

## СИНДРОМ БРАДИЭНТЕРИИ ОСЛАБЛЯЕТ ИММУННУЮ СИСТЕМУ И ПОНИЖАЕТ УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ-ПЕДИАТРОВ

© Константин Александрович Шемеровский<sup>1</sup>, Татьяна Викторовна Брус<sup>2</sup>, Сарнг Саналович Пюрвеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72, литер А

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Контактная информация:** Константин Александрович Шемеровский — профессор кафедры внутренних болезней.

E-mail: constshem@yandex.ru

**Поступила:** 12.04.2021

**Одобрена:** 03.06.2021

**Принята к печати:** 25.06.2021

**Резюме:** Проведено сравнение данных двух групп обследованных 194 студентов-педиатров в возрасте 20–23 лет, у которых анализировали регулярность реализации кишечной привычки, 10 клинических параметров иммунной системы и уровень качества жизни. Первая группа обследованных студентов отличалась наличием регулярного циркадианного ритма кишечника при частоте не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия). Вторая группа студентов характеризовалась отсутствием регулярного ритма кишечника в виде замедления энтерального ритма (брадиэнтерия) при частоте 1–6 раз в неделю. У лиц с брадиэнтерией отсутствие утренней дефекации встречалось в 2,9 раза чаще ее наличия. Снижение уровня активности иммунной системы у студентов с брадиэнтерией встречалось в 1,5 раза чаще, чем у лиц с эуэнтерией. Брадиэнтерия является фактором риска ослабления иммунитета. Качество жизни лиц с эуэнтерией было снижено в 23% случаев, а у лиц с брадиэнтерией — в 73% случаев. Брадиэнтерия понижала уровень качества жизни в 3,2 раза. Синдром брадиэнтерии связан с отсутствием утренней кишечной привычки, с пониженным в 1,5 раза уровнем иммунитета и пониженным почти в 3 раза уровнем качества жизни.

**Ключевые слова:** брадиэнтерия; эуэнтерия; кишечная привычка; иммунная система; качество жизни.

## BRADYENTERIA SYNDROME WEAKENS THE IMMUNE SYSTEM AND LOWERS THE QUALITY OF LIFE OF PEDIATRIC STUDENTS

© Konstantin A. Shemerovsky<sup>1</sup>, Tatyana V. Brus<sup>2</sup>, Sarng S. Purveev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico-Social University. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky Prospekt, 72, Letter A

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Konstantin A. Shemerovsky — Professor of the Department of Internal Medicine. E-mail: constshem@yandex.ru

**Received:** 12.04.2021

**Revised:** 03.06.2021

**Accepted:** 28.06.2021

**Abstract:** The data of two groups of 194 pediatric students aged 20–23 years were compared, and the regularity of bowel habit implementation, 10 clinical parameters of the immune system, and the level of quality of life were analyzed. The first group of examined students was distinguished by the presence of a regular circadian rhythm of the intestine at a frequency of at least 7 times a week (euenteria). The second group of students was characterized by the absence of a regular circadian rhythm of the bowel habit in the form of a slowdown of enteral activity (bradyenteria) at the frequency of the rhythm 1–6 times a week. In individuals with bradyenteria, the evening phase of the intestinal rhythm was 2.9 times more common than the morning phase. The decrease in the level of immune system activity in students with bradyenteria was 1.5 times more common than in those with euenteria. Bradyenteria is a risk factor for weakened immunity. The quality of life of individuals with euenteria was reduced in 23% of cases, and in those with bradyenteria — in 73% of cases. Bradyenteria lowered the level of quality of life by 3.2 times. Bradyenteria syndrome is associated with the absence of morning intestinal habits, with a 1.5-fold reduced level of immunity and a nearly 3-fold reduced level of quality of life for pediatric students.

**Key words:** bradyenteria; euenteria; bowel habit; immune system; quality of life.

## ВВЕДЕНИЕ

Регулярность циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника является одним из фундаментальных проявлений околосуточного цикла функционирования организма человека. Нарушение этой регулярности в виде брадиэнтерии (замедления энтерального ритма) повышает риск возникновения рака толстой кишки [1, 4, 6, 10, 11, 13, 19] и риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [5, 9, 12, 14–16]. Однако зависимость уровня активности иммунной системы и уровня качества жизни от нарушений регулярности ритма кишечника при синдроме брадиэнтерии остается малоизученной.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью настоящей работы было исследование зависимости между частотой и акрофазой циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у практически здоровых студентов-педиатров с регулярной (ежедневной) и нерегулярной (замедленной) эвакуаторной функцией кишечника, а также сравнение уровней активности иммунной системы и качества жизни при эуэнтерии и брадиэнтерии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом хроноэнтерографии [8, 17, 18] добровольно обследовано 194 студента-медика (141 женщина и 53 мужчины) в возрасте 20–23 лет, у которых анализировали регулярность реализации кишечной привычки (Bowel Habit), 10 клинических параметров иммунной системы и уровень качества жизни. Регулярность кишечной привычки определяли по тесту «Ритм и здоровье» [7]. Параметры иммунной системы определяли по валеологическому тесту «Ваша иммунная система» [2, 3]. Физиологически нормальным считали сумму баллов теста до 31 включительно. Пониженный уровень иммунной системы определяли по сумме баллов выше 31. Уровень качества жизни определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и выражали в процентах, за 100% принимали оптимальный уровень качества жизни. Нормальным уровнем качества жизни считали диапазон от 70 до 100% оптимального, а пониженным уровнем — ниже 70% оптимального. Первая группа студентов-педиатров характеризовалась наличием регулярного циркадианного

ритма эвакуаторной функции кишечника при частоте не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия). Вторая группа студентов отличалась отсутствием регулярного околосуточного ритма кишечной привычки в виде замедления ритма энтеральной активности (брадиэнтерия) при частоте кишечного ритма от 1–2 до 5–6 раз в неделю. Метод хроноэнтерографии (по тесту «Ритм и здоровье») позволял определить 3 варианта частоты циркадианного ритма кишечника. Регулярный (ежедневный) ритм с частотой дефекации 7 раз в неделю определяли как эуэнтерию. Нерегулярный ритм — легкая брадиэнтерия — выявляли по частоте стула 5–6 раз в неделю. Нерегулярный ритм — умеренная брадиэнтерия — по частоте 3–4 раза в неделю. Тяжелая брадиэнтерия соответствовала частоте стула 1–2 раза в неделю. Кроме того, тест позволял выявлять 4 варианта акрофазы (момента реализации эвакуаторной функции кишечника) по четырем периодам суток: утро (06:00–12:00), день (12:00–18:00), вечер (18:00–24:00), ночь (24:00–06:00). Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21 (IBM, США). Оценивали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Различия оценивались при уровне статистической значимости при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования позволили установить, что синдром брадиэнтерии у студентов-педиатров встречался в 56% случаев, то есть почти у каждого второго студента (табл. 1).

Синдром брадиэнтерии был выявлен у большинства (56%) студентов-педиатров. У большинства студентов (63%) выявлено отсутствие утренней акрофазы стула. При брадиэнтерии отсутствие утреннего стула встречалось в 2,9 раза чаще его наличия.

Отсутствие кишечной привычки к физиологически нормальному опорожнению кишечника в утренние часы встречалось почти в 3 раза чаще, чем наличие утренней кишечной привычки.

Исследование уровня активности иммунной системы по 10 клиническим симптомам:

|                                    |                     |
|------------------------------------|---------------------|
| 1 — Склонность к аллергии          | (от 1 до 10 баллов) |
| 2 — Частота наличия кашля          | (от 1 до 10 баллов) |
| 3 — Частота появления насморка     | (от 1 до 10 баллов) |
| 4 — Склонность к сухости кожи      | (от 1 до 10 баллов) |
| 5 — Риск физических перегрузок     | (от 1 до 10 баллов) |
| 6 — Частота возникновения слабости | (от 1 до 10 баллов) |

Таблица 1

Частота и акрофаза ритма дефекации у студентов-педиатров

| Частота дефекации<br>(раз в неделю) | Наличие утренней акрофазы стула |           | Всего | %    | Преобладание числа лиц,<br>без утреннего стула |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|-------|------|------------------------------------------------|
|                                     | Есть                            | Нет       |       |      |                                                |
| 7 Эуэнтерия                         | 43                              | 42        | 85    | 44%  | 42 : 43 = 1,0                                  |
| 5–6 Брадиэнтерия легкая             | 22                              | 50        | 72    | 56%  | 81 : 28 = 2,9                                  |
| 3–4 Брадиэнтерия умеренная          | 6                               | 23        | 29    |      |                                                |
| 1–2 Брадиэнтерия тяжелая            | 0                               | 8         | 8     |      |                                                |
| Всего                               | 71 (37%)                        | 123 (63%) | 194   | 100% |                                                |

Таблица 2

## Иммунная система у студентов-педиатров

| Частота дефекации<br>(раз в неделю) | Число студентов с разным уровнем иммунной системы |                                                     | Всего      | Преобладание числа лиц<br>с ослабленной иммунной системой |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------|
|                                     | Число лиц с нормальным<br>уровнем (до 31 балла)   | Число лиц с ослабленным<br>уровнем (более 31 балла) |            |                                                           |
| 7 Эуэнтерия                         | 42                                                | 43                                                  | 85         | 43 : 42 = 1,0                                             |
| 5–6 Брадиэнтерия легкая             | 27                                                | 45                                                  | 72         | 66 : 43 = 1,5                                             |
| 3–4 Брадиэнтерия умеренная          | 14                                                | 15                                                  | 29         |                                                           |
| 1–2 Брадиэнтерия тяжелая            | 2                                                 | 6                                                   | 8          |                                                           |
| Всего                               | 85 (44%)                                          | 109 (56%)                                           | 194 (100%) |                                                           |

- 7 — Склонность к нервозности (от 1 до 10 баллов)  
 8 — Склонность к дневной сонливости (от 1 до 10 баллов)  
 9 — Склонность к невнимательности (от 1 до 10 баллов)  
 10 — Наличие бессонницы (от 1 до 10 баллов)

показало, что склонность к снижению уровня активности иммунной системы у студентов с брадиэнтерией была существенно выше, чем у лиц с эуэнтерией (табл. 2).

Ослабленная иммунная система выявлена у большинства (56%) студентов-педиатров. При тяжелой брадиэнтерии риск ослабления иммунной системы повышен в 3 раза. У студентов с брадиэнтерией риск ослабления иммунной системы повышен в 1,5 раза.

Факторы, влияющие на регулярность околосуточного ритма дефекации, представлены в таблице 3.

Среди студентов с регулярным ритмом кишечника (с эуэнтерией) число лиц с нормальным уровнем качества жизни составляло 73%, а с пониженным уровнем качества жизни — 27%. Следовательно, ежедневный ритм кишечной привычки способствует повышению уровня качества жизни почти в 3 раза (в 2,7 раза).

Среди студентов-педиатров с синдромом брадиэнтерии пониженный уровень качества жизни встречался в 67% случаев, а нормальный уровень качества жизни — в 33% случаев. Следовательно, синдром брадиэнтерии способствовал риску пониженного уровня качества жизни почти в 2 раза.

Представленные в данном исследовании результаты, полученные с помощью анкетирования студентов-педиатров на кафедре патофизиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, подтверждают ранее полученные данные у более взрослых (27–68 лет) работающих медиков, у которых синдром брадиэнтерии повышал риск ожирения почти в 3 раза [7].

Суммируя полученные данные этого исследования можно заключить, что синдром брадиэнтерии ассоциирован преимущественно с тремя основными симптомами: 1) с явно выраженным отсутствием утренней кишечной привычки; 2) с пониженным уровнем активности иммунной системы; 3) с пониженной вероятностью нормального уровня качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что для устранения синдрома брадиэнтерии с целью нормализации уров-

Таблица 3

## Факторы регулярности ритма дефекации у студентов с эуэнтерией и брадиэнтерией

| Показатели                                            | Величина показателей            |                                     |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
|                                                       | из 85 студентов<br>с эуэнтерией | из 109 студентов<br>с брадиэнтерией |
| Наличие утренней акрофазы режима дефекации            | 43 (51%)                        | 28 (26%)                            |
| Отсутствие утренней акрофазы режима дефекации         | 42 (49%)                        | 81 (74%)                            |
| Число лиц, удовлетворенных питанием                   | 35 (41%)                        | 41 (38%)                            |
| Число лиц, неудовлетворенных питанием                 | 50 (59%)                        | 68 (62%)                            |
| Число лиц, удовлетворенных двигательной активностью   | 25 (29%)                        | 23 (21%)                            |
| Число лиц, неудовлетворенных двигательной активностью | 60 (71%)                        | 86 (79%)                            |
| Число лиц, засыпающих до 24:00                        | 24 (28%)                        | 26 (24%)                            |
| Число лиц, засыпающих после 24:00                     | 61 (72%)                        | 83 (76%)                            |
| Число лиц с нормальной иммунной системой              | 42 (49%)                        | 43 (39%)                            |
| Число лиц с ослабленной иммунной системой             | 43 (51%)                        | 66 (61%)                            |
| Число студентов с нормальным уровнем качества жизни   | 62 (73%)                        | 36 (33%)                            |
| Число студентов с пониженным уровнем качества жизни   | 23 (27%)                        | 73 (67%)                            |

ня иммунитета и качества жизни необходимо восстановление ежедневной регулярной кишечной привычки путем осознанного стремления к реализации акта дефекации в физиологически оптимальное время — именно в утренние часы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–7.
2. Колбанов В.В. Валеологический практикум. Учебное пособие. 3-е изд., испр. и дополн. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2011.
3. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. Москва. 2001. 240 с.
4. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 11–7.
5. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8(4): 78–85.
6. Шемеровский К.А. Возрастная брадиэнтерия кишечника как фактор риска колоректального рака. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; (5): 38–41.
7. Шемеровский К.А. Ослабление иммунной системы у лиц с синдромом брадиэнтерии. Russian biomedical research. Российские биомедицинские исследования. 2020; 5(4): 16–21.
8. Шемеровский К.А., Овсянников В.И., Столяров И.Д., Никифорова И.Г. Симптомы циркадианного десинхроноза у пациентов с рассеянным склерозом. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (2): 60–3.
9. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Шайдуллина С.Р. и др. Зависимость регулярного циркадианного ритма дефекации от положения акрофазы этого ритма в околосуточном цикле. Russian biomedical research. 2019; 4(1): 31–34.
10. Шемеровский К.А., Шабанов П.Д., Митрейкин В.Ф. и др. Преимущество первичной профилактики колоректального рака в возрасте около 20 лет по сравнению с вторичной его профилактикой в возрасте после 50 лет. Педиатр. СПб. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117-22.
11. Юров А.Ю., Шемеровский К.А. Возможность осознанного уменьшения степени тяжести брадиэнтерии у студентов-медиков. Педиатр. 2014. 5(2): 51–55. DOI: 10.17816/PED5251-55.
12. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. Atherosclerosis. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
13. Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. Br J Cancer. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
14. Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel Movement Frequency, Laxative Use, and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study J. Epidemiol. 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.
15. Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of Bowel Movement Frequency with Risk of Cardiovascular Disease and Mortality among US Women. Sci Rep. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
16. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. Am J Med. 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
17. Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002; 133: 506. https://doi.org/10.1023/A:1019834409733.
18. Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002; 134: 565. https://doi.org/10.1023/A:1022965212971.
19. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. Gastr. Hepat. 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.

## REFERENCES

1. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction in the extensive deep burn model]. Pediatr. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
2. Kolbanov V.V. Valeologicheskii praktikum. Uchebnoye posobiye. 3-ye izd., ispr. i dopoln. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2011; 2011. (in Russian)
3. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. Moskva. 2001. 240 s. (in Russian)
4. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krys i metody yeye korrektsii. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
5. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krys s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaksol. Pediatr. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
6. Shemerovskiy K.A. Vozrastnaya bradienteriya kishechnika kak faktor riska kolorektal'nogo raka. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009; (5): 38–41. (in Russian)
7. Shemerovskiy K.A. Oslableniye immunnoy sistemy u lits s sindromom bradienterii. Russian biomedical research. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2020; 5(4): 16–21. (in Russian)
8. Shemerovskiy K.A., Ovsyannikov V.I., Stolyarov I.D., Nikiforova I.G. Simptomy tsirkadiannogo desinkhronoza u patsiyentov s rasseyannym sklerozom. Zh. Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112 (2): 60–3. (in Russian)
9. Shemerovskiy K.A., Seliverstov P.V., Shajdullina S.R. i dr. Zavisimost' regul'yarnogo tsirkadiannogo ritma defekatsii ot polozheniya akrofazy etogo ritma v okolosutochnom cikle. Russian Biomedical Research. 2019; 4(1): 31–34. (in Russian)
10. Shemerovskiy K.A., Shabanov P.D., Mitreykin V.F. i dr. Preimushchestvo pervichnoy profilaktiki kolorektal'nogo raka v vozraste okolo 20 let po sravneniyu s vtorychnoy yego profilaktikoy v vozraste posle



- 50 let. *Pediatr. Sankt-Peterburg*. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117-22. (in Russian)
11. Yurov A.Yu., Shemerovskij K.A. Vozmozhnost' osoznannogo umen'sheniya stepeni tyazhesti bradienterii u studentov-medikov. *Pediatr*. 2014. 5(2): 51–55. DOI: 10.17816/PED5251-55 (in Russian)
12. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
13. Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
14. Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel Movement Frequency, Laxative Use, and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J. Epidemiol*. 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.
15. Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of Bowel Movement Frequency with Risk of Cardiovascular Disease and Mortality among US Women. *Sci Rep*. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
16. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
17. Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133: 506. <https://doi.org/10.1023/A:1019834409733>.
18. Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134: 565. <https://doi.org/10.1023/A:1022965212971>.
19. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Gastr. Hepat*. 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.