

文章编号: 1004-7220(2024)03-0476-06

应用随机森林与神经网络算法的足底软组织 本构参数反演方法

李烽韬¹, 孙丽芳^{2*}, 陶雅萍¹, 杨鹏¹, 纪猛强¹, 桑建兵^{1*}

(1. 河北工业大学机械工程学院, 天津 300401; 2. 河北工业大学医院 内科, 天津 300401)

摘要:目的 基于随机森林(random forest, RF)算法和反向传播(back propagation, BP)神经网络算法实现对足底软组织超弹性模型本构参数的预测,以提升本构参数获取方式的效率和准确性。方法 首先建立足底软组织球形压痕实验的有限元模型,并对球形压痕实验过程进行仿真,得到具有非线性关系的位移和压痕力的数据集。将数据集进行划分,得到训练集和测试集,分别对搭建好的RF和BP神经网络(BP neural network, BPNN)模型进行训练,通过实验数据对足底软组织本构参数进行预测。最后,引入均方误差(mean square error, MSE)和决定系数(R^2)对模型的预测准确性进行评估,同时对比实验曲线验证模型的有效性。结果 利用RF和BPNN模型结合有限元仿真是确定足底软组织超弹性本构参数的有效、准确的方法。训练后的RF模型MSE达到 1.370×10^{-3} , R^2 为0.9829;BPNN模型MSE达到 4.858×10^{-5} , R^2 为0.9993。反求得到适用于仿真的足底软组织的超弹性本构参数,预测得到的两组本构参数的计算响应曲线与实验曲线吻合较好。结论 基于人工智能算法模型对足底软组织超弹性本构参数的预测精度很高,相关研究成果也可以应用于足底软组织其他力学特性的研究。同时,研究结果为足底软组织本构参数的获取提供新方法,有助于快速诊断足底软组织病变等临床问题。

关键词: 足底软组织; 参数识别; BP神经网络; 随机森林

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.03.015

Inversion Method of Constitutive Parameters from Plantar Soft Tissues Based on Random Forest and Neural Network Algorithms

LI Fengtao¹, SUN Lifang^{2*}, TAO Yaping¹, YANG Peng¹, JI Mengqiang¹, SANG Jianbing^{1*}

(1. School of Mechanical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China; 2. Department of Internal Medicine, Hebei University of Technology Hospital, Tianjin 300401, China)

Abstract: **Objective** To predict the constitutive parameters of a superelastic model of plantar soft tissues based on random forest (RF) and backpropagation (BP) neural network algorithms to improve the efficiency and accuracy of the method for obtaining constitutive parameters. **Methods** First, a finite element model for a spherical indentation experiment of plantar soft tissues was established, and the spherical indentation experiment process was simulated to obtain a dataset of nonlinear displacement and indentation force, divided into training and testing sets. The established RF and BP neural network (BPNN) models were trained separately. The constitutive parameters of plantar soft tissues were predicted using experimental data. Finally, the mean square error (MSE) and coefficient of determination (R^2) were introduced to evaluate the accuracy of the model prediction, and the effectiveness of the model was verified by comparison with the experimental curves. **Results**

收稿日期: 2023-10-18; 修回日期: 2023-10-31

基金项目: 河北省自然科学基金项目(A2020202015, A2021202014), 国家自然科学基金项目(12102123)

通信作者: 桑建兵, 教授, E-mail: sangjianbing@hebut.edu.cn; 孙丽芳, 副主任医师, E-mail: sunlifang@hebut.edu.cn

* 为共同通信作者

Combining the RF and BPNN models with finite element simulation was an effective and accurate method for determining the superelastic constitutive parameters of plantar soft tissues. After training, the MSE of the RF model reached 1.3702×10^{-3} , and R^2 was 0.9829, whereas the MSE of the BPNN model reached 4.8581×10^{-5} , and R^2 was 0.9993. The inverse-determined constitutive parameters of the plantar soft tissues suitable for simulation were obtained. The calculated response curves for the two predicted sets of constitutive parameters were in good agreement with the experimental curves. **Conclusions** The prediction accuracy for the superelastic constitutive parameters of plantar soft tissues based on an artificial intelligence algorithm model is high, and the relevant research results can be applied to study other mechanical properties of plantar soft tissues. This study provides a new method for obtaining the constitutive parameters of plantar soft tissues and helps to quickly diagnose clinical problems, such as plantar soft tissue lesions.

Key words: plantar soft tissue; parameter identification; BP neural network (BPNN); random forest (RF)

作为足踝系统的重要组成部分,足底软组织是人体进行运动的主要受力组织^[1-2]。足底软组织损伤会严重影响步态行为,很多疾病都会伴随着足底软组织的病变,如糖尿病并发症神经性病足、老年跟痛足^[3-4]。足底软组织具有十分复杂的几何结构以及非线性力学行为,对其力学行为的表征是一重大难题^[5-7]。有学者基于足底软组织的各种相关实验,探讨足底软组织在多种超弹性模型下的本构参数^[8-12]。近年来,人工智能 (artificial intelligence, AI) 方法逐步被应用到越来越多的领域,为传统科学开辟了很多新途径^[13-17]。AI 算法同样也被应用于解决材料的非线性力学特性映射问题。有研究团队基于结合有限元与智能算法分别实现了骨骼肌本构参数的预测,以及骨细胞超弹性与黏弹性本构参数预测^[18-19]。也有研究团队利用长短期记忆 (long short-term memory, LSTM) 网络处理时间序列问题的优势,分别重现了骨骼肌的超弹性本构行为和金属板材的塑性本构关系^[20-21]。Linka 等^[22]提出了一种可以结合基础材料理论的新型机器学习架构,来完成材料力学特性的预测。Zhang 等^[23]基于反向传播 (back propagation, BP) 神经网络实现了虚拟手术过程中软组织抓取的实时准确交互,为解决非线性力学问题提供新的思路。

研究足底软组织的力学行为有助于解决足底病变引发的足底压力改变等临床问题。尽管关于足底软组织的研究一直在不断完善,但鉴于其非线性力学行为的复杂性,关于足底软组织的参数识别问题一直比较低效和复杂。本文考虑使用深度学习以及机器学习算法来解决足底软组织本构参数

的识别问题,分别提出了两种参数反演方法:一种将 BP 神经网络 (BP neural network, BPNN) 算法和有限元方法 (finite element method, FEM) 结合,另一种将随机森林 (random forest, RF) 算法与 FEM 结合。相对于传统方法,两种方法具有效率高、准确性高等优势,是可行的参数反演方法。本文分析了两种算法的预测准确度,并结合实验数据证明所提两种方法的可行性。结果显示,利用 BPNN 算法在足底软组织材料参数的预测中体现出更高的精度。

1 有限元模型建立

考虑到足底软组织的各种力学特性 (如大变形、非线性等),在诸多有限元模型中,足底软组织建模一般采用超弹性模型。本文采用 Ogden 模型^[24]对足底软组织进行模拟,该模型常被用于生物组织的超弹性模型,其应变能函数一般形式为:

$$W(C, \alpha) = \sum_{i=1}^N \frac{2C_i}{\alpha_i^2} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3) + \sum_{k=1}^N (J - 1)^{2k} / D_k \quad (1)$$

式中: N 为模型的阶数,一般 $N=1\sim 3$; C, α 为与温度无关的材料常数,其中 C 为有量纲的参数, α 为无量纲的常数; J 为体积率,与主伸长比之间的关系为:

$$J = (\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3)^{1/2} \quad (2)$$

式中: D 为可压缩系数,与 C 之间的关系为:

$$D_i = 3(1 - 2\nu) / [(1 + \nu) \sum_{i=1}^N C_i] \quad (3)$$

式中: ν 为泊松比。本文使用的超弹性模型为一阶 Ogden 模型,且将足底软组织视为不可压缩材料,此时 $J=1$,则式(1)可简化为:

$$W(C, \alpha) = \frac{2C}{\alpha^2} (\lambda_1^\alpha + \lambda_2^\alpha + \lambda_3^\alpha - 3) \quad (4)$$

本文提出的参数预测方法主要针对 C 、 α 两个参数。

基于 Suzuki 等^[12] 进行的足底软组织球形压痕实验, 建立实验的有限元模型, 并对模型进行网格无关性分析(见图 1)。设置最小单元尺寸为 0.5、1、2 mm。仿真结果表明, 0.5、1 mm 之间压痕力相差小于 3%, 故确定最小单元尺寸为 1 mm。有限元模型包含 36 042 个节点以及 32 832 个六面体单元。其中, 圆柱体为假定的足底软组织, 被设置为超弹性材料。球体为压头, 被设置为刚体。两者之间接触为无摩擦, 压头位移为 0~10 mm, 均与实验条件保持相同。使用有限元软件 ABAQUS 2020 模拟足底软组织球形压痕实验。

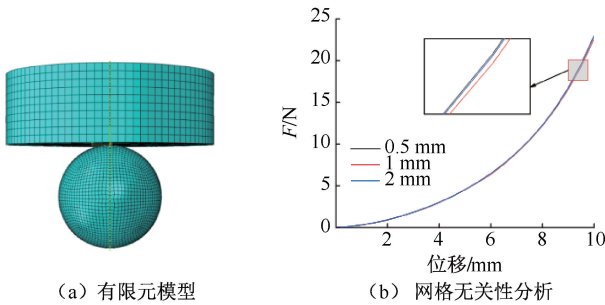


图 1 球形压痕实验有限元模型及模型网格无关性分析
Fig. 1 Finite element model of spherical indentation experiment and mesh irrelevance analysis (a) Finite element model, (b) Mesh irrelevance analysis

2 BPNN 及 RF 模型建立

BPNN 是一种多层的前馈神经网络, 它按照误差逆向传播算法来训练。在 BPNN 模型中, 正向传播过程是信号的传播, 数据从输入端输入, 沿着网络, 乘以权重再加和, 再通过激活函数进行计算, 得到的结果再通过一个又一个的节点, 直到得到最终结果。

BP 过程是误差的传播, 通过将输出的结果与期望的结果进行对比, 得到误差值, 将误差值通过网络进行 BP, 来对权重进行更新。经过多次迭代后, 对网络之间的权重值进行不断地更新, 最后得到适合模型的权重群。BPNN 的主要问题是隐藏层以及每层激活单元数量的选择, 在绝大多数问题中, 隐藏层通常为两层。而对于激活单元数量的选

择, 通常采用经验公式^[25]:

$$l = \sqrt{m + n} + a \quad (5)$$

式中: n 和 m 分别为输入层和输出层的单元数; a 为常数, $a = 1 \sim 10$ 。本文通过经验公式最终选取的激活单元数为 10、8。RF 是一种机器学习算法, 它是以决策树算法为估计器的 Bagging 算法。RF 将多个决策树结合在一起, 在 RF 中决策树是并行的关系, 每个决策树独立地进行训练与预测。在回归问题中, RF 首先产生多个不相关的决策树模型, 再将各个决策树产生的回归结果进行平均作为最后结果。RF 算法解决了决策树算法容易出现过拟合的问题, 在处理非线性关系的回归问题上具有很大的优势^[26]。本文基于贝叶斯优化, 对 RF 的超参数进行优化, 最后得到的各参数结果为: 决策树数量为 200, RF 最大深度为 79, 内部节点分裂所需要的最小样本数为 2。图 2 展示了两种算法模型的结构。

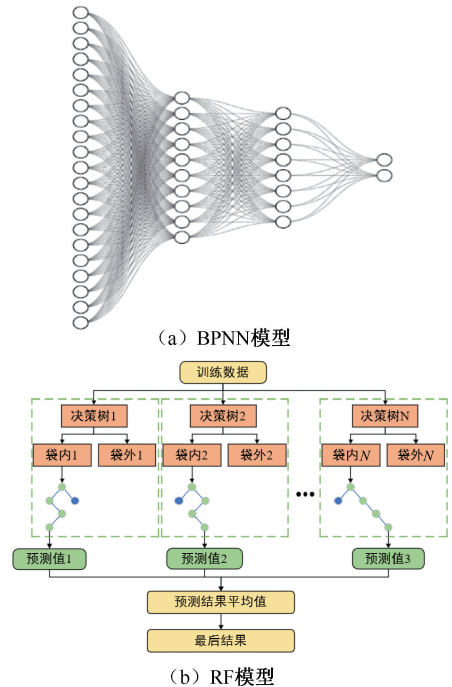


图 2 BPNN 模型和 RF 模型结构示意图
Fig. 2 Schematic diagram for structure of BPNN model and RF model (a) BPNN model, (b) RF model

3 预测结果与讨论

3.1 数据获取

在本研究中, 足底软组织本构参数空间必要的参数为 2 个, 分别为 C ($C = 11.97 \sim 13.23$ Pa) 和 α

($\alpha=6.8495\sim7.5705$)。为了尽可能使采集到的本构参数充分代表整个参数空间,本文使用拉丁超立方采样(Latin hypercube sampling, LHS)方法^[27]进行本构参数的采集,一共采集 200 组本构参数集。

将采集到的本构参数通过有限元模型得到了球形压痕过程中压头与足底软组织初次接触点的压痕力数据集。本构参数集与压痕力数据集是一一对应的关系。以压痕力为输出,以对应的本构参数为输出,建立 BPNN 模型和 RF 模型。为了使运算过程更加快速,对数据集进行了归一化处理^[28-29]:

$$X' = \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \quad (6)$$

式中: X' 为归一化后得到的值, X 为原始值; X_{\max} 、 X_{\min} 分别为压痕力和本构参数的最大值和最小值。在完成对模型的训练后,将实验得到的压痕力集输入模型中,得到预测结果,然后进行反归一化处理,最终得到本构参数。两个参数预测模型的流程如图 3 所示。

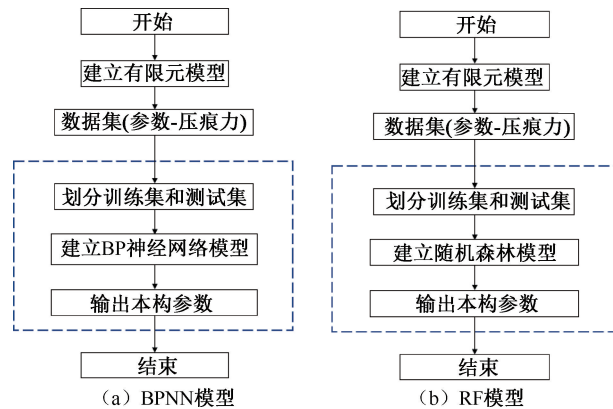


图 3 本研究提出的参数预测方法流程图

Fig. 3 Flow chart of parameter prediction method proposed in this study (a) BPNN model, (b) RF model

3.2 模型评估及预测结果分析

将有限元收集到的数据集按照 8:2 比例进行划分,分别用作训练集和测试集。测试集用于验证模型的泛化能力以及预测的准确性。为了客观评估 BPNN 模型和 RF 模型的预测准确性,使用均方误差(mean square error, MSE)和决定系数(R^2)作为模型的评估指标。

MSE 是预测值与真实值之差的平方和的均值,

反映了预测值与真实值之间差异。MSE 越低,则表示模型有越高的准确度。MSE 表达式为:

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - y_{\text{pred}})^2 \quad (7)$$

式中: n 为样本数量; y_{pred} 为预测值, y_i 为真实值。

R^2 是预测值对真实值的解释变量的方差的比率,反映了模型对真实值的解释程度。 R^2 越接近 1,表示回归模型对数据的解释能力越强;相反则表示模型的解释能力较弱。 R^2 的计算公式为:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y_{\text{pred}})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (8)$$

式中: n 为样本数量; y_{pred} 为预测值, y_i 为真实值, \bar{y} 为真实值的平均值。两者均为评估回归模型预测精度的常用指标^[30-31]。

结果显示,BPNN、RF 模型 MSE 分别为 4.8581×10^{-5} 、 1.3702×10^{-3} , R^2 分别为 0.9993、0.9829。可以直观发现,BPNN、RF 模型 MSE 和 R^2 相差不大,均具有足够的精度,但是 BPNN 模型的 R^2 相对较高一些。

为了测试两种算法在预测两个本构参数上的性能,首先对测试集上两个本构模型的真实值与预测值进行直观的对比。可以看出,两种参数预测算法都得到了不错的预测结果。在 C 参数的预测上,BPNN 模型得到的各预测值与真实值均能很好对应,RF 模型的预测值则有极少数的偏差。在 α 参数的预测上,BPNN 模型得到的预测值与真实值基本一致,其中有极少数的偏差;但 RF 模型的预测结果相对较差,部分预测值偏离了真实值(见图 4)。

为了更好地表示两个模型对参数 C 、 α 的预测准确性,图 5 描绘了测试集中各个本构参数预测准确率的直方图。本文选用 R^2 作为准确率的指标。结果表明,在 C 参数的预测上,BPNN、RF 模型准确率分别达到了 99.998%、98.587%;在 α 参数的预测上,BPNN、RF 模型准确率分别达到了 99.969%、97.696%。本文认为,两种算法模型得到的预测值与真实值基本一致。其中,BPNN 模型对各本构参数的预测准确率都相对较高,RF 模型则对 α 参数的预测准确率相对较低,与前述结论保持一致。

利用 Suzuki 等^[12]足底软组织球形压痕实验得到

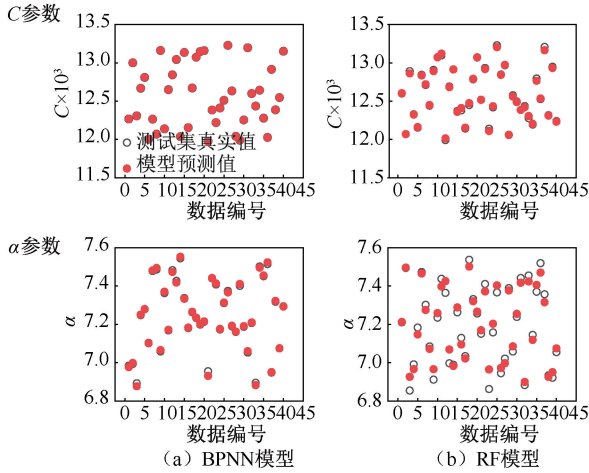


图4 不同本构模型测试集参数预测结果

Fig. 4 Prediction results of testing set parameter for different constitutive models (a) BPNN model, (b) RF model

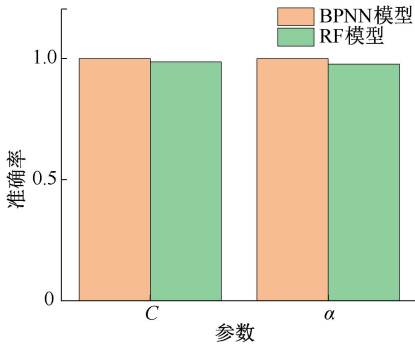


图5 BPNN模型和RF模型测试集准确率比较
Fig. 5 Accuracy comparison of testing set for BPNN model and RF model

的实验压痕力数据,通过BPNN、RF模型各测得1组足底软组织本构参数值。结果显示,BPNN模型: $C = 12.603 \text{ Pa}$, $\alpha = 7.21252$; RF模型: $C = 12.663 \text{ Pa}$, $\alpha = 7.26072$ 。

将预测所得本构参数通过有限元模型来计算压痕过程中的压痕力响应曲线。比较计算响应曲线和实验曲线的拟合程度来反映所得参数的可靠性。结果表明,位移与压痕力之间存在非线性关系,且两个模型都能有效地和实验数据进行拟合。其中,相比RF模型,由BPNN模型得到的计算响应曲线与实验曲线的拟合程度更好(见图6)。

4 结论

本文提出了通过BPNN和RF两种智能算法结合有限元模型来反求足底软组织本构参数的方法,

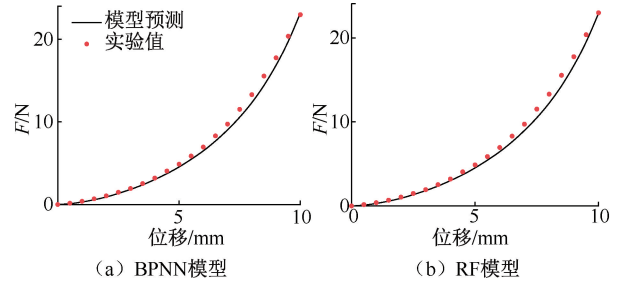


图6 模型预测结果与实验位移-力曲线对比

Fig. 6 Comparison of model prediction results and experimental displacement-force curves (a) BPNN model, (b) RF model

建立足底软组织球形压痕实验的有限元模型来获取训练算法所需要的数据集,利用MSE和 R^2 对两种模型的回归性能进行评估。最后,利用球形压痕实验得到的数据曲线验证了所提出方法的有效性,得出以下结论:

(1) 通过有限元模型进行仿真实验得到的数据可以利用到智能算法的训练中,提高智能算法训练前准备工作的效率。

(2) BPNN和RF模型在解决非线性力学映射问题上有很大的潜力,两种模型在足底软组织的本构参数预测上展现出很高的准确率,均为预测足底软组织本构系数的有效方法。本文提出方法也可以应用到其他力学模型的足底软组织上。

(3) 相对于RF模型,BPNN模型在预测足底软组织本构参数上展现出更高的准确度。BPNN模型的MSE和 R^2 效能均优于RF模型,所得参数的计算响应曲线与实验曲线拟合程度更高。本研究为足底软组织本构参数的获取提供了新方法,此方法可以实现足底软组织病变等临床问题的快速诊断。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:桑建兵与孙丽芳设计了本研究;李烽韬负责数据统计分析、模型建立及结果分析;所有作者讨论并共同撰写本论文。

参考文献:

[1] 王冬梅,郭文霞,袁书芳,等.基于主成分分析和小波神经网络预测跑步中垂直地面反作用力[J].医用生物力学,2022,37(4):706-712.
WANG DM, GUO WX, YUAN SF, et al. Predicting vertical ground reaction force during treadmill running using

- principal component analysis and wavelet neural network [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(4): 706-712.
- [2] 张雷蕾, 王盟圣, 徐大伟, 等. 足部三维有限元建模及其多姿态生物力学分析[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(30): 4799-4804.
- [3] BOULTON A. The diabetic foot [J]. *Medicine*, 2019, 47(2): 100-105.
- [4] 肖露露, 梁永林, 李钦, 等. 糖尿病络病相关发病机制研究进展[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(6): 34-39.
- [5] FONTANELLA CG, NALESSO F, CARNIEL EL, *et al.* Biomechanical behavior of plantar fat pad in healthy and degenerative foot conditions [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2016, 54(4): 653-661.
- [6] SCHUSTER RW, CRESSWELL AG, KELLY LA. Foot shape is related to load-induced shape deformations, but neither are good predictors of plantar soft tissue stiffness [J]. *J R Soc Interface*, 2023, 20(198): 20220758.
- [7] ALABAU-DASI R, NIETO-GIL P, ORTEGA-AVILA AB, *et al.* Variations in the thickness of the plantar fascia after training based in training race: A pilot study [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2022, 61(6): 1230-1234.
- [8] LEMMON D, SHIANG TY, HASHMI A, *et al.* The effect of insoles in therapeutic footwear: A finite-element approach [J]. *J Biomech*, 1997, 30(6): 615-620.
- [9] ISVILANONDA V, IAQUINTO JM, PAI S, *et al.* Hyperelastic compressive mechanical properties of the subcalcaneal soft tissue: An inverse finite element analysis [J]. *J Biomech*, 2016, 49(7): 1186-1191.
- [10] NATALI AN, FONTANELLA CG, CARNIEL E. Constitutive formulation and numerical analysis of the heel pad region [J]. *Comput Method Biomec*, 2011, 15(4): 401-409.
- [11] CHOKHANDRE S, HALLORAN JP, BOGERT AJ, *et al.* A three-dimensional inverse finite element analysis of the heel pad [J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(3): 2-11.
- [12] SUZUKI R, ITO K, LEE T, *et al.* Parameter identification of hyperelastic material properties of the heel pad based on an analytical contact mechanics model of a spherical indentation [J]. *J Mech Behav Biomed*, 2017, 65(2): 753-760.
- [13] 胡凌燕, 周文锦. 基于神经网络的生物组织松弛阶段力学建模[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(2): 238-244.
HU LY, ZHOU WJ. Biomechanical modeling of tissues at relaxation stage based on neural network [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(2): 238-244.
- [14] BIAN TF, XING Y, ARGYRIOS Z. End-to-end one-shot path-planning algorithm for an autonomous vehicle based on a convolutional neural network considering traversability cost [J]. *Sensors*, 2022, 22(24): 9682-9682.
- [15] 刘乃龙, 刘钊铭, 崔龙. 基于深度强化学习的仿真机器人轴孔装配研究[J]. *计算机仿真*, 2019, 36(12): 296-301.
- [16] WANG Y, YUE J, DONG Y, *et al.* Review on kernel based target tracking for autonomous driving [J]. *J Inf Process Syst*, 2016, 24(1): 49-63.
- [17] 宫赫, 张萌, 樊瑜波. 基于临床 QCT 影像的机器学习方法预测骨强度[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1): 30.
- [18] 李洋, 桑建兵, 敖日汗, 等. 基于仿真和智能算法骨骼肌超弹性本构参数的反演方法研究[J]. *力学学报*, 2021, 53(8): 2346-2355.
- [19] 魏新宇, 桑建兵, 张睿琳, 等. 基于机器学习软骨细胞的时间依赖性力学行为及本构参数反演[J]. *力学学报*, 2022, 54(11): 3215-3222.
- [20] BALLIT A, DAO TT. Recurrent neural network to predict hyperelastic constitutive behaviors of the skeletal muscle [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2022, 60(4): 1177-1185.
- [21] 冯怡爽, 何霖, 韩国丰, 等. 金属板材塑性本构关系的深度学习预测方法及建模[J]. *塑性工程学报*, 2021, 28(6): 34-46.
- [22] LINKA K, HILLGÄRTNER M, ABDOLAZIZI KP, *et al.* Constitutive artificial neural networks: A fast and general approach to predictive data-driven constitutive modeling by deep learning [J]. *J Comput Phys*, 2021, 429(3): 110010.
- [23] ZHANG XR, SUN X, SUN W, *et al.* Deformation expression of soft tissue based on BP neural network [J]. *Intell Autom Soft Co*, 2022, 32(2): 1041-1053.
- [24] OGDEN RW. Large deformation isotropic elasticity: On the correlation of theory and experiment for compressible rubberlike solids [J]. *Proc R Soc Lond A*, 1972, 326(1567): 565-584.
- [25] AL-MALIKY FT, CHIAD JS. Study and analysis the flexion moment in active and passive knee prosthesis using back propagation neural network predictive [J]. *J Braz Soc Mech Sci*, 2022, 44(11): 533.
- [26] MASTMEYER A, FORTMEIER D, HANDELS H. Random forest classification of large volume structures for visuo-haptic rendering in CT images [C]//*Proceedings of Medical Imaging 2016: Image Processing*. San Diego: SPIE, 2016: 670-677.
- [27] ZHAO J, ZHANG C, LUO W, *et al.* A probabilistic optimal power flow calculation method with Latin hypercube sampling [C]//*Proceedings of 2014 3rd International Conference on Micro Nano Devices, Structure and Computing Systems*. Singapore: Trans Tech Publications, 2014: 8.
- [28] 水洋洋, 张敏, 郑诚功. 基于有限元仿真的骨板结构生物力学分析[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 221.
- [29] WANG SH, MUHAMMAD K, HONG J, *et al.* Alcoholism identification via convolutional neural network based on parametric ReLU, dropout, and batch normalization [J]. *Neural Comput Appl*, 2021, 32(3): 665-680.
- [30] WANG Z, ZHANG T, SHAO Y, *et al.* LSTM-convolutional-BLSTM encoder-decoder network for minimum mean-square error approach to speech enhancement [J]. *Appl Acoust*, 2021(172): 107647.
- [31] QUAN Q, ZOU H, HUANG XF, *et al.* Research on water temperature prediction based on improved support vector regression [J]. *Neural Comput Appl*, 2022, 34(3): 8501-8510.