

K.-P. Hoffmann, L. Abu-Saleh, J. M. Cardona Audi, H. Dietl, H. Frank, A. Gail, E. Kaniusas, W. H. Krautschneider, S. Lewis, T. Meiners, R. Ruff, M. F. Russold, D. Schroeder, S. Westendorff

Implantierbares myoelektrisches Assistenzsystem zur intuitiven Steuerung einer bionischen Handprothese

Implantable myoelectric assistance system for the intuitive control of a bionic hand prosthesis

Das vorgestellte implantierbare myoelektrische Assistenzsystem zur intuitiven Steuerung einer bionischen Handprothese erfasst mit epimysial fixierten Elektroden selektiv Aktivitäten einzelner Muskeln. Diese Signale wurden im Tierexperiment über einen Zeitraum von mehr als neun Monaten erstmals vielkanalig drahtlos und in Echtzeit übertragen. Nach Analyse und Klassifikation lassen sie sich definierten Bewegungsmustern zuordnen. So können diese epimysialen Potenziale für eine intuitive Steuerung von Handprothesen herangezogen werden. Gegenwärtige Forschungen gelten der Entwicklung eines voll implantierbaren mikrotechnischen Assistenzsystems, das mit einem integrierten Stimulator auch ein sensorisches Feedback ermöglichen soll. Damit können wichtige Voraussetzungen für den Einsatz bionischer Handprothesen geschaffen werden.

Schlüsselwörter: epimysiale Signalerfassung, vollständig implantierbares System, drahtlose Signal- und Energieübertragung, intuitive Prothesensteuerung in Echtzeit

The presented implantable myoelectric assistance system for the intuitive control of a bionic hand prosthesis selectively records the activities of single muscles using epimysially fixed electrodes. For a period of more than nine months these multichannel signals were transferred wirelessly and in real-time for the first time in an animal experiment. The signals can be assigned to defined movement patterns based on analysis

and classification. These epimysial potentials can thus be used for an intuitive control of a hand prosthesis. Present research projects are focusing on the development of a fully implantable microtechnical assistance system that should also enable sensory feedback with an integrated stimulator. This will enable important requirements for the application of a bionic hand prosthesis to be established.

Key words: epimysial signal acquisition, fully implantable system, wireless signal and energy transmission, intuitive control of prostheses in real-time

Einleitung

Nach einer Amputation ist oftmals die Versorgung der Betroffenen mit einer Arm- oder Handprothese erforderlich. Diese muss neben der Berücksichtigung von kosmetischen Fragen insbesondere die motorische und sensorische Funktionalität wiederherstellen.

Myoelektrische Handprothesen, deren Bewegungen durch die Erfassung von Muskelaktionspotenzialen der noch verbliebenen Muskulatur des Unterarmes gesteuert werden, gehören zum gegenwärtigen Stand der Technik. Die Zahl der erzielbaren Freiheitsgrade und die Bewegungsmuster sind jedoch begrenzt. Die derzeit übliche sequenzielle Ansteuerung einzelner Bewegungen der Prothese wie Öffnen, Schließen oder Drehen erfolgt durch die gezielte Kontraktion zweier Muskelgruppen und erfordert

zusätzlich das Umschalten zwischen den gewünschten Bewegungen bzw. Funktionen durch eine Kokontraktion. Ihre Aktivität wird mittels Oberflächen Elektroden erfasst. Die Steuerung der Griffkraft erfolgt über die Amplitude der abgeleiteten Signale. Damit wird die motorische Funktionalität zu einem großen Teil wiederhergestellt, wobei ein Feedback über die ausgeführte Bewegung oftmals nur visuell erfolgt.

Das Ziel derzeitiger Entwicklungen bionischer Handprothesen [1] gilt der Bereitstellung sowohl komplexer Bewegungsabläufe der künstlichen Gliedmaße als auch ihrer multifunktionalen intuitiven, weil simultanen Steuerung [2]. Hierzu sind je Bewegung der Prothese zwei Biosignale erforderlich, die auf unterschiedlichen Ebenen der motorischen Bahn generiert werden und mittels implantierbarer Elektroden erfasst werden können [3, 4, 5, 6]. Drei wesentliche Ableitorte – der motorische Kortex, der periphere Nerv und der innervierte Muskel – stehen hierfür zur Verfügung (Abb. 1). Bei einigen Anwendungen ist die transkutane Übertragung der erfassten Signale drahtgebunden [3, 7]. Die Wiederherstellung sensorischer Eindrücke, die durch propriozeptive und exterozeptive Rezeptoren der Hand entstehen, ist ebenfalls Gegenstand der gegenwärtigen Forschung. Die elektrische Stimulation peripherer Nerven eröffnet dabei Möglichkeit eines sensorischen Feedbacks [7, 8].

Ein vielversprechender Ansatz der intuitiven Steuerung ergibt sich durch den Einsatz implantierter epimysialer

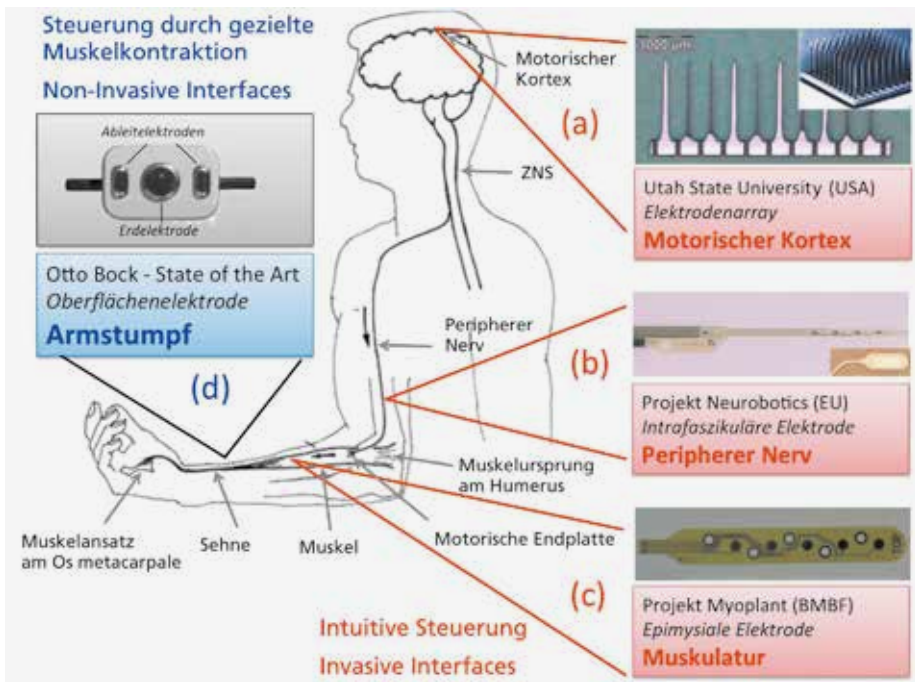


Abb. 1 Möglichkeiten der intuitiven Steuerung einer Handprothese entlang der motorischen Bahn, nach [9]. Die invasiv applizierten Elektroden sind (a) im motorischen Kortex, (b) im peripheren Nerv und (c) epimysial platziert. (d) State of the Art ist die Erfassung des EMG vom Armstumpf mit Oberflächenelektroden.

Elektroden. Da diese Elektroden sich unmittelbar auf einzelnen Muskeln platzieren lassen, ist im Vergleich zum mit Oberflächenelektroden erfassten EMG eine höhere Selektivität zu erwarten. Liegt beispielsweise die Amputationshöhe weit proximal oder ist nur wenig Restmuskulatur vorhanden, kann durch einen selektiven Nerventransfer zur Brustmuskulatur (Targeted Muscle Reinnervation, TMR) eine epimysiale Signalerfassung weiterhin

erfolgreich eingesetzt werden [9]. Versucht nun der Betroffene seine Hand zu bewegen, werden die peripheren Nerven weiterhin aktiviert. Allerdings kommt es nun anstelle der Kontraktion der Handmuskulatur zu einer Kontraktion der Brustmuskeln, deren Potenziale erfasst werden.

Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz derartiger implantierter Elektroden ist ein implantierbares vielkanaliges EMG-System mit

einer telemetrischen Signalübertragung [9]. Dieses wird im Folgenden vorgestellt.

Material und Methoden

Das zu entwickelnde Implantat (Abb. 2) soll der Erfassung, Vorverarbeitung und Übertragung myogener Signale dienen, welche die eigentliche Handprothese steuern sollen. Dabei wird es kabellos mit Energie versorgt und die Kommunikation mittels transkutaner Funkschnittstelle realisiert. Die gewünschte intuitive Steuerung der Handprothese erfordert eine Erhöhung der Selektivität der Signalerfassung und damit den Einsatz implantierbarer Mikroelektroden [4]. Ihre Platzierung erfolgt epimysial entweder auf der Restmuskulatur des Armes oder wie bereits beschrieben nach einem selektiven Nerventransfer über der Brustmuskulatur.

Das implantierbare vielkanalige System besteht aus folgenden grundsätzlichen Komponenten:

- implantierbare flexible Mikroelektroden für die invasive epimysiale Erfassung myoelektrischer Aktivitäten
- anwendungsspezifische integrierte Schaltung (ASIC) und Mikrocontroller (Texas Instruments MSP430) zur Signalkonditionierung und Signalvorverarbeitung
- Telemetriemodul zur kabellosen Signalübertragung (Zarlink ZL70101)
- induktive Energieübertragung

Darüber hinaus sind folgende externen Komponenten erforderlich:

- intelligente Mustererkennung und Klassifizierung der Signale zur Erkennung der gewünschten Handbewegung und Berechnung der Steuersignale für die Bewegung der Prothese
- elektrische Stimulation definierter Hautareale und Erzeugung eines sensorischen Feedbacks

Ergebnisse

Das System und seine Komponenten wurden vor der ersten Erprobung im Tier in verschiedenen Settings zunächst im Labor getestet (Abb. 3). Hierbei ging es vorrangig um Energieversorgung, Signalkonditionierung und Signalübertragung. Ziel war es, die technischen Parameter des Implantates sowohl für das experimen-

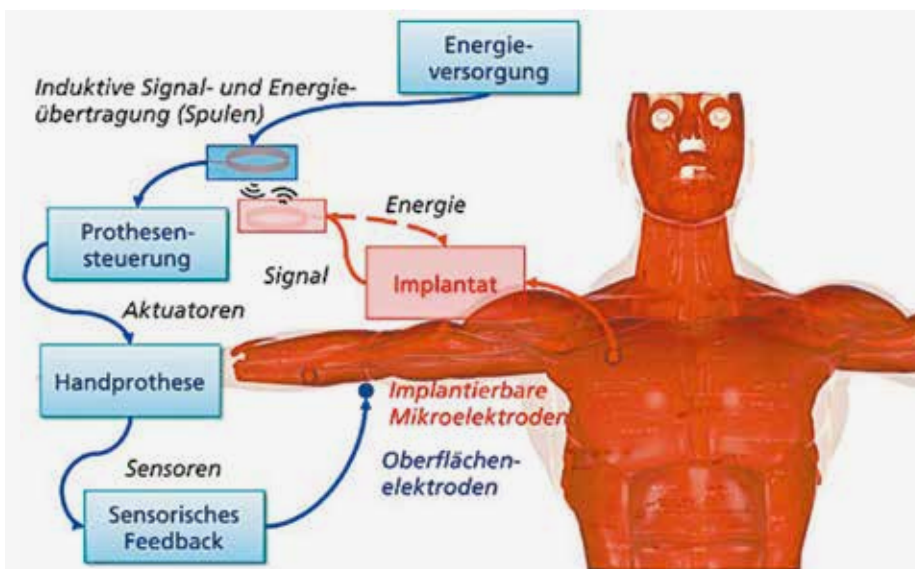


Abb. 2 Ziele und Komponenten des vom BMBF geförderten Projektes MyoPlant. Vollständig implantiertes System zur vielkanaligen Erfassung myoelektrischer Signale, deren telemetrischer Übertragung und Steuerung einer Handprothese einschließlich sensorischen Feedbacks durch elektrische Stimulation von definierten Hautarealen mittels Oberflächenelektroden.

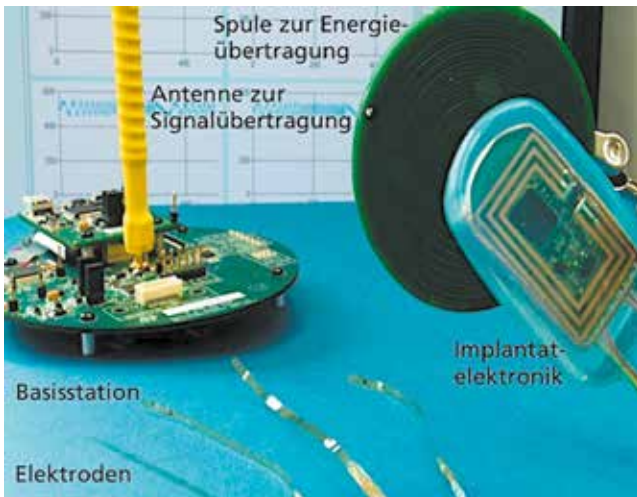


Abb. 3 Technische Evaluierung des Gesamtsystems im Labor.

telle Protokoll als auch die Signaleigenschaften zu optimieren.

Gleichzeitig wurden zu Beginn der Experimente epimysiale Aktivitäten während der Ausführung verschiedener Armbewegungen transkutan drahtgebunden übertragen und mit dem konventionellen EMG-System „Topas“ registriert, um Form, Amplitude und Frequenzbereich der zu erwartenden Signale abzuschätzen. Dies war eine der wesentlichen Voraussetzungen, um die Parameter der Signalkonditionierung im ASIC festzulegen. Die Signale wurden in einem Frequenzbereich von 1 Hz bis 10 kHz abgeleitet und das Frequenzspektrum berechnet (Abb. 4a). Die Abtastrate betrug 20 kHz. Das Frequenzspektrum zeigt zwei charakteristische Gipfel: im niederfrequenten Bereich von 10 bis 40 Hz und stärker ausgeprägt im höherfrequenten Bereich von 100 bis 500 Hz. Darüber hinaus sind Artefakte im Bereich um 50 Hz und im nieder-

frequenten Bereich sichtbar. Ein typisches Rohsignal, das in einem Frequenzbereich von 100 Hz bis 10 kHz abgeleitet wurde, ist in Abbildung 4b dargestellt. Es ist erkennbar, dass der Einfluss niederfrequenter Störungen (insbesondere der Artefakte aufgrund der Netzspannung) beseitigt werden konnten und hochfrequente Signalanteile nicht auftreten. Auch hier betrug die Abtastrate 20 kHz. Zusammen-

fassend kann festgehalten werden, dass die für eine weitere Analyse signifikanten Signalanteile im Frequenzbereich von 100 bis 500 Hz liegen.

Die Implantatelektronik ist mit Silikon gekapselt und hat eine Größe von $38 \times 25 \times 8$ mm. Die Signalverstärkung erfolgt in einer Bandbreite zwischen 6 und 1500 Hz. Die Signalübertragung wird nahezu in Echtzeit MICS-konform zwischen 402 und 405 MHz bei einer Übertragungsrate von ca. 260 kBit/s durchgeführt. Bei einer optimalen Verbindung konnte eine Fehlerrate von ca. 1 % eingehalten werden. Die Latenz des Gesamtsystems beträgt $\sim 23 \text{ ms} \pm 7 \text{ ms}$. Die Energieversorgung erfolgt induktiv, wobei es auf der Sekundärseite zu keinen nennenswerten Temperaturerhöhungen kam. Diese wurden thermografisch erfasst [11, 12].

Die epimysial auf der Muskulatur fixierten Elektroden sind einer ständigen mechanischen Beanspruchung

aufgrund einer bis zu 10-prozentigen Längendehnung des Zielmuskels bei Kontraktion ausgesetzt. Daher müssen diese Elektroden flexibel und dehnbar sein. Die Elektrodenstrukturen auf Polyimidbasis (siehe Abb. 3) erwiesen sich für einen Langzeiteinsatz als ungeeignet. Erfolgreich wurde im späteren Tierversuch Silikon als Trägermaterial für die epimysiale Signalerfassung eingesetzt (Abb. 5) [13].

Am Deutschen Primatenzentrum wurden einem Rhesusmakaken die Mikroelektroden epimysial auf Trizeps, Bizeps und Deltoideus implantiert. Das eigentliche System wurde im Schulterbereich positioniert. Der Affe war vorher trainiert worden, definierte Bewegungen auszuführen und auf einem Monitor aufleuchtende Zielpunkte zu berühren (Abb. 6a). Alle Tierversuche entsprachen den Vorgaben des Deutschen Tierschutzgesetzes und waren durch das zuständige Landesamt genehmigt.

Das entwickelte Gesamtsystem wurde über mehr als neun Monate im Tiermodell erfolgreich eingesetzt und getestet. Es funktionierte über diesen Zeitraum ohne mechanische oder biologische Probleme und technische Ausfälle. Dabei wurde insbesondere die gesamte Übertragungsstrecke evaluiert, wobei die Qualität der Signale und die Stabilität der Energieversorgung im Mittelpunkt standen.

Die Erfassung der Signale startete 4 Wochen nach der Implantation. Das Aufzeichnungssystem wurde von den Armbewegungen gesteuert, wobei die Berührung des Bildschirms der Trigger war. So ließen sich Korrelationen zwischen den zielgerichteten Armbewegungen und den erfassten bioelektrischen Potenzialen ermitteln.

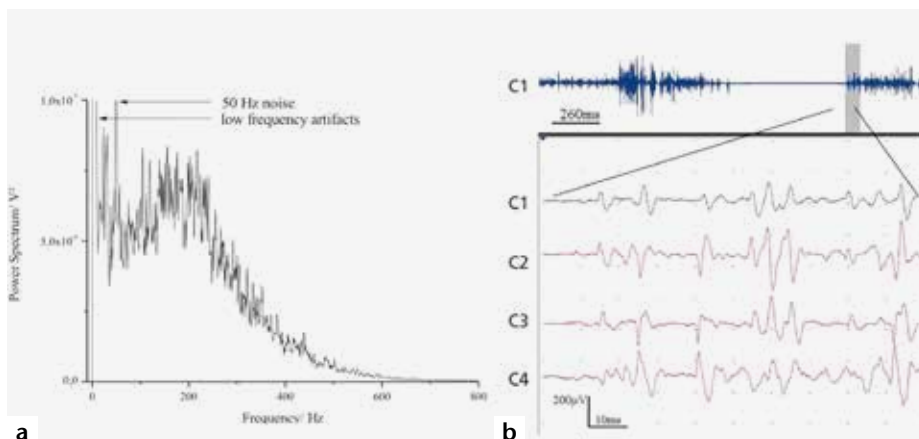


Abb. 4 Erfassbare myoelektrische Signale mittels implantierbarer epimysialer Elektroden. (a) Leistungsspektrum des Signals vom M. deltoideus eines 7 Jahre alten Rhesusaffen. (b) 4-kanaliges Rohsignal mit verschiedenen Zeitfenstern, ebenfalls abgeleitet vom M. deltoideus, aus [10].



Abb. 5 Implantierbares Assistenzsystem zur epimysialen Erfassung von Muskelpotentialen und ihrer drahtlosen transkutanen Übertragung einschließlich der epimysialen Elektroden mit Silikon als Trägermaterial, aus [14].

Die bipolar vierkanalig erfassten myogenen Signale konnten nach einer Signalanalyse klassifiziert und den einzelnen Bewegungsrichtungen zugeordnet werden. Hierfür kamen 6 Klassifikatoren und 7 Merkmale aus dem Zeit- und Frequenzbereich zur Anwendung. Dadurch konnte die jeweilige Bewegungsrichtung aus dem EMG-Signal diskriminiert werden. Daraus ließ sich eindeutig die Intuition der Bewegung ableiten.

Die epimysiale Applikation der Elektroden ist im Vergleich zur neuralen Signalerfassung weniger invasiv und bietet eine Reihe weiterer Vorteile. Die abgeleiteten muskulären Signale haben eine höhere Amplitude (ca. 200 μV), einen geringeren Frequenzbereich (bis maximal 600 Hz) und ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis. Auch sind sie weniger von störenden Artefakten überlagert [10].

Das System wurde über den mehrmonatigen Zeitraum von beiden Tieren gut toleriert. Auch konnte kein Einfluss durch das Implantat auf die Bewegungsfreiheit festgestellt werden. Nach erfolgter Explantation wiesen Implantat, Elektroden und Gewebe keine nennenswerten Veränderungen auf. Es gab keine Anzeichen entzündlicher Reaktionen. Somit kann insgesamt eingeschätzt werden, dass ein neuer Ansatz der motorischen intuitiven Handprothesensteuerung erfolgreich getestet wurde.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit dem vorgestellten implantierbaren System war es möglich, epimysial erfasste Muskelsignale zu konditionieren und transkutan drahtlos zu übertragen. Die Möglichkeit ihrer Klassifikation und Zuordnung zu definierten Bewegungsmustern bietet die Grundlage einer möglichen intuitiven Steuerung von Handprothesen. Für ihren Träger wird es dann möglich werden, mit bionischen Handprothesen natürliche Bewegungsabläufe auszuführen. Dies wird insbesondere durch die höhere Zahl an Freiheitsgraden erreicht werden können. Bei einem hohen Amputationsniveau und einer nur geringen Restmuskulatur kann nach einem selektiven Nerventransfer (Targeted Muscle Reinnervation, TMR) zur Brustmuskulatur die muskuläre Signalerfassung trotzdem angewandt werden [9].

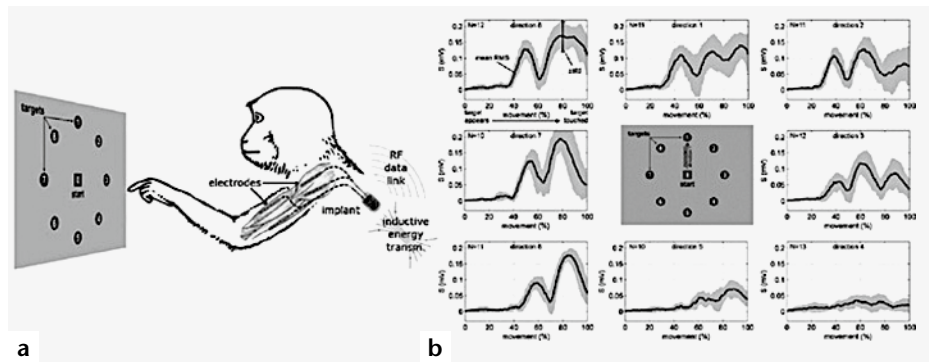


Abb. 6 Experimentelles Setup zur biologischen Evaluierung des Gesamtsystems. (a) Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus, (b) Korrelation der Armbewegung mit den erfassten myoelektrischen Signalen, aus [12].

Die gute Verträglichkeit und Funktionalität des Gesamtsystems während seines Einsatzes sind zwei unentbehrliche Voraussetzungen für einen möglichen zukünftigen humanen Einsatz des Implantats.

Neben der Wiederherstellung einer motorischen Funktionalität muss eine bionische Handprothese auch die sensorische Komponente berücksichtigen. Eine elektrische Stimulation der peripheren Nerven kann dem Betroffenen ein Gefühl der amputierten Hand vermitteln [8]. Erste Erfolge mit der Detektion dreidimensionaler geometrischer Formen konnten bereits verwirklicht werden [15]. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, der Handprothesensteuerung ein sensorisches Feedback als Rückkopplung hinzuzufügen. Der so entstehende Regelkreis lässt sich als Closed-Loop-System (Abb. 7) realisieren. Dabei sind

sowohl die Signalerfassung als auch die elektrische Stimulation in einem gemeinsamen Implantat zu integrieren. Dies wird ein wichtiger Schritt für zukünftige Entwicklungen einer bionischen Handprothese sein.

Besondere Bedeutung kommt dabei den implantierten Elektroden als Interfaces zwischen dem technischen System und dem biologischen Gewebe zu. Diese müssen die Bedingungen, die sich aus dem umgebenden Gewebe ergeben, tolerieren. Fortschritte verspricht man sich gegenwärtig von doppelseitigen Elektroden zur Stimulation [16] und funktionalisierten Polymeren mit leitenden und nichtleitenden Komponenten. Aufgrund gleicher mechanischer Eigenschaften der Komponenten können diese sogenannten All-Polymer-Elektroden (Abb. 8) die Bewegung der Muskulatur besonders gut kompensieren.

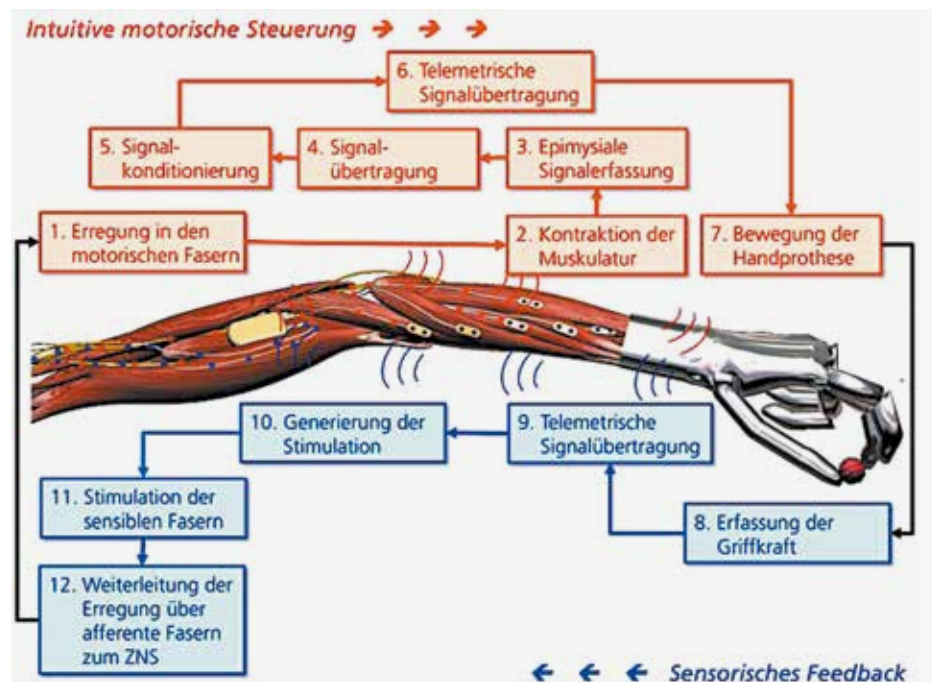


Abb. 7 Schema eines Closed-Loop-Systems zur intuitiven Steuerung einer Handprothese einschließlich sensorischen Feedbacks.

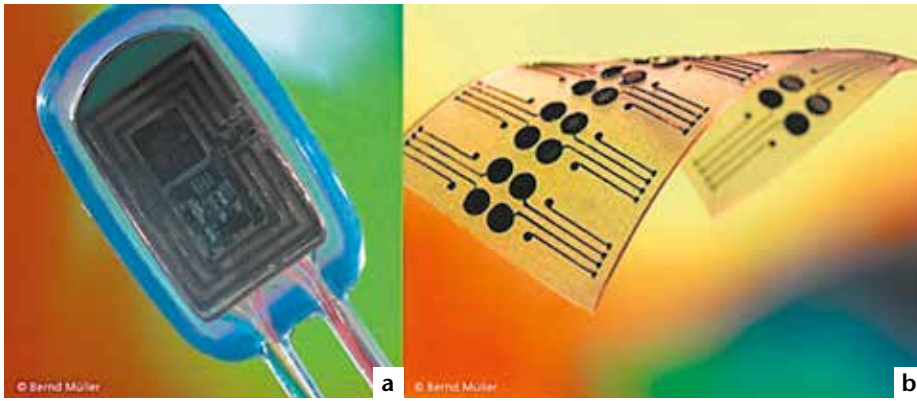


Abb. 8 Vision einer bionischen Handprothesensteuerung. (a) Vollständig implantiertes System zur vielkanaligen myoelektrischen Signalerfassung und neuronalen elektrischen Stimulation, (b) Elektrodenstrukturen aus leitenden und nichtleitenden Polymeren zur epimysialen Signalerfassung.

Wichtige technische Probleme, an denen auch weiterhin gearbeitet werden muss, sind neben Biokompatibilität und Langzeitstabilität insbesondere die Energieversorgung. Auch die Signalübertragung als größter Energie-

verbraucher lässt sich durch ein intelligentes Energiemanagement und den Einsatz von Komprimierungsalgorithmen weiter optimieren. Die dauerhafte Erhaltung der vollständigen Funktionalität des Gesamtsystems ist das Ziel

der Entwicklung derartiger Systeme. Sie müssen die Einschränkungen der Betroffenen lebenslang so kompensieren, dass ihre Lebensqualität wiederhergestellt bzw. weiter verbessert wird.

Danksagung

Diese Arbeit wurde gefördert durch EU: Cyberhand (EU IST 2001-35094), Neurobotics (IST-FET Project 2003-001917), BMBF: Myoplast (BMBF 16SV3697) und FhG: Leitprojekt 2014 (Theranostische Implantate).

Für die Autoren:

Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Hoffmann
 Leiter der Abteilung für Medizintechnik
 & Neuroprothetik
 Fraunhofer-Institut für
 Biomedizinische Technik
 Ensheimer Straße 48
 66386 St. Ingbert
 klaus-peter.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de

Begutachteter Beitrag/reviewed paper

LITERATUR:

- [1] Hoffmann K-P, Carrozza MC, Micera S, Koch KP. Neuroprothesen – implantierbare Mikrosysteme auf der Grundlage von Methoden der Neurobionik. Orthopädie Technik, 2006; 57: 334-339
- [2] Micera S, Rossini PM, Rigosa J, Citi L, Carpaneto J, Raspopovic S, Tombini M, Cipriani C, Assenza G, Carrozza MC, Hoffmann K-P, Yoshida K, Navarro X, Dario P. Decoding of Grasping Information from Neural Signals Recorded Using Peripheral Intrafascicular Interfaces. Neuro Eng Rehab; 2011; 8 (1): 133-138
- [3] Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature, 2006; 442 (7099): 164-171
- [4] Hoffmann K-P, Koch KP, Dörge T, Micera S. New Technologies in Manufacturing of Different Implantable Microelectrodes as an Interface to the Peripheral Nervous System. Proceedings International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (Bio-Rob). Pisa, 2006: 414-419
- [5] Hoffmann K-P, Koch KP, Stieglitz T. Implantable Microelectrodes as an Interface to the Peripheral Nervous System. Ergänzungsband der Zeitschrift Biomedizinische Technik, 2005; 50: 844-845
- [6] Tathireddy P, Krummenacker S, Kammer S, Hoffmann K-P, Solzbacher F. Towards High Aspect Ratio Tungsten Micro Electrode Array for Neural Recording and Stimulation Applications. Proceedings 13th Annual IFEES Conference. Freiburg, 2008: 235-237
- [7] Rossini PM, Micera S, Benvenuto A, Carpaneto J, Cavallo G, Citi L, Cipriani C, Denaro L, Denaro V, Di Pino G, Ferreri F, Guglielmelli E, Hoffmann K-P, Raspopovic S, Rigosa J, Rossini L, Tombini M, Dario P. Double Nerve Intraneural Interface Implant on a Human Amputee for Robotic Hand Control. Clin Neurophysiol, 2010; 121 (5): 777-783
- [8] Benvenuto A, Raspopovic S, Hoffmann K-P, Carpaneto J, Cavallo G, Di Pino G, Guglielmelli E, Rossini L, Rossini P, Tombini M, Micera S. Intrafascicular thin film multichannel electrodes for sensory feed-back: evidences on a human amputee. Proceedings 32nd Annual International Conference IEEE EMBS. Buenos Aires, 2010: 1800-1803
- [9] Hoffmann K-P, Dietl H. Handprothesen: Nach dem Vorbild der Natur. Deutsches Ärzteblatt, 2010; 107 (45): 11-14
- [10] Ruff R, Poppendieck W, Gail A, Westendorf S, Russold FM, Lewis S, Meiners T, Hoffmann K-P. Acquisition of Myoelectric Signals to Control a Hand Prosthesis with Implantable Epimysial Electrodes. Proceedings 32nd Annual International Conference IEEE EMBS. Buenos Aires, 2010: 5070-5073
- [11] Cardona Audi J, Müller C, Scholz O, Ruff R, Hoffmann K-P. Real-time data link for wireless implantable applications. TAR 2011, Berlin
- [12] Lewis S, Russold FM, Dietl H, Ruff R, Cardona J, Hoffmann K-P, Abu-Saleh L, Schroder D, Krauschneider W, Westendorff S, Gail A, Meiners T, Kaniusas E. Fully implantable multi-channel measurement system for acquisition of muscle activity. IEEE Transactions on Instrumentation & Measurement, 2013; 62 (7): 1972-1981
- [13] Lewis S, Hahn M, Klein C, Russold MF, Ruff R, Hoffmann K-P, Unger E, Lanmüller H, Aszmann O, Dietl H, Kaniusas E. Implantable Silicone Electrode for Measurement of Muscle Activity: Results of First in Vivo Evaluation. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering, 2013 Sep 7. doi: 10.1515/bmt-2013-4368 [Epub ahead of print]
- [14] Hoffmann K-P, Velten T. Microsystems Technology in Implantable Medical Devices. Microsystems Technology in Germany. Berlin, 2014: 24-25. http://www.optik-bb.de/sites/default/files/download-dokument/mst_2014.pdf
- [15] Raspopovic S, Capogrosso M, Petrini FM, Bonizzato M, Rigosa J, Di Pino G, Carpaneto J, Controzzi M, Boretius T, Fernandez E, Granata G, Oddo CM, Citi L, Ciancio AL, Cipriani C, Carrozza MC, Jensen W, Guglielmelli E, Stieglitz T, Rossini PM, Micera S. Restoring Natural Sensory Feedback in Real-Time Bidirectional Hand Prostheses. Sci Transl Med, 2014; 222 (6): 222ra19
- [16] Poppendieck W, Sossalla A, Krob M-O, Welsch C, Khoa Nguyen TA, Gong W, DiGiovanna J, Micera S, Merfeld DM, Hoffmann K-P. Development, manufacturing and application of double-sided flexible implantable microelectrodes. Biomedical Microdevices, 2014; 16 (6): 837-850