

# 정상 및 이형성 비구의 고해상 CT를 이용한 정량적 분석

## Three-dimensional CT based Quantitative Assessment of Normal and Dysplasia Acetabulum

안은수<sup>1</sup>, 이순혁<sup>1,✉</sup>, 박상원<sup>1</sup>, 박종훈<sup>1</sup>, 서동훈<sup>1</sup>, 노원<sup>1</sup>

Eun Soo An<sup>1</sup>, Soon Hyuck Lee<sup>1,✉</sup>, Sang Won Park<sup>1</sup>, Jong Hoon Park<sup>1</sup>, Dong Hun Suh<sup>1</sup> and Won Noh<sup>1</sup>

1 고려대학교 의과대학 정형외과학교실 (Department of Orthopedic Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea)

✉ Corresponding author: soonlee@kumc.or.kr, Tel: 02-920-5924

Manuscript received: 2008.7.1 / Revised: 2009.3.10 / Accepted: 2009.4.28

*Acetabular dysplasia is a condition defined by inadequate development of an individual's acetabulum. Individual diversity of the symptoms in this disease needs safe and accurate pre-operative planning. Technologies that utilize multidimensional image information are thus important. The assessment method by Janzen et al. was suggested a coefficient method in evaluation of acetabular dysplasia. In this study, we applied it, using a three-dimensional computed tomography (3D CT) on the koreans. 19 cases of the normal hips and 4 cases of the acetabular dysplasia were investigated to evaluate the proved method; 3D CT was used to define the geometric center of the femoral head and to measure center edge angles at 10° rotational increments around the acetabular rim. Mean and standard deviation in CEAs (Center Edge Angle) of normal 19 hips at 10° rotational increments from anterior to posterior rim were determined, and termed as a 'normal curve'. Then this normal values were compared with the CEA data measured from 4 cases of acetabular dysplasia patients. Quantitative comparison of the CEA values between the normal cases and dysplasia cases was successfully demonstrated, and thus, we claim that this simple CT method of assessing acetabular dysplasia can be well applicable to diagnosis, quantification and surgical planning for adult acetabular dysplasia patients.*

Key Words: Acetabular Dysplasia (비구 이형성증), Center Edge Angle (CEA 각도), Three-dimensional Computed Tomography (3 차원 전산화 단층 촬영)

### 1. 서론

정상적인 비구는 대퇴골두와 비구 사이에 동심적인 관계가 유지된다. 그러나 비구 이형성증(acetabular dysplasia)은 고관절의 윗부분인 비구의 빌달이 잘 이뤄지지 않아 아랫부분의 대퇴골두(femoral head)와 정상적인 관절을 이루지 못한 상황이 발생된다. 비구 이형성증의 양상은 환자마다

다르므로 수술 전에 개인별로 정확히 평가되어야 한다.

일반적으로 성인의 비구 이형성증의 평가를 위해서는 2 차원 평면 영상을 제공하는 단순 방사선 사진(엑스레이)이나 CT를 이용한다.<sup>1</sup> 즉 단순 방사선 사진의 전후방 사진에서 CEA(Center Edge Angle of Wilberg)를 측정하거나 CT 영상에서 비구부의 외측 덤개를 평가하여 수술을 계획한다.

그러나 비구 덮개는 3 차원 구조이므로 2 차원적인 단순 방사선 영상이나 CT 영상으로는 정확한 평가가 어렵다. 따라서 보다 나은 수술을 계획하기 위해 수술 전 비구 이형성증 환자에 대한 정확한 진단이 필요하다.<sup>1,2</sup>

본 논문에서는 이를 위해 3D CT(Three-dimensional Computed Tomography, 3 차원 전산화 단층 촬영)를 이용하여 비구 덮개를 전방에서 후방 까지 19 개의 영상을 만들고 각각의 CEA 를 측정하여 3 차원적으로 평가/재구성하였다. 그리고 비구 이형성증 환자에 대한 보다 효과적인 치료를 위해서 고화소(1,024X1,024 픽셀 매트릭스) 영상을 사용하였고, 이를 이용하여 한국인의 정상 비구와 이형성증 환자 비구의 차이를 정량적이고 정확하게 평가하고자 한다.

## 2. 실험 방법

### 2.1 연구 대상

정상 비구 19 예(평균 연령 38.61 세)와 비구 이형성증 환자의 비구 4 예(평균 연령 39.50 세, 여자 3 명, 1 명은 양쪽 비구)를 대상으로 CT 를 시행하였다.

### 2.2 연구 방법

CT 검사는 Philips Brilliance 64 channel Scanner (Philips, Netherlands)를 이용하여 양와위(supine position)에서 양측 족부를 15 도 외회전(external rotation)시킨 자세에서 골반부의 경사나 고관절(hip joint)과 슬관절(knee joint)의 굴곡(flexion), 신전(extension)이 없도록 주의하여 시행하였고, 0.5mm 간격의 절편으로 촬영하여 CT 영상정보자료(DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine)로 데이터를 수집하였다.

### 2.3 실험

CEA 는 대퇴골두 중심의 수직선에서 관절구에 체중부하가 되는 면인 비구 가장자리(acetabular rim)까지의 각도이다(Fig. 3). 정상인과 비구 이형성증 환자에서 비구 덮개의 차이에 대한 평가는 CEA 측정으로 수행되므로, 본 연구에서는 CEA 측정을 위한 골반의 해부학적 영상을 얻기 위해 CT 촬영한 자료를 영상처리 하였다.

이를 위하여, 골반의 CT 자료는 Aquarius Workstation(Tera-Recon, Inc., USA)을 이용하여 고화

소(1024X1024 픽셀 매트릭스) 영상으로 재구성되었다(Fig. 1).

3D 골반 영상은 대퇴골두를 중심으로 횡단면상에서 전측 비구연 0 도, 외측 비구연 90 도, 후측 비구연 180 도를 포함하여 비구연을 따라 10 도 간격으로 구분한 후, 각 각도를 따라 절단된 면에서

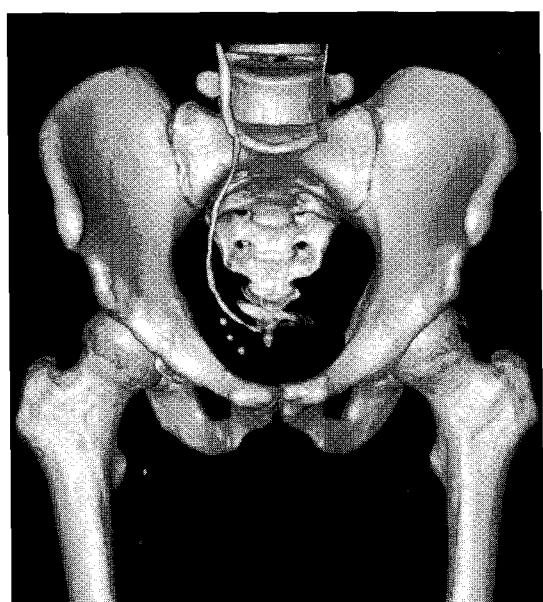


Fig. 1 Anterior view of a three-dimensional CT(3D CT) (surface shaded model of a human pelvic)

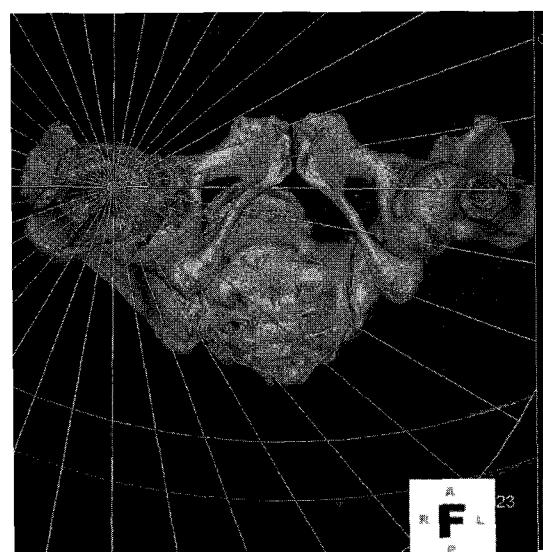


Fig. 2 Each line represents vertical plane through the center of head at 10° intervals

Table 1 CEAs measured in normal hips and intra- and inter-observer variability

Position (deg rotation)	CEA (deg) (n=19)			Mean difference in CEA (deg) (n=19)	
	Mean	SD	95% Confidence Interval	Intra-observer Variability	Inter-observer Variability
0 (anterior)	55.3	6.05	52.4-58.2	0.82	0.89
10	49.99	5.8	47.2-52.8	1.04	1.07
20	45.98	6.07	43.1-48.9	1.1	0.93
30	40.94	6.64	37.7-44.1	0.96	0.97
40	37.09	6.3	34.1-40.1	0.8	0.88
50	34.56	6.92	31.2-37.9	0.84	0.95
60	32.91	7.36	29.4-36.5	0.55	0.82
70	31.58	7.68	27.9-35.3	0.79	0.85
80	30.55	7.45	27.0-34.1	0.7	0.95
90 (lateral)	30.99	7.83	27.2-34.8	0.57	0.68
100	31.47	8.8	27.2-35.7	0.66	0.97
110	33.56	10.7	28.4-38.7	0.52	0.89
120	36.21	12.35	30.3-42.2	0.82	0.93
130	39.68	14.19	32.9-46.5	0.79	0.93
140	44.69	20.11	36.6-49.8	0.75	1.03
150	51.57	20.11	41.9-61.3	0.75	1.11
160	62.33	24.75	50.4-74.3	1.12	1.06
170	76.07	24.93	64.1-88.1	0.76	0.93
180 (posterior)	92.75	21.36	82.5-103	1.13	1.23

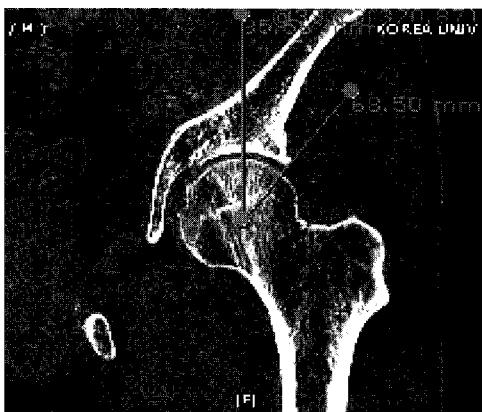


Fig. 3 Measurement of CEA

수직 평면 영상을 구현하였다(Fig. 2). 대퇴골두 중심은 대퇴골두와 비슷한 크기인 가상의 구를 겹쳐 그 구의 중심을 사용하였다. 이는 19 개의 각각 영상에서 중심이 일치할 때만 사용하였고, 일치하지 않은 경우에는 사용하지 않고 다시 구의 중심을 정하였다. 이 영상을 이용하여 한 비구 당 19 개의 CEA 가 두 사람의 관찰자에 의해 측정되었다(Fig 3). 상기의 과정은 PACS(Picture Archiving and Communication System, 의료영상저장전송시스템)를 이용하여 두 차례씩 반복 측정하였다. 이 측정치

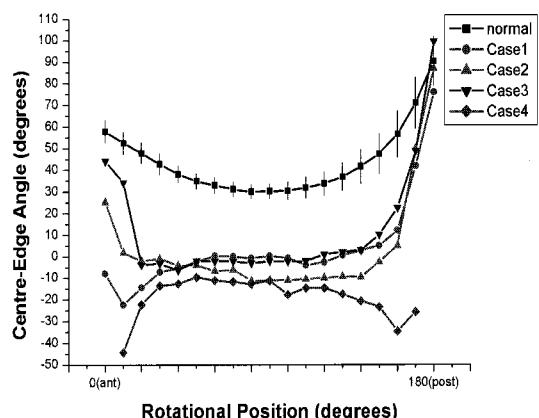


Fig. 4 CEAs measured in normal hips(normal) and dysplastic hips(case1-4)

로 평균, 표준편차, 95% 신뢰구간(95% confidence intervals), 관찰자에 의한 오차(intra-observer variability)와 inter-observer variability)를 구하였다 (Table 1).

통계적 분석은 SPSS (version 12.0)를 사용하여 크론바흐의 알파계수(Cronbach's alpha coefficient)를 이용하였다. CT 영상을 이용하여 두 사람의 관찰자가 정상 비구 CEA 를 측정하였고, 이를 한국인의 정상 비구 형태라고 가정하였다. 또한 비구 이

형성증과 정상과의 차이를 수치로 정량화하여 표현하기 위해 분산 (1)을 이용하였다.

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X}_i)^2}{n-1} \quad (1)$$

- \*  $X_i$  : 비구 이형성증 환자의 CEA
- \*  $\bar{X}_i$  : 정상 CEA 의 평균
- \*  $n$  : 수

### 3. 결과

정상 비구와 이형성 비구에서 CEA 는 0 도(전측 비구연)에서 180 도(후측 비구연)까지 19 개가 측정되었고, CEA 의 평균과 표준편차의 분포는 Table 1 과 같다. 정상 비구의 CEA 는 일정한 분포를 가졌지만 비구 이형성증 환자의 CEA 는 다양하게 나타났다(Fig 4, case1-4). Table 1 은 두 관찰자가 측정한 CEA 값을 각도 별로 기록한 것이며 각 측정 데이터의 관찰자에 의한 오차(intra-observer variability) 와 inter-observer variability)는 약 0.5-1.2 도 정도로 작았다(Table 1). 크론바흐의 알파계수(Cronbach's alpha coefficient)에서  $\alpha$  계수도 0.974, 0.989(intra-observer variability), inter-observer variability)로서 관찰자에 의한 오차가 적었다는 것을 알 수 있다.

19 개 CEA 중에 전방, 외측, 후방의 CEA 를 보면, 정상 비구에서 CEA 는 전방  $55.30 \pm 6.05$  도, 외측  $30.99 \pm 7.83$  도, 후방  $92.75 \pm 21.36$  도였고, 95% 신뢰구간은 전방  $52.4 \sim 58.2$  도, 외측  $27.2 \sim 34.8$  도, 후방  $82.5 \sim 103$  도였다. Case 1 에서는 전방 -8 도, 외측 0.3 도, 후방 75.8 도로 전방 덮개가 부족하였다. Case 2 에서는 전방 25.29 도, 외측 -11.15 도, 후방 86.67 도로 외측 덮개가 부족하였다. Case 3 에서는 전방 44.16 도, 외측 -2.21 도, 후방 99.28 도로 외측 덮개가 부족하였다. Case 4 에서는 전방 -44.34 도, 외측 -11.20 도, 후방 -25.85 도로 전체적으로 부족하였다.

또한 이형성증 비구와 정상 비구의 차이를 시각적 판단이 아닌 수치로 정량화하여 표현하기 위해 분산을 사용하였다(식 (1)). 이러한 분산  $S^2$  은 Case1 가 1929.75, Case2 는 1859.31, Case3 는 1236.67, Case4 는 3845.90 으로 Case4 가 가장 높았으며, 이는 비구 이형성증 환자 중 Case4 의 CEA 가 정상

과 가장 차이가 많이 나타남을 알 수 있다

### 4. 고찰 및 결론

성인 비구 이형성증을 평가하는 방법은 일반적으로 단순 방사선 영상이 사용된다. 그러나 환자마다 다른 구조인 3 차원 비구를 2 차원적인 단순 방사선으로 평가하기 어렵다. Konishi<sup>3</sup> 와 Miemo<sup>4</sup> 는 3 차원 비구 덮개를 방사선 사진에서 평가하였다. 이 방법은 오차가 심하고 시간이 많이 걸리는 단점이 있다.

CT 는 3 차원적인 영상 정보를 주기 때문에 비구 덮개를 평가하기에 이상적인 방식이다. Klaue<sup>4</sup> 는 3D 그래픽 프로그램으로 대퇴골두와 비구 연골에 초점을 맞춰 분석하였다. Murphy<sup>6</sup> 는 CT 를 이용하여 대퇴골두와 비구 덮개를 재구성하였다. CEA 는 측면에서만 측정하였고, 추가로 전방각과 후방각을 측정하여 질환의 정도를 평가하였다. Abel<sup>6</sup> 은 CT 를 이용한 고관절의 3D 영상의 장점을 분석하였다. 1998 년 Janzen<sup>1</sup> 은 비구 이형성증 환자의 CEA 곡선을 제시하였다. 이는 외국에서 적용되었고, 저음영으로 경계가 명확하지 않아 비구 덮개를 정확하게 평가하기 어려웠다.

이에 본 논문에서는 Janzen<sup>1</sup> 이 제시한 CEA 곡선을 이용하여 정상 한국인을 대상으로 한국인 비구 CEA 를 제안하였고 대상자 수를 추가하였다. 또한 짧은 소요 시간 동안 제시되는 고화소 (1,024X1,024 픽셀 매트릭스)의 해부학적 영상으로 정확하게 진행되었으며, 영상의 정확도는 관찰자에 의한 오차의 통계적 분석으로 확인된다(Table 1). 이러한 영상 처리 기술과 컴퓨터 그래픽 기술의 발전은 진보된 3 차원 영상 진단을 가능하게 하였다. 최근 종합병원이나 영상전문병원의 의료 영상 기기들(CT, MR, Echo, Cath, PET, NM 등)은 빠른 시간 안에 의사가 원하는 환자의 다양한 해부학적 영상을 2D, 3D 그리고 4D(3D 와 시간)로 구성하여 지원하고, PACS 를 통해 저장, 검색되어 시간, 장소에 구애 받지 않고 빠른 진단이 가능하도록 도움을 준다.<sup>9</sup>

본 연구에서는 이러한 해부학적 이미지에서 CEA 를 측정하여 비구 덮개 차이를 평가하여 비교하였다. 아직까지 CEA 정도가 속발되는 퇴행성 관절염이 생기는 나이 혹은 정도와 상관관계가 있느냐로 논란이 있지만, CEA 의 방법이 간단하고 비구 이형성증에 의한 아탈구가 고관절 자체의 퇴

행성 관절염 및 대퇴골두의 이차적 병변을 유발시키는 것에는 일치하고 있어 진단 및 수술 계획에 유용하게 사용되고 있다.<sup>10-12,17</sup>

해부학적 영상에서 단순 방사선 사진의 전후면은 3D CT 골반 영상의 90 도이고, 단순 방사선 사진의 외측면은 3D CT 골반 영상의 0 도, 180 도이다. 이를 진단 및 수술에 활용하기 위해 먼저 비구 이형성증 환자와 비슷한 연령인 정상 비구 영상에서 19 개 CEA 의 평균, 표준 편차, 95% 신뢰 구간을 측정하였고, 이를 한국인 비구 CEA 로 정하였다(Fig. 4, normal).

정상 CEA 는 모두 비슷한 양상이었지만 비구 이형성증 환자의 CEA 는 환자마다 각각 다르게 나타났다(Fig. 4). 이는 이형성 비구의 모양이 각각 다르기에 CEA 를 이용한 평가가 중요하고, CEA 정도는 진단 및 수술에 활용할 수 있음을 시사한다.<sup>1,2</sup>

본 논문에서 사용된 비구 이형성증을 위한 3 차원 영상 기법은 다음과 같은 장점이 있다.

첫째, 실시간 3 차원 시각화 기능으로 짧은 시간에 고화질의 영상을 만들 수 있다. 종합병원은 의료 장비의 효율적 활용을 위하여 네트워크 연결되어 있고 환자의 검사 정보와 영상 데이터를 저장, 전송하기 위해 통신 프로토콜이 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)으로 표준화되어 있다. 이로 인해 Aquarius Workstation 으로 CT 의 단면 영상을 재구성하여 3 차원 골반 영상을 만들고 이를 이용하여 의사가 원하는 여러 개의 해부학적 영상으로 만드는데 사용된 시간은 대략 10 분 정도였고 사용 방법도 간단하다. 또한 지금까지 3 차원 모델링 영상화로 겹쳐져 있어 구분하기 어려웠던 부위도 컴퓨터 그래픽 성능과 프로그램 기능의 향상으로 쉽게 볼 수 있다.

둘째, CT 결과를 단순 방사선 영상과 비교하여 진단 및 수술에 이용할 수 있다.<sup>2</sup> 임상 의사들은 2 차원적인 단순 방사선 영상의 해석을 통하여 환자의 정상과 비정상의 해부학적 구조를 3 차원으로 연관시켜 이해하여 왔다. 그러나 새로운 영상 기법으로 인한 입체적인 해부학적 이미지는 의사가 원하는 그래픽 작업을 이용하여 환자와 의사간의 구체적인 대화를 가능하게 하고 단순 방사선 영상을 쉽게 이해할 수 있게 하여 진단에 도움을 준다. 즉, 3D CT 영상 기법은 다음과 같이 수술에 이용 할 수 있다. 수술 전에는 환자의 CEA 와 정상 비구의 CEA 를 비교하면서 수술 계획을 세운다. 수

술 중에는 단순 방사선 영상을 이용하여 절골된 골편의 방향을 바꾸면서 정상 CEA 와 가깝게 맞춘다. 이번 연구에서 이형성 비구 중 Case4 는 정상과 가장 차이가 많이 났다( $S^2=3845.90$ ). Case4 와 정상 비구와의 CEA 차이는 전방 99.64 도, 외측 42.19 도, 후방 118.60 도이다. 수술 중 절골된 골편은 정상과의 CEA 차이를 기준으로 골편을 움직여 정상 비구 CEA 곡선에 가깝게 맞춘다. 특히 정상 비구 CEA 곡선의 표준편차는 전방과 외측이 작고 후방은 커다. 이는 보행에 있어 비구 덜개의 전방과 외측 덜개의 기능이 중요함을 나타낸다. 따라서 전방과 외측 CEA 각도를 중심으로 맞춘다. 즉, 수술 중 절골된 골편은 대퇴골두를 중심으로 정상과의 차이만큼 외측으로 움직이고, 다시 전방으로 움직여 정상 CEA 각도에 맞춘다. 이때 이동된 골편의 CEA 각도가 정상 CEA 의 평균에 맞추기 힘들 경우, 95% 신뢰구간 범위 안에 있는지 확인한다. 수술 후에는 분산 ( $S^2$ ) (식 (1))을 이용하여 결과를 평가한다. 이는 환자의 CEA 가 정상에 어느 정도 가까워졌는지 정량화하여 비교할 수 있게 해준다.

셋째, 비구 이형성증 환자는 대부분 여성이다.<sup>1</sup> 방사선 위험으로 CT 를 사용할 수 없는 출산 예정인 여성에게는 MRI 를 사용하여 진단할 수도 있다. MRI 는 CT 보다 골성 구조를 명확하게 보지 못하는 단점이 있지만 본 연구에서 제안한 3 차원 영상 처리 기법은 여러 가지 의료기기들(CT, MR, Echo, Cath, PET, NM 등)을 이용하여 환자의 상태를 파악하는데 유용하다.

비구 이형성증 환자에서는 비구뿐만 아니라 대퇴골두의 모양도 변형되기에 환자마다 그 양상이 다르다. 또한 대퇴골두의 모양은 구 형상이 아니기에 형상학적 중심을 선정하는 것이 어려웠고, 이러한 오차를 줄이기 위해 대퇴골두의 가장 자리를 기준으로 가장의 구를 만들어 중심을 선정하였다. 이러한 해부학적 위치에서의 불안정성 정도를 파악하고, 정상 비구의 중례 수를 높여 정확한 한국인 비구 CEA 를 제시하는 노력이 필요하다.

본 논문을 통하여 3D CT 영상을 이용한 Janzen<sup>1</sup> 의 방법은 비구 이형성증 환자의 비구 덜개를 평가하는데 유용하게 사용될 수 있었다. 이는 빠르고 간단하며 편리한 방법이고, 진보된 해부학적 영상으로 보다 정확한 진단, 수술 계획, 수술 중파수술 결과 평가에 도움을 줄 수 있다. 또한 이를

이용한 영상 기법은 비구 이형성증 뿐만 아니라 여러 분야의 영상 진단, 가상 수술과 같은 다양한 의료 분야에 활용될 수 있으리라 사료된다.

## 참고문헌

1. Janzen, D. L., Aipperesbach, S. E., Munk, P. L., Sallomi, D. F., Garbuz, D., Werier, J. and Duncan, C. P., "Three Dimensional CT Measurement of Adult Acetabular Dysplasia: Technique Preliminary Results in Normal Subjects, and Potential Applications," *Skeletal Radiol.*, Vol. 27, No. 7, pp. 352-358, 1998.
2. Haddad, F. S., Garbuz, D. S., Duncan, C. P., Janzen, D. L. and Munk, P. L., "CT Evaluation of Periacetabular Osteotomies," *J. Bone Joint Sur. Br.*, Vol. 82-B, No. 4, pp. 526-531, 2000.
3. Konishi, N. and Mieno, T., "Determination of acetabular coverage of the femoral head with use of a single anteroposterior radiograph: a new computerized technique," *J. Bone Joint Surg. Am.*, Vol. 75-A, No. 9, pp. 1318-1333, 1993.
4. Mieno, T., Konishi, N., Hasegawa, Y. and Genda, E., "Three-dimensional evaluation of acetabular coverage of the femoral head in normal hip joints and hip joints with acetabular dysplasia," *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, Vol. 66, No. 1, pp. 11-22, 1992.
5. Klaue, K., Wallin, A. and Ganz, R., "CT evaluation of coverage and congruency of the hip prior to osteotomy," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 232, pp. 15-25, 1988.
6. Murphy, S. B., Kijewski, P. K., Millis, M. B. and Harless, A., "Acetabular dysplasia in the adolescent and young adult," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 261, pp. 214-223, 1990.
7. Anda, S., "Letter to Editor," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 286, pp. 308-310, 1993.
8. Abel, M. F., Wenger, D. R., Mubarak, S. J. and Sutherland, D. H., "Quantitative analysis of hip dysplasia in cerebral palsy: a study of radiographs and 3-D reformatted images," *J. Pediatr. Orthop.*, Vol. 14, pp. 283-289, 1994.
9. TeraRecon, Inc., <http://www.terarecon.com/>, 2007.
10. Cooperman, D. R., Wallensten, R. and Stulberg, S. D., "Acetabular Dysplasia in the Adult," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 175, pp. 79-85, 1983.
11. Salter, R. B., "Innominate Osteotomy: It's Role in the Arrest of Secondary Degenerative Arthritis of the Hip in the Adult," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 98, pp. 214-224, 1974.
12. Kang, C. S., Song, K. S., Kang, C. H., Lee, S. T. and Kwon, K. H., "Rotational Acetabular Osteotomy in Acetabular Dysplasia," *J. Korean Orthop. Assoc.*, Vol. 26, pp. 1744-1755, 1991.
13. Ganz, R., Klaue, K., Vinh, T. S. and Mast, J. W., "A New Periacetabular Osteotomy for the Treatment of Hip Dysplasias. Technique and Preliminary Result," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Vol. 232, pp. 26-36, 1988.
14. Tonnis, D., Behrens, K. and Tscharani, F., "A modified technique of the triple pelvic osteotomy: early result," *J. Pediatr. Orthop.*, Vol. 1, No. 3, pp. 241-249, 1981.
15. Steel, H. H., "Triple osteotomy of the innominate bone," *J. Bone Joint Surg. Am.*, Vol. 55-A, pp. 343-350, 1973.
16. Sutherland, D. H. and Greenfield, R., "Double innominate osteotomy," *J. Bone Joint Surg. Am.*, Vol. 59-A, No. 8, pp. 1082-1091, 1977.
17. Portinaro, N. M., Murray, D. W., Bhullar, T. P., Benson, T. P. and Benson, M. K., "Errors in measurement of acetabular index," *J. Pediatr. Orthop.*, Vol. 15, No. 6, pp. 780-784, 1995.