



UDC 798:612.82

## The influence of horse riding on the electric brain activity of the human and horse

Y. D. Sudarenko<sup>1</sup>, O. V. Nahlov<sup>1</sup>, M. P. Petrushko<sup>2</sup>, M. V. Tarasenko<sup>2</sup>, S. M. Petrushko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup> Food Safety Authority of Denmark, Thisted, Denmark

### Article info

Received 13.04.2020

Received in revised form

Accepted 11.05.2020

20.05.2020

Sudarenko, Y. D., Nahlov, O. V., Petrushko, M. P., Tarasenko, M. V., & Petrushko, S. M. (2020). The influence of horse riding on the electric brain activity of the human and horse. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 5, 181-185. DOI: 10.31890/vtpp.2020.05.32

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
Svobody Square, 4,  
Kharkov, Ukraine, 61022  
E-mail:  
[sudarenko.julia@gmail.com](mailto:sudarenko.julia@gmail.com)

<sup>2</sup> Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv, Ukraine  
1, Academichna Street,  
Mala Danylivka, Dergachi district, Kharkiv region, Ukraine, 62341  
E-mail:  
[horse@hdzva.edu.ua](mailto:horse@hdzva.edu.ua)

<sup>3</sup> Food Safety Authority of Denmark, Thisted, Denmark  
Strandvejen, 6, Thisted, Denmark, 7700  
E-mail:  
[s.petrushko@yahoo.com](mailto:s.petrushko@yahoo.com)

The research objective was the study of the electrical brain activity features of a person and a horse under the influence of horse riding. For this purpose, the method of electroencephalography using the device «Neurocom KhAI-medica» has been applied.

The experiment has involved 5 sports pairs "rider-horse", which have trained on the basis of the Dergachi child and youth horse racing school. The age of people was 18 – 24 years, horses – 4 – 16 years. All horses belonged to the Ukrainian riding breed. Riding lessons have been held for 40 minutes in the same way (warm-up 10 minutes, main work 20 minutes and step work 10 minutes). Separately, the brain activity of horses before and after working on a cord without a rider has been recorded.

The average data of the percentage ratio of rhythms indices and the asymmetry coefficient of horses and riders brain after horse riding to the indicators before work have been used for the analysis.

The results have shown the increasing of  $\delta$ -rhythm index and decreasing of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\theta$ -rhythms indices in people after practicing horse riding. The asymmetry coefficient increases in all rhythms. The  $\delta$ -rhythm index in horses after training, on the contrary, decreases, and all the other increase significantly.

Based on the data obtained, it can be said that in connection with a decrease in the indices of  $\alpha$ - and  $\beta$ -rhythms in people, horse riding has a calming effect on them. In horses, a significant increase in these rhythms is recorded due to intense physical activity. If we compare the work of horses with a rider and without him, then in the first case, the asymmetry coefficient increases more, which indicates that a person affects the brain activity of a horse when it poses a variety of tasks.

The problem of selecting a pair of «rider-horse» for participation at competitions is becoming more and more actual in connection with the spread of equestrian sports in the world and Ukraine. Evaluation of the electroencephalograms of the "rider-horse" pair allows not only to identify the reaction features of athletes and horses to physical activity, but also to select partners for whom the level of synchronization of brain rhythms would be optimal. Therefore, works in this direction are of scientific and practical interest.

**Keywords:** EEG, brain activity, horse, human, horse riding,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - and  $\theta$ -rhythms.

## Влияние занятий верховой ездой на электрическую активность головного мозга человека и лошади

Ю. Д. Сударенко, А. В. Наглов, Н. П. Петрушко, М. В. Тарасенко, С. Н. Петрушко

<sup>1</sup> Харьковський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківська державна зооветеринарна академія, Харків, Україна

<sup>3</sup> Отдел контроля качества мяса управления безопасности пищевых продуктов Дании, Тистед, Дания

Целью исследования было выявление особенностей электрической активности головного мозга человека и лошади под влиянием занятий верховой ездой. Для этого был применен метод электроэнцефалографии с использованием прибора «Нейроком ХАИ-medica».

В эксперименте принимали участие 5 спортивных пар «всадник-лошадь», которые тренировались на базе Дергачевской детско-юношеской конно-спортивной школы. Возраст людей составлял 18–24 года, лошадей – 4–16 лет. Все лошади украинской верховой породы. Занятия верховой ездой проводились в течение 40 минут по одинаковой схеме (разминка 10 минут, основная работа 20 минут и шаговая работа 10 минут). Отдельно фиксировалась активность мозга лошадей до и после работы на корде без всадника.

Для анализа были взяты средние данные процентного отношения индексов ритмов и коэффициента асимметрии головного мозга лошадей и всадников после занятий верховой ездой к показателям до начала работы.

Результаты показали, что при занятиях верховой ездой у людей повышается индекс  $\delta$ -ритма, а индексы  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\theta$ -ритмов снижаются. Коэффициент асимметрии повышается по всем ритмам. У лошадей после тренировок индекс  $\delta$ -ритма наоборот снижается, а все остальные существенно повышаются.

На основе полученных данных можно сказать, что в связи со снижением индексов  $\alpha$  и  $\beta$ -ритмов у людей, верховая езда оказывает на них успокаивающее воздействие. У лошадей регистрируется существенное повышение этих ритмов из-за интенсивной физической нагрузки. Если сравнивать работу лошадей с всадником и без него, то в первом случае коэффициент асимметрии повышается сильнее, что говорит о том, что человек влияет на мозговую деятельность лошади, когда ставит перед ней разнообразные задачи.

В связи с распространением конного спорта в мире и Украине проблема подбора пары «всадник-лошадь» для выступлений на соревнованиях становится все более актуальной. Оценка электроэнцефалограмм пары «всадник-лошадь» позволяет не только выявить особенности реакции спортсменов и лошадей на физическую нагрузку, но и подобрать таких партнеров, у которых уровень синхронизации ритмов головного мозга был бы оптимальным. Поэтому работы в данном направлении представляют научно-практический интерес.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, активность головного мозга, лошадь, человек, верховая езда,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмы.

## Вплив занять верховою їздою на електричну активність головного мозку людини та коня

Ю. Д. Сударенко, О. В. Наглов, М. П. Петрушко, М. В. Тарасенко, С. М. Петрушко

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківська державна зооветеринарна академія, Харків, Україна

<sup>3</sup> Відділ контролю якості м'яса управління безпеки харчових продуктів Данії, Тістед, Данія

В представленій роботі методом електроенцефалографії оцінювалась сумарна синаптична активність головного мозку людей та коней до та після занять верховою їздою. Аналіз енцефалограм 5-ти спортивних пар «вершник-кінь» показав, що заняття верховою їздою чинять на людей заспокійливий вплив, який супроводжується підвищенням індексу  $\delta$ -ритму та зниженням  $\beta$ -ритму, в той час, як у коней після верхової роботи індекс  $\delta$ -ритму знижується, а інші – підвищуються. При роботі на корді без вершника ці зміни у коней виражені більш суттєво.

**Ключові слова:** ЕЕГ, активність головного мозку, кінь, людина, верхова їзда,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - та  $\theta$ -ритми.

### Вступ

Актуальність теми. В наш час все більше людей захоплюється верховою їздою та кінним спортом. Відомо багато фактів, що підтверджують користь цього заняття для людини (Chen, Crews, Mundt, & Ringenbach, 2015; Hall, Liley, Murphy, & Crundall, 2009; Ille et al., 2015; Savel'eva, & Lebedeva, 2019; Visser et al., 2003), але немає даних про ефект, який чинить їзда верхи на стан біоелектричної активності головного мозку людини та коня. Для покращення взаємодії людини та коня, наприклад в спорті, дуже важливим є розуміння реакцій нервової системи кожного з учасників цієї взаємодії (Althobaiti, Katsigiannis, West, & Ramzan, 2019). В доступній нам літературі не було знайдено достатньої кількості даних з електроенцефалографії коней для адекватної діагностики функціонального стану центральної нервової системи у спортивних коней та коней хобі-класу під час змагань та тренувань. У зв'язку з цим, виникає потреба в більш поглибленому

вивченні центральної нервової системи коней для оцінки правильності вибору вершника для конкретного коня (Gorecka-Bruzda et al., 2011; Sanchez Guerrero, Cervantes, Valera, & Gutierrez, 2014).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У сучасному світі, при постійно зростаючих вимогах до збільшення продуктивності тварин, актуальним стає визначення функціонального стану їх організму, що є важливою складовою їх здоров'я. Головний мозок, як основний координатор всіх фізіологічних функцій, грає першорядну роль в оптимальній регуляції всіх процесів в організмі. Вивчення біологічної активності мозку є одним з ефективних підходів до аналізу його роботи (Bergamasco et al., 2011; Drewnowska, Lisowska, & Turek, 2019).

Електроенцефалографія (далі – ЕЕГ) – метод дослідження коркової активності нейронів головного мозку, який є найбільш доступним і швидким для фізіолога і безпечним для тварини способом оцінки

функціонального стану головного мозку (Johnson, Young, & Taylor, 1994; Lewin, & Tonhardt, 1998; Williams et al., 2008; Williams et al., 2012). Даними електроенцефалографії можна користуватися не тільки як науково-дослідним методом у фізіології тварин, але і широко застосовувати у практичній ветеринарії для діагностичних цілей (Johnson, Bloomfield, & Taylor, 1999; Kruljic, & Cestnik, 2003; Vander Ree, & Wijnberg, 2012).

Існують дані про подібність ритмів головного мозку коня з людськими, тому є можливість порівняння та інтерпретації отриманих даних між собою (Ippolitova, & Gauss, 2012).

Для реєстрації ЕЕГ у людей найчастіше користуються, так званою, Міжнародною системою «10–20 %» (Dmitrieva, 2015). Згідно з цією методикою, точками відліку при накладенні електродів беруть перенісся і потиличний бугор. За лінією, що умовно їх з'єднує, відкладають ділянки, що вимірюються у відсотках від загальної довжини лінії від перенісся до потиличного бугра. Перший і останній ряди складають 10 % цієї лінії, а решта електродів розташовуються на відстанях, рівних 20 % довжини цієї лінії до вихідних точок. Аналогічно розміщують електроди і по поперечній осі, що проходить через верхівку голови і з'єднує зовнішні слухові проходи. Решта електродів розташовують рядами в точках перетину основних осьових ліній. На мочках вух розташовують референтні електроди. Електроди позначають буквами латинського алфавіту: О – occipitalis, Р – parietalis, С – centralis, F – frontalis, А – auricularis. Парні цифрові індекси відповідають правій півкулі головного мозку, а непарні – лівій. Електроди кріпляться за допомогою спеціального шолому.

Для реєстрації ЕЕГ коня електроди закріплюються на гумових стрічках, які кріпляться до недоуздки з обох боків (Cousillas et al., 2017), однак використання пристосувань, подібних до людських шоломів, в ветеринарії є неможливим у зв'язку зі значними анатомічними розбіжностями форм і розмірів черепних коробок у тварин, наявністю об'ємних пазух і розвиненої мускулатури на голові. До того ж поверхня кори великих півкуль головного мозку більшості теплокровних має значно менші розміри і масу, ніж у людини, і проектується лише на верхню поверхню їх скальпу (Ippolitova, & Gauss, 2012).

Дослідженнями підтверджено, що у коней, як і у людей, також присутня функціональна латералізація мозку. Так, увагу до візуального стимулу було пов'язано зі значним збільшенням частки гамма-хвиль в правій півкулі, в той час як «неуважність» була пов'язана з великою кількістю альфа- і бета-хвиль у лівій півкулі (Rochais et al., 2018).

*Мета роботи* – виявити особливості електричної активності головного мозку людини та коня під час сумісних занять верховою їздою.

*Завдання дослідження:*

- зареєструвати ЕЕГ спортсменів та коней до та після сумісної роботи верхи;
- зареєструвати ЕЕГ коней до та після роботи на корді без вершника;

- провести аналіз записаних енцефалограм;
- оцінити зміни  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - та  $\theta$ -ритмів коней і вершників до та після тренування.

## Матеріал і методи досліджень

В цій роботі досліджувалися електричні ритми головного мозку коня і людини до та після занять верховою їздою за допомогою методу електроенцефалографії (з використанням приладу «Нейроком ХАІ-medica», за стандартною схемою накладання електродів). Збір даних відбувався з січня до лютого 2020 року. В експерименті брали участь 5 спортивних пар «вершник-кінь», які тренувалися на базі Дергачівської дитячо-юнацької кінноспортивної школи. Вік людей складав 18–24 роки, коней – 4–16 років. Усі коні української верхової породи.

Запис енцефалограми здійснювався в тихому закритому приміщенні при мінімальному освітленні. В день проведення запису коні та вершники не несли ніяких додаткових навантажень. Заняття проводилися протягом 40 хвилин за однаковою схемою (розминка 10 хвилин, основна робота 20 хвилин та крокова робота 10 хвилин). Окремо фіксувалася активність мозку коней до та після роботи на корді без вершника для того, щоб виявити саме вплив взаємодії з вершником, а не фізичного навантаження на активність головного мозку коня.

Для аналізу були взяті середні дані процентного співвідношення індексів ритмів і коефіцієнта асиметрії головного мозку коней та вершників після занять верховою їздою до показників перед початком роботи. Для обробки отриманих даних використовували програму Microsoft Excel 2007.

## Результати та їх обговорення

Зміни показників індексів ритмів та коефіцієнту асиметрії головного мозку вершників та коней після тренування зображені на рисунках 1 та 2.

Отримані результати демонструють, що при заняттях верховою їздою у людей підвищується індекс  $\delta$ -ритму (217,15 %), а індекси інших ритмів знижуються:  $\theta$ -ритм – 72,15 %,  $\alpha$ -ритм – 96,64 %,  $\beta$ -ритм – 91,44 %, у порівнянні з показниками, отриманими до тренування. Коефіцієнт асиметрії підвищується за всіма ритмами:  $\delta$ -ритм – 321,24 %,  $\theta$ -ритм – 194,26 %,  $\alpha$ -ритм – 186,67 %,  $\beta$ -ритм – 173,31 %. Що стосується коней, то під час роботи з людиною у них індекс  $\delta$ -ритму, навпаки, знижується (94,44 %), а інші – суттєво підвищуються:  $\theta$ -ритм – 379,98 %,  $\alpha$ -ритм – 351,05 %,  $\beta$ -ритм – 351,48 %. При роботі на корді без вершника у коней реєструються такі показники: індекс  $\delta$ -ритму – 91,40 %,  $\theta$ -ритму – 435,15 %,  $\alpha$ -ритму – 509,34 %,  $\beta$ -ритму – 320,02 %, відносно показників до тренування. Різниця між усіма даними отриманими до та після роботи є статистично достовірною ( $P > 0,95$ ). Вірогідність коефіцієнта асиметрії у коней за  $\alpha$ -ритмом при роботі з вершником та  $\delta$ -ритму при роботі на корді складає:  $P > 0,99$ .

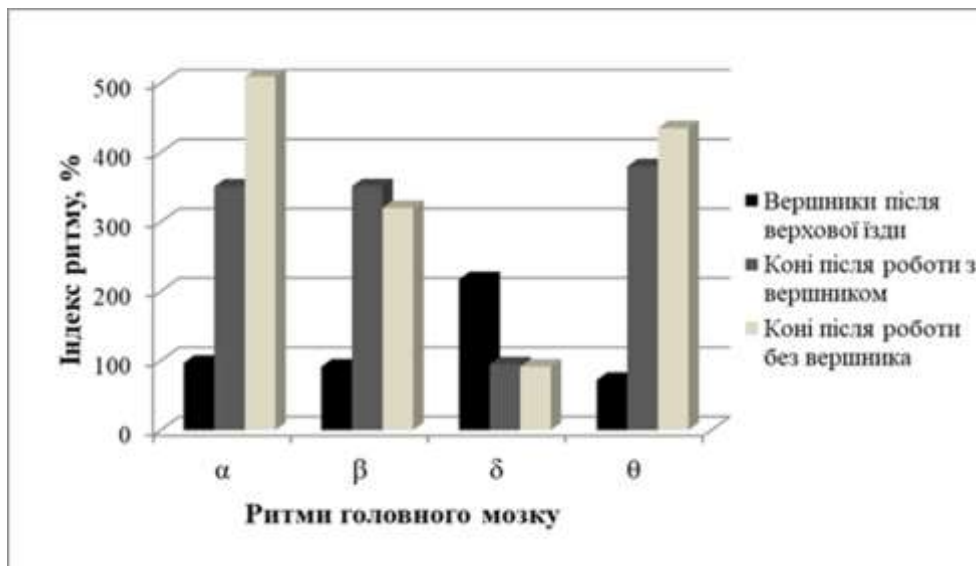


Рис. 1. Зміни індексів ритмів головного мозку вершників та коней після тренування у % від показників отриманих до роботи.

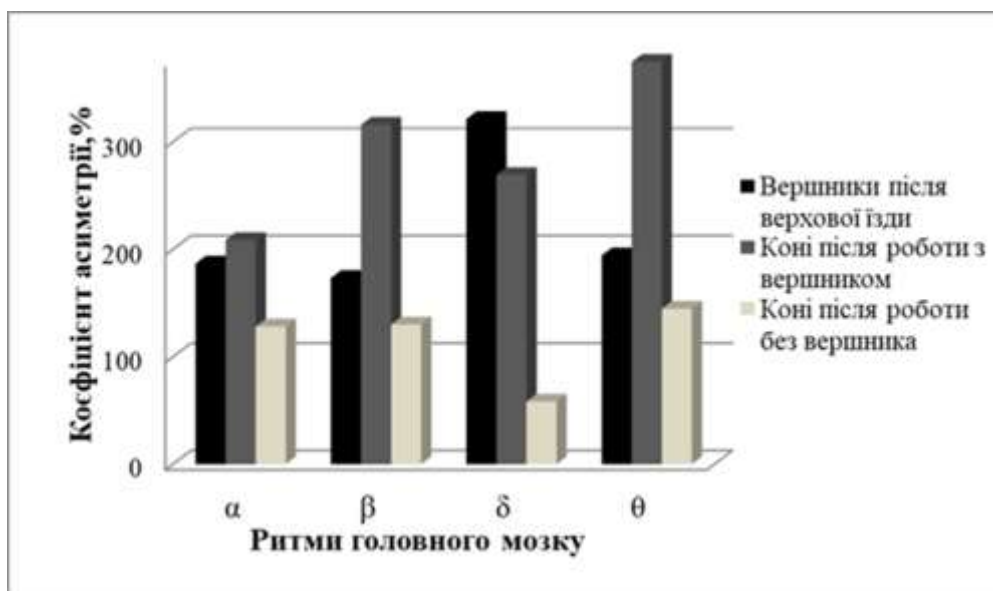


Рис. 2. Зміни коефіцієнта асиметрії головного мозку вершників та коней після тренування у % від показників отриманих до роботи.

### Висновки

1. Зниження індексів  $\alpha$ - та  $\beta$ -ритмів у людей після тренування свідчить, що верхова їзда чинить на них заспокійливий вплив.
2. У коней фізичне навантаження викликає підвищення  $\alpha$ - та  $\beta$ -ритмів ритмів, що призводить до активізації роботи усіх систем організму.
3. Порівняння електричної активності головного мозку коней після роботи з вершником і без свідчить, що під час верхової їзди людина впливає на мозкову діяльність коня, акцентуючи його увагу на виконанні конкретних завдань.

*Перспективи подальших досліджень.* У зв'язку з поширенням кінного спорту в світі та Україні проблема підбору пари «вершник-кінь» для виступів на змаганнях стає все більш актуальною. Оцінка електроенцефалограм пари «вершник-кінь» дозволяє не тільки виявити особливості реакції спортсменів на фізичне навантаження, а й підібрати таких партнерів, у яких рівень синхронізації ритмів головного мозку був би оптимальним. Тому роботи у даному напрямку

представляють науково-практичний інтерес. Також доцільно спрямувати подальші дослідження на поглиблене вивчення взаємозв'язку показників електричної активності головного мозку вершників та коней з типом вищої нервової діяльності.

### References

- Althobaiti, T., Katsigiannis, S., West, D., & Ramzan, N. (2019). Examining Human-Horse Interaction by Means of Affect Recognition via Physiological Signals. *Ieee access*, 7, 77857-77867. DOI: [10.1109/ACCESS.2019.2922037](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2922037)
- Bergamasco, L., Coetzee, J. F., Gehring, R., Murray, L., Song, T., & Mosher, R. A. (2011). Effect of intravenous sodium salicylate administration prior to castration on plasma cortisol and electroencephalography parameters in calves. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34 (6), 565-576. DOI: [10.1111/j.1365-2885.2011.01269.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01269.x)
- Chen, C. C., Crews, D., Mundt, S., & Ringenbach, S. D. R. (2015). Effects of equine interaction on EEG asymmetry

- in children with autism spectrum disorder: a pilot study. *International journal of developmental disabilities*, 61 (1), 56-59. DOI: [10.1179/2047387714Y.0000000044](https://doi.org/10.1179/2047387714Y.0000000044)
- [Cousillas, H.](#), [Oger, M.](#), [Rochais, C.](#), [Pettoello, C.](#), [Menoret, M.](#), [Henry, S.](#), & [Hausberger, M.](#) (2017). An Ambulatory Electroencephalography System for Freely Moving horses: An Innovating Approach. *Frontiers in veterinary science*, 4. DOI: [10.3389/fvets.2017.00057](https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00057)
- Dmitrieva, N. V. (2015). *Sistemnaya elektrofiziologiya: Sistemnyy analiz elektrofiziologicheskikh protsessov*. Moskva: KD Librokom. [in Russian]
- [Drewnowska, O.](#), [Lisowska, B.](#), & [Turek, B.](#) (2019). [What Do We Know about the Use of EEG Monitoring during Equine Anesthesia: A Review](#). *Applied sciences-base*, 9 (18). DOI: [10.3390/app9183678](https://doi.org/10.3390/app9183678)
- Gorecka-Bruzda, A., Chruszczewski, M. H., Jaworski, Z., Golonka, M., Jezierski, T., Dlugosz, B., & Pieszke, M. (2011). Looking for an Ideal Horse: Rider Preferences. *Anthrozoos*, 24 (4), 379-392. DOI: [10.2752/175303711X13159027359827](https://doi.org/10.2752/175303711X13159027359827)
- Hall, C., Liley, C., Murphy, J., & Crundall, D. (2009). The relationship between visual memory and rider expertise in a show-jumping context. *Veterinary journal*, 181 (1), 29-33. DOI: [10.1016/j.tvjl.2009.03.007](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.007)
- Ille, N., von Lewinski, M., Aurich, C., Erber, R., Wulf, M., Palme, R. ... Aurich, J. (2015). Riding Simulator Training Induces a Lower Sympathetic Response in Riders Than Training With Horses. *Journal of equine veterinary science*, 35 (8), 668-672. DOI: [10.1016/j.jevs.2015.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2015.06.018)
- Ippolitova, T. V., & Gauss, K. R. (2012). Uovershenstvovannye metodiki registratsii mnogokanal'noy elektroentsefalogrammy u cheloveka i zhivotnykh. *Veterinarnaya meditsina*, 1, 42-45. [in Russian]
- Johnson, C. B., Young, S. S., & Taylor, P. M. (1994). Analysis of the frequency-spectrum of the equine electroencephalogram during halothane anesthesia. *Research in veterinary science*, 56 (3), 373-378. DOI: [10.1016/0034-5288\(94\)90155-4](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90155-4)
- [Johnson, C. B.](#), [Bloomfield, M.](#), & [Taylor, P. M.](#) (1999). [Effects of ketamine on the equine electroencephalogram during anesthesia with halothane in oxygen](#). *Veterinary surgery*, 28 (5), 380-385. DOI: [10.1111/j.1532-950X.1999.00380.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1999.00380.x)
- [Kruljic, P.](#), & [Cestnik, V.](#) (2003). Brain wave and electromyography responses to butorphanol during ketamine- and halothane-induced anesthesia in horses. *Acta veterinaria brno*, 72 (1), 41-47. DOI: [10.2754/avb200372010041](https://doi.org/10.2754/avb200372010041)
- Lewin, W., & Tonhardt, H. (1998). Non-invasive EEG-leading in the awake standing horse. *Pferdeheilkunde*, 14 (4), 285-294. DOI: [10.21836/PEM19980401](https://doi.org/10.21836/PEM19980401)
- [Rochais, C.](#), [Sébilléau, M.](#), [Menoret, M.](#), [Oger, M.](#), [Henry, S.](#), [Hausberger, M.](#), & [Cousillas, H.](#) (2018). Attentional state and brain processes: state-dependent lateralization of EEG profiles in horses. *Scientific Reports*, 8, 1-7. DOI: [10.1038/s41598-018-28334-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28334-9)
- Sanchez Guerrero, M. J., Cervantes, I., Valera, M., & Gutierrez, J. P. (2014). Modelling genetic evaluation for dressage in Pura Raza Espanol horses with focus on the rider effect. *Journal of animal breeding and genetics*, 131 (5), 395-402. DOI: [10.1111/jbg.12088](https://doi.org/10.1111/jbg.12088)
- Savel'eva, O. V., & Lebedeva, E. M. (2019). Ippoterapiya kak sredstvo netraditsionnoy reabilitatsii detey s DTsP. *Olympus. Gumanitarnaya versiya*, 1 (8), 89-92. [in Russian]
- [Vander Ree, M.](#), & [Wijnberg, I.](#) (2012). [A review on epilepsy in the horse and the potential of Ambulatory EEG as a diagnostic tool](#). *Veterinary quarterly*, 32 (3-4), 159-167. DOI: [10.1080/01652176.2012.744496](https://doi.org/10.1080/01652176.2012.744496)
- Visser, E. K., Van Reenen, C. G., Engel, B., Schilder, MBH., Barnveld, A., & Blokhuis, H. J. (2003). The association between performance in show-jumping and personality traits earlier in life. *Applied animal behaviour science*, 82 (4), 279-295. DOI: [10.1016/S0168-1591\(03\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(03)00083-2)
- [Williams, D. C.](#), [Aleman, M.](#), [Holliday, T. A.](#), [Fletcher, D. J.](#), [Tharp, B.](#), [Kass, P. H.](#) ... [Le Couteur, R. A.](#) (2008). Qualitative and quantitative characteristics of the electroencephalogram in normal horses during spontaneous drowsiness and sleep. *Journal of veterinary internal medicine*, 22 (3), 630-638. DOI: [10.1111/j.1939-1676.2008.0096.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0096.x)
- [Williams, D. C.](#), [Aleman, M.](#), [Tharp, B.](#), [Fletcher, D. J.](#), [Kass, P. H.](#), [Steffey, E. P.](#) ... [Holliday, T. A.](#) (2012). [Qualitative and Quantitative Characteristics of the Electroencephalogram in Normal Horses after Sedation](#). *Journal of veterinary internal medicine*, 26 (3), 645-653. DOI: [10.1111/j.1939-1676.2012.00921.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00921.x)