

## МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЯ В ХИРУРГИИ

Цуканов А.В.<sup>1</sup>, Иванов И.С.<sup>1</sup>, Горюшкин Е.И.<sup>1</sup>, Пономарева И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

Используемые в медицинской практике схемы оценки рисков развития заболеваний и высокая эффективность математического моделирования и прогнозирования уже с использованием нейронных сетей, искусственного интеллекта способствуют продвижению данного направления в практическом здравоохранении. В настоящей статье изложены практические аспекты применения методов математического прогнозирования и моделирования в хирургической практике. Целью исследования являлось определение методов математического моделирования и прогноза мультифакториальных хирургических патологий. Ведущим критерием включения служило описание способов, направленных на применение в хирургии математического прогнозирования и моделирования. При подборе литературных источников использовались поисковая система Pubmed, а также ресурс Google Scholar. Было обнаружено 873 публикации по теме математического моделирования в медицинской сфере, из них 13 соответствовали цели нашего исследования, и выделено 7 методов математического моделирования и прогнозирования, которые применялись для решения актуальных проблем в хирургии. При анализе математических методов, описанных в найденных статьях, было определено, что в качестве одного из универсальных методов математического прогнозирования хорошо зарекомендовал себя регрессионный анализ. Данный метод является достаточно гибким, что позволяет обеспечить обработку большого количества данных, влияющих на результат лечения мультифакториальных хирургических патологий.

Ключевые слова: прогнозирование, хирургия, грыжа передней брюшной стенки.

## METHODS OF PREDICTION AND MODELING IN SURGERY

Tsukanov A.V.<sup>1</sup>, Ivanov I.S.<sup>1</sup>, Goryushkin E.I.<sup>1</sup>, Ponomareva I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

The schemes used in medical practice for assessing the risks of developing diseases and the high efficiency of mathematical modeling and prediction already using neural networks and artificial intelligence contribute to the promotion of this direction in practical healthcare. This article describes the practical aspects of applying the methods of mathematical prediction and modeling in surgical practice. The aim of the study was to determine the methods of mathematical modeling and prediction of multidimensional surgical pathologies. The leading inclusion criteria were studies aimed at the use of mathematical prediction and modeling in surgery. When selecting literary sources, a search engine was used: Pubmed, as well as the Google Scholar resource. 873 publications on the topic of mathematical modeling in the medical field were found, of which 13 corresponded to the purpose of our study and 7 methods of mathematical modeling and prediction were identified. After analyzing the mathematical methods used in the found articles, regression analysis has proven itself to be one of the universal methods of mathematical forecasting; this method is quite flexible, which makes it possible to process a large number of data that affect the outcome of the treatment of multifactorial surgical pathologies.

Keywords: prognosis, surgery, hernia of the anterior abdominal wall.

В настоящее время к медицине как науке предъявляются высокие требования. Рост различных мультифакториальных заболеваний требует анализа патогенетических факторов для предупреждения развития этих заболеваний. Стремительное внедрение в медицинскую практику нейронных сетей, искусственного интеллекта, которые с помощью математического моделирования и прогнозирования позволяют управлять развитием и снижать процент осложнений мультифакториальных заболеваний, выдвигает на первое место необходимость продвижения данного направления в практическое здравоохранение [1, с. 10]. Выбор тех или иных математических методов при описании и исследовании объектов медицины зависит от

индивидуальных знаний специалиста и от особенностей решаемых задач [2]. В настоящей статье изложены практические аспекты применения методов математического прогнозирования и моделирования в хирургической практике. Примерами обсуждаемых среди хирургов проблем являются снижение числа рецидивов грыж передней брюшной стенки, а также профилактика данного заболевания, которая может быть достигнута ранней диагностикой предрасположенности к грыже передней брюшной стенки, например с помощью математических методов анализа патогенетических факторов [3; 4, с. 4–6]. Таким образом, математическое моделирование и прогнозирование является одним из наиболее актуальных направлений современных научных медицинских исследований, которые могут определять тактику лечения (даже индивидуально для каждого пациента) и методы профилактики хирургических заболеваний.

Цель исследования: определение оптимального метода математического моделирования и прогноза мультифакториальных хирургических патологий.

**Материалы и методы исследования.** В данной статье изложены аспекты применения методов математического моделирования и прогноза в хирургической практике. Ведущим критерием включения служило описание в исследовании способа изучения возможностей применения в хирургии математического моделирования и прогнозирования. При подборе литературных источников использовались поисковая система Pubmed, а также ресурсы Google Scholar. В исследовании применялась стратегия поиска по ключевым словам: «математическое моделирование», «прогностические критерии», «прогнозирование», «методы прогноза», «маркеры», «триггеры» в различных их комбинациях. Критериями исключения были исследования в терапии и гинекологии, статистика в здравоохранении.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате систематического поиска было обнаружено 873 публикации по теме математического моделирования и прогнозирования в медицинской сфере, из них 13 соответствовали цели нашего исследования.

На основе найденных источников были выделены 7 математических методов, использованных в актуальных статьях: метод конечных элементов, 0D-моделирование, метод геометрической морфометрии, In silico модель (стохастические дифференциальные уравнения), регрессионный анализ (линейная регрессия), метод дискриминантного анализа, гибридное моделирование.

**Метод конечных элементов** – один из методов математического моделирования объектов со сложной трехмерной геометрической формой с описанием состояний этих объектов [7].

Этот метод был использован для изучения влияния дисфункции vasa vasorum на атеросклероз. В исследовании созданы математическая вычислительная и 3D-модель атеросклероза с попыткой разработки единой теории патогенеза атеросклероза [8]. Метод является очень сложным, требует специальных знаний, может применяться в экспериментальных хирургических работах.

**0D-моделирование** – собирает в одном месте описание диапазона моделей, которые используются для описания различных характеристик конкретных систем в организме (органов), а также факторов, которые на них влияют [9].

0D-модель была использована для прогнозирования изменений при операции на печени. В статье 2019 года авторов из Франции подчеркивается потенциальный интерес к разработке инновационных инструментов для лучшего хирургического планирования, а также описывается понятие минимального размера трансплантата в соответствии с клинически выбранными порогами безопасности для пациентов. Помимо пересадки части здоровой печени, авторы изучили гемодинамику и портокавальное давление. Печень моделировалась как два параллельных компонента, параметры которых (главным образом сопротивления портальной сети, артериальной сети и ткани печени) индексировались по массе каждой половины печени. Все параметры модели настраивались с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и массы доли, чтобы соответствовать шести основным гемодинамическим переменным пациента до операции: сердечный выброс, среднее артериальное давление, давление в полой вене, портальное давление, портальный кровоток и кровоток в печеночной артерии. Авторы смогли в модели количественно оценить гемодинамические изменения родной печени и пересаженной, что делает возможным перенести данный опыт на лечение гепатоцеллюлярной карциномы с циррозом печени, с высокой вероятностью портальной гипертензии [10].

Метод 0D-модели является сложным, требует специальных знаний и не может быть применим ко всем хирургическим заболеваниям.

**Метод геометрической морфометрии (МГМ)** — это особый метод измерения формы, поскольку он не использует традиционные углы и линейные расстояния (меры размера) [11].

Коллектив авторов из США представил в своих статьях исследования по созданию 3D-модели пластыря для конкретного пациента, форма и размеры которого были проанализированы с помощью МГМ-метода, что позволило подтвердить эквивалентность заданных признаков размерам отверстия вены [12, 13]. Авторы описали виртуальную операцию по проведению внутрипредсердной ремаршрутизации с использованием поверхностного моделирования у пациента с аномалией легочного ствола. Был проведен анализ с использованием подходов геометрической морфометрии и вычислительной

гидродинамики. Они сделали вывод, что использование настоящего метода моделирования представляется многообещающим в сердечно-сосудистой хирургии, так как данная модель позволила воспроизвести макет сердца со всеми анатомическими особенностями и критическими структурами сердца, в том числе и вокруг устья нижней полой вены. В последующем, опираясь на эти данные, врачи-хирурги могли бы выбрать оптимальную тактику хирургического лечения с минимальными осложнениями.

Этот метод может быть использован лишь в специфичных хирургических ситуациях, когда необходимо построить сложную анатомо-физиологическую модель органа.

**In silico модель, стохастические дифференциальные уравнения** – метод вычислительной медицины, который непосредственно применяется в диагностике, лечении или профилактике заболевания по уже заданному «шаблону». Более конкретно, медицина *in silico* характеризуется моделированием, имитацией и визуализацией биологических и медицинских процессов на компьютерах с целью моделирования реальных биологических процессов в виртуальной среде. Он является очень сложным методом, но достаточно точным [14, с. 9]. В 2019 году было выполнено исследование, в котором был продемонстрирован потенциал компьютерного моделирования *in silico* для описания временной эволюции ожоговой травмы. Повреждения глубоких тканей, такие как серьезные ожоги, часто сопровождаются сокращением области раны в результате сил, которые активируются фибробластами и миофибробластами, ответственными за выработку коллагена. Эти сокращения, которые приводят к функциональным нарушениям, называются контрактурами. В исследовании с помощью компьютерного моделирования проводилась оптимизация методов лечения таким образом, чтобы вероятность образования контрактур была сведена к минимуму. Помимо раневой контракции, происходящей в дерме, авторы затрагивают вопрос восстановления после раневого слоя эпидермиса с помощью математической и вычислительной модели для моделирования закрытия раны и сокращения раны [15].

В найденном обзоре из Америки были перечислены преимущества и недостатки методов математической нейроонкологии, применяемые *in silico*. Эти математические модели легли в основу современных подходов «точной медицины» для адаптации терапии к конкретным пациентам с опухолями головного мозга. Благодаря информации, почерпнутой из таких моделей, повышается эффективность клинических испытаний и протоколов лечения пациентов с нейроонкологией, что способствует ускорению темпов клинических исследований в борьбе с раком [16].

Gilles Clermont с соавторами определяли осуществимость и потенциальную полезность математических моделей *in silico* на основе моделирования пациентов с тяжелым сепсисом,

созданных на основе механистической математической модели бактериальной инфекции, острой воспалительной реакции, глобальной тканевой дисфункции [17].

В результате анализа найденных исследований можно полагать, что метод *in silico* является универсальным математическим инструментом, который может быть использован как в диагностике, так и в лечении хирургических патологий, для прогнозирования будущих изменений без терапии и при применении различных методов лечения. Этот метод может помочь хирургу в принятии решения о сложном оперативном лечении, его эффективности и целесообразности проведения.

**Регрессионный анализ (линейная регрессия)** – моделирует и определяет параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании заданной функции. Линейный регрессионный анализ проводится, если корреляционный анализ выявил взаимосвязь между переменными. Линейная регрессия проста в реализации и легче интерпретирует выходные коэффициенты. Этот алгоритм лучше всего используется, если известно, что связь между независимой и зависимой переменными имеет линейную зависимость, из-за его относительной простоты по сравнению с другими алгоритмами [18].

В 2020 году в статье российских авторов была рассмотрена задача повышения точности прогнозирования длительности хирургической операции за счет использования линейного регрессионного моделирования. Авторы применили многофакторную регрессионную модель. Важным фактором при построении этой регрессионной модели являлся выбор независимых переменных, на основании которых прогнозировалась длительность операций. В качестве независимых переменных использовались следующие прогностические параметры (предикторы): 1) оценка длительности операции, сделанная оперирующим хирургом; 2) тип операции (20 различных типов, включая урологию); 3) возраст пациента (10 возрастных групп диапазоном 10 лет); 4) оценка физического состояния, выполненная по стандарту Американского Общества анестезиологов (5 классов); 5) тип анестезии. Прогнозируемое время всей операции представлялось в виде суммы времен отдельных хирургических действий. Применение метода регрессионного анализа в этом исследовании позволяло улучшить точность предсказания длительности хирургической операции [19]. В Голландии провели похожее исследование, в котором учитывали не только хирургические критерии, но и анестезиологические риски для прогнозирования времени хирургических операций [20].

В другом научном исследовании стратификации рисков в сердечно-сосудистой хирургии на основе линейной регрессии были спрогнозированы риски послеоперационных осложнений каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Авторы разработали компьютерное приложение, которое позволяло рассчитать вероятность развития осложнений после этого

хирургического вмешательства. Эта программа CarotidSCORE включала 47 параметров пациента, среди которых клиничко-демографические, анамнестические и ангиографические характеристики. Результатом этого исследования являлся выбор одного из четырех видов КЭЭ на основании индивидуальных параметров пациентов, что обеспечивало точную стратификацию риска осложнений для каждого пациента персонализированно [21].

В исследовании Н.А. Кузнецова в 2018 г. на основании изученных факторов операционного риска после плановых операций у пациентов общехирургического профиля с опухолевым процессом в легких и желудочно-кишечного тракта был разработан метод индивидуального прогнозирования исходов плановых операций. Автор провел корреляционный анализ факторов операционного риска с последующим регрессионным анализом. В результате многофакторного анализа было выделено 16 периоперационных критериев, которые позволили создать классификацию факторов, с помощью которых прогнозировали операционный риск для плановых хирургических больных с различными хирургическими патологиями [22].

Указанные исследования позволяют сделать вывод, что использование регрессионного анализа дает возможность создавать прогностическую модель чего-либо на основе большого количества связанных факторов, что делает этот метод оптимальным и эффективным для многих научных исследований мультифакториальных хирургических патологий.

**Метод дискриминантного анализа** – это статистический метод, предназначенный для изучения отличий между двумя или большим количеством групп объектов с использованием данных о разнообразии нескольких признаков, отличающих эти объекты друг от друга [23].

В работе П.М. Косенко с соавторами в 2020 году описан способ анализа медицинских данных путем создания математических моделей прогнозирования пилородуоденального стеноза на основе дискриминантного анализа [24]. Моделирование проводилось на основании данных обследования 88 больных с язвенным пилородуоденальным стенозом двенадцатиперстной кишки. Были разработаны две математические модели нарушения эвакуаторной функции желудка у больных с пилородуоденальным стенозом. На основе предложенных прогностических моделей были созданы компьютерные программы автоматизированной диагностики пилородуоденального стеноза и программа определения степени нарушения эвакуаторной функции, которая имела следующие показатели: стимулированная суммарная электрическая активность ЖКТ, стимулированный ритм желудка, базальный ритм двенадцатиперстной кишки, базальный ритм толстой кишки, базальная и стимулированная электрическая активность подвздошной кишки. Включение в модель всех электрофизиологических показателей позволило учесть изменения моторики всех отделов ЖКТ, а не только желудка и двенадцатиперстной кишки. Созданные модели

позволяют диагностировать пилородуоденальный стеноз и степень нарушения эвакуаторной функции желудка у больных с пилородуоденальным стенозом с точностью 96,2 и 100% соответственно.

Математическая модель на основе дискриминантного анализа позволяет создать «цифровой портрет» изучаемого явления или процесса, является методом со сложным анализом, требует специализированных знаний.

**Дифференциальные уравнения, гибридное моделирование** – это уравнения, в которые входит неизвестная функция под знаком производной или дифференциала [25, с. 6].

В исследовании немецких ученых в 2017 году были разработаны различные математические модели сигнальных процессов в печени, в основном с использованием обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Эти модели объяснили важные особенности регуляции и передачи сигналов функции печени и помогли объективизировать структуру внутриклеточной сигнальной сети и предсказать исход нарушений. Релевантная сигнальная сеть для резекции печени позволила лучше оценить ход регенерации и, таким образом, помочь хирургам оптимизировать хирургические операции и даже принять решение за или против операции [26]. Использование этого метода позволяет решать сложные задачи в хирургии, однако имеется ряд технических трудностей, связанных с большой размерностью этих моделей, что требует специального программного обеспечения и знаний в этой области.

### **Заключение**

Прогностические модели необходимы для выбора тактики лечения пациентов, профилактики заболеваний или принятия таких решений, которые позволят в ближайшем будущем максимально минимизировать влияние факторов риска на конечный результат. Исследователи отмечают высокий уровень достоверности выводов и заключений, основанных на методах математического прогнозирования и моделирования. Издана масса научных трудов в различных областях медицины, где с использованием различных математических и статистических методов построены прогностические модели формирования, распространения, течения и исходов различных заболеваний, но подобных работ недостаточно в области научных интересов в хирургии, что еще больше подтверждает актуальность и потребность в изучении и внедрении в практическую медицину математического моделирования.

Наличие большого количества этиологических и патогенетических факторов, мультифакториальных хирургических заболеваний в сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, желудочной хирургии, герниологии, онкологии расширяет горизонт дальнейшей научной работы по внедрению методов математического прогнозирования и моделирования. Одним из подходящих методов математического прогнозирования является регрессионный анализ

данных, так как позволяет выполнить анализ любых факторов и осуществить прогноз с использованием общедоступного программного обеспечения. Одним из направлений использования линейной регрессии может быть прогнозирование риска развития заболеваний, основанное на анализе максимально ассоциированных генов с последующей лекарственной и хирургической профилактикой развития заболевания (например, применение хирургических имплантатов у пациентов с высоким риском с запланированной лапаротомией для профилактики развития послеоперационных грыж). Использование остальных методов имеет ряд минусов, таких как значительная затратность, потребность в дополнительных системах, высококвалифицированных кадрах, прошедших подготовку по соответствующему профилю.

### Список литературы

1. Марчук Г.И. Математическое моделирование в иммунологии и медицине. Избранные труды: в 5 томах. Российская академия наук, Институт вычислительной математики. М., 2018. Т. 4. 650 с.
2. Аликеева Э.А., Исмаилова Ж.К., Берикова Э.А., Арингазина А.М. Математическое моделирование в здравоохранении // Фтизиопульмонология. 2017. № 1 (29). С. 18-25.
3. Porrero J.L., Cano-Valderrama O., Marcos A., Bonachia O., Ramos B., Alcaide B., Villar S., Sánchez-Cabezudo C., Quirós E., Alonso M.T., Castillo M.J. Umbilical Hernia Repair: Analysis After 934 Procedures // Am Surg. 2015. № 81 (9). P. 899-903.
4. Егиев В.Н. Ненатяжная герниопластика. М.: Медпрактика, 2002. 148 с.
5. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Мацак В.А., Бадма-Горяев О.В., Табуйка А.В. Хачмамук Ф.К. Особенности классификаций грыж в современной хирургии // Эндоскопическая хирургия. 2007. № 4. С. 49-53.
6. Бушуева О.Ю., Полоников А.В., Иванов С.В., Иванов И.С., Клесова Е.Ю., Цуканов А.В. Полиморфизм rs2009262 EFEMP1 ассоциирован с развитием пупочных грыж и не связан с развитием послеоперационных грыж в русской популяции // Генетика. 2020. Т. 56. № 5. С. 1-6. DOI: 10.31857/S0016675820050045.
7. Дубров В.Э., Зюзин Д.А., Кузькин И.А., Щербаков И.М., Донченко С.В., Сапрыкина К.А. Применение метода конечных элементов при моделировании биологических систем в травматологии и ортопедии // Российский журнал биомеханики. 2019. Т. 23, № 1. С. 140-152.
8. Soleimani M., Haverich A., Wriggers P. Mathematical modeling and numerical simulation of atherosclerosis based on a novel surgeon's view// Archives of Computational Methods in Engineering. 2021. Vol. 28 (6). P. 4263-4282. DOI: 10.1007 /s11831-021-09623-5.

9. Yubing S., Patricia L., Rodney H. Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system // *Biomedical engineering online*. 2011. Vol. 10. № 1. P. 1-38. DOI: 10.1186/1475-925X-10-33.
10. Golse N., Joly F., Nicolas Q., Vibert E., Line P.D., Clementel I.V. Partial orthotopic liver transplantation in combination with two-stage hepatectomy: A proof-of-concept explained by mathematical modeling // *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020. Vol. 73. P. 195-200. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.020.
11. Huanca Ghislanzoni, L., Lione R., Cozza P., Franchi L. Measuring 3D shape in orthodontics through geometric morphometrics // *Progress in Orthodontics*. 2017. Vol. 18. P 1-6. DOI: 10.1186/s40510-017-0194-9.
12. Nakamura Y., Romans C., Ashwath R., World J. Patient-Specific Patch for an Intra-Atrial Rerouting Procedure Developed Through Surgical Simulation // *Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021 Vol. 12. № 2. P. 234-243. DOI: 10.1177/2150135120985469.
13. Nakamura Y., Ashwath R. Novel application of geometric morphometrics to cardiac surgical simulation // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020. Vol. 110. № 5. P. e437-e439.
14. Усанова Д.А. Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине // *Материалы Всероссийской школы-семинара (г. Саратов, 07 ноября 2017г.)*. Саратов: Издательство Саратовский источник, 2017. 204 с.
15. Vermolen F., Van Zuijlen P. Can Mathematics and Computational Modeling Help Treat Deep Tissue Injuries? // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019. Vol. 8. № 12. P. 703-714. DOI: 10.1089/wound.2018.0892.2019.
16. Baldock A.L., Rockne R.C., Boone A.D., Neal M.L., Hawkins-Daarud A., Corwin D.M., Bridge C.A, Guyman L.A., Trister A.D., Mrugala M.M., Rockhill J.K., Swanson K.R. From patient-specific mathematical neuro-oncology to precision medicine // *Frontiers in oncology*. 2013. Vol. 3. P. 41858. DOI: 10.3389/fonc.2013.00062.
17. Clermont G., Bartels J., Kumar R., Constantine G., Vodovotz Y., Chow C. In silico design of clinical trials: a method coming of age // *Critical care medicine*. 2004. Vol. 32. № 10. P. 2061-2070. DOI: 10.1016/B978-0-12-391498-9.00011-5.
18. Manish S. ML – Advantages and Disadvantages of Linear Regression. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/ml-advantages-and-disadvantages-of-linear-regression> (дата обращения: 11.06.2023).
19. Чернега В.С., Еременко А.Н. Методы моделирования и прогнозирования длительности хирургических операций // *Врач и информационные технологии*. 2020. № 1. С. 63-74.

20. Edelman E.R., Van Kuijk S.M., Namaekers A.E., De Korte M.J., Van Merode G.G., Buhre W.F. Improving the prediction of total surgical procedure time using linear regression modeling // *Frontiers in medicine*. 2017. Vol. 4. P. 85.
21. Кузнецов Н.А. Объективизация операционного риска в плановой хирургии // *Клиническая медицина*. 2018. № 96 (2). С. 174-179.
22. Казанцев А.Н., Черных К.П., Чернявский М.А., Заркуа Н.Э., Шукуров Иномжон Х.У., Лидер Р.Ю., Кубачев К.Г., Багдавадзе Г.Ш., Калинин Е.Ю., Зайцева Т.Е., Чикин А.Е., Линецюп П. Стратификация риска развития послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии // *Российский медицинский журнал*. 2020. № 26 (6). С. 341-350.
23. Битюков В.К., Моторин М.Л., Саввина Е.А. Формирование классов объектов методом дискриминантного анализа // *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2014. № 1 (59). С. 73-78.
24. Косенко П.М., Вавринчук С.А., Попов А.И., Бояринцев Н.И., Сунозова Г.Д. Математическое моделирование в хирургии пилородуоденального стеноза // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 105-110.
25. Коган Е.А. Обыкновенные дифференциальные уравнения и операционное исчисление: учебное пособие. М.: МАМИ, 2007. 140 с.
26. Christ B., Dahmen U., Herrmann K.H., König M., Reichenbach J., Ricken T., Schleicher J., Schwen L.O., Vlais S., Waschinsky N. Computational modeling in liver surgery // *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 906. DOI: 10.3389/fphys.2017.00906.