

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА МИНИ-КОГ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

УДК: 616-071.2

Изюмов А.Д., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Резюме

Введение. В настоящее время растет число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющих когнитивные нарушения (КН). В связи с этим появляется необходимость скрининга КН у пациентов с ХСН. Тест Мини-Ког является одним из скрининговых тестов, однако необходимы дополнительные исследования возможности применения данного теста на когорте кардиологических пациентов.

Цель исследования. Оценить чувствительность и специфичность теста Мини-Ког в выявлении пациентов с КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше.

Материалы и методы. На базе обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с марта 2021 года по март 2023 года было отобрано 149 человек 65 лет и старше с ХСН. Когнитивный статус оценивался при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, краткой шкалы оценки психического состояния. Всем пациентам был выполнен скрининговый тест Мини-Ког. Статистический анализ проводился при помощи ROC-анализа.

Результаты и выводы. Частота встречаемости КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше по результатам нашего исследования достигает 67,8%. Отрезное значение 2 и менее баллов по тесту Мини-Ког (AUC 0,856; ДИ 95% 0,775–0,936, $p < 0,004$) свидетельствует о наличии выраженных когнитивных расстройств с чувствительностью 61,5% и специфичностью 92,1%. Результат 3 и менее баллов (AUC 0,828; ДИ 95% 0,762–0,894, $p < 0,004$) указывает на наличие УКР с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%, а деменции — с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; когнитивные нарушения; деменция; Мини-Ког.

Для цитирования: Изюмов А.Д., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2024; 2(18): 71–76. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

DIAGNOSTIC VALUE OF THE MINI-COG TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE 65 YEARS AND OLDER

Izyumov A.D., Mkhitaryan E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Currently, the number of patients with heart failure (HF) and cognitive impairment (CI) is growing. In this regard, it is necessary to screen for CI in patients with HF. The Mini-Cog test is one of the screening tests, but more research is needed to examine the feasibility of using it on a cohort of cardiac patients.

Aim of the study. The aim of the study is to assess the sensitivity and specificity of the Mini-Cog test in identifying patients with CI among patients aged 65 and over with HF.

Materials and methods. From March 2021 to March 2023, 149 people aged 65 and older with chronic heart failure (CHF) were selected from a separate structural unit of the Russian Gerontology Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University. Cognitive status was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale and the Mini-Mental State Examination. All patients underwent the Mini-cog testing. Statistical analysis was performed using ROC analysis.

Results and conclusions. The prevalence of cognitive impairment among patients with CHF aged 65 or older, according to our study, is 67.8%. A cutoff value of 2 points or less points on the Mini-Cog test (AUC 0.856; CI 95% 0.775–0.936, $p < 0.004$) indicates the presence of severe cognitive impairment with a sensitivity of 61.5% and a specificity of 92.1%. A score of 3 points or lower (AUC 0.828; CI 95% 0.762–0.894, $p < 0.004$) indicates mild cognitive impairment (MCI) with a sensitivity of 55.4% and a specificity of 93.7%, and dementia with a sensitivity of 80.8% and a specificity of 69.1%.

Keywords: heart failure, cognitive impairment, dementia, mini-cog

For citation: Izyumov A.D., Mkhitarian E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Diagnostic Value of the Mini-Cog Test in Patients with Chronic Heart Failure 65 Years and Older. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2 (18): 71–76 DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире значимо растет число пациентов с когнитивными нарушениями (КН). Деменцией страдают 6–7% людей пожилого и старческого возраста, составляя более 55 млн человек, при этом ежегодно диагностируется более 10 млн новых случаев во всем мире. Предполагается, что в связи с увеличением продолжительности жизни к 2050 году количество пациентов с деменцией утроится [1, 2]. Число пациентов пожилого и старческого возраста с дементными КН в мире еще больше и составляет около 22% [3]. Наличие коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет [4], фибрилляция предсердий [5], ишемическая болезнь сердца [6] и хроническая сердечная недостаточность [7], значимо увеличивает частоту встречаемости КН. Таким образом, огромная часть людей с КН являются пациентами врачей любой специальности, особенно кардиологов и терапевтов [8], однако зачастую врачи имеют недостаточное знание и не всегда полное понимание о КН [9]. В настоящее время для определения наличия КН используются различные шкалы, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment — MOCA), краткая шкала оценки психического состояния (КШОПС, англ. — MMSE) [10]. Однако заполнение данных шкал может занимать от 7 до 10 минут [11, 12]. Альтернативным скрининговым тестом является тест Мини-Ког, выполнение которого занимает не более 3 минут [13, 14]. Однако необходимы дополнительные исследования возможности применения данного теста на когорте кардиологических пациентов.

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность теста Мини-Ког в выявлении пациентов с КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с марта 2021 года по март 2023 года. Всего было включено 149 пациентов ≥ 65 лет, проходивших плановое стационарное лечение с подтвержденной хронической сердечной недостаточностью, согласно европейским критериям 2021 года [15]. Критериями исключения были тяжелые сенсорные дефициты, необходимость нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии ввиду декомпенсации соматических заболеваний, в т. ч. наличие острого инфаркта или инсульта.

Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка (КГО), включающая оценку физического, функционального, социально-экономического статусов, а также оценку когнитивно-эмоционального статуса [16]. С целью оценки когнитивных функций всем пациентам были выполнены следующие тесты: тест Мини-Ког, МОКА-тест, КШОПС. Сумма баллов в тесте МОКА < 26 указывала на наличие КН. При этом если сумма баллов в тесте КШОПС была < 24, то считалось, что пациент имел выраженные когнитивные расстройства (деменцию), а если > 24 и < 27 баллов, то умеренные когнитивные расстройства (УКР) [10].

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Все величины, за исключением возраста, имели неправильное распределение (одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова), и соответственно их результаты представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Значения чувствительности и специфичности для различных отрезных значений теста Мини-Ког находили при помощи ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 149 пациентов в возрасте от 65 до 98 лет. Средний возраст составил $77,77 \pm 7,38$ года. Почти половину из них (47% — 70 человек) составляли мужчины. 47,7% (71 человек) имели сохраненную фракцию выброса, 28,2% — умеренно сниженную, а остальные 24,1% — низкую фракцию выброса.

Распространенность КН в данной выборке составила 67,8%: 50,3% УКР и 17,5% выраженные КН. Пациенты с КН были в среднем старше на 3 года пациентов без КН ($78,80 \pm 7,22$ года против $75,58 \pm 7,31$ года), а при выделении группы с выраженными когнитивными нарушениями эта разница увеличивалась до 5 лет ($80,12 \pm 8,30$). Все пациенты, несмотря на различный когнитивный статус, были сопоставимы по гендерной принадлежности, наличию инвалидности, семейному положению, наличию детей и проживанию (один или в семье). Пациенты без когнитивных нарушений и с УКР чаще имели высшее образование (66,67% и 56% соответственно), в отличие от пациентов с деменцией (34,62%) (табл. 1).

При выполнении теста Мини-Ког чаще всего пациенты вспоминали 2 слова из трех — 43,45% (73 человека). Почти треть (27,38% — 46 человек) вспомнили все три слова. И значительно меньше

Таблица 1.

Демографические, социальные характеристики лиц с хронической сердечной недостаточностью в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от когнитивного статуса ($n = 149$)

Показатель	Все паци- енты $n = 149$	Пациенты без КН $n = 48$ (1)	Пациенты с УКР $n = 75$ (2)	Пациенты с деменцией $n = 26$ (3)	$P_{\text{общий}}$	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Возраст, годы ($M \pm SD$)	77,77 $\pm$ 7,38	75,58 $\pm$ 7,31	78,35 $\pm$ 6,81	80,12 $\pm$ 8,30	0,041	0,049	0,027	0,284
Мужской пол, % (n)	47% (70)	52,1% (25)	41,3% (31)	53,8% (14)	0,38			
Тест МОСА, Me (25%; 75%), баллы	24 (22; 26)	27,5 (26; 28,5)	24 (22; 25)	18 (16; 20)				
КШОПС, Me (25%; 75%), баллы	28 (26; 29)	29 (28; 30)	28 (26; 29)	22,5 (20; 24)				
Инвалидность, % (n)					0,13			
Нет	41,2% (61)	45,8% (22)	35,1% (26)	50% (13)				
III гр	23% (34)	31,2% (15)	21,6% (16)	11,5% (3)				
II гр	32,4% (48)	23% (11)	39,2% (29)	30,8% (8)				
I гр	3,4% (5)	0	4,1% (3)	7,7% (2)				
Проживает в семье, % (n)	62,2% (92)	66,7% (32)	55,4% (41)	73,1% (19)	0,21			
Один, % (n)	37,8% (56)	33,3% (16)	44,6% (33)	26,9% (7)				
Семейное по- ложение					0,74			
Вдовец, % (n)	48,6% (72)	43,7% (21)	48,6% (36)	57,7% (15)				
Женат, % (n)	48% (71)	54,2% (26)	46% (34)	42,3% (11)				
Разведен, % (n)	2,7% (4)	2,1% (1)	4% (3)	0				
Никогда не был в браке, % (n)	0,7% (1)	0	1,4% (1)	0				
Наличие детей, % (n)	96,6% (143)	97,9% (47)	94,6% (70)	100% (26)	0,35			
Наличие высше- го образования, % (n)	55,70% (83)	66,67% (32)	56,00% (42)	34,62% (9)	0,03	0,24	0,008	0,06

Примечание: КН — когнитивные нарушения; УКР — умеренные когнитивные расстройства; МОСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса.

было тех, кто вспомнил только 1 слово или не вспомнил слова совсем (16,07% — 27 человек и 1,19% — 3 человека соответственно). Распределение пациентов в зависимости от суммы набранных баллов представлено в таблице 2.

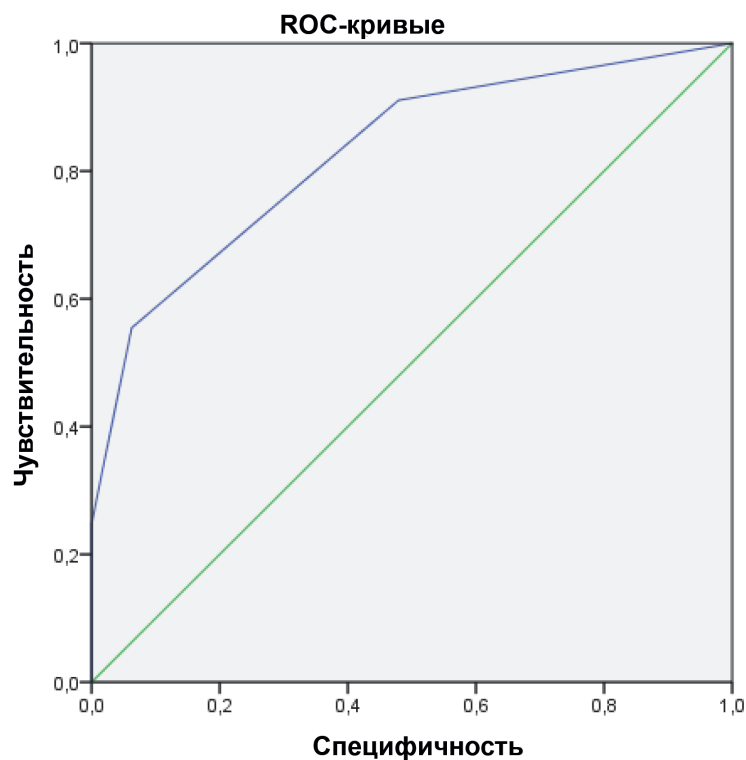
При проведении ROC-анализа было показано, что тест Мини-Ког (AUC 0,828; ДИ 95% 0,762–0,894, $p < 0,001$) может быть использован в качестве теста для скрининга когнитивных нарушений (рис. 1).

Наибольшее значение чувствительности и специфичности имеет отрезная точка в тесте Мини-Ког 3 и менее балла. Отрезное значение 3 и менее баллов в тесте Мини-Ког позволяет верифицировать КН с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%. При отрезном значении 4 и менее баллов чувствительность увеличивается до 91,1%, однако специфичность снижается до 52,1%.

Таблица 2.

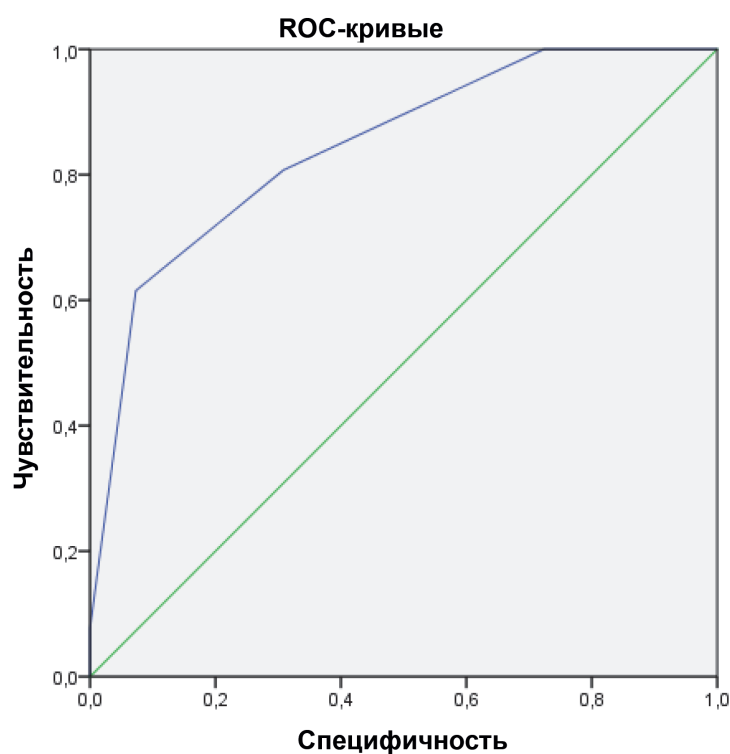
Результаты теста Мини-Ког в зависимости от наличия/отсутствия когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью

Сумма баллов в тесте Мини-Ког	Количество пациентов	% больных	
		Пациенты без КН (48 человек)	Пациенты с КН (101 человек)
5	34	52,08%	8,91%
4	56	41,67%	35,64%
3	34	6,25%	30,69%
2	23	0%	22,77%
1	2	0%	1,98%



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 1. ROC-кривая — оценка теста Мини-Ког в выявлении когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2. ROC-кривая — оценка тестов Мини-Ког в выявлении выраженных когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью

При оценке риска наличия выраженных когнитивных нарушений данный тест сохраняет свою значимость. При проведении ROC-анализа также было показано, что тест Мини-Ког (AUC 0,856; ДИ 95% 0,775–0,936, $p < 0,001$) может быть использован в качестве теста для скрининга деменции (рис. 2).

При этом при результате теста 3 и менее балла можно говорить о наличии выраженных КН с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%. Однако максимальную сумму чувствительности и специфичности имело значение 2 и менее баллов: 61,5% чувствительность и 92,1% специфичность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше, по результатам нашего исследования, достигает 67,8%. При этом каждый второй пациент (50,3%) имеет УКР, а 17,5% — выраженные КН. Причиной КН у данной категории пациентов, вероятнее всего, являются сосудистые факторы риска, в частности сама ХСН [17]. Однако нельзя исключить и наличие скрытого нейродегенеративного процесса, протекающего на фоне сосудистых когнитивных нарушений [18, 19]. Нами не проводился анализ причин когнитивных нарушений, поэтому точно определить соотношение смешанных и чисто сосудистых КН не представляется возможным.

В настоящее время основным методом профилактики и лечения УКР является коррекция сердечно-сосудистых факторов риска [20, 21], что у пациентов с ХСН, несомненно, должно проводиться кардиологами независимо от степени когнитивного дефицита у пациента, т. к. входит в стандарты лечения ХСН [22]. Медикаментозное лечение, согласно клиническим рекомендациям, должно быть назначено всем пациентам с дементными нарушениями [10]. Таким образом, в данной группе возникает необходимость выявлять именно пациентов с выраженными КН для направления к неврологу и решения вопроса о необходимости назначения медикаментозной терапии, которую врач-кардиолог назначить не может.

Мини-Ког — один из известных с начала XXI века скрининговых тестов для диагностики деменции, результаты которого не зависят от уровня образования и языковых особенностей, в отличие от многих других тестов [23].

Отрезное значение в тесте Мини-Ког 2 и менее баллов свидетельствует о вероятном наличии деменции (специфичность 92,1%). Однако на данном отрезном значении чувствительность остается достаточно низкой (61,5%). С целью повышения чувствительности возможно использовать более высокий пороговый балл — 3 и менее. При данном значении чувствительность и специфичность теста в выявлении выраженных когнитивных расстройств будет составлять 80,8% и 69,1% соответственно. Также отрезное значение 3 и менее баллов с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7% позволяет верифицировать все случаи КН, включая УКР.

Таким образом, при наличии верифицированных КН по тесту Мини-Ког 3 и менее баллов рекомендуется направление пациентов к узким специалистам (неврологу, гериатру или психиатру) для дальнейшего дообследования и выявления причин КН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая распространенность КН среди пациентов с ХСН и их влияние на течение и прогноз

основного кардиологического заболевания, рекомендуется при подозрении на КН проводить его скрининг. Для этих целей среди пациентов 65 лет и старше может быть использован тест Мини-Ког. Как показало наше исследование, отрезное значение 2 и менее баллов свидетельствует о наличии выраженных когнитивных расстройств с чувствительностью 61,5% и специфичностью 92,1%. Имеет большую чувствительность в выявлении более тяжелых когнитивных расстройств. Результат по тесту Мини-Ког 3 и менее баллов указывает на наличие УКР с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%, а деменции — с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%.

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee J, Meijer E, Langa KM, et al. Prevalence of dementia in India: National and state estimates from a nationwide study. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):2898-2912. doi:10.1002/alz.12928
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
3. Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 2022;45(4):639-661. doi:10.1016/j.psc.2022.07.010
4. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944
5. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Müsiggbrodt A, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart Lung Circ.* 2020;29(1):69-85. doi:10.1016/j.hlc.2019.05.185
6. Imahori Y, Vetrano DL, Ljungman P, et al. Association of ischemic heart disease with long-term risk of cognitive decline and dementia: A cohort study. *Alzheimers Dement.* 2023;19(12):5541-5549. doi:10.1002/alz.13114
7. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2024;14(6):e02176. doi:10.1002/brb3.2176
8. van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, et al. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke.* 2023;54(8):2181-2191. doi:10.1161/STROKEAHA.123.040499
9. Blair EM, Zahuranec DB, Forman J, et al. Physician Diagnosis and Knowledge of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2022;85(1):273-282. doi:10.3233/JAD-210565
10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
- [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>]

11. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry*. 2002;47(8):723-733. doi:10.1177/070674370204700803
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991]. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
13. Michieletto F, Binkin N, Saugo M, et al. Use of the Mini-Cog test as a screening method for dementia in the Italian population: the Argento Study results. *Ig Sanita Pubbl*. 2006;62(2):159-172.
14. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-1027. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6
15. Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail*. 2023;10(3):1531-1544. doi:10.1002/ehf2.14255
16. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., и др. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):210-227. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-210-227> [Sharashkina N.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., et al. Comprehensive geriatric assessment — the main tool for the work of a geriatrician. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):210-227. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-210-227>]
17. Maroofi A, Moro T, Agrimi J, Safari F. Cognitive decline in heart failure: Biomolecular mechanisms and benefits of exercise. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(11):166511. doi:10.1016/j.bbadis.2022.166511
18. Arega Y, Shao Y. Heart failure and late-onset Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2022;13:1015674. Published 2022 Nov 29. doi:10.3389/fgene.2022.1015674
19. Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, et al. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2015;277(4):406-425. doi:10.1111/joim.12287
20. Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68-88. doi:10.1007/s13311-021-01170-y
21. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, et al. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36. doi:10.14283/jpad.2019.41
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Jan 4;45(1):53]. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
23. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-1027. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6