

유한요소 모델을 이용한 척추 측만증 교정 시 교정 기구에 따른 효과 분석

김영은#, 손창규*, 이광희**, 최형연**, 이춘기***

Analysis of Scoliosis Correction Effects according to Instrumentation Devices using a Finite Element Model

Young Eun Kim#, Chang Kyu Son*, Kwang Hee Lee**, Hyungyun Choi**, Choon Ki Lee***

ABSTRACT

Scoliosis is a complex musculoskeletal diseases requiring 3-D treatment with surgical instrumentation. To investigate the effects of correction surgery, a finite element model of personalized model of the scoliotic spine that will allow the design of clinical test providing optimal estimation of the post-operation results was developed. Three dimensional skeletal parts, such as vertebrae, clavicle and scapular were modeled as rigid bodies with keeping their morphologies. Kinematical joints and spring elements were adapted to represent the inter-vertebral disc and ligaments respectively. With this model, two types of surgery procedure, distraction procedure with Harrington device and rod derotation procedure with pedicle screw and rod system had been carried out. The obtained simulation results were comparatively corresponding to the post operational outcomes and successfully demonstrated qualitative analysis of surgical effectiveness. From this analysis, it has been found that the preparing of appropriate rod curvature and its insertion was more important than just performing the excessive derotation for scoliosis correction.

Key Words : Scoliosis (척추측만증), Finite element model (유한요소모델), Instrumentation device(교정기구), Correction effect (교정효과), Simulation(컴퓨터모사)

1. 서론

특발성 척추 측만증(idiopathic scoliosis)은 척추의 관상면(coronal plane)상의 이차원적 변형 이외에 추체(vertebra)의 회전과 아울러 시상면(sagittal plane)상의 변형이 동시에 발생하는 3 차원적인 변

형이다. 아울러 척추와 늑골장(rib cage) 사이의 상호 연결 작용 등으로 인한 복잡한 구조 역학적 관계를 보이고 있다. 척추 측만증에 대한 수술적 교정은 측만증에 의해 발생하는 요통 및 폐기능 약화 등을 예방하기 위한 기능적 의미 이외에도 정상 상태에 가까운 형상 재건 이라는 미용 수술적

접수일: 2003 년 3 월 6 일; 게재승인일: 2004 년 4 월 9 일

교신저자, 단국대학교 기계공학과

E-mail : yekim@dankook.ac.kr, Tel : (02) 709-2561

* 단국대학교 대학원

** 홍익대학교 기계시스템공학부

*** 서울대학교 정형외과

측면도 가지고 있다. 따라서 척추 교정에 동반되는 늑골고(rib hump)의 변형, 어깨의 변화, 보상성 만곡의 변화 등을 동시에 고려 하여야 좋은 결과를 얻을 수 있게 된다. 수술적 기법을 이용한 교정 방법은 Harrington 기기 개발 이후 매우 보편화되어 있으며 이 기기를 사용 하였을 경우 발생하는 hook 의 이탈, rod 의 파열, 추궁의 파열 등의 문제점이 지적된 이후 이를 보완 하기 위한 여러 가지 기기들이 개발되어 사용되고 있다. 대표적으로 Luque 기기, Zielke 기기, 척추경나사못(pedicle screw)과 강봉(rod), Cotrel-Dubousset 기기 등을 들 수 있다. 그러나 이와 같은 기기를 이용한 수술 기법을 적용 할 경우 정확한 교정 구간(level for instrumentation)의 선정에 대해서는 아직도 많은 논란이 계속 되고 있다. 지금까지 척추 측만증 교정에 관한 기존의 대부분의 연구들에서는 수술 전 진단 과정에서의 정확한 형상 재현과 각종 수술 기기에 의한 교정 정도, 교정 기기 종류에 따른 시술 효과에 대한 비교 결과들만이 보고되고 있다. 이에 따라 특발성 측만증의 교정 시 발생하는 문제점을 인체 구조학적 관점에서 해결 할 수 있는 해석적 접근 방법이 요구되고 있다. 이에 대한 수학적 해석 방법은 측만증 발생 원인 규명을 위해 컬럼의 좌굴 이론을 적용 시킨 간단한 모델¹ 이후 늑골장을 포함한 상세 모델²로 개발이 계속되고 있다. 이 같은 상세 모델은 주로 브레이스(brace) 적용 시 최적의 orthotic load 를 분석³ 하는데 사용되어왔다. 한편 수술 기구 적용에 따른 측만증 교정 분석을 위해서 척추 운동 분절을 범 요소로 단순화 시킨 유한 요소(finite element: FE) 모델⁴ 이 개발되어 사용된 척추 운동 분절(motion segment)의 주요 요소를 모두 포함시킨 상세화된 유한 요소 모델⁵ 이 개발되고 있으며 실제 수술 결과와의 비교 검토^{6,7} 를 통하여 모델의 타당성을 입증하고자 하였다. 대부분의 척추측만증 수술은 후방 접근(posterior approach)을 통하여 척추 교정 기구를 이용하여 시행되게 된다. 그러나 수술 기구를 통하여 추체의 3 차원 변형을 유발시키기에는 수술이 오직 척추의 후방 요소 만이 노출된 상태로 이루어지기 때문에 많은 어려움이 뒤따르게 된다. 또한 앞선 연구들에서 증명되었듯이 척추와 늑골장 사이에는 연계 기전(coupled mechanism)이 존재하고 있다. 따라서 교정 수술이 끝난 후의 교정된 최종 형태에서도 발견되는 2 차적인 문제점

들을 해결하기 위해서는 수술 후의 결과에 대한 영향을 미리 예측해야 할 필요성이 대두된다. 이에 따라 본 연구에서는 척추, 늑골장, 쇄골 등을 모두 고려한 척추 측만증 환자 척추계의 유한 요소모형을 개발한 후 이를 이용하여 수술 기구 및 방법에 따른 효과를 분석 하고자 하였다.

2. 모델 개발

2.1 골격계 모델 개발

골격계 모델은 척추체, 골반, 쇄골, 견갑골의 표면 데이터를 이용하여 3 차원으로 재구성시켰다. 이들 골격 모델들은 표면 형상만이 주어진 강체로 모델링 되었으며, 이 표면 모델의 적정 위치에 인대(ligament)와 추간판(disc) 요소를 연결시켰다. 아울러 후관절(facet joint)의 접촉 현상은 접촉 요소를 설정하여 해결하였다. 추간판은 기구학적 관절 요소(kinematic joint element)를 이용하여 6 방향의 자유도를 부여하고 추간판의 비선형적 물질 특성을 표현하도록 설정하였다. 각 인대들은 해부학적인 데이터를 이용하여 연결시켜 실제와 같도록 배열시켰으며, S 자 형태를 보이는 인대의 힘-변위 물질 특성은 구간별로 선형화 시킨 모델이 이용되었다. 이러한 물질 특성은 추간판의 위치와 각 인대의 종류, 위치에 따라 각기 다른 값이 사용되었다. 척추체 이외에 척추에 연결된 견갑골과 쇄골은 해부학적인 위치와 일치하도록 구성 시켰으며 범 요소로 모델링 된 늑골장(rib cage)과 인대 요소들로 연결시켰다. 흉골은 셸 요소를 이용하여 모델링 하였으며 늑골과 연결은 역시 범 요소로 모델링 된 연골 요소와 연결되도록 하였다. 척추체와 늑골간의 연결을 이루는 costo-vertebral joint 는 6 자유도의 스프링 요소로 모델링 하였다. 이 경우 적용된 조인트의 물질 특성은 기존의 실험 결과⁸ 를 이용하였다. 이와 같은 방법으로 구성된 척추 모델은 in-vitro 실험 결과⁹ 와 비교 검토를 통해 그 타당성을 먼저 확인¹⁰ 하였다. 이러한 정상인의 골격을 이용하여 측만증 환자의 3 차원 척추 측만 모델을 개발토록 하였다. 12세 King-Moe type II 척추 측만 환자의 전후면, 측면 방사선 사진을 이용하여, 천골(sacrum)의 돌출 부위 두 점을 연결하는 선의 중심을 원점으로 하여 각 추체의 해부학적 대표점 12 곳의 좌표를 선정 하였다. 이 점들의 좌표값을 이용하여 Kanayama 등¹¹에 의한 방법으로

각 추체의 정상 상태 위치로부터의 변위량과 축 회전량을 구하였다. 이를 이용하여 정상 상태 모델의 추체들을 전이 및 회전 시켜 측만증 모델을 구성하였다. X-ray 필름 상에서 척추경(pedicle)의 위치를 명확히 판별하기 어려워 구해진 축 회전량은 각 추체를 따라 완만한 변화를 보이고 있지 못하다. 이러한 문제점들은 spline curve를 사용하여 각 추체 사이에서 완만한 연속적 변화가 발생하도록 하였다. Fig. 1은 이와 같은 방법으로 구해진 척추 측만 유한 요소 모델을 보여주고 있다. 이때 늑골장의 형태는 CT 사진을 이용하여 모델링하였다. 이와 같은 모델 제작 과정에서 실제 환자와 모델간 크기의 차이는 적절한 확대 계수(scale factor)를 이용하여 보상하도록 하였다.

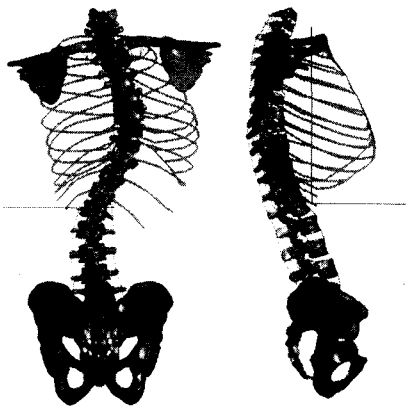


Fig. 1 Developed King-Moe type II scoliosis model

2.2 구속 조건

수술 시 염려된 형태를 나타내기 위하여 천골(sacrum)의 6 자유도를 모두 고정시켰으며 쇄골(clavicle)상의 한 점을 선택하여 X, Y 축 전이와 Z 축 회전을 고정시켰다. 척추경 나사못과 강봉을 이용한 감염술(derotataion)의 해석은 척추경 나사가 삽입되는 위치에 봉 요소를 연결시키고 이 끝에 조인트 요소를 추가 시켰다. 이 조인트 요소들을 연결한 봉 요소를 이용하여 감염술이 발생하도록 회전시켰다. 즉 감염술을 적용할 경우 각기 맨 위와 아래에 삽입된 척추경 나사못을 연결 시킨 국부 좌표계의 방향을 기준으로 회전 시키게 된다.

이 경우 척추경 나사와 강봉 사이에서의 회전은 자유롭게 하였으며, 맨 아래쪽 척추경 나사못과 강봉 연결 부위에 설정된 조인트의 경우 3 방향으로의 전이는 모두 구속하도록 하였다. Harrington 기구의 경우는 두 개 추체의 추궁판(laminar)에 후크(hook)를 걸고 이 두 개 후크 사이에 한 방향으로의 전이(translation) 만이 가능한 봉 상태의 기구를 넣어 신연(distraction) 시키고 있다. 따라서 앞서의 방법과 마찬가지로 추궁판의 두 곳에 연결 시킨 조인트 요소를 연결 시켜 이 방향으로의 신연 만이 가능 하도록 제한 하였다.

2.3 수술 시뮬레이션 순서

Harrington 기구에 의한 교정은 5 번째 흉추와 11 번째 흉추 사이 에서의 40mm 만큼의 신연이 발생되도록 하였다. 계산은 각 10mm 단계로 나누어 시행하였으며, 이 때 발생하는 Cobb 각도, 흉추 후만각, 척추체 축 회전량의 변화를 계산하도록 하였다. 경추경 나사못과 강봉을 이용한 수술 시뮬레이션은 두 단계로 나누어 계산하였다. 1 단계에서는 수술 전후의 x-ray 사진을 이용하여 강봉의 형태대로 강봉 모델을 만든 후 척추경 나사와 강봉이 서로 연결되는 과정에서 발생하는 각 추체의 신연 및 전이량을 가하여 척추경 나사못과 강봉 모델이 서로 연결되도록 하였다. 척추경 나사못은 실제 수술에서의 경우와 같이 T5 와 T11 사이에 추가로 T7 과 T9 의 두 곳을 더 추가하였다. 다음 2 번째 단계로 강봉을 회전 시켜가면서 회전량에 따른 변화를 계산 하였다. 강봉 감염술이 시행된 이후 휘어진 척추의 볼록한 부분(convex side)에 추가적으로 부착되는 척추경 나사와 강봉의 결합은 교정된 척추 모양을 유지 하는데 도움을 주는 절차로 추가적인 척추 및 늑골장의 변화는 발생하지 않는다. 따라서 시뮬레이션 시 이 절차는 고려 하지 않도록 하였다. 모델은 PAM 에서 계산 되도록 제작 하였다.

3. 해석 결과

Harrington 기구에 의한 신연 시뮬레이션을 수행한 결과 Fig. 2 에서와 같이 신연 길이에 따라 Cobb 각도, 척추체의 축회전량, 그리고 흉추 후만각의 변화가 계산되었다. 신연을 통해 척추 측만 각은 42.6% 척추체의 축회전은 22.4%가 감소 되

었으며 후만각은 완만한 증가를 보이고 있었다. 그러나 신연 전에는 약간 낮았던 왼쪽 쇄골이 신연 후에는 오히려 오른쪽 보다 더 높게 나타나고 있었다. Fig. 3 은 Harrington 기구를 이용 하여 신연 시킨 척만증 척추의 교정된 모습을 보여 주고 있다.

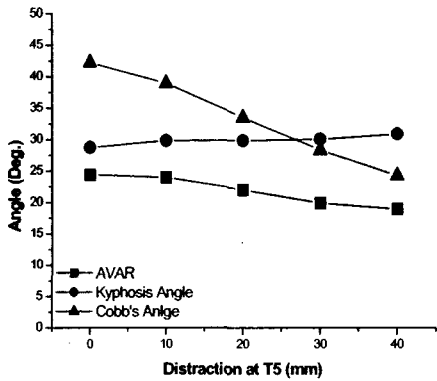


Fig. 2 Major angle variations according to distraction with Harrington device

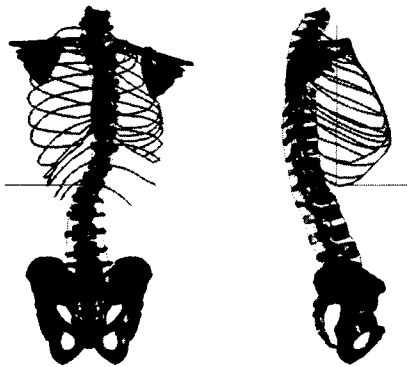


Fig. 3 Deformed shape of the model after distraction with Harrington device

척추 경 나사못과 강봉을 이용한 감염술 시뮬레이션 경우에는 다음과 같은 결과가 얻어졌다. 1 단계 즉 척추경 나사못과 강봉의 결합 단계의 결과는 Fig. 4 에서 볼 수 있듯이 후만각의 변화는 거의 없이 침추체의 축 회전량이 4.12 도 증가한 반면 Cobb 각도가 42.26°에서 29.39°로 30.5% 감소하였다. 2 번째 단계인 강봉 감염술이 시행된 경

우 강봉 회전량에 따른 척추계 내의 주요 변화량을 Fig. 5 에서 보여주고 있다. 감염 회전량이 증가 될수록 측만각의 감소가 발생하는 반면에 침추체의 축 회전량은 반대로 증가함을 보이고 있다. 침추체의 축 회전량의 증가 양상과 일치하여 늑골 돌출고의 변화도 증가함을 Fig. 6 에서 보이고 있다. 교정된 수술 후의 X-ray 사진을 이용하여 모델 생성시와 같은 방법으로 각 추체의 위치를 구한 후 이를 해석 결과와 비교하여 Fig. 7 에서 보

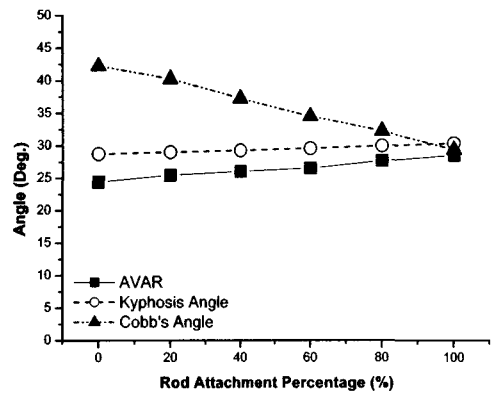


Fig. 4 Major angle changes during rod attachment procedure

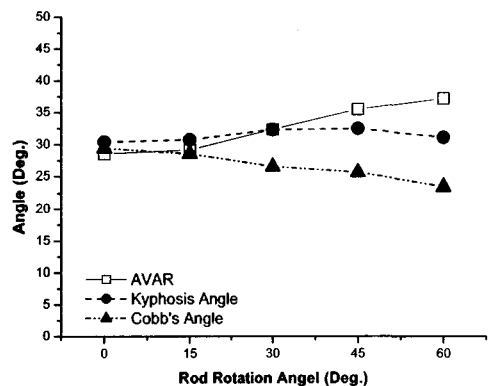


Fig. 5 Major angle changes during rod derotation procedure

여주고 있다. 교정 후 촬영된 X-ray 이미지는 전체 척추체를 모두 보여주고 있지 못하였지만, 비교 가능한 구간에서의 검토 결과는 그림에서 볼

수 있듯이 해석 결과와 매우 유사한 교정 결과를 보여주고 있다.

4. 토의

시뮬레이션 결과 Harrington 기구를 이용한 신 연 해석의 경우 Cobb 각도도 감소하고 척추체의 축 회전도 호전되는 양상을 보이고 있다. 이와 같은 결과는 기존의 임상 결과와도 잘 일치하고 있으나 후만각의 경우 본 해석에서는 상대적으로 작은 교정을 가한 관계로 큰 변화 없이 오히려 증가되는 양상을 보이고 있었다. 실제 X-ray 상에서의 Cobb 각도는 53° 에 달하였으나 뼈기 모양으로 형상이 바뀌어진 추체 모양을 고려치 않은 관계로 42.26° 에 불과한 Cobb 각도를 갖는 모델을 대상으로 해석을 수행하게 되었다. 그러나 상대적인 변화량 및 경향을 유추 하는 데는 큰 문제 없이 개발된 모델을 사용할 수 있었다. 현재 개발 중인 추체 형상 변화 까지를 고려한 상세 모델이 완성된다면 보다 정확한 해석이 가능 할 것으로 사료된다. 한편 척추경 나사못과 강봉을 이용한 해석 결과, 측만증의 교정에서 순수한 강봉 감염에 의한 변화보다도 1 단계인 강봉과 척추경 나사못 사이의 체결 과정에서 훨씬 큰 변화를 보이고 있었다. 특히 Cobb 각도의 변화는 강봉과 나사못의 연결 과정에서 강봉 감염술까지의 전체 수술 시뮬레

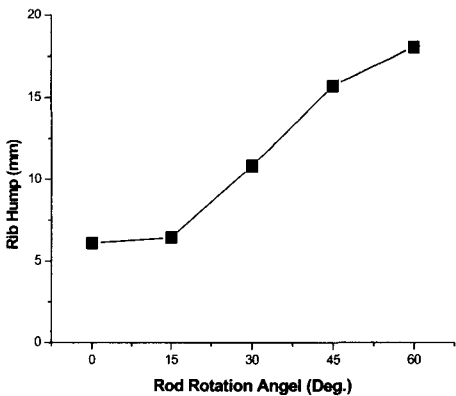


Fig. 6 Rib hump changes during rod derotation

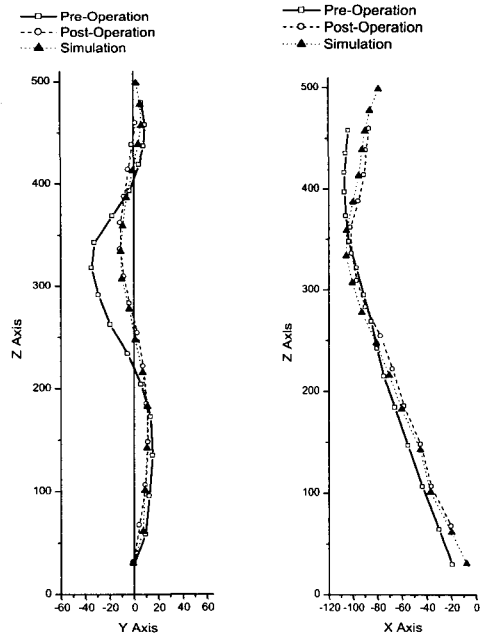


Fig. 7 Deformed shape of the model after rod derotation

이션이 끝난 결과의 68.5% 정도가 교정 됨을 보이고 있었다. Stoke¹² 등은 강봉을 90° 에서 50° 로 회전하면 측만 변형이 후만 변형으로 척추 회전이 작용하며, 이 때 Cobb 각도의 감소가 많이 일어난다고 하였다. 그러나 이와 같은 결과는 실제 강봉 회전 시 동시에 발생하는 전이와 신연 작용을 고려하지 못하였을 뿐만 아니라 실험에 사용한 모델이 단순히 6 개의 척추 운동 분절로 이루어졌기 때문으로 사료된다. 이에 비해 Poulin 등¹³ 은 다른 모델에서 CD 기기술 을 사용할 경우 강봉을 나사못과 같고리에 삽입 시 측만 교정이 많이 일어남을 보고 있다. 또한 해석 결과 측만 교정 시 강봉 삽입 시 전이와 신연이 동시에 발생하며, 이 때 측만 교정이 많이 일어남을 알 수 있었다. 실제 수술에서 강봉 삽입 시 측만의 원래 각도에 맞도록 강봉을 변형하지 않고 측만각을 많이 줄이는 모양으로 만든 후 이를 삽입한다. 그러므로 삽입 시 일부 추체의 회전과 전이 및 신연이 있을 것으로 추정되며, 본 연구의 결과는 이러한 현상을 수치적으로 잘 나타내었다고 생각된다. 그러나 강봉 삽입 후 지나친 강봉 회전은 측만각의 감소를 유발 시키기는 하지만, 늑갈고의 증가와 추체 회전의 2 차적 변형을 많이 일으킴을 알 수 있었다. 강

봉 회전 시 추체 회전 변형의 결과는 연구자마다 달라서, Pollock 등¹⁴ 은 CD hook 을 이용하여 30° 의 회전 변형을 얻었다고 하였으나, Lenke 등¹⁵ 은 11° 의 회전만이 있다고 하였다. Gardner-Morse 와 Stoke¹⁶ 는 FEM 연구에서 오히려 8° 가 악화되었다고 보고하였으며, Lee 등¹⁷ 의 수술 과정에서의 분석에서도 이와 일치된 경향을 보이고 있었다. 즉 수술 과정(intra operation)에서 척추경 나사못에 추가적으로 연결시킨 봉의 각도를 사진 촬영 하여 본 결과, 강봉 감염술 후 척추체의 축 회전각이 오히려 2° 악화됨을 보이고 있었다. 본 연구 결과에서도 강봉 회전의 증가에 따라 추체 회전은 악화되는 것으로 나타났으며, 이와 같은 해석 결과는 흉추의 오목하게 휘어진 면(concave side)에 연결된 늑골장이 강봉 감염술이 진행되는 동안 버팀벽 역할을 하여 주기 때문에 다른쪽(convex side)의 늑골장은 오히려 더 후방으로 밀려나게 됨에 따라 늑골고 돌출량의 변화도 증가하게 된다. 이에 따라 척추체의 축 회전량도 더 증가하게 된다고 여겨진다. 이와 같은 해석 결과에 비추어 볼 때 지나친 감염을 통한 측만 교정보다는 적절한 강봉 변형과 이의 적절한 삽입, 또한 늑골 돌출고의 변형을 고려한 적절한 강봉 회전이 중요함을 알 수 있었다.

5. 결론

척추 측만증 수술 시뮬레이션을 위해 King-Moe type II 환자의 척추계 FE 모델을 개발 하여 수행 하였다. 나타난 결과는 실제 수술 후 결과와 비교적 일치하는 결과를 보이고 있었으며 그 동안 경험적으로만 행하여진 수술 효과를 정량적으로 분석 할 수 있었다. 그러나 본 연구에서 개발된 모델은 근육 불균형과 신경계의 조절 기능을 고려하지 않았으며, 이로 인해 강봉 회전 시 발생하는 체간의 변형이 과장되게 나타났을 수도 있으며 또한 근육의 영향으로 인한 보상 만곡의 변화도 예상되고 있다. 현재 진행 중인 근육을 포함시킨 모델의 경우에서도 보상 만곡의 변화로 인한 어깨 높이 변화가 계산되고 있다. 따라서, 올바른 수술 시뮬레이션은 상기 문제점들을 보완하는 방향으로 나아가야 할 것이다. 이와 같은 문제점들을 보완 하려면 수술 전 시뮬레이션은 적절한 유합 범위와 수술 방법, 수술 후 일어날 2 차적 변형의 판단에

유용할 것으로 사료된다. 아울러 다양한 특발성 척추 측만증 환자를 대상으로 본 연구를 지속적으로 수행하여 보다 완벽한 시뮬레이션을 수행 할 수 있도록 개선하여 나갈 예정이다.

후 기

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2001-00495)에 의해 지원되었음.

참고문헌

1. Schultz, A. B., "Biomechanical Factors in the Progression of Idiopathic Scoliosis," J. Biomechanical Engineering, Vol. 12, pp.621-630, 1984.
2. Schultz, A. B., "The Use of Mathematical Models for Studies of Scoliosis Biomechanics," Spine, Vol. 16, pp.621-630, 1991.
3. Gignac, D., Aubin, C. E., Dansereau, J., Labelle, H., "Optimization Method for 3D Bracing Correction of Scoliosis using a Finite Element Model," Eur. Spine J., Vol. 9, pp.185-190, 2000.
4. Stokes, I. A. F., Gardner-Morse, M., "Three-Dimensional Simulations of Harrington Distraction Instrumentation Scoliosis for Surgical Correction of Scoliosis," Spine, Vol. 18, pp.2457-2464, 1993.
5. Aubin, C. E., Dansereau, J., Gruse, J. A. D., Labelle, H., "A Study of Biomechanical Coupling between Spine and Rib Cage in the Treatment by Orthosis of Scoliosis," Ann. Chir., Vol. 50, pp.641-650, 1996.
6. Petit, Y., Aubin, C. E., Labelle, H., "Biomechanical Modeling of the Scoliotic Reducibility," IVth WCB, Calgary, Canada, 2002.
7. Aubin, C. E., Perie, D., Petit, Y., Dansereau, J., Labelle, H., "Biomechanical Tools to Understand and Predict the Effect of Interventions in Scoliosis," IVth WCB, Calgary, Canada, 2002.
8. White, III A., Panjabi, M., Clinical Biomechanics of the Spine, 2nd edition, pp.92-122, 1999.
9. Lemosse, D., Rue, O. L., Diop, A., Skalli, W., Mares, P., Lavaste, F., "Characterization of the Mechanical Behavior Parameters of the Costo-Vertebral Joint," Eur Spine J., Vol. 7, pp.16-23, 1998.

10. ESI, PAM-CRASH SAFE V2002 Solver Notes Manual, ESI Software, 2002.
11. Kanayama, M., Tadano, S., Kaneda, K., Ukai, T., Abumi, K., "A Mathematical Expression of Three-Dimensional Configuration of the Scoliotic Spine," J. Biomechanical Engineering, Vol. 118, pp.247-252, 1996.
12. Stokes, I. A. F., Laible, J., "Three-Dimensional Simulations of Scoliosis by Cotrel-Dubousset Instrumentation," J. Biomech., Vol. 27, pp.177-181, 1993.
13. Poulain, F., Aubin, C. E., Stokes, I. A. F., "Biomechanical Modeling of Scoliotic Spine Instrumentation using Flexible Mechanisms, Feasibility study," Ann Chir., Vol. 52, pp.761-767, 1998.
14. Pollock, F. E., Pollock, F. E. Jr, "Idiopathic Scoliosis: Correction of Lateral and Rotational Deformities using the Cotrel-Dubousset Spinal Instrumentation System," South Med J., Vol. 83, pp.161-174, 1990.
15. Lenke, L. G., Bridwell, K. H., Baldus, C., Blanke, K., Shoenecker, P.L., "Cotrel-Dubousset Instrumentation for Adolescent Idiopathic Scoliosis," J. Bone Joint Surg., Vol. 74-A, pp.1056-1067, 1992.
16. Gardner-Morse, M., Stokes, I. A. F., "Three-Dimensional Simulations of Scoliosis Derotation by Cotrel-Dubousset Instrumentation," J. Biomech., Vol. 27, pp.177-181, 1993.
17. Lee, S.M., Suk, S.I., Kim, J.H., Kim, W.J., Kim, W.J., Jung, E.R., Nah, K.H., Sohn, H.M., Lee, S.H., "Technique of Pedicle Screw Fixation and Derotation for the Improvement of Rotational Deformity in Scoliosis Surgery-Derotation-Screw Rotation," J. of Korean Spine Surg., Vol. 7, pp.527-534, 2000.