

Bipolarna motnja pri otrocih in mladostnikih



Eva Kuhar, študentka, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Otroci in mladostniki z bipolarno motnjo se na prvi pogled zdijo čisto normalni in zdravi, a za to masko se lahko skriva otrok v stiski, ki svojih čustev ne zna primerno pokazati. Včasih je zelo hitre jeze, čeprav še sam ne ve, zakaj se tako jezi. Drugič je zaprt vase, v šoli se mu ne da poslušati učiteljice, doma bi raje spal, kot pisal domačo nalogo. Ker bipolarna motnja v medicini velja za precej neraziskano področje, tudi starši, zdravniki in učitelji ob takšnem vedenju otroka nanjo sprva ne pomislijo. Zgodnja diagnoza bipolarne motnje pomaga otroku imeti normalno otroštvo in izboljša potek bolezni skozi odrasčanje.

Ključne besede: bipolarna motnja, otroci, mladostniki, diagnosticiranje, terapija

Uvod

Stigmatiziranje in pogoste napačne predstave so do nedavnega omejevale razumevanje in poznavanje bipolarne motnje. Čeprav se o bipolarni motnji vse več govori, nekaj zadržkov o njej še vedno ostaja. Bipolarno motnjo ima okrog 2–3 % globalne populacije, kar jo naredi bolj pogosto od sladkorne bolezni tipa 1, revmatoidnega artritisa ali HIV okužbe. Novejše raziskave kažejo, da je možnost za dedovanje motnje 85 %. Prav tako se v družinah, kjer je prisotna bipolarna motnja, pogosto pojavljata tudi depresija in tesnoba (Strakowski 2014). Pri otrocih bipolarna motnja pogosto ostane brez diagnoze do njihove pozne adolescence. Otroci zaradi tega velikokrat trpijo, saj ne dobijo prave pomoči zdravnika in svojih staršev, ki otroka s takšno diagnozo težko razumejo, saj ne vedo, kaj delajo narobe in zakaj je njihov otrok tako hitro razdražljiv ali pa se čez noč zapre vase in do njih ne kaže več nobenih čustev. Medicina v zadnjih dveh desetletjih vse več pozornosti namenja zgodnjemu diagnosticiranju bipolarne motnje. A ker je bolezen pri otrocih in mladostnikih tako kompleksna, imajo strokovnjaki s tem težave še danes.

Kaj je bipolarna motnja?

Pri bipolarni motnji se pojavljata dva ekstrema občutij (dva pola). Izmenjujeta se obdobje veselega, evforičnega razpoloženja (manija in hipomanija) in obdobje potrtosti ter pomanjkanja energije (depresija). Simptomi manije oziroma hipomanije morajo predstavljati spremembo v posameznikovem obnašanju, ki traja vsaj en teden. Prav tako mora imeti posameznik simptome, kot so: evforija, zmanjšana potreba po spancu, hiter govor, vzkipljivost itd. Takšna ekstremna občutja niso nujno prisotna konstantno, vendar so pogosto prisotna ekstremna nihanja v občutju. Iz trenutka v trenutek se lahko posamezniku občutje spremeni iz evforije

je v depresijo. Odvečna energija manije je pogosto usmerjena v projekte, ki so velikopotezni (npr. ustanovitev glasbene skupine brez predhodnega znanja o glasbi). Višek energije se kaže tudi kot majhna potreba po spanju, manične osebe brez spanca zdržijo tudi nekaj dni. Nezdravljena manija traja več mesecev in vodi v delirij, v hujših primerih tudi v smrt zaradi izčrpanosti in dehidracije.

Manija velja za najbolj predvidljiv sindrom v psihiatriji. Po prvi manični epizodi se druga pojavi v več kot 80 % primerih. Razlika med manijo in hipomanijo je ta, da se posamezniku z zgoraj navedenimi simptomi, ki je hospitaliziran, diagnosticira manija, če pa posameznik z enakimi simptomi ne rabi hospitalizacije, prejme diagnozo hipomanije.

Čeprav diagnozo bipolarne motnje opredeljujeta manija in hipomanija, se v večini primerov bolezni pojavi tudi depresija. Običajno osebe z bipolarno motnjo preživijo večino časa v depresiji, ki velja za bolj omejujoče razpoloženje. Pri depresiji je značilno, da osebe ne morejo izkusiti užitka in veselja, prav tako se nočejo udeleževati v aktivnostih, ki jih drugače razveseljujejo. Osebe z depresijo so brez energije, težave imajo tudi z razmišljanjem, ki je pri depresiji velikokrat upočasnjeno. Prav tako so prisotne težave s pozornostjo, povečana ali zmanjšana sta apetit in teža. Najbolj zaskrbljujoč simptom depresije je samomorilnost. Samomor je pri bipolarni motnji zelo pogost (15 % bolnikov), vsak drugi pacient pa vsaj enkrat poskusi napraviti samomor, zato je pomembno, da je bolezen pravočasno diagnosticirana in zdravljena (Strakowski 2014).

V grobem ločimo 3 tipe bipolarne motnje:

- Bipolarna motnja I: je klasična različica bipolarne motnje, pri kateri se pojavlja manija.
- Bipolarna motnja II: pojavlja se hipomanija in vsaj ena epizoda depresije. Ta tip velja za novega, saj ga je prvič identificiral Dunner okrog leta 1970.

- Ciklotimija: definirajo jo velike spremembe v počutju, pri katerih so prisotni znaki manije in depresije, ki nikoli ne dosežejo kriterija prave depresije in manije. Je zelo podobna temperamentnosti. Pri otrocih s ciklotimijo se pri več kot 60 % kasneje razvije bipolarna motnja, pri odraslih pa ciklotimija redko napreduje do bipolarnе motnje (Strakowski 2014).

Diagnosticiranje mladostnikov

Bipolarna motnja se začne v mladosti in čez življenje napreduje. Večina bolnikov začne simptome kazati že v adolescenci, vendar znaki hipomanije pogosto niso prepoznani, kar vodi v napačne diagnoze. Posledično lahko bolniki več let ostanejo brez pravega zdravljenja. Bipolarna motnja I je pogosto zamenjana za shizofrenijo. Zaradi tega bipolarna motnja pri mladostnikih pogosto ostane brez prave diagnoze vse do 20-ih let. Pojavnost bipolarnе motnje med mladostniki, starimi med 15 in 17 let, je okrog 1.4 %, kar je podobno razmerju v odraslosti (Strakowski 2014).

Diagnosticiranje otrok in adolescentov je težko, saj ne kažejo ustreznih znakov, ki bi lahko definirali manijo in hipomanijo. Študije otrok s tveganjem za bipolarno motnjo so pokazale, da imajo

ti otroci namesto epizod kontinuirana in kronična stanja, ki jih je težko specifično diagnosticirati, zaradi česar je težko oceniti razširjenost bipolarnе motnje med otroki in mladostniki. Redki kažejo znake, ki bi ustrezali kriteriju za manijo pri odraslih. Veliko jih kaže znake pomanjkanja pozornosti in razdraženosti, ki lahko kasneje vodijo do bipolarnе motnje (Axelson in drugi 2015).

Na žalost enake simptome kažejo tudi mladostniki, ki imajo otroško depresijo in motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD). Razlike med bipolarno motnjo in ADHD so pri otrocih zelo majhne, zato je težko razlikovati med obema. Otroci in mladostniki imajo lahko poleg bipolarnе motnje tudi motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo, depresijo ali druge psihične motnje. Zdravniki se pri razlikovanju med bipolarno motnjo in motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo osredotočajo na evforijo. Pri otrocih z bipolarno motnjo se evforija pojavlja epizodično, kar ni značilnost ADHD. Tudi družinska zgodovina bipolarnе motnje pripomore k razlikovanju, saj je pogosta pojavnost med generacijami. Diagnoza se otrokom postavlja več mesecev, pri čemer zdravniki spremljajo odzive na različna zdravila in tako lažje postavijo diagnozo. Prav tako je težko razlikovati med depresijo in bipolarno



motnjo, saj se depresija pri otrocih kaže z razdražljivostjo in vznemirjenjem, kar je tudi znak bipolarnе motnje. Razlikovanje spet poteka podobno kot pri zgoraj navedenem primeru. Zdravniki se znašajo predvsem na simptome, značilne le za bipolarno motnjo, in pri tem upoštevajo družinsko zgodovino. Zgoden začetek bipolarnе motnje je povezan s slabšim razvojem bolezni v prihodnosti. Glede na kompleksnost diagnoze in razvijanje otrokovih kognitivnih, čustvenih in nevrofizioloških sposobnosti zdravniki pozorno spremljajo razvijanje bolezni in puščajo odprte možnosti za druge diagnoze (Renk idr. 2014).

Faktorji tveganja za razvoj bipolarnе motnje **Okolje**

Čeprav je bipolarna motnja gensko pogojena, nanjo lahko vpliva tudi več zunanjih dejavnikov. Prvi vplivi okolja so lahko prisotni že v maternici. Infekcije v maternici dokazano vplivajo na razvoj možganov otroka in lahko na plodu pustijo psihološke posledice. Tudi kajenje med nosečnostjo dokazano prispeva k razvoju številnih duševnih bolezni, kot so motnje pozornosti, hiperaktivnost in avtizem. Tako tudi raziskave v zadnjih letih razvoj bipolarnе motnje povezujejo s kajenjem med nosečnostjo. Otroci, ki odraščajo v nasilnem oko-

lju (fizično in spolno nasilje, zanemarjanje), imajo večjo verjetnost za razvoj bipolarnе motnje, prav tako lahko (hipo)manične epizode inducirajo tudi antidepresivna zdravila. Okolje prispeva približno 40 % k pojavnosti motnje. Kombinacija notranjih in zunanjih dejavnikov v času adolescence predstavlja tvegano situacijo za razvoj motnje, saj so dogodki v tem času bolj stresni kot v otroštvu, obenem pa so mladostniki veliko občutljivejši na stresne dogodke kot odrasle osebe, zato se znaki bipolarnе motnje pogosto začnejo kazati v dobi adolescence (Adlinger in Schultze 2016).

Dednost bipolarnе motnje

Večina odraslih z bipolarno motnjo lahko poroča, da so se prvi simptomi začeli že pred 18. letom. Vse več dokazov kaže na to, da imajo osebe, pri katerih se bipolarna motnja začne že v otroštvu, veliko slabši potek bolezni, kot tiste, katerih znaki se začnejo kazati kasneje v življenju. Postavitev diagnoze v otroštvu in adolescenci omogoča bolnikom ustrezno zdravljenje, ki lahko izboljša dolgoročni potek bolezni. Študije kažejo, da je razširjenost vseh vrst bipolarnе motnje pri otrocih, ki imajo starše z bipolarno motnjo, mnogo večja kot pri tistih otrocih, katerih starši je nimajo. Otroci, ki imajo bipolarno motnjo v družini, ne obolijo kar



»čez noč«, temveč že prej kažejo epizode ekstremnih nihanj razpoloženja, ki so lahko prvi pokazatelji bolezni. Če ima en starš bipolarno motnjo, je verjetnost, da zanjo oboli otrok, 15–30 %, če pa jo imata oba starša, se ta procent dvigne na kar 50–75 % (Singh 2008).

Na medicinski fakulteti na Univerzi Yale so naredili študijo na dvojčkih – v vsakem paru dvojčkov je en otrok dobil diagnozo bipolarnе motnje, drugi pa ne. Pri dvojčkih, ki so jim diagnosticirali bipolarno motnjo, je nabor genetskih dejavnikov prispeval tako k razvoju bipolarnе motnje kot tudi k večjim sposobnostim na področju ustvarjalnosti in kognitivnega funkcioniranja. Nosilec te raziskave je v reviji *Psychiatric News* povedal: »Če ljudje, pri katerih obstaja genetsko tveganje za razvoj bipolarnе motnje, kažejo višje ravni teh osebnostnih značilnosti kot splošna populacija, potem ta vzorec podpira teorijo, da se nekatere od mutacij, ki spodbujajo razvoj bipolarnе motnje, izražajo v obliki pozitivnih značajskih in intelektualnih lastnosti, ki posledično vodjo k večji plodnosti, s tem pa tudi k večji verjetnosti, da se bodo taki geni ohranili.« (Saltz 2017)

Simptomi bipolarnе motnje pri otrocih

Ker je diagnosticiranje otrok z bipolarno motnjo novo in neraziskano področje, na to temo poteka veliko študij. Kriterij za diagnosticiranje se iz leta v leto izpopolnjuje in popravlja, saj je bipolarna motnja kompleksna bolezen, ki jo je predvsem pri otrocih težko natančno definirati in objektivno oceniti. Pri otrocih in mladostnikih sta hipomanija in manija pogosto spregledani zaradi krajšega trajanja epizod. Epizode so za razliko od odraslih, kjer lahko trajajo tudi več tednov, kratke, trajajo lahko le nekaj ur. Pri otrocih se lahko pojavi tudi poseben podtip bipolarnе motnje, pri katerem otroci nimajo epizod, vendar je bolezen bolj kronična. So razdražljivi, a kriterija maničnih epizod nikoli ne dosežejo. Vseeno pa sledijo razvoju bipolarnе motnje. Prav tako moramo biti pri otrocih pozorni tudi na bolezni, ki se lahko pojavljajo skupaj z bipolarno motnjo in imajo podobne simptome (ADHD, depresija, psihoza in druge vedenjske motnje). Eden od simptomov, ki si morda zasluži več pozornosti kot ostali, je razdražljivost. Razdražljivost se pojavlja tudi v zgoraj omenjenih boleznih, zato je pomembno, da razločimo med bipolarno motnjo in njimi. Več kot 81 % otrok z bipolarno motnjo je razdražljivih. Prav tako je simptom neobvladovanje čustev. Obvladovanje čustev je sestavljeno iz treh delov. Najprej neko informacijo iz okolja dobimo, nato izoblikujemo čustveni odziv, na koncu pa čustva reguliramo in procesiramo. Čeprav se vsi otroci srečajo z neobvladovanjem čustev, imajo tisti z bipolarno motnjo s tem večje težave. Neobvladovanje čustev ovira njihovo normalno funkcioniranje in je

velikokrat neprimerno za njihovo starost. Nekateri otroci z bipolarno motnjo preveč regulirajo svoja čustva. Ti otroci se zdijo pusti in zadržani. Otroci s preveliko regulacijo čustev pogosto ne znajo biti veseli, ne znajo doživljati sreče in so večino časa potrti. Neobvladovanje čustev je pri otrocih povezano tudi s čustveno reaktivnostjo. Otroci, katerih oba starša imata bipolarno motnjo, kažejo probleme s čustveno reaktivnostjo, saj imajo kljub pomoči strokovnjakov probleme z obvladovanjem jeze in depresijo. Izvedena je bila raziskava, v kateri se je pokazalo, kako predšolski otroci z bipolarno motnjo čustva doživljajo drugače kot tisti brez motnje. V raziskavi so otroke najprej postavili v dogodek, ki jih je osrečeval. Otroci z bipolarno motnjo so 30 minut po dogodku kazali veliko višje nivoje sreče kot tisti brez nje, njihova sreča je trajala dlje. Prav tako je jeza otrok z bipolarno motnjo po dogodku, ki je induciral jezo, trajala dlje. Čustva, ki so jih otroci kazali takoj po dogodku, so bila veliko močnejša, zato moramo pri otrocih z motnjo paziti, kako se z njimi pogovarjamo po vznemirjajočem dogodku, saj ga lahko doživljajo povsem drugače kot mi (Renk in drugi 2014).

Šola in bipolarni otroci

Šola je lahko stresna za vse otroke, a je za otroke z bipolarno motnjo še toliko večji zalogaj. Izzivi, s katerimi se otroci in mladostniki z bipolarno motnjo srečujejo, lahko prispevajo k slabšim rezultatom v šoli. Zaradi zdravil lahko kažejo znake utrujenosti in imajo težave s koncentracijo. Za razliko od shizofrenije se pri otrocih z bipolarno motnjo ocene v šoli ne razlikujejo od tistih brez motnje. Šole otrokom z bipolarno motnjo lahko prilagodijo program, tako da imajo otroci več časa za pisanje testov, prilagajajo količino domače naloge, prav tako ti otroci potrebujejo več vode zaradi zdravil, zato jim je vedno dovoljeno pitje vode in iti na stranišče. Šole se prav tako vključujejo v discipliniranje takšnih otrok. Pomembno je, da se ob neprimernem vedenju otroka gleda na celotno situacijo, saj ti otroci velikokrat nimajo razvitih pravih mehanizmov, da bi na situacijo ustrezno reagirali. Bolj ko se šola zavzema za otroka in se z njim pogovori o težavah, večja je verjetnost, da bo ta razvil ustrezne vedenjske vzorce. Most med otrokom in šolo predstavljajo starši. Njihova naloga je, da razumejo bolezen svojega otroka in poznajo njegove pravice. Pomagajo lahko pri obraževanju učiteljev, da bolje razumejo situacijo otroka. Starši lahko šolo obveščajo o različnih spremembah zdravil in vzgojnih prijemih, na katere se otrok dobro odziva doma (Sullivan 2010).

Zdravljenje bipolarnе motnje pri otrocih in mladostnikih

Čeprav je zdravljenje bipolarnе motnje pri otrocih podobno kot pri odraslih, ne moremo sklepati, da

je enako. Pravzaprav je zelo malo zdravil ustreznih za zdravljenje otroške bipolarnе motnje (za zdravljenje manije so ustrezni npr. litij, apripirazol in olanzapin). Za otroke, mlajše od 10 let, ustrezno zdravilo ne obstaja. Otroci in mladostniki so bolj občutljivi na stranske učinke zdravil kot odrasli. Eden bolj problematičnih stranskih učinkov je povišanje telesne teže, čeprav naj ta zdravila ne bi vplivala na težo posameznika. Posledično mora biti teža otrok, katerim so zdravila za bipolarno motnjo predpisana, strogo nadzorovana. Otroci in mladostniki so prav tako lahko bolj občutljivi na kognitivne stranske učinke. Manjši odmerki zdravil zmanjšajo verjetnost neželenih stranskih učinkov (npr. kognitivna prizadetost). Tudi metabolizem otrok je hitrejši kot pri odraslih, zato morajo biti odmerki zdravil včasih višji, da imajo lahko zdravila ustrezen učinek, zaradi česar je pomembno, da se s staranjem otrok spreminjajo odmerki zdravil (Strakowski 2014).

Vse več raziskav se usmerja v psihoterapijo, ki ji znanost do nedavnega ni posvečala veliko pozornosti. Psihoterapija ponuja zdravljenje bipolarnе motnje brez neželenih stranskih učinkov, ki jih imajo zdravila. Družinskim članom pomaga bolje razumeti bipolarno motnjo, jih nauči ustrezne komunikacije z bipolarnim otrokom in kontroliranja otrokovih impulzov. Družinska terapija se je v študijah izkazala za obetavno, sploh v zgodnjih stopnjah razvoja bipolarnе motnje. Pri družinski terapiji se namesto na posameznika, ki kaže simptome bipolarnе motnje, terapija osredotoča na celotno družino. To pripomore k pogostejšim pozitivnim ciklom komunikacije v družini in zmanjša verjetnost negativnih ciklov komunikacije oziroma prepreči, da bi se ti potencirali. Po družinski terapiji otroci potrebujejo manj zdravil, kot so jih pred terapijo, kar kaže na to, da se starši naučijo ustrezno komunicirati z otrokom, ki ima bipolarno motnjo. Otroci so naučeni, da sestavijo »recept«, s katerim se spopadajo z motnjo. Terapija jih nauči najti po eno stvar, ki jih osrečuje v kreativni, fizični, socialni in sprostitevni domeni. Te domene jim pomagajo pri obvladovanju svojih čustev, verbalni in neverbalni komunikaciji in pri kontroliranju impulzov. Kognitivno-vedenjska terapija (*cognitive-behavioral therapy* = CBT) je bila razvita za otroke, stare od 8 do 12 let. Ta terapija se osredotoča na otroka in njegovo družino ter na njihove potrebe. Kognitivno-vedenjska terapija se intenzivno osredotoča na starše, pomaga jim razviti učinkovite veščine vzgajanja otroka z bipolarno motnjo. Obe omenjeni terapiji pomagata vzpostaviti predvidljivo rutino, pomagata pri obvladovanju vedenjskih težav, pri funkcioniranju v družbi ter omogočita družinskim članom, da dajo otroku z bipolarno motnjo ustrezno podporo (Washburn in drugi 2011).

Zaključek

Zgodnje diagnosticiranje otrok z bipolarno motnjo je ključnega pomena, vendar se je ta naloga izkazala za veliko težjo, kot je bilo sprva predvideno. Tehnike diagnosticiranja se še vedno razvijajo in spreminjajo. Trenutno ne obstaja specifičen in objektivni kriterij, ki bi ga zdravniki lahko uporabljali za diagnosticiranje otrok in mladostnikov. Podobno je tudi pri predpisovanju zdravil. »Koktajli« zdravil, ki jih otroci jemljejo, imajo pogosto nepredvidljive in nezaželene učinke. Pomembno je, da se razvoj bipolarnе motnje pri otrocih in mladostnikih stalno spremlja ter da se njihovi starosti prilagaja tudi zdravljenje. Pri nadzoru bolezni ključno vlogo igrajo tudi starši. Njihova naloga je, da otroka z bipolarno motnjo razumejo in imajo primerne vzgojne prijeme, ki jih lahko dobijo na psihoterapijah. Ti pripomorejo k boljšemu poteku in obvladovanju bolezni. Starši igrajo ključno vlogo pri poteku bipolarnе motnje njihovih otrok. Zgodnja intervencija staršev, ustrezno zdravljenje in sodelovanje s šolo pripomorejo k zgodnjem odkritju bolezni in tako z zgodnjim zdravljenjem omogočijo otroku normalno otroštvo in odrasčanje. Z razumevanjem bipolarnе motnje in ugajanjem potrebam otroka starši predstavljajo trdno oporo pri otrokovem razvoju in poti skozi življenje.

Viri

- Aldinger F., Schulze T. G. (2016): *Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167807/>
- Axelsson D., Golstein B., Goldstein T., Monk K., Yu H., Hickey M. B., Sakolsky D., Diler R., Hafeman D., Merranko J., Iyengar S., Brent D., Kupfer D., Birmaher B. (2015): *Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study*. Dostopno na: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2014.14010035>
- Hower H., Case B. G., Hoepfner B., Yen S., Goldstein T., Goldstein B., Birmaher B., Weinstock L., Topor D., Hunt J., Strober M., Ryan N., Axelsson D., Gill M. K., Keller M. B. (2014): *Use of Mental Health Services in Transition Age Youth with Bipolar Disorder*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885866/>
- M. Strakowski, S. (2014): *Bipolar Disorder*. New York: Oxford University Press.
- Renk K., White R., Lauer B., McSwiggan M., Puff J., Lowell A. (2014): *Bipolar Disorder in Children*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994906/>
- Salinger M. J., O'Brien M. P., Miklowitz D. J., Marvin S. E., Cannon T. D. (2018): *Family Communication With Teens at Clinical High-Risk for Psychosis or Bipolar Disorder*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992095/>
- Saltz, G. (2017): *Moč različnosti*. Ljubljana: UMco d. d.
- Singh T. (2008): *Pediatric Bipolar Disorder: Diagnostic Challenges in Identifying Symptoms and Course of Illness*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695748/>
- Sullivan L. S. (2010): *School Issues for Bipolar Children*. Dostopno na: <https://www.everydayhealth.com/bipolar-disorder/school-issues-for-bipolar-children.aspx>
- Vieta E., Salagre E., Grande I., Carvalho A., Fernandes B., Berk M., Birmaher B., Tohen M., Suppes T. (2018): *Early Intervention in Bipolar Disorder*. Dostopno na: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
- Washburn J. J., West A. E., Heil J. A. (2011): *Treatment of Pediatric Bipolar Disorder: A Review*. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150503/>