

# Le système *EOS*<sup>TM</sup>, nouveau regard sur l'orthopédie

Jean Dubousset<sup>1</sup>, Georges Charpak<sup>†</sup>, Wafa Skalli<sup>1</sup>, Jacques Deguise<sup>2</sup>, et Gabriel Kalifa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Paris

<sup>2</sup> Montréal

**Résumé** – L'association et la collaboration étroite de plusieurs disciplines (physique des rayonnements, biomécanique, radiologie et orthopédie de l'enfant) ont permis la mise au point dans notre pays et le développement d'un nouvel appareil d'imagerie dénommé *EOS*<sup>TM</sup> dont les principales caractéristiques sont :

- la réduction considérable des doses de rayons X (de 8 à 10 fois moins pour la radiologie bidimensionnelle, de 800 à 1 000 fois moins pour la radiologie tridimensionnelle) grâce à l'invention de Georges Charpak des détecteurs gazeux, en particulier des rayons X qui lui ont valu le prix Nobel en 1992 ;
- l'étude du patient en position debout obtenant des clichés simultanés de face et de profil du sommet de la tête jusqu'à la plante de pieds ;
- la possibilité de reconstruction 3D de tous les niveaux ostéo-articulaires a été vérifiée aussi précise, sinon meilleure, que celle obtenue par tomодensitométrie conventionnelle. De plus, l'examen est effectué en position fonctionnelle debout ou assise, ce qui n'était pas possible avec les appareils de tomодensitométrie actuellement tous en position couchée. La reconstruction 3D peut être obtenue dans des délais courts de l'ordre de 30 minutes pour un rachis complet.

Ne faisant pas double emploi avec l'IRM, même si celle-ci évolue aussi vers la position debout, *EOS*<sup>TM</sup> permet des études de la pathologie ostéo-articulaire jusque-là jamais réalisées (en particulier du rachis et des membres inférieurs) avec un examen d'ensemble de l'individu au lieu des segments fragmentés donnés jusqu'à présent par les moyens actuels, radiographies conventionnelles ou tomодensitométrie.

**Mots clés:** radiographie basse dose, reconstruction 3D, station érigée.

**Abstract** – This imaging system (*EOS*<sup>TM</sup>) was the result of a very precise common multidisciplinary work between radiation engineers in physics, engineers in biomechanics, medical radiologist and orthopedic pediatric surgeon (all names included in the author list of this chapter). This name *EOS*<sup>TM</sup> is not an abbreviation, but a full name, chosen only for its nice sound. Its originality lies in 3 aspects:

Georges Charpak invention (Nobel Price of Physics 1992) consists in a gaseous detector able to obtain x-rays with a considerable reduction of radiation doses and a very good quality of image. The reduction of x-rays radiation dose going from a reduction factor of 10 for conventional 2D imaging, but of 800 to 1 000 for 3D reconstruction compared to those obtained with CT scan cuts.

The 2D imaging is obtained from head to feet in a standing position.

The 3D surfacic reconstruction is done thanks to innovative techniques developed at the biomechanics laboratory of ENSAM (École Nationale des Arts et Métiers Paris Tech, in Paris) as well as with the LIO (Laboratoire de Recherche en Imagerie Orthopédique) in Montreal, Canada. Compared to those 3D reconstruction from CT scan, done of course in a lying position, *EOS*<sup>TM</sup> allows 3D reconstruction in a standing functional position with their multiple applications for physiology, as well for pathology of the locomotor system and especially spine.

**Keywords:** low dose radiation, 3D reconstruction, standing position.

## Historique

En 1996, Georges Charpak et la société *Biospace Instruments* ont mené une première évaluation de l'intérêt des inventions de Georges Charpak dans le domaine de la radiologie médicale. Les détecteurs gazeux, qui ont valu à ce physicien le prix Nobel de physique (1992), permettent en effet la conversion, dans un gaz sous pression tel que le xénon, de photons X en électrons. Ces électrons sont amplifiés par effet d'avalanche et détectés par une chaîne électronique adaptée donnant donc une image radiologique numérique.

Un prototype conçu avec une technologie de détecteurs gazeux de première génération a été installé au

CHU St-Vincent-de-Paul, dans le service de radiologie pédiatrique du professeur Kalifa. Plus de 500 examens radiologiques ont été réalisés en position debout. L'évaluation clinique a été menée sous contrôle du CEDIT pendant 18 mois sur un échantillon de 200 enfants et adolescents, dans le cadre d'un protocole soumis au CCPPRB de Cochin - Port Royal portant sur la dosimétrie, la qualité de l'image et l'évaluation clinique de clichés pulmonaires, du bassin et du rachis. Les mesures de dosimétrie ont été effectuées par l'organisme indépendant accrédité par la Communauté européenne pour l'établissement des recommandations relatives à la dosimétrie. Les facteurs de réduction de doses mesurés lors de ces essais par comparaison aux films classiques étaient de 4 à 20 selon les localisations

donc tout à fait conséquents. Cependant certaines faiblesses étaient constatées pour cette première génération d'équipements, concernant essentiellement la résolution encore faible (1 mm) et la lenteur de la prise d'image (10 secondes pour un rachis d'enfant). La position verticale pouvait être considérée comme une faiblesse, mais en réalité elle était essentielle pour les études du rachis et du bassin.

De nouvelles technologies de détecteurs utilisant les circuits imprimés de haute densité et des modifications de l'architecture interne des détecteurs ont ouvert la voie à des résolutions quatre fois meilleures, de l'ordre de 250 µm, parfaitement adaptées à l'imagerie de l'os. Ces détecteurs permettent en outre d'obtenir des images de très grande dynamique, c'est-à-dire possédant un nombre de niveaux de gris très important : 30 à 50 000, contre de l'ordre d'une centaine de niveaux avec le film classique. Ces détecteurs enfin sont collimatés pour éviter la diffusion et être sensibles à un photon X unique : ils permettent donc l'acquisition d'images de grande qualité radiologique, au prix d'une irradiation patient très faible. En parallèle, les équipes du LBM (Laboratoire de biomécanique) et de l'École nationale supérieure des arts et métiers (ENSAM, Paris) en étroite collaboration avec les chirurgiens orthopédistes de St-Vincent-de-Paul et plus tard avec le Laboratoire d'ingénierie orthopédique de Montréal (LIO) ont développé de nouvelles méthodes de reconstruction tridimensionnelle précise de vertèbres, puis progressivement des autres éléments du squelette, à partir de seulement deux radiographies prises sous deux incidences réalisant aussi une stéréoradiographie. La méthode de reconstruction consiste à déterminer la forme et la position spatiale de l'élément d'intérêt (vertèbre, fémur, bassin...) sur les radiographies (contours en particulier). Puis il convient de positionner, grâce à l'ordinateur, approximativement dans l'espace, un élément de forme proche (appelé élément générique) que l'on peut avoir en mémoire dans l'ordinateur. On en génère ensuite les contours radiographiques virtuels et on le déforme de façon à ce que les contours virtuels se superposent au mieux avec les contours réels issus de la stéréoradiographie. On obtient alors avec le logiciel adapté, la reconstruction 3D surfacique de tous les éléments du squelette (rachis, bassin, etc.).

Étant donné la qualité des examens radiologiques obtenue avec les détecteurs initiaux et la faible dose d'irradiation, lors d'une réunion combinée à St-Vincent-de-Paul avec Georges Charpak, Wafa Skalli, Jacques de Guise, Gabriel Kalifa et Jean Dubousset, il est apparu naturel à celui-ci de demander aux ingénieurs de *Biospace* et à G. Charpak de fabriquer une machine permettant de scanner simultanément de face et de profil l'ensemble du squelette de l'homme debout.

## L'appareil EOS™

Georges Charpak et la société *Biospace Instruments* ont ainsi lancé en 2000 le développement d'un instrument de radiologie fondé sur deux détecteurs linéaires de 45 cm de large, disposés de manière orthogonale et unis de manière rigide l'un par rapport à l'autre, balayant verticalement sur une hauteur de 170 cm de façon à permettre la prise de vue simultanée de face et de profil de toute la hauteur du squelette en position debout avec une faible dose d'irradiation (fig. 1). L'appareil EOS™

opérationnel depuis 2003 permet ainsi la prise de deux clichés tête aux pieds, digitaux, à faible irradiation (fig. 2). Ces clichés sont utilisables tant pour l'examen de zones anatomiques peu denses (zone cervicale par exemple) que pour l'examen des zones très atténuantes (zone lombaire par exemple) grâce à la très grande performance du détecteur en termes de dynamique.

La validation radiographique et la dosimétrie ont été effectuées avec l'agrément du comité d'éthique du CCPPRB de l'hôpital Cochin et l'étude a été menée sur un examen de routine de radiologie pédiatrique, à savoir le rachis en entier des malades scoliotiques. Cet examen a été choisi en raison de l'importance des doses délivrées pour ces clichés de face et de profil, en particulier au niveau des organes sensibles (moelle osseuse, seins, gonades), mais aussi en raison de la fréquence des examens souvent nécessaire, de manière répétitive pour vérifier l'évolutivité avec le temps de ces déformations et leur contrôle, soit par un appareil orthopédique ou une intervention chirurgicale. La qualité des images obtenues est tout à fait comparable à celle d'une radiographie classique pour, non seulement l'examen de la colonne vertébrale, mais aussi du bassin, du thorax et des membres inférieurs. L'irradiation pour les examens classiques 2D face et profil du rachis était réduite de 8 à 10 fois par rapport à la radiologie conventionnelle actuelle au niveau de la peau par exemple.

## Reconstruction tridimensionnelle

La reconstruction 3D obtenue (fig. 3) grâce à la collaboration entre l'ENSAM (Paris) et le LIO (Montréal) n'est pas encore totalement automatique et demande un contrôle manuel pour certains points précis, ce qui nécessite un délai de l'ordre de 30' pour un rachis entier.

La validation des reconstructions a été effectuée pour des vertèbres, des fémurs et des tibias, d'abord *in vitro* sur pièces sèches, puis *in vivo*. Dans chaque cas, les reconstructions 3D sont effectuées d'une part à partir de coupes TDM millimétriques (2 mm pour des vertèbres scoliotiques), et d'autre part à partir de la simple paire de radiographies fournie par EOS™. Le TDM étant considéré comme la référence, l'erreur moyenne est de 0,9 mm pour 36 vertèbres, 25 fémurs proximaux, 25 fémurs distaux et 7 tibias et 95 % des erreurs sont inférieures à 2,4 mm. *In vivo*, et même dans le cas d'os très déformés (scoliose sévère et genoux arthrosiques), l'erreur moyenne reste inférieure à 1,5 mm donc tout à fait comparable à la reconstruction 3D par scanner qui comporte une erreur moyenne identique.

Les éléments de faibles doses mesurés en 2D et rapportés au niveau des organes profonds avec les facteurs de corrections anthropométriques lorsqu'elles sont comparées avec les doses absorbées par ces mêmes organes pour une étude de reconstruction 3D avec des coupes TDM ont montré une réduction des doses de l'ordre de 100 (par exemple pour les organes génitaux) jusqu'à plus de 800 (par exemple pour la thyroïde) ! (fig. 4).

On peut même rendre transparent (fig. 2 et 5) tel ou tel os tout en gardant son contour pour étudier la projection d'un élément osseux ou articulaire sous-jacent. Ainsi on peut obtenir ce qu'aucun autre appareil ne peut donner : une vue d'en haut

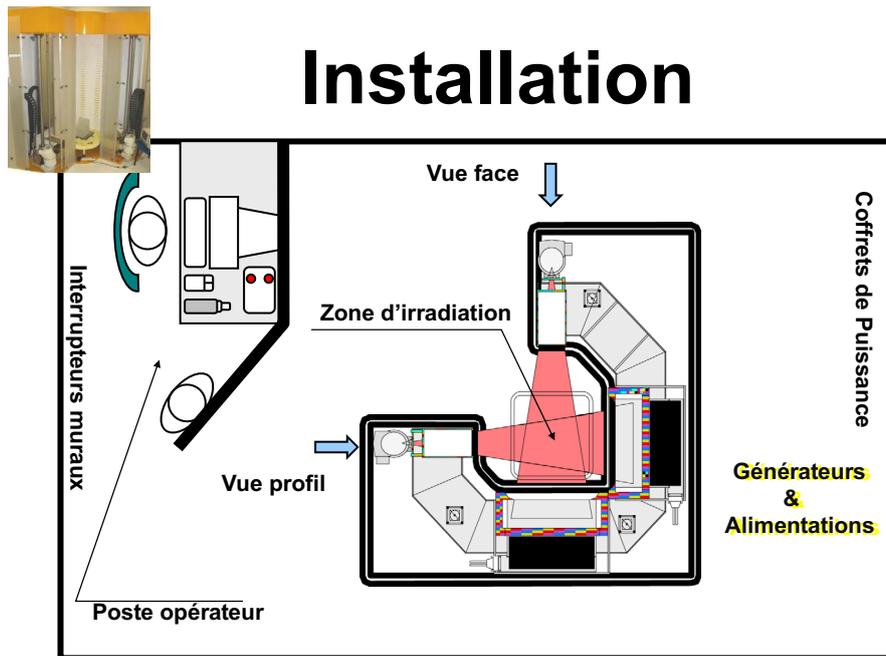


Figure 1. Principe et aspect de la cabine EOS™.

**Le système EOS™** Acquisition simultanée Face/Profil  
 175 cm, 23 secondes  
 80 kVp, 125 mA, 0.416 mAs/ligne



**Patient  
 debout  
 ou assis  
 sur  
 plateforme  
 de force**

**On obtient:  
 2 radiographies  
 numériques  
 simultanées  
 et orthogonales  
 du squelette  
 de la tête aux pieds**



Figure 2. Clichés face et profil simultanés de la tête aux pieds.

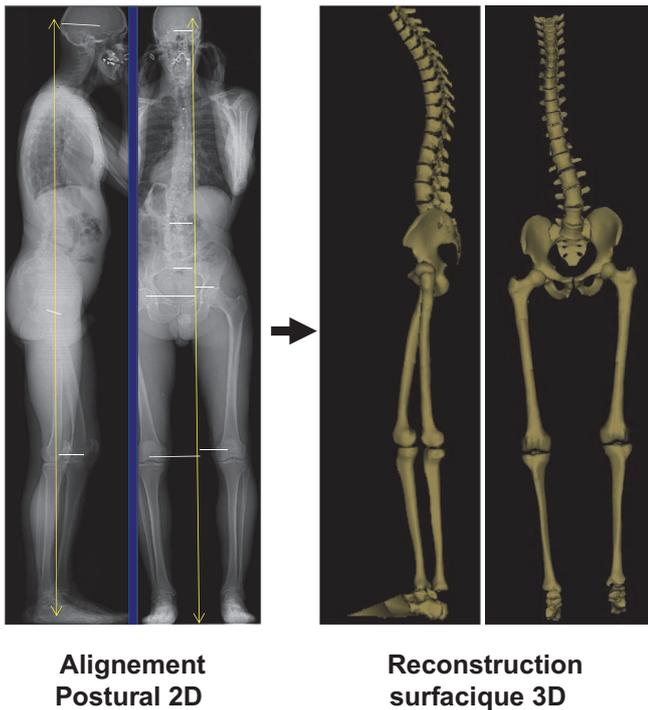


Figure 3. Aspect 3D obtenu à partir des 2 clichés initiaux.

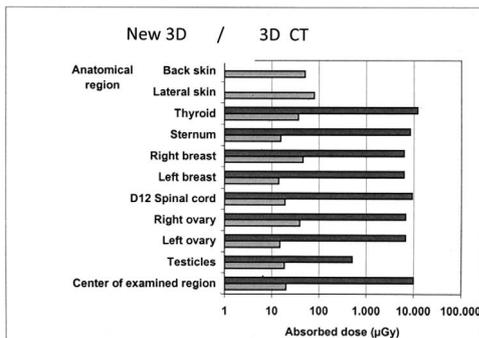
de l'ensemble du squelette en reconstitution 3D, ce qui permet d'analyser tous les phénomènes rotatoires du plan horizontal du tronc et des membres inférieurs toujours grâce à cette seule paire de clichés initiaux sans aucune irradiation nouvelle puisque tout se passe ensuite dans l'ordinateur. On peut aussi supprimer tout un secteur comme le rachis pour analyser le bassin et les axes transversaux des membres inférieurs (fig. 4).

Le point fondamental enfin est que l'examen se fait en position debout donc fonctionnelle et fait bien apparaître dans la pathologie la part qui revient à la gravité.

### Applications pratiques existantes et potentielles [1]

Les premières applications pratiques sont les mêmes indications que celles de la radiographie conventionnelle pour ce qui est du système squelettique, avec trois avantages majeurs :

- La diminution des doses d'irradiation (de 8 à 10 fois inférieures).



- La non-nécessité de refaire des clichés lorsqu'on ne visualise pas bien une région, car on peut jouer, grâce au numérique, sur les valeurs de gris et faire apparaître l'image avec une précision largement suffisante au niveau intéressé. Un grand avantage radiologique propre à tout appareil numérique existe dans la possibilité d'examiner un secteur de la radiographie EOS™ en faisant seulement varier à l'ordinateur les niveaux de gris permettant de voir les éléments de manière beaucoup plus évidente sans avoir à refaire une radiographie (avec changement de constante) comme cela est si fréquemment le cas dans la radiographie classique lorsque le premier cliché ne permet pas la bonne étude. Ceci est particulièrement évident pour des zones habituellement difficiles à visualiser sur une même radiographie conventionnelle du rachis de profil en entier comme la jonction cervico-thoracique, les vertèbres thoraciques et la jonction lombo-sacrée.

C'est ainsi que des tissus de contraste très différents tel que les os, les muscles, les poumons et même les ligaments peuvent être analysés sur le même cliché sans avoir recours à une nouvelle irradiation.

- L'étude se fait en station debout tout à fait fonctionnelle. Il s'agit donc d'un matériel intéressant pour :
  - les examens répétitifs de la surveillance des affections rachidiennes de l'enfant et de l'adolescent soit d'évolution spontanée, soit de surveillance postopératoire ;
  - les examens répétitifs de la surveillance de la croissance des hanches et en pratique de tout le squelette de l'enfant, ainsi que l'évolution spontanée ou postopératoire des affections des membres inférieurs de l'enfant et de l'adulte ;
  - les clichés répétitifs des dépistages thoraciques pulmonaires.

Les secondes applications pratiques découlent de la possibilité d'obtenir des reconstructions tridimensionnelles aussi fiables que celles obtenues avec la tomodensitométrie avec les trois avantages majeurs :

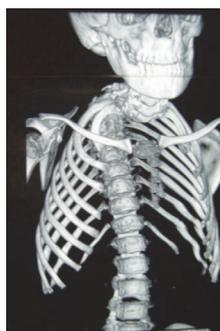
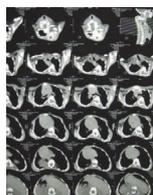
- La diminution considérable des doses d'irradiation (de 800 à 1 000 fois inférieures).
- La réalisation de l'examen en position debout ou assise donc fonctionnelle.
- Le fait de n'avoir à réaliser qu'un seul et unique examen radiologique puisque tout ce qui va suivre est réalisé à partir de ce seul examen initial simultané face et profil unique.

Ces éléments sont d'importance majeure pour la **pathologie rachidienne** où les premières études sont déjà bien avancées. Pour la première fois on examine en 3D le rachis de la tête aux pieds, ce qui permet de déceler et de mesurer les compensations qui se produisent au niveau de divers secteurs non seulement rachidiens, mais aussi de l'ensemble du corps, dans l'équilibre et la fonction de l'individu, ceci n'empêchant pas de pouvoir obtenir pour un niveau précis la

### a) Reconstruction 3D à partir du Scanner

Multitude de coupes (Couché)  
Dose de Rayons X non admissible

Scanner : 43 mSv



Qualité Surfacing  
Identique !!

### b) Reconstruction 3D à partir de EOS

EOS : 0.05 mSv



1 seule paire de radios (debout)  
basse dose

Dose de Rayons X 860 fois moindre

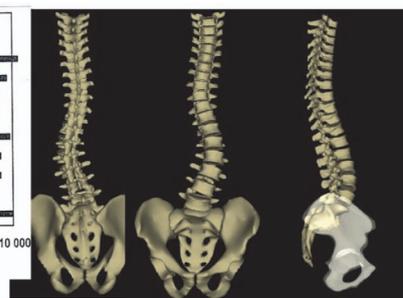
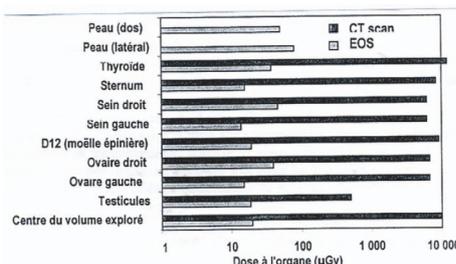


Figure 4. Diminution considérable des doses de rayons pour une reconstruction 3D (b) comparée au scanner (a).

coupe transversale identique à celle obtenue par la tomodensitométrie avec les renseignements morphologiques et dimensionnels qu'elle est censée donner avec la vue d'en haut unique (fig. 5).

Il faut aussi noter que tous ces éléments peuvent être rapportés à la ligne de gravité élevée à partir du centre du polygone de sustentation grâce à une plateforme de force intégrée au détecteur EOS™.

Enfin la modélisation de l'enveloppe externe, c'est-à-dire la peau, commence à être réalisée pour les membres inférieurs et le sera bientôt pour l'ensemble du corps.

- Importance dans l'évolution spontanée en période de croissance et au cours du vieillissement où l'ombre chinoise donnée par les radios conventionnelles est remplacée par l'aspect volumétrique réel donné par le 3D. Ceci est particulièrement démonstratif quand l'on peut voir grâce aux reconstructions 3D l'évolution des scolioses dégénératives de l'adulte par exemple à 2 ou 3 ans d'intervalle mais aussi parfois à 2 ou 3 mois, bien plus évident que sur les examens radiologiques 2D.
- Importance pour l'établissement de *plannings préopératoires* en tenant compte des éléments extra-rachidiens (tête, bassin, hanches, genoux) tout autant que du rachis

lui-même, en particulier pour le plan horizontal, difficile à appréhender sur les radiographies conventionnelles et qui est parfaitement visualisé par la reconstruction volumétrique 3D, par exemple vue d'en haut (fig. 6).

- Importance dans la *surveillance postopératoire* autant pour l'équilibre global et les compensations qui se produisent immédiatement et à long terme, que pour les évolutions rotatoires camouflées par soit le matériel, soit la projection en ombre chinoise des divers éléments rachidiens observés sur des radiographies conventionnelles. La technique des vecteurs vertébraux que l'on doit à T. Illes peut être donnée directement par EOS™ et permet en un seul coup d'œil de juger du résultat 3D (fig. 7).
- Importance pour vérifier, contrôler, voire inventer, les *diverses actions des corsets orthopédiques*. Ceci, grâce à la reconstruction thoracique qui permet en effet de pouvoir visualiser dans l'espace la position des appuis et leurs conséquences, de même que l'effet sur le bassin et l'ensemble rachidien depuis la vertèbre céphalique jusqu'à la vertèbre pelvienne. On voit très bien sur la reconstruction 3D l'effet anti-effondrement et anti-torsion des corsets du Vésinet par exemple (fig. 7).

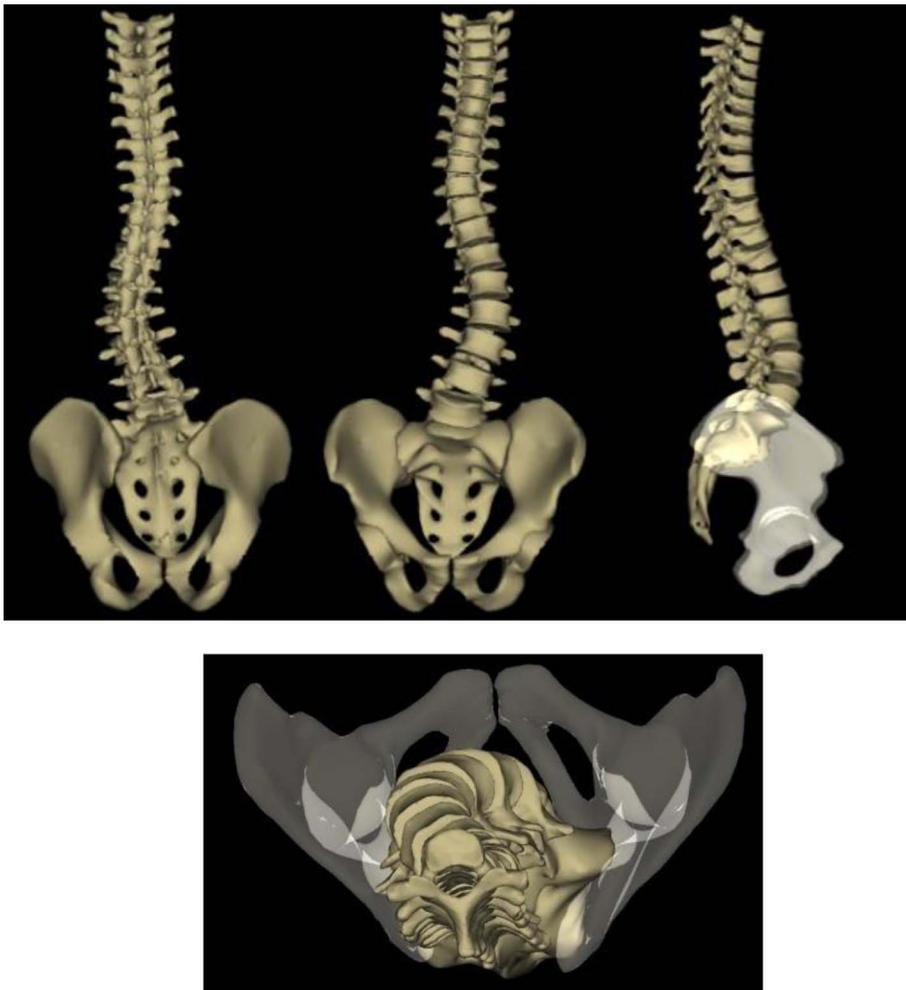


Figure 5. Aspect de la reconstruction 3D d'une scoliose et sa vue d'en haut.

- Importance pour la mesure de la *capacité thoracique et du volume thoracique* pouvant permettre grâce à cette mesure simple et peu irradiante d'éviter certains examens par TDM thoracique à coupes jointes beaucoup plus irradiants pour l'évaluation des volumes pulmonaires au cours de la croissance et détecter les effets favorables ou néfastes des divers appareillages.
- Ces mesures tridimensionnelles et en particulier cette dernière mesure permettent pour *l'estimation de la déformation et la mesure des résultats* d'être beaucoup plus réelles que les mesures et pourcentages de correction donnés par le simple angle de Cobb rachidien qui en réalité ne mesure que l'effondrement rachidien projeté dans un seul plan.

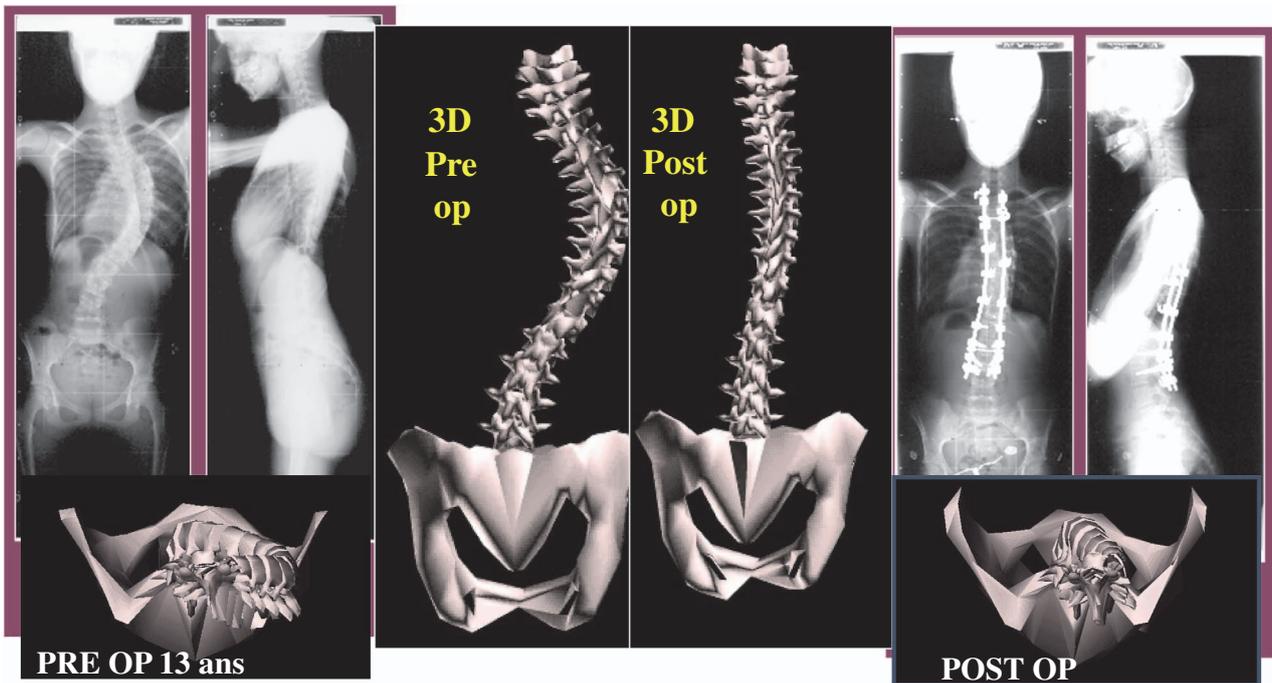
Cet ensemble de regards nouveaux sur la pathologie rachidienne amène déjà une évolution dans les indications opératoires et même probablement dans les techniques de correction. Il faut enfin signaler que l'association *EOS<sup>TM</sup>* et mesures spatiales 3D réalisées avec des instruments non invasifs (ultrasons ou palpateur externe) permet d'avoir une idée assez précise de la situation de la ligne de gravité élevée à

partir du polygone de sustentation, comparée à celle venant de la plaque de force incluse dans *EOS<sup>TM</sup>*. Ainsi donc l'utilisation des deux appareils en complémentarité est tout à fait utile et fiable pour apprécier la dynamique.

**Le début des études sur la morphologie tridimensionnelle en position fonctionnelle debout de divers secteurs et articulations des membres inférieurs est maintenant amorcé.**

En particulier *au niveau du genou* où la différence entre les études tomographiques couchées qui permettent la reconstruction 3D et celles obtenues par *EOS<sup>TM</sup>* est tout à fait concordante sur la précision, mais où l'apport de la charge que l'on a en position debout permet de mieux appréhender les vraies déformations venant du squelette lui-même, mais aussi des parties molles ligamentaires et musculaires moins sollicitées par la position couchée.

Ceci permet déjà de mieux visualiser dans l'espace les déformations au niveau de l'articulation elle-même, mais aussi et surtout de replacer le genou dans l'ensemble du membre (hanche, genou, pied), mais aussi dans l'ensemble du corps avec en particulier le retentissement d'un côté sur l'autre, de même le retentissement des altérations morphologiques et fonctionnelles du squelette du tronc (fig. 2).



Notez un déséquilibre modéré post-opératoire plus évident sur le 3D vu du dessus

Figure 6. Reconstruction 3D d'une scoliose avant et après chirurgie.

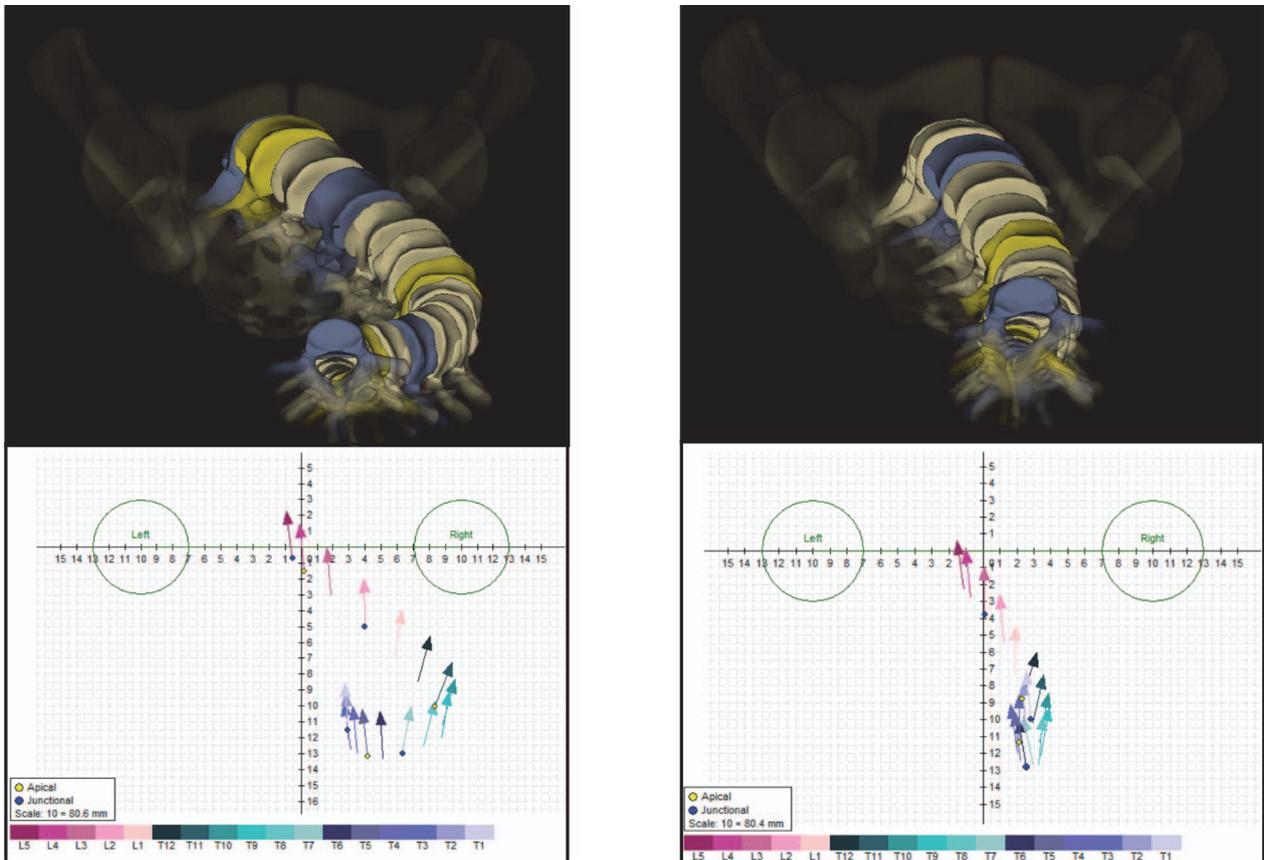


Figure 7. La technique des vecteurs vertébraux (T. Illes) obtenue avec EOS™ simplifie l'analyse immédiate.

Il en est de même *pour la hanche* où en particulier la vue directe tridimensionnelle des relations tête fémorale - cotyle, que l'on soupçonnait mentalement sur les radiographies conventionnelles qui parfois étaient réalisées debout (et encore mieux sur les reconstructions 3D tomodensitométriques, mais en position couchée), est cette fois examinée en position debout en charge, mais aussi assise ou accroupie comme le fait J.-Y. Lazennec, ce qui les rend extrêmement proches de la réalité.

On peut aussi examiner les relations prothétiques fémur - cotyle et apprécier les désordres créés par une mauvaise situation du cotyle prothétique face à un fémur prothétique plus ou moins bien orienté. Là encore, le retentissement des éléments sus-jacents (bassin, rachis et tronc) et sous-jacents (genou, pied) peut être évalué en 3D, ce qui est d'une importance considérable dans l'indication et la réalisation des implantations prothétiques par exemple, de même que pour l'évaluation des résultats.

On connaissait l'étude si difficile *des phénomènes et des anomalies de rotations* des membres inférieurs où les différentes coupes TDM (hanches [tête et col], condyles fémoraux, extrémité supérieure du tibia, cheville, pied) permettaient de faire des mesures utiles pour la pathologie et la thérapeutique, au prix d'une certaine irradiation et d'une étude en position couchée.

Il va de soi que, grâce au système *EOS™*, non seulement les mêmes renseignements, mais d'autres encore en particulier sur plan rotatoire 3D beaucoup plus précis (fig. 4) à cause des couplages générés par la position debout, seront découverts.

Tout ceci amènera bien sûr à des études sur la pathologie, les remplacements prothétiques hanche, genou, et autres, mais cette fois-ci étudiés dans l'espace et non sur les projections uni-planaires données par les radiographies classiques. Ceci amènera peut-être la création de nouvelles prothèses, sûrement l'établissement de nouveaux critères de contrôle et de surveillance, voire de nouvelles classifications.

## Conclusion

*EOS™* ouvre une ère nouvelle dans l'orthopédie et l'étude des maladies du squelette en faisant exploser l'importance des trois dimensions de l'espace tout en réduisant significativement les effets possiblement néfastes d'une irradiation excessive.

## Références

- Mitton D., Landry C., Veron S., Skalli W., Lavaste F., De Guise J.A. 3D reconstruction method from biplanar radiography using non stereocorresponding points and elastic deformable meshes. *Medical Biological Engineering & Computing*, 2000; 38(2): 133-9.
- Laporte S., Skalli W., De Guise J.A., Lavaste F., Mitton D. A biplanar reconstruction method based on 2D and 3D contours: application to the distal femur. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2003; 6(1): 1-6.
- Le Bras A., Laporte S., Mitton D., De Guise J.A., Skalli W. 3D detailed reconstruction of human vertebrae from dose digital stereoradiography. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 2003; 13: 57-62.
- Berrington de Gonzales A., Darby S. Risk of cancer from diagnosis X-Rays: estimates for the UK and other 14 countries. *The Lancet*, 2004; 363: 9406.
- Pomero V., Mitton D., Laporte S., de Guise J.A., Skalli W. Fast accurate stereoradiography 3D-reconstruction of the spine using a combined geometric and statistic model. *Clin Biomech* (Bristol, Avon), 2004; 19(3): 240-7.
- Dubousset J., Charpak G., *et al.* Une nouvelle imagerie ostéo-articulaire basse dose en position debout : le système *EOS™*. *Bull Acad Natl Med*, 2005; 189(2): 287-300.
- Skalli W. Stéréoradiographie basse dose *EOS* : de la recherche à la routine clinique. Conf enseignement de la SOFCOT, 2011; 241-53, Elsevier Ed.