАС, 151–628 дней после имплантации (Т6); 2) М., 54 года, БАС, 349–387 дней после имплантации (Т7)	1 (Т6) или 2 (Т7) имплантата в прецентральной извилине, оптимизированные алгоритмы обработки сигнала и дизайна эксперимента	Скорость набора текста — 34 символа (6 слов) в минуту
C. Pandarinath с соавт., 2017 [87]	1) Ж., 52 года, БАС, 570–621 день после имплантации (Т6); 2) М., 54 года, БАС, 537–548 дней после имплантации (Т7); 3) М., 63 года, TCM C4 ASIA C давностью 9 лет, 55–70 дней после имплантации (Т5)	1 (Т6) или 2 (Т5 и Т7) имплантата в прецентральной извилине, оптимизированные алгоритмы обработки сигнала	Средняя скорость набора текста: Т6 — 32 ПСМ (6 слов в минуту), Т7 — 13,5 ПСМ (3 слова в минуту), Т5 — 39 ПСМ (8 слов в минуту) Максимальная скорость: Т6 — 40 ПСМ, Т7 — 29,5 ПСМ, Т5 — 40,5 ПСМ
P. Nuyujukian с соавт., 2018 [88]	1) Ж., 53 года, БАС, 1013–1034 дня после имплантации (Т6); 2) М., 51 год, БАС, 218–225 дней после имплантации (Т9); 3) М., 63 года, TCM C4 ASIA C, 121–140 дней после имплантации (Т5)	1 (Т6) или 2 (Т5 и Т9) имплантата в прецентральной извилине, передача сигнала через Bluetooth для управления планшетом (электронная почта, чат)	Средняя скорость набора текста: Т6 — 24 ПСМ, Т9 — 14 ПСМ, Т5 — 31 ПСМ Максимальная скорость (без автокоррекции): Т6 — 33 ПСМ, Т7 — 15,5 ПСМ, Т5 — 40 ПСМ
J.D. Simeral с соавт., 2021 [89]	1) М., 65 лет, TCM C4 ASIA C, 560–588 дней после имплантации (Т5); 2) М., 35 лет, TCM C4 AIS-A, 307–361 день после имплантации (Т10)	2 имплантата в прецентральной извилине (Т5) или 1 имплантат в прецентральной и 1 — в средней фронтальной извилине, беспроводная система ИМК для домашнего применения	Точность управления: 98% (Т5) и 95% (Т10), скорость набора текста — 13,4 ПСМ (Т5) Надежная передача сигнала была возможна при регистрации в течение 24 ч
F.R. Willett с соавт., 2021 [22]	М., 68 лет, TCM C4 ASIA C, 1211–1239 дней после имплантации (Т5)	2 имплантата в прецентральной извилине, парадигма управления: представление процесса написания букв с помощью ручки	Скорость набора текста — 90 (18 слов) знаков в минуту точность без автокоррекции — 94%, при подключении автокоррекции — 99%
N.P. Shan с соавт., 2023 [90]	М., 70 лет, TCM C4 ASIA C (Т5)	2 имплантата в прецентральной извилине, парадигма управления: представление печати пальцами по клавиатуре со специальной раскладкой	Скорость набора текста — 14 ПСМ (потенциально — 26 ПСМ), точность управления — 90%
F.R. Willett с соавт., 2023 [24]	Пациент с БАС бульбарной формы (Т12)	2 имплантата в вентральной премоторной коре и 2 — в зоне Брока, парадигма управления: представление произношения (артикуляции) слов	Скорость воспроизведения речи: 62 слова в минуту, точность распознавания слов — 88% для словарного запаса из 125 000 слов

Примечание: TCM — травма спинного мозга; БАС — боковой амиотрофический склероз; S3, T2, T5, T6, T7, T9, T10, T12 — идентификаторы пациентов в проекте «BrainGate»; М./Ж. — пол пациента; ПСМ — правильных символов в минуту; М1 — первичная моторная кора.

Применение другого варианта парадигмы — представления печати пальцами руки по виртуальной клавиатуре со специальной раскладкой символов — позволило достичь точности управления 95%. Однако по скорости набора текста (14 символов в минуту) такой подход уступил печати с помощью движения «нейрокурсора» или с помощью представления написания букв ручкой [90].

В последней опубликованной на настоящее время работе, посвященной коммуникационным ней-

роинтерфейсам с внутрикорковыми датчиками, сообщается о разработке высокопроизводительного речевого нейропротеза [24]. Пациенту с БАС, не способному произносить внятную речь, были имплантированы 2 микроэлектродные матрицы в зону Брока и 2 — в вентральную премоторную кору доминантного полушария. Попытка пациента говорить расшифровывалась системой ИМК со скоростью 62 слова в минуту, что приближено к скорости разговорной речи в норме. После усовершенствования применяемой для

распознавания слов языковой модели частота ошибок составляла 12% для словарного запаса из 125 000 слов. Это первая успешная демонстрация расшифровки большого словарного запаса с помощью нейротехнологий. Источником надежного сигнала, вопреки классическим представлениям, стала не зона Брока (область 44), а вентральная премоторная кора (область 46). По результатам данного исследования ученые обозначили два аспекта нейронного кода речи, перспективных для речевых ИМК и сохраняющихся спустя годы после наступления паралича: пространственно смешанная настройка на речевые артикуляторы, которая делает возможным точное декодирование только из небольшой области коры головного мозга, и детальное артикуляционное представление фонем.

### Заключение

В последние годы наблюдается непрерывное развитие инвазивных нейроинтерфейсных технологий. Однако если разработки и исследования неинвазивных ИМК ведутся во многих странах, то клинические исследования инвазивных ИМК, ввиду необходимости существенного финансирования, могут позволить себе только несколько исследовательских групп во всем мире. Полученные ими данные ежегодно обогащают наши представления о функционировании головного мозга и открывают новые возможности для реабилитации пациентов с серьезными функциональными ограничениями. Будучи междисциплинарными, разработки и исследования инвазивных ИМК способствуют существенному прогрессу в развитии как нейробиологии, так и информационных технологий.

Дальнейшие достижения в данном направлении будут связаны с повышением скорости, точности и многофункциональности управления ИМК за счет совершенствования конструкции нейроимплантов и повышения их биосовместимости; развитием методов получения биосигналов и улучшения алгоритмов их расшифровки и преобразования [16, 91–100]; адаптацией конструкции ИМК для домашнего применения [88, 89]. Разрабатываются также ИМК-технологии для восстановления локомоции [48] и применения в педиатрии [101], создаются зрительные и слуховые бионические протезы [102]. Ввиду постепенной интеграции ИМК-технологий в реальную клиническую практику неизбежны вопросы стандартизации и биоэтики [103].

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации №122051700017-2.

**Конфликт интересов** отсутствует.

### Литература/References

1. Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Bobrov P.D., Suponeva N.A., Piradov M.A. Brain-computer interfaces for upper limb motor recovery after stroke: current status and development prospects (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(6): 63, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.6.07>.
2. Zhao Z.P., Nie C., Jiang C.T., Cao S.H., Tian K.X., Yu S., Gu J.W. Modulating brain activity with invasive brain-computer interface: a narrative review. *Brain Sci* 2023; 13(1): 134, <https://doi.org/10.3390/brainsci13010134>.
3. Carvalho R., Dias N., Cerqueira J.J. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: a systematic review. *Physiother Res Int* 2019; 24(2): e1764, <https://doi.org/10.1002/pri.1764>.
4. Baniqued P.D.E., Stanyer E.C., Awais M., Alazmani A., Jackson A.E., Mon-Williams M.A., Mushtaq F., Holt R.J. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* 2021; 18(1): 15, <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00820-8>.
5. Fu J., Chen S., Jia J. Sensorimotor rhythm-based brain-computer interfaces for motor tasks used in hand upper extremity rehabilitation after stroke: a systematic review. *Brain Sci* 2022; 13(1): 56, <https://doi.org/10.3390/brainsci13010056>.
6. Bai Z., Fong K.N.K., Zhang J.J., Chan J., Ting K.H. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil* 2020; 17(1): 57, <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00686-2>.
7. Kruse A., Suica Z., Taeymans J., Schuster-Amft C. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke — a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 385, <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01960-5>.
8. Yang W., Zhang X., Li Z., Zhang Q., Xue C., Huai Y. The effect of brain-computer interface training on rehabilitation of upper limb dysfunction after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci* 2021; 15: 766879, <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.766879>.
9. Mansour S., Ang K.K., Nair K.P.S., Phua K.S., Arvaneh M. Efficacy of brain-computer interface and the impact of its design characteristics on poststroke upper-limb rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin EEG Neurosci* 2022; 53(1): 79–90, <https://doi.org/10.1177/15500594211009065>.
10. Peng Y., Wang J., Liu Z., Zhong L., Wen X., Wang P., Gong X., Liu H. The application of brain-computer interface in upper limb dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* 2022; 16: 798883, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.798883>.
11. Nojima I., Sugata H., Takeuchi H., Mima T. Brain-computer interface training based on brain activity can induce motor recovery in patients with stroke: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2022; 36(2): 83–96, <https://doi.org/10.1177/15459683211062895>.
12. Xie Y.L., Yang Y.X., Jiang H., Duan X.Y., Gu L.J., Qing W., Zhang B., Wang Y.X. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci* 2022; 16: 949575, <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.949575>.
13. Shou Y.Z., Wang X.H., Yang G.F. Verum versus Sham brain-computer interface on upper limb function recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(26): e34148, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034148>.

14. Frolov A.A., Mokienco O., Lyukmanov R., Biryukova E., Kotov S., Turbina L., Nadareyshvily G., Bushkova Y. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial. *Front Neurosci* 2017; 11: 400, <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00400>.
15. Lyukmanov R.K., Isaev M.R., Mokienco O.A., Bobrov P.D., Ikonnikova E.S., Cherkasova A.N., Suponeva N.A. Brain-computer interface using functional near-infrared spectroscopy for post-stroke motor rehabilitation: case series. *Ann Clin Exp Neurol* 2023; 17(4): 82–88, <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.10>.
16. Dong Y., Wang S., Huang Q., Berg R.W., Li G., He J. Neural decoding for intracortical brain-computer interfaces. *Cyborg Bionic Syst* 2023; 4: 0044, <https://doi.org/10.34133/cbsystems.0044>.
17. Vansteensel M.J., Pels E.G.M., Bleichner M.G., Branco M.P., Denison T., Freudenburg Z.V., Gosselaar P., Leinders S., Ottens T.H., Van Den Boom M.A., Van Rijen P.C., Aarnoutse E.J., Ramsey N.F. Fully implanted brain-computer interface in a locked-in patient with ALS. *N Engl J Med* 2016; 375(21): 2060–2066, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1608085>.
18. Hochberg L.R., Serruya M.D., Friebs G.M., Mukand J.A., Saleh M., Caplan A.H., Branner A., Chen D., Penn R.D., Donoghue J.P. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006; 442(7099): 164–171, <https://doi.org/10.1038/nature04970>.
19. Hochberg L.R., Bacher D., Jarosiewicz B., Masse N.Y., Simeral J.D., Vogel J., Haddadin S., Liu J., Cash S.S., van der Smagt P., Donoghue J.P. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 2012; 485(7398): 372–375, <https://doi.org/10.1038/nature11076>.
20. Collinger J.L., Wodlinger B., Downey J.E., Wang W., Tyler-Kabara E.C., Weber D.J., McMorland A.J.C., Velliste M., Boninger M.L., Schwartz A.B. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 2013; 381(9866): 557–564, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61816-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61816-9).
21. Anumanchipalli G.K., Chartier J., Chang E.F. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences. *Nature* 2019; 568(7753): 493–498, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1119-1>.
22. Willett F.R., Avansino D.T., Hochberg L.R., Henderson J.M., Shenoy K.V. High-performance brain-to-text communication via handwriting. *Nature* 2021; 593(7858): 249–254, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03506-2>.
23. Flesher S.N., Downey J.E., Weiss J.M., Hughes C.L., Herrera A.J., Tyler-Kabara E.C., Boninger M.L., Collinger J.L., Gaunt R.A. A brain-computer interface that evokes tactile sensations improves robotic arm control. *Science* 2021; 372(6544): 831–836, <https://doi.org/10.1126/science.abd0380>.
24. Willett F.R., Kunz E.M., Fan C., Avansino D.T., Wilson G.H., Choi E.Y., Kamdar F., Glasser M.F., Hochberg L.R., Druckmann S., Shenoy K.V., Henderson J.M. A high-performance speech neuroprosthesis. *Nature* 2023; 620(7976): 1031–1036, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06377-x>.
25. Aflalo T., Kellis S., Klaes C., Lee B., Shi Y., Pejsa K., Shanfield K., Hayes-Jackson S., Aisen M., Heck C., Liu C., Andersen R.A. Neurophysiology. Decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science* 2015; 348(6237): 906–910, <https://doi.org/10.1126/science.aaa5417>.
26. Metzger S.L., Littlejohn K.T., Silva A.B., Moses D.A., Seaton M.P., Wang R., Dougherty M.E., Liu J.R., Wu P., Berger M.A., Zhuravleva I., Tu-Chan A., Ganguly K., Anumanchipalli G.K., Chang E.F. A high-performance neuroprosthesis for speech decoding and avatar control. *Nature* 2023; 620(7976): 1037–1046, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06443-4>.
27. Ajiboye A.B., Willett F.R., Young D.R., Memberg W.D., Murphy B.A., Miller J.P., Walter B.L., Sweet J.A., Hoyer H.A., Keith M.W., Peckham P.H., Simeral J.D., Donoghue J.P., Hochberg L.R., Kirsch R.F. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. *Lancet* 2017; 389(10081): 1821–1830, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30601-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30601-3).
28. Wang W., Collinger J.L., Degenhart A.D., Tyler-Kabara E.C., Schwartz A.B., Moran D.W., Weber D.J., Wodlinger B., Vinjamuri R.K., Ashmore R.C., Kelly J.W., Boninger M.L. An electrocorticographic brain interface in an individual with tetraplegia. *PLoS One* 2013; 8(2): e55344, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055344>.
29. Davis K.C., Meschede-Krasa B., Cajigas I., Prins N.W., Alver C., Gallo S., Bhatia S., Abel J.H., Naeem J.A., Fisher L., Raza F., Rifai W.R., Morrison M., Ivan M.E., Brown E.N., Jagid J.R., Prasad A. Design-development of an at-home modular brain-computer interface (BCI) platform in a case study of cervical spinal cord injury. *J Neuroeng Rehabil* 2022; 19(1): 53, <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01026-2>.
30. Oxley T.J., Yoo P.E., Rind G.S., Ronayne S.M., Lee C.M.S., Bird C., Hampshire V., Sharma R.P., Morokoff A., Williams D.L., MacIsaac C., Howard M.E., Irving L., Vrljic I., Williams C., John S.E., Weissenborn F., Dzenenko M., Balabanski A.H., Friedenber D., Burkitt A.N., Wong Y.T., Drummond K.J., Desmond P., Weber D., Denison T., Hochberg L.R., Mathers S., O'Brien T.J., May C.N., Mocco J., Grayden D.B., Campbell B.C.V., Mitchell P., Opie N.L. Motor neuroprosthesis implanted with neurointerventional surgery improves capacity for activities of daily living tasks in severe paralysis: first in-human experience. *J Neurointerv Surg* 2021; 13(2): 102–108, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016862>.
31. Mitchell P., Lee S.C.M., Yoo P.E., Morokoff A., Sharma R.P., Williams D.L., MacIsaac C., Howard M.E., Irving L., Vrljic I., Williams C., Bush S., Balabanski A.H., Drummond K.J., Desmond P., Weber D., Denison T., Mathers S., O'Brien T.J., Mocco J., Grayden D.B., Liebeskind D.S., Opie N.L., Oxley T.J., Campbell B.C.V. Assessment of safety of a fully implanted endovascular brain-computer interface for severe paralysis in 4 patients: the stentrod with thought-controlled digital switch (SWITCH) study. *JAMA Neurol* 2023; 80(3): 270–278, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4847>.
32. Saha S., Mamun K.A., Ahmed K., Mostafa R., Naik G.R., Darvishi S., Khandoker A.H., Baumert M. Progress in brain computer interface: challenges and opportunities. *Front Syst Neurosci* 2021; 15: 578875, <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.578875>.
33. Stavisky S.D., Willett F.R., Wilson G.H., Murphy B.A., Rezaii P., Avansino D.T., Memberg W.D., Miller J.P., Kirsch R.F., Hochberg L.R., Ajiboye A.B., Druckmann S., Shenoy K.V., Henderson J.M. Neural ensemble dynamics in dorsal motor cortex during speech in people with paralysis. *ELife* 2019; 8: e46015, <https://doi.org/10.7554/elife.46015>.

34. Stavisky S.D., Willett F.R., Avansino D.T., Hochberg L.R., Shenoy K.V., Henderson J.M. Speech-related dorsal motor cortex activity does not interfere with iBCI cursor control. *J Neural Eng* 2020; 17(1): 016049, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab5b72>.
35. Humphrey D.R., Schmidt E.M., Thompson W.D. Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. *Science* 1970; 170(3959): 758–762, <https://doi.org/10.1126/science.170.3959.758>.
36. Lilly J.C. Instantaneous relations between the activities of closely spaced zones on the cerebral cortex; electrical figures during responses and spontaneous activity. *Am J Physiol* 1954; 176(3): 493–504, <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1954.176.3.493>.
37. Fetz E.E. Operant conditioning of cortical unit activity. *Science* 1969; 163(3870): 955–958, <https://doi.org/10.1126/science.163.3870.955>.
38. Schmidt E.M. Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. *Ann Biomed Eng* 1980; 8(4–6): 339–349, <https://doi.org/10.1007/bf02363437>.
39. Ifft P.J., Shokur S., Li Z., Lebedev M.A., Nicolelis M.A.L. A brain-machine interface enables bimanual arm movements in monkeys. *Sci Transl Med* 2013; 5(210): 210ra154, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006159>.
40. Chapin J.K., Moxon K.A., Markowitz R.S., Nicolelis M.A.L. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2(7): 664–670, <https://doi.org/10.1038/10223>.
41. Taylor D.M., Tillery S.I.H., Schwartz A.B. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296(5574): 1829–1832, <https://doi.org/10.1126/science.1070291>.
42. Wessberg J., Stambaugh C.R., Kralik J.D., Beck P.D., Laubach M., Chapin J.K., Kim J., Biggs S.J., Srinivasan M.A., Nicolelis M.A.L. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000; 408(6810): 361–365, <https://doi.org/10.1038/35042582>.
43. Carmena J.M., Lebedev M.A., Crist R.E., O'Doherty J.E., Santucci D.M., Dimitrov D.F., Patil P.G., Henriquez C.S., Nicolelis M.A.L. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* 2003; 1(2): E42, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000042>.
44. Lebedev M.A., Carmena J.M., O'Doherty J.E., Zacksenhouse M., Henriquez C.S., Principe J.C., Nicolelis M.A.L. Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci* 2005; 25(19): 4681–4693, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4088-04.2005>.
45. O'Doherty J.E., Lebedev M.A., Hanson T.L., Fitzsimmons N.A., Nicolelis M.A.L. A brain-machine interface instructed by direct intracortical microstimulation. *Front Integr Neurosci* 2009; 3: 20, <https://doi.org/10.3389/neuro.07.020.2009>.
46. Fitzsimmons N.A., Lebedev M.A., Peikon I.D., Nicolelis M.A.L. Extracting kinematic parameters for monkey bipedal walking from cortical neuronal ensemble activity. *Front Integr Neurosci* 2009; 3: 3, <https://doi.org/10.3389/neuro.07.003.2009>.
47. Velliste M., Perel S., Spalding M.C., Whitford A.S., Schwartz A.B. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008; 453(7198): 1098–1101, <https://doi.org/10.1038/nature06996>.
48. Capogrosso M., Milekovic T., Borton D., Wagner F., Moraud E.M., Mignardot J.B., Buse N., Gandar J., Barraud Q., Xing D., Rey E., Duis S., Jianzhong Y., Ko W.K., Li Q., Detemple P., Denison T., Micera S., Bezaud E., Bloch J., Courtine G. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature* 2016; 539(7628): 284–288, <https://doi.org/10.1038/nature20118>.
49. Ganguly K., Carmena J.M. Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. *PLoS Biol* 2009; 7(7): e1000153, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000153>.
50. Gilja V., Nuyujukian P., Chestek C.A., Cunningham J.P., Yu B.M., Fan J.M., Churchland M.M., Kaufman M.T., Kao J.C., Ryu S.I., Shenoy K.V. A high-performance neural prosthesis enabled by control algorithm design. *Nat Neurosci* 2012; 15(12): 1752–1757, <https://doi.org/10.1038/nn.3265>.
51. Ma X., Rizzoglio F., Bodkin K.L., Perreault E., Miller L.E., Kennedy A. Using adversarial networks to extend brain computer interface decoding accuracy over time. *ELife* 2023; 12: e84296, <https://doi.org/10.7554/elife.84296>.
52. Athalye V.R., Khanna P., Gowda S., Orsborn A.L., Costa R.M., Carmena J.M. Invariant neural dynamics drive commands to control different movements. *Curr Biol* 2023; 33(14): 2962–2976.e15, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.06.027>.
53. Borra D., Filippini M., Ursino M., Fattori P., Magosso E. Motor decoding from the posterior parietal cortex using deep neural networks. *J Neural Eng* 2023; 20(3): 036016, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acd1b6>.
54. Öztürk S., Devcioğlu İ., Güçlü B. Bayesian prediction of psychophysical detection responses from spike activity in the rat sensorimotor cortex. *J Comput Neurosci* 2023; 51(2): 207–222, <https://doi.org/10.1007/s10827-023-00844-0>.
55. Orsborn A.L., Moorman H.G., Overduin S.A., Shانهchi M.M., Dimitrov D.F., Carmena J.M. Closed-loop decoder adaptation shapes neural plasticity for skillful neuroprosthetic control. *Neuron* 2014; 82(6): 1380–1393, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.048>.
56. Kao J.C., Nuyujukian P., Ryu S.I., Shenoy K.V. A high-performance neural prosthesis incorporating discrete state selection with hidden Markov models. *IEEE Trans Biomed Eng* 2017; 64(4): 935–945, <https://doi.org/10.1109/tbme.2016.2582691>.
57. Willsey M.S., Nason-Tomaszewski S.R., Ensel S.R., Temmar H., Mender M.J., Costello J.T., Patil P.G., Chestek C.A. Real-time brain-machine interface in non-human primates achieves high-velocity prosthetic finger movements using a shallow feedforward neural network decoder. *Nat Commun* 2022; 13(1): 6899, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34452-w>.
58. Левицкая О.С., Лебедев М.А. Интерфейс мозг–компьютер: будущее в настоящем. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2016; 2: 4–16, <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-02-01>.
- Levitskaya O.S., Lebedev M.A. Brain–computer interface: the future in the present. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2016; 2: 4–16, <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-02-01>.
59. Dennett D.C. A treat: Grey Walter's precognitive carousel. In: *Consciousness explained*. New York, Boston, London: Back Bay Books/Little, Brown and Company, Hachette Book Group USA; 1991; p. 167–168.
60. Kennedy P.R., Bakay R.A. Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain

connection. *Neuroreport* 1998; 9(8): 1707–1711, <https://doi.org/10.1097/00001756-199806010-00007>.

61. Kennedy P.R., Bakay R.A.E., Moore M.M., Adams K., Goldwaithe J. Direct control of a computer from the human central nervous system. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000; 8(2): 198–202, <https://doi.org/10.1109/86.847815>.

62. Kennedy P.R., Kirby M.T., Moore M.M., King B., Mallory A. Computer control using human intracortical local field potentials. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2004; 12(3): 339–344, <https://doi.org/10.1109/tnsre.2004.834629>.

63. Bartels J., Andreasen D., Ehirim P., Mao H., Seibert S., Wright E.J., Kennedy P. Neurotrophic electrode: method of assembly and implantation into human motor speech cortex. *J Neurosci Methods* 2008; 174(2): 168–176, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.06.030>.

64. Guenther F.H., Brumberg J.S., Wright E.J., Nieto-Castanon A., Tourville J.A., Panko M., Law R., Siebert S.A., Bartels J.L., Andreasen D.S., Ehirim P., Mao H., Kennedy P.R. A wireless brain-machine interface for real-time speech synthesis. *PLoS One* 2009; 4(12): e8218, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008218>.

65. Brumberg J.S., Nieto-Castanon A., Kennedy P.R., Guenther F.H. Brain-computer interfaces for speech communication. *Speech Commun* 2010; 52(4): 367–379, <https://doi.org/10.1016/j.specom.2010.01.001>.

66. Лебедев М.А. Нейрокомпьютерные интерфейсы для расширения функций мозга. *Наука и инновации в медицине* 2016; 1(3): 11–27, <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2016-0-3-11-27>.

Lebedev M.A. Brain-computer interface for the augmentation of brain functions. *Nauka i innovacii v medicene* 2016; 1(3): 11–27, <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2016-0-3-11-27>.

67. Maynard E.M., Nordhausen C.T., Normann R.A. The Utah intracortical electrode array: a recording structure for potential brain-computer interfaces. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102(3): 228–239, [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(96\)95176-0](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(96)95176-0).

68. Guillory K.S., Normann R.A. A 100-channel system for real time detection and storage of extracellular spike waveforms. *J Neurosci Methods* 1999; 91(1–2): 21–29, [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(99\)00076-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(99)00076-x).

69. Suner S., Fellows M.R., Vargas-Irwin C., Nakata G.K., Donoghue J.P. Reliability of signals from a chronically implanted, silicon-based electrode array in non-human primate primary motor cortex. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2005; 13(4): 524–541, <https://doi.org/10.1109/tnsre.2005.857687>.

70. Serruya M.D., Hatsopoulos N.G., Paninski L., Fellows M.R., Donoghue J.P. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 2002; 416(6877): 141–142, <https://doi.org/10.1038/416141a>.

71. Donoghue J.P., Nurmikko A., Black M., Hochberg L.R. Assistive technology and robotic control using motor cortex ensemble-based neural interface systems in humans with tetraplegia. *J Physiol* 2007; 579(Pt 3): 603–611, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.127209>.

72. Kim S.P., Simeral J.D., Hochberg L.R., Donoghue J.P., Friehs G.M., Black M.J. Point-and-click cursor control with an intracortical neural interface system by humans with tetraplegia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2011; 19(2): 193–203, <https://doi.org/10.1109/tnsre.2011.2107750>.

73. Truccolo W., Friehs G.M., Donoghue J.P., Hochberg L.R.

Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J Neurosci* 2008; 28(5): 1163–1178, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4415-07.2008>.

74. Kim S.P., Simeral J.D., Hochberg L.R., Donoghue J.P., Black M.J. Neural control of computer cursor velocity by decoding motor cortical spiking activity in humans with tetraplegia. *J Neural Eng* 2008; 5(4): 455–476, <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/4/010>.

75. Simeral J.D., Kim S.P., Black M.J., Donoghue J.P., Hochberg L.R. Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *J Neural Eng* 2011; 8(2): 025027, <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/2/025027>.

76. Wodlinger B., Downey J.E., Tyler-Kabara E.C., Schwartz A.B., Boninger M.L., Collinger J.L. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human brain-machine interface: difficulties, solutions, and limitations. *J Neural Eng* 2015; 12(1): 016011, <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/016011>.

77. Downey J.E., Brane L., Gaunt R.A., Tyler-Kabara E.C., Boninger M.L., Collinger J.L. Motor cortical activity changes during neuroprosthetic-controlled object interaction. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16947, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17222-3>.

78. Handelman D.A., Osborn L.E., Thomas T.M., Badger A.R., Thompson M., Nickl R.W., Anaya M.A., Wormley J.M., Cantarero G.L., McMullen D., Crone N.E., Wester B., Celnik P.A., Fifer M.S., Tenore F.V. Shared control of bimanual robotic limbs with a brain-machine interface for self-feeding. *Front Neurobot* 2022; 16: 918001, <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.918001>.

79. Gilja V., Pandarinath C., Blabe C.H., Nuyujukian P., Simeral J.D., Sarma A.A., Sorice B.L., Perge J.A., Jarosiewicz B., Hochberg L.R., Shenoy K.V., Henderson J.M. Clinical translation of a high-performance neural prosthesis. *Nat Med* 2015; 21(10): 1142–1145, <https://doi.org/10.1038/nm.3953>.

80. Brandman D.M., Hosman T., Saab J., Burkhart M.C., Shanahan B.E., Ciancibello J.G., Sarma A.A., Milstien D.J., Vargas-Irwin C.E., Franco B., Kelemen J., Blabe C., Murphy B.A., Young D.R., Willett F.R., Pandarinath C., Stavisky S.D., Kirsch R.F., Walter B.L., Bolu Ajiboye A., Cash S.S., Eskandar E.N., Miller J.P., Sweet J.A., Shenoy K.V., Henderson J.M., Jarosiewicz B., Harrison M.T., Simeral J.D., Hochberg L.R. Rapid calibration of an intracortical brain-computer interface for people with tetraplegia. *J Neural Eng* 2018; 15(2): 026007, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa9ee7>.

81. Paulo D.L., Sheth S.A., McKhann G.M. II. Living brain to hand: bypassing spinal cord quadriplegia using a novel neuroprosthesis. *Neurosurgery* 2016; 79(2): N13–N14, <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000489885.18088.eb>.

82. Chadwick E.K., Blana D., Simeral J.D., Lambrecht J., Kim S.P., Cornwell A.S., Taylor D.M., Hochberg L.R., Donoghue J.P., Kirsch R.F. Continuous neuronal ensemble control of simulated arm reaching by a human with tetraplegia. *J Neural Eng* 2011; 8(3): 034003, <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/3/034003>.

83. Bouton C.E., Shaikhouni A., Annetta N.V., Bockbrader M.A., Friedenber D.A., Nielson D.M., Sharma G., Sederberg P.B., Glenn B.C., Mysiw W.J., Morgan A.G., Deogaonkar M., Rezai A.R. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature* 2016; 533(7602): 247–250, <https://doi.org/10.1038/nature17435>.

84. Hughes C., Herrera A., Gaunt R., Collinger J. Bidirectional brain-computer interfaces. *Handb Clin Neurol* 2020; 168: 163–181, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00013-5>.
85. Bacher D., Jarosiewicz B., Masse N.Y., Stavisky S.D., Simeral J.D., Newell K., Oakley E.M., Cash S.S., Friehs G., Hochberg L.R. Neural point-and-click communication by a person with incomplete locked-in syndrome. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29(5): 462–471, <https://doi.org/10.1177/1545968314554624>.
86. Jarosiewicz B., Sarma A.A., Bacher D., Masse N.Y., Simeral J.D., Sorice B., Oakley E.M., Blabe C., Pandarinath C., Gilja V., Cash S.S., Eskandar E.N., Friehs G., Henderson J.M., Shenoy K.V., Donoghue J.P., Hochberg L.R. Virtual typing by people with tetraplegia using a self-calibrating intracortical brain-computer interface. *Sci Transl Med* 2015; 7(313): 313ra179, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7328>.
87. Pandarinath C., Nuyujukian P., Blabe C.H., Sorice B.L., Saab J., Willett F.R., Hochberg L.R., Shenoy K.V., Henderson J.M. High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain-computer interface. *ELife* 2017; 6: e18554, <https://doi.org/10.7554/elife.18554>.
88. Nuyujukian P., Albites Sanabria J., Saab J., Pandarinath C., Jarosiewicz B., Blabe C.H., Franco B., Mernoff S.T., Eskandar E.N., Simeral J.D., Hochberg L.R., Shenoy K.V., Henderson J.M. Cortical control of a tablet computer by people with paralysis. *PLoS One* 2018; 13(11): e0204566, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204566>.
89. Simeral J.D., Hosman T., Saab J., Flesher S.N., Vilela M., Franco B., Kelemen J.N., Brandman D.M., Ciancibello J.G., Rezaii P.G., Eskandar E.N., Rosler D.M., Shenoy K.V., Henderson J.M., Nurmikko A.V., Hochberg L.R. Home use of a percutaneous wireless intracortical brain-computer interface by individuals with tetraplegia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2021; 68(7): 2313–2325, <https://doi.org/10.1109/tbme.2021.3069119>.
90. Shah N.P., Willsey M.S., Hahn N., Kamdar F., Avansino D.T., Hochberg L.R., Shenoy K.V., Henderson J.M. A brain-computer typing interface using finger movements. *Int IEEE EMBS Conf Neural Eng* 2023; 2023: 10.1109/ner52421.2023.10123912, <https://doi.org/10.1109/ner52421.2023.10123912>.
91. Dekleva B.M., Weiss J.M., Boninger M.L., Collinger J.L. Generalizable cursor click decoding using grasp-related neural transients. *J Neural Eng* 2021; 18(4): 0460e9, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac16b2>.
92. Jun J.J., Steinmetz N.A., Siegle J.H., Denman D.J., Bauza M., Barbarits B., Lee A.K., Anastassiou C.A., Andrei A., Aydin Ç., Barbic M., Blanche T.J., Bonin V., Couto J., Dutta B., Gratiy S.L., Gutnisky D.A., Häusser M., Karsh B., Ledochowitsch P., Lopez C.M., Mitelut C., Musa S., Okun M., Pachitariu M., Putzeys J., Rich P.D., Rossant C., Sun W.L., Svoboda K., Carandini M., Harris K.D., Koch C., O'Keefe J., Harris T.D. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature* 2017; 551(7679): 232–236, <https://doi.org/10.1038/nature24636>.
93. Musk E.; Neuralink. An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels. *J Med Internet Res* 2019; 21(10): e16194, <https://doi.org/10.2196/16194>.
94. Nurmikko A. Challenges for large-scale cortical interfaces. *Neuron* 2020; 108(2): 259–269, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.10.015>.
95. Vázquez-Guardado A., Yang Y., Bandodkar A.J., Rogers J.A. Recent advances in neurotechnologies with broad potential for neuroscience research. *Nat Neurosci* 2020; 23(12): 1522–1536, <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00739-8>.
96. Sahasrabudhe K., Khan A.A., Singh A.P., Stern T.M., Ng Y., Tadić A., Orel P., LaReau C., Pouzzner D., Nishimura K., Boergens K.M., Shivakumar S., Hopper M.S., Kerr B., Hanna M.E.S., Edgington R.J., McNamara I., Fell D., Gao P., Babaie-Fishani A., Vejjalainen S., Klekachev A.V., Stuckey A.M., Luyssaert B., Kozai T.D.Y., Xie C., Gilja V., Dierickx B., Kong Y., Straka M., Sohal H.S., Angle M.R. *The Argo: a 65,536 channel recording system for high density neural recording in vivo*. *BioRxiv*; 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.209403>.
97. Zhou Y., Yang H., Wang X., Yang H., Sun K., Zhou Z., Sun L., Zhao J., Tao T.H., Wei X. A mosquito mouthpart-like bionic neural probe. *Microsyst Nanoeng* 2023; 9: 88, <https://doi.org/10.1038/s41378-023-00565-5>.
98. Trotier A., Bagnoli E., Walski T., Evers J., Pugliese E., Lowery M., Kilcoyne M., Fitzgerald U., Biggs M. Micromotion derived fluid shear stress mediates peri-electrode gliosis through mechanosensitive ion channels. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10(27): e2301352, <https://doi.org/10.1002/advs.202301352>.
99. Petrosyan A., Voskoboinikov A., Sukhinin D., Makarova A., Skalnaya A., Arkhipova N., Sinkin M., Ossadtschi A. Speech decoding from a small set of spatially segregated minimally invasive intracranial EEG electrodes with a compact and interpretable neural network. *J Neural Eng* 2022; 19(6): 066016, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aca1e1>.
100. Chen K., Cambi F., Kozai T.D.Y. Pro-myelinating clemastine administration improves recording performance of chronically implanted microelectrodes and nearby neuronal health. *Biomaterials* 2023; 301: 122210, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122210>.
101. Bergeron D., Iorio-Morin C., Bonizzato M., Lajoie G., Orr Gaucher N., Racine É., Weil A.G. Use of invasive brain-computer interfaces in pediatric neurosurgery: technical and ethical considerations. *J Child Neurol* 2023; 38(3–4): 223–238, <https://doi.org/10.1177/08830738231167736>.
102. Nowik K., Langwińska-Wośko E., Skopiński P., Nowik K.E., Szaflik J.P. Bionic eye review — an update. *J Clin Neurosci* 2020; 78: 8–19, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.041>.
103. Drew L. The rise of brain-reading technology: what you need to know. *Nature* 2023; 623(7986): 241–243, <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03423-6>.