

Choroba Hashimoto — aspekt genetyczny i środowiskowy

Genetic and environmental aspects of Hashimoto's thyroiditis

STRESZCZENIE

Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto to choroba o podłożu autoimmunizacyjnym. Patogenezę tej choroby determinuje zaburzona praca układu odpornościowego, przejawiająca się nagromadzeniem autoreaktywnych limfocytów przy jednoczesnej utracie immunologicznej tolerancji na własne tkanki, co w efekcie prowadzi do destrukcji gruczołu tarczowego i wytworzenia niedoczynności tarczycy. Artykuł ten porusza aktualne aspekty związane z etiopatogenezą oraz z czynnikami ryzyka występowania choroby Hashimoto. Omówiony został przede wszystkim problem nadmiaru jodu oraz niedoboru selenu w diecie.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 1, 1–6

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, niedoczynność tarczycy, selen, jod

ABSTRACT

Chronic lymphocytic thyroiditis, which is also known as Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune condition. Pathogenesis of this disease is determined by impaired immune system and breakdown of immunological self-tolerance, associated with lymphocytic infiltration of thyroid follicles resulting in autoimmune glandular destruction and hypothyroidism. This article discuss new aspects of etiopathogenesis both genetic and environmental factors as the cause of Hashimoto's thyroiditis. Main focus is on the iodine surplus and selenium deficiency in the diet.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 1, 1–6

Key words: Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, selenium, iodine

WSTĘP

Wystąpienie przewlekłego limfocyтарnego zapalenia tarczycy, czyli choroby Hashimoto (HT, *Hashimoto's thyroiditis*), jest konsekwencją zaburzeń w funkcjonowaniu układu immu-

nologicznego, które prowadzą do niszczenia własnego organu, w tym przypadku celem jest gruczoł tarczowy. Choroba ta charakteryzuje się obecnością autoreaktywnych limfocytów naciekających tkankę tarczycy oraz

Justyna Luty, Ewa Bryl

Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej,
GUMed

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Bryl
Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk
e-mail: ebryl@gumed.edu.pl

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 1897–3590



O rozpoznaniu limfocytarnego zapalenia tarczycy decydują wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych: hipoechogeniczny miąższ gruczołu tarczowego w USG, podwyższone miano przeciwciał anty-TPO i/lub anty-TG oraz podwyższony poziom hormonu tyreotropowego (TSH)



Immunologiczna tolerancja warunkuje supresję układu odpornościowego przed atakiem na autoantygeny, a jej utrata została powiązana z defektami genetycznymi lub obniżeniem aktywności limfocytów T regulatorowych, które przejawiają funkcje supresorowe

autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG). W przebiegu choroby Hashimoto dochodzi do zaburzenia produkcji hormonów tarczycy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju niedoczynności tarczycy. Zdarza się, że na początku choroby dochodzi do łagodnej lub umiarkowanej nadczynności z uwagi na uwolnienie nadmiernej ilości hormonów z uszkodzonych przez limfocyty komórek tarczycy [1]. O rozpoznaniu limfocytarnego zapalenia tarczycy decydują wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych: hipoechogeniczny miąższ gruczołu tarczowego w USG, podwyższone miano przeciwciał anty-TPO i/lub anty-TG oraz podwyższony poziom hormonu tyreotropowego (TSH). Miano przeciwciał anty-TPO koreluje z liczbą autoreaktywnych limfocytów naciekających tarczycę, a także ze stopniem uszkodzenia tarczycy [2]. Tarczycza jest organem, w którym choroby autoimmunologiczne rozwijają się najczęściej, natomiast choroba Hashimoto jest zarówno najpowszechniej występującą chorobą endokrynną i najczęstszą niejatrogeną przyczyną niedoczynności tarczycy. Objawem tego jest podwyższony poziom TSH, obniżenie wolnej tyroksyny (fT_4) oraz niekiedy również wolnej trójjodotyroniny (fT_3) [3, 4]. Na podstawie amerykańskich badań epidemiologicznych szacuje się, że zachorowalność na chorobę Hashimoto wynosi w granicach 5% populacji, natomiast z opublikowanego w 2006 roku raporcie GUS dowiadujemy się, że choroba ta dotyka 8,5 razy więcej kobiet niż mężczyzn [5, 6]. Znane są przypadki zachorowań na każdym etapie życia, jednak szczyt przypada na jego czwartą i piątą dekadę [7]. Ponadto występowanie choroby Hashimoto jest zróżnicowane w zależności od rasy oraz geograficznego położenia [8].

PATOGENEZA

Główną rolą systemu odpornościowego jest rozróżnianie antygenów własnych od obcych. Krytycznym momentem w patogenezie choroby Hashimoto jest produkcja autoreak-

tywnych komórek skierowanych przeciwko tarczycy, która może być skutkiem utraty immunologicznej tolerancji na własne tkanki. Immunologiczna tolerancja warunkuje supresję układu odpornościowego przed atakiem na autoantygeny, a jej utrata została powiązana z defektami genetycznymi lub obniżeniem aktywności limfocytów T regulatorowych, które przejawiają funkcje supresorowe [9]. Wiele doniesień naukowych przedstawia patogenezę HT jako złożony proces autoimmunizacyjny, którego rozwój tłumaczy się zaangażowaniem samych komórek tarczycy w postępującą reakcję łańcuchową [10]. Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych, na przykład śmierć tyreocytów lub ich uszkodzenie przez toksyny, bakterie, wirusy czy nadmiar jodu, może prowadzić do pojawienia się autoantygenów i co za tym idzie akumulacji komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*) oraz aktywacji limfocytów $CD4^+$ T pomocniczych (Th, *T helper cells*) w tarczycy. Jeżeli w takim przypadku dodatkowo pojawiają się zaburzenia funkcji limfocytów T regulatorowych — strażników tolerancji immunologicznej, może dojść do niepoprawnej aktywacji systemu odpornościowego wobec komórek tarczycy. Zmiana metabolizmu czy mikrośrodowiska w samych komórkach tarczycy może również doprowadzić do akumulacji komórek prezentujących antygen w tarczycy. W pierwszej fazie patogenyzy choroby Hashimoto APC migrują i prezentują autoantygeny tarczycy komórkom T pomocniczym w węzłach chłonnych tarczycy. Limfocyty reagują na prezentowane autoantygeny. Jeżeli tolerancja immunologiczna jest obniżona, dochodzi do aktywacji różnych cytokin oraz proliferacji limfocytów T $CD4^+$ pomocniczych do subpopulacji Th1 i/lub Th2. W takiej sytuacji zamiast wzmacniać tolerancję, komórki prezentujące antygen generują autoimmunologiczną reakcję. Limfocyty B wytwarzają przeciwciała anty-TG oraz anty-TPO, których aktywność wymierzona jest przeciwko komórkom tarczycy. Autoreaktywne komórki

T naciekającą tarczycę, mediują destrukcję za pośrednictwem cytotosyczości. W ostatniej fazie choroby makrofagi produkują ogromne ilości cytokin, które razem z przeciwciałami, inicjują proces destrukcji komórek tarczycy za zasadzie apoptozy [11, 12].

GENETYCZNE I ŚRODOWISKOWE CZYNNIKI RYZYKA

Na podstawie badań naukowych na bliźniętach jedno- i dwujajowych ustalono, że zachorowalność na chorobę Hashimoto jest przede wszystkim zależna od predyspozycji genetycznych, a w następnej kolejności od czynników środowiskowych [13]. Wśród czynników genetycznych predysponujących do choroby Hashimoto przede wszystkim wymienia się polimorfizmy w głównym układzie zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) oraz w genie cytotosycznego antygeny 4 limfocytów T (CTLA-4) [14, 15].

Czynnikami środowiskowymi, którym przypisuje się rolę w patogenezie choroby Hashimoto, są przede wszystkim: infekcje, terapie cytokinami (na przykład IFN- γ), sole litu, niektóre leki (na przykład amiodaron), spożycie selenu oraz jodu. Na podstawie badań epidemiologicznych oraz eksperymentów na modelach zwierzęcych ustalono, że spożycie jodu może mieć najbardziej znaczący wpływ w etiopatogenezie choroby Hashimoto [16].

W krajach, w których wprowadzono programy profilaktyczne chorób wywołanych niedoborem jodu, polegające przede wszystkim na wzbogacaniu żywności tym pierwiastkiem, zanotowano wzrost częstotliwości występowania autoimmunologicznych chorób tarczycy [17]. Natomiast w populacjach zagrożonych niedoborem jodu występowanie choroby Hashimoto jest niższe niż tam, gdzie jego spożycie jest wystarczające [8]. Zmniejszenie spożycia jodu skutkuje obniżeniem zachorowalności na autoimmunologiczne choroby tarczycy [17]. Publikacje naukowe dostarczają charakterystykę dwóch możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za patogenny sku-

Tabela 1

Czynniki ryzyka w chorobie Hashimoto

Czynniki ryzyka w chorobie Hashimoto

Genetyczne

Środowiskowe

- nadmiar jodu w diecie
- niedobór selenu w diecie
- infekcje
- leki (na przykład amiodaron)
- terapie cytokinami (na przykład IFN- γ)
- sole litu

tek nadmiernego spożycia jodu w kontekście rozwoju choroby Hashimoto. Po pierwsze nadmiar jodu sprzyja modyfikacji tyreoglobuliny na poziomie epigenetycznym, powodując wytworzenie neoantygenowego czynnika, wobec którego nie została jeszcze wytworzona tolerancja immunologiczna. Po drugie jod w nadmiarze indukuje apoptozę komórek tarczycy, co powoduje uwolnienie większych ilości antygenów tarczycowych i w końcu aktywację autoreaktywnych limfocytów T poprzez zwiększoną stymulację prezentacji antygenów tarczycowych [18].

W przekrojowym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym na populacji chińskiej, gdzie zawartość selenu w glebie określona jest jako niska lub adekwatna, udowodniono, że niskie spożycie selenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób tarczycy [19]. Gruczoł tarczowy jest organem, który gromadzi największą ilość tego pierwiastka, ponadto tarczyca i mózg posiadają specjalne mechanizmy absorbujące i magazynujące selen, nawet w czasie ogólnoustrojowych jego niedoborów [20]. W ustroju selen występuje w formie aminokwasu — selenocysteiny, który determinuje enzymatyczną aktywność selenoprotein, które chronią komórki tarczycy oraz innych organów przed stresem oksydacyjnym, czyli peroksydaza glutationowa (GPx), reduktaza tioredoksyny (TRx), czy dejodaza jodotyroninowa (DIO), która katalizuje reakcje konwersji hormonów tarczycy w tkankach obwodowych oraz w gruczole tarczowym. Nadtlenek wodoru (H₂O₂)



W populacjach zagrożonych niedoborem jodu występowanie choroby Hashimoto jest niższe niż tam, gdzie jego spożycie jest wystarczające



Udowodniono, że niskie spożycie selenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób tarczycy

jest jedną z reaktywnych form tlenu, będącą źródłem stresu oksydacyjnego, ale również odpowiadającą za neutralizację patogenów. Jego obecność jest konieczna do produkcji peroksydazy tarczycowej (TPO). Pewne ilości H_2O_2 są również niezbędne w procesie powstawania tyrozyny (T_4) i trójiodotyroniny (T_3). Nadmierna produkcja H_2O_2 może doprowadzić do nagromadzenia tego substratu w komórce, gdzie w fizjologicznych warunkach zostanie zneutralizowany przez GPx, TRx i katalazy. Ciężki niedobór selenu prowadzi do obniżenia aktywności GPx, co skutkuje zwiększoną produkcją H_2O_2 i TPO, a tym samym uszkodzeniem komórek tarczycy [21]. Z drugiej strony niedobór jodu również może doprowadzić do wytworzenia stresu oksydacyjnego i związanej z nim zwiększonej produkcji TSH oraz nadmiaru nadtlenku wodoru — ze względu na brak możliwości wykorzystania go w procesie tworzenia hormonów tarczycowych [22]. Rozważa się hipotezę, która mówi o tym, że nawet łagodny lub umiarkowany niedobór selenu może sprzyjać inicjacji lub progresji choroby autoimmunologicznej tarczycy u osób z predyspozycjami genetycznymi. W komórkach pęcherzykowatych tarczycy apoptoza indukowana jest przez wysokie dawki jodu, H_2O_2 lub TGF- β [20]. Odpowiednie poziomy selenu są istotne w inicjacji prawidłowej odpowiedzi immunologicznej lub regulacji jej nasilenia oraz w procesie redukcji przewlekłego stanu zapalnego. Wysoki poziom selenu znacząco zwiększał zdolność proliferacji limfocytów T $CD4^+$ do komórek T regulatorowych (Treg). Redukcja lub zaburzenie czynności Treg może doprowadzić do wytworzenia choroby autoimmunizacyjnej [23]. Selen zwiększa aktywność Treg, jednocześnie działając supresyjnie na uwalnianie cytokin, chroni przed apoptozą komórki pęcherzykowate tarczycy [24]. U pacjentów z chorobą Hashimoto wykryto mniejsze stężenie selenu w surowicy krwi w porównaniu z osobami zdrowymi, w odniesieniu do wartości prawidłowych. Podobne wyniki otrzymano w austriackim badaniu kohortowym,

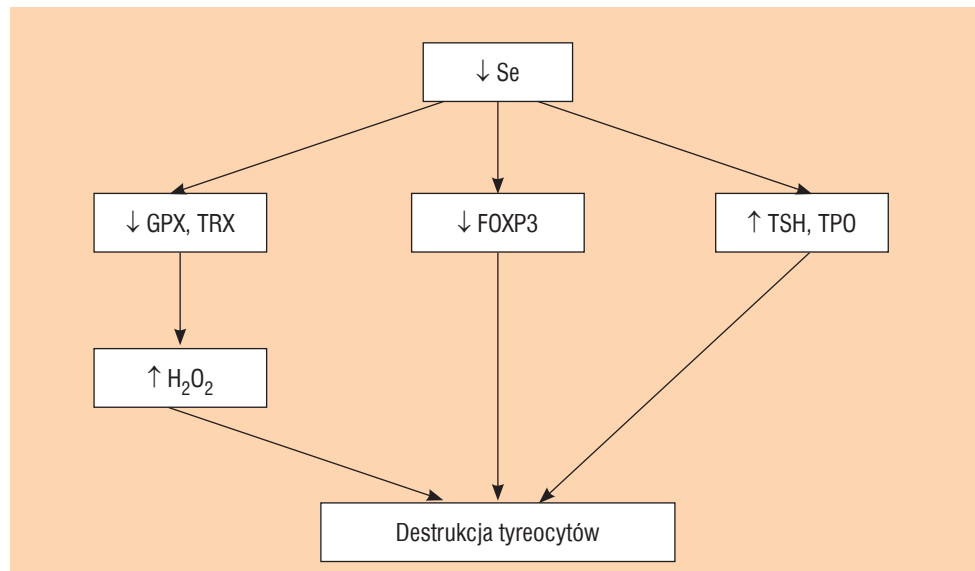
opartym na kwestionariuszu częstotliwości spożycia, gdzie osoby z chorobą Hashimoto spożywały średnio mniej selenu z diety [25]. U pacjentów cierpiących na chorobę Hashimoto i łagodną niedoczynność tarczycy, stężenie selenu było niższe niż $80 \mu g/l$ we krwi, co wiązało się z podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego w porównaniu z osobami o wyższym spożyciu selenu. Konwersja T_4 do T_3 jest upośledzona przy niedoborach selenu nawet u zdrowych osób [1]. W większości badań, w których użyto organicznej formy selenu pod postacią selenometioniny, uzyskano obniżenie poziomów anty-TPO, podczas gdy analizy, w których zastosowano nieorganiczną formę tego pierwiastka, nie potwierdziły pozytywnego wpływu suplementacji selenem na poziomy przeciwciał w porównaniu do placebo [17]. Dwie metaanalizy potwierdziły pozytywny efekt suplementowania selenem na obniżenie poziomu anty-TPO oraz poprawę nastroju w chorobie Hashimoto [26, 27], jednak metaanaliza przeprowadzona przez van Zuurena i wsp. wykazała, że siła dowodu dotycząca pozytywnego wpływu suplementacji selenem na przebieg choroby Hashimoto jest zbyt niska [28].

Rolę niedoboru selenu w patogenezie choroby Hashimoto podsumowuje rycina 1.

PODSUMOWANIE

Choroba Hashimoto to złożony proces autoimmunizacyjny, który może zostać wywołany przez konkretny czynnik środowiskowy przy jednoczesnym występowaniu predyspozycji genetycznych i obniżeniu funkcji limfocytów T regulatorowych. Prowadzi to do zaburzenia immunologicznej tolerancji na własne tkanki, powodując agresję organizmu wobec autoantygenów i w konsekwencji niedoczynność spowodowaną postępującą destrukcją tarczycy. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że wśród czynników środowiskowych predysponujących do przewlekłej limfocytarnej choroby tarczycy znaną rolę odgrywają nadmiar jodu i niedobór selenu w diecie. W krajach, w których

Rycina 1. Wpływ niedoboru selenu na progres choroby Hashimoto



praktykuje się fortyfikację żywności jodem, występowanie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy jest wyższe niż w krajach, gdzie nie

wykonuje się tej procedury. Suplementacja selenem może mieć pozytywny wpływ na przebieg choroby Hashimoto.

PIŚMIENNICTWO

1. Cho BY, Shong YK, Lee HK, et al. Role of blocking TSH receptor antibodies on the development of hypothyroidism and thyroid atrophy in primary myxedema. *Korean J Intern Med.* 1989; 4(2): 108–117, indexed in Pubmed: 2577255.
2. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 391–397, doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007, indexed in Pubmed: 24434360.
3. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6): 1853–1878, doi: 10.1210/jc.2008-2291, indexed in Pubmed: 19494161.
4. Delemer B, Aubert JP, Nys P, et al. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(6): 817–823, doi: 10.1530/EJE-11-1041, indexed in Pubmed: 23034782.
5. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 84(3): 223–243, indexed in Pubmed: 9281381.
6. Główny Urząd Statystyczny: Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. GUS, Warszawa 2016: 100–121.
7. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3): 119–125, indexed in Pubmed: 12848952.
8. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2): 174–180, doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016, indexed in Pubmed: 25461470.
9. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid.* 1992; 2(3): 247–261, doi: 10.1089/thy.1992.2.247, indexed in Pubmed: 1384861.
10. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(1): 1–9, indexed in Pubmed: 12534350.
11. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(4): 397–409, doi: 10.1046/j.1365-2265.2004.01978.x, indexed in Pubmed: 15049952.
12. Parvathaneni A, Fischman D, Cheriya P. Hashimoto's Thyroiditis. In: Drahomira S. ed. *A New Look at Hypothyroidism.* InTech, Rijeka 2012: 47–68.
13. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2): 536–539, doi: 10.1210/jcem.85.2.6385, indexed in Pubmed: 10690851.
14. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics.* 2011; 12(8): 576–588, doi: 10.2174/138920211798120763, indexed in Pubmed: 22654557.
15. Saverino D, Brizzolara R, Simone R, et al. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship

- with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clin Immunol.* 2007; 123(2): 190–198, doi: [10.1016/j.clim.2007.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.01.003), indexed in Pubmed: [17321799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321799/).
16. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, et al. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(4): 859–862, doi: [10.1210/jcem-57-4-859](https://doi.org/10.1210/jcem-57-4-859), indexed in Pubmed: [6309889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6309889/).
 17. Duntas L. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research.* 2015; 47(10): 721–726, doi: [10.1055/s-0035-1559631](https://doi.org/10.1055/s-0035-1559631).
 18. Carayanniotis G. Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2011; 10(1): 27–35, indexed in Pubmed: [21349803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349803/).
 19. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4037–4047, doi: [10.1210/jc.2015-2222](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222), indexed in Pubmed: [26305620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305620/).
 20. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(6): 815–827, doi: [10.1016/j.beem.2009.08.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.002), indexed in Pubmed: [19942156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942156/).
 21. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics: Targets & Therapy.* 2008; 2(2): 265–273, doi: [10.2147/btt.s2746](https://doi.org/10.2147/btt.s2746).
 22. Smyth PPA. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors.* 2003; 19(3-4): 121–130, indexed in Pubmed: [14757962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757962/).
 23. Takahashi T, Sakaguchi S. Naturally arising CD25+CD4+ regulatory T cells in maintaining immunologic self-tolerance and preventing autoimmune disease. *Curr Mol Med.* 2003; 3(8): 693–706, indexed in Pubmed: [14682491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14682491/).
 24. Duntas L. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10): 721–726, doi: [10.1055/s-0035-1559631](https://doi.org/10.1055/s-0035-1559631).
 25. Pestitschek M, Sonneck-Koenne C, Zakavi SR, et al. Selenium intake and selenium blood levels: a novel food frequency questionnaire. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125(5-6): 160–164, doi: [10.1007/s00508-013-0334-2](https://doi.org/10.1007/s00508-013-0334-2), indexed in Pubmed: [23508871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23508871/).
 26. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium Supplementation in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Thyroid.* 2010; 20(10): 1163–1173, doi: [10.1089/thy.2009.0351](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0351).
 27. Fan Y, Xu S, Zhang H, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 904573, doi: [10.1155/2014/904573](https://doi.org/10.1155/2014/904573), indexed in Pubmed: [25574167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574167/).
 28. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(1): 25–31, doi: [10.1159/000356040](https://doi.org/10.1159/000356040), indexed in Pubmed: [24847462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847462/).