

RESEARCH

Hoffmann's sign

Diego De Pablo^{*}, Alejandro Silva Rodríguez, Juan Ignacio Soriano Muñoz and Marta Cuevas Rodríguez

^{*}Correspondence:

depabldiego@uma.es

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España

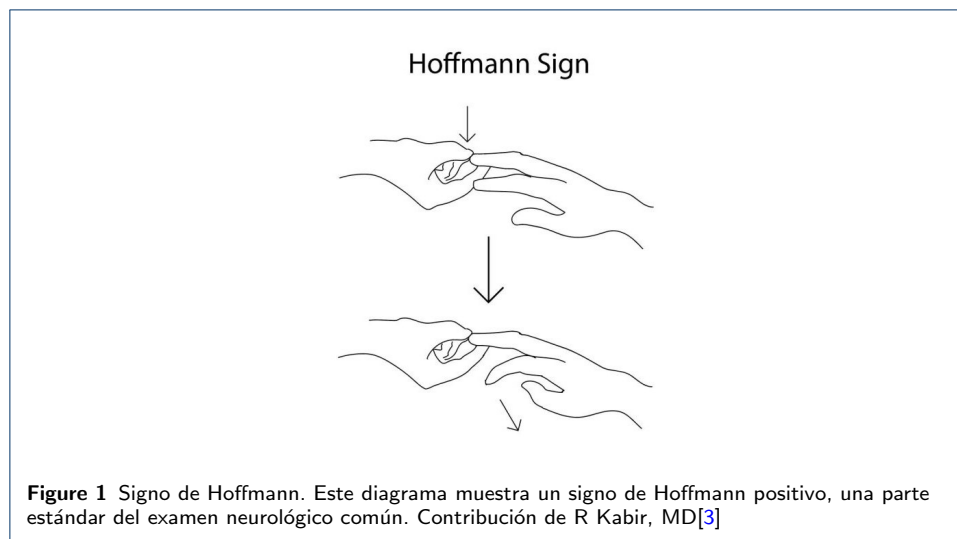
Full list of author information is available at the end of the article

Abstract

Keywords: sample; article; author

1 Introducción

El signo de Hoffmann es un reflejo patológico que se desencadena al percutir la uña del dedo medio, produciéndose un movimiento de flexión involuntario del pulgar cuando el examinador mueve la uña del dedo medio hacia abajo (ver Figura 1). Fue propuesto por el neurólogo alemán Johann Hoffmann, a finales del siglo XIX, y descrito por primera vez por su asistente Hans Curschmann, en 1911 [1]. El signo de Hoffmann también ha sido denominado de diferentes formas, como 'reflejo digital', 'signo de Jakobson', entre otros [2].



Se ha utilizado en la práctica clínica durante aproximadamente cien años. Es una herramienta para detectar alteraciones en las vías corticoespinales. Estas vías conectan la corteza cerebral con la médula espinal.[1]

En la década de 1930, se realizaron estudios sobre la incidencia del signo de Hoffmann en estudiantes universitarios sanos. Los resultados mostraron una incidencia del 2% y 1.63% [4] [5], aunque solo incluyeron sujetos masculinos [2]. Este hallazgo clínico ha sido útil para detectar mielopatía cervical espondilótica temprana [6]. Denno y Meadows propusieron una variante de la prueba, el signo de Hoffmann 'dinámico'. Esta variante incluye flexiones activas del cuello [2].

El signo de Hoffmann es un fenotipo que ha sido identificado en una serie de enfermedades neurodegenerativas y trastornos del tracto corticoespinal, muchas de

ellas caracterizadas por alteraciones motoras progresivas (ver Tabla 1). Entre estas patologías se encuentran diversas formas de paraplejía espástica hereditaria. Estas son un grupo clínicamente y genéticamente heterogéneo de trastornos neurológicos, caracterizados principalmente por espasticidad progresiva y, a menudo, pérdida del sentido de la vibración en los miembros inferiores [7], tanto autosómica dominante como recesiva. Por ejemplo, la paraplejía espástica 9A, de herencia autosómica dominante [8], y las formas recesivas como la paraplejía espástica 72, asociadas con disfunción motora grave.

Enfermedades neurodegenerativas más conocidas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también muestran una asociación con el signo de Hoffmann, debido a la degeneración de las motoneuronas superiores [9]. Diversas formas de ataxias espásticas, relacionadas con la falta de coordinación motora [10], como la ataxia espástica 9 y 10, completan el espectro de condiciones en las que este reflejo patológico se manifiesta.

Table 1 Lista de enfermedades con sus respectivos identificadores de las bases de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)[11] y Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs (ORPHA)[12].

Disease Id	Disease Name
OMIM:601162	Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant
OMIM:618850	Hypervolemia or hyperleucine-isoleucinemia
ORPHA:206448	Adult Krabbe disease
OMIM:615625	Spastic paraplegia 72, autosomal recessive
ORPHA:803	Amyotrophic lateral sclerosis
OMIM:620402	Neuronopathy, distal hereditary motor, autosomal recessive 9
OMIM:615491	Spastic paraplegia 79, autosomal recessive
OMIM:615681	Spastic paraplegia 62, autosomal recessive
ORPHA:139396	X-linked cerebral adrenoleukodystrophy
OMIM:620666	Spastic ataxia 10, autosomal recessive
OMIM:618438	Spastic ataxia 9, autosomal recessive
OMIM:619621	Spastic paraplegia 84, autosomal recessive

A nivel molecular, diversos genes han sido asociados con condiciones que incluyen este signo, reflejo que indica alteraciones en los tractos corticoespinales. Entre estos genes destacan superoxide dismutase type 1 (SOD1), TAR DNA binding protein (TARDBP), Ubiquilina 2 (UBQLN2) y NIMA related kinase 1 (NEK1). Todos son vinculados a la esclerosis lateral amiotrófica. Las mutaciones en SOD1 [13], TARDBP [14] y UBQLN2 [15] afectan las motoneuronas superiores. Esto contribuye a la aparición de reflejos patológicos como el signo de Hoffmann. Además, NEK1 ha sido recientemente asociado con formas hereditarias de ELA [16], lo que refuerza su implicación en el deterioro de las vías motoras. Las alteraciones en estos genes provocan una degeneración progresiva de las neuronas motoras, subrayando la relevancia del signo de Hoffmann como un marcador clave en enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de los avances en la comprensión del signo de Hoffmann, sigue siendo necesario integrar datos moleculares y fenotípicos para analizar mejor su papel en enfermedades neurodegenerativas. El análisis de redes biológicas sería un modelo interesante para la identificación de patrones relevantes y profundizar en el conocimiento de estas patologías.

2 Objetivos

2.1 Objetivo General

Explorar las interacciones entre genes y proteínas asociadas al Signo de Hoffman, utilizando bases de datos bioinformáticas y herramientas de análisis de redes para identificar posibles grupos funcionales y patrones de interacción relevantes.

2.2 Objetivos Específicos

- 1 Identificar genes asociados al signo de Hoffman mediante la utilización de la Human Phenotype Ontology (HPO) y otras bases de datos relevantes.
- 2 Construir una red de interacciones proteína-proteína (PPI) basada en los genes obtenidos, utilizando StringDB para analizar las interacciones de las proteínas codificadas por estos genes.
- 3 Aplicar algoritmos de análisis de redes, como iGraph, para calcular métricas topológicas y determinar características clave de la red.
- 4 Aplicar clustering en la red de interacción para identificar grupos de genes o proteínas que presenten una alta conectividad.
- 5 Determinar las principales funciones biológicas y vías metabólicas en las que están involucrados los genes identificados mediante enriquecimiento funcional.

3 Materiales y Herramientas

A continuación, se detalla cada uno de los materiales empleados para la realización de este trabajo.

3.1 Bases de datos

3.1.1 Human Phenotype Ontology (HPO)

Es una base de datos que estandariza los fenotipos clínicos humanos y vincula genes y enfermedades a cada fenotipo obteniendo las interacciones genéticas.[17].

3.1.2 StringDB

La base de datos STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) es una base de datos que reúne datos experimentales, predicciones y literatura para informar sobre interacciones proteicas. [18].

3.2 Lenguajes de Programación

3.2.1 R

El lenguaje de programación *R* específicamente la versión 4.3.3. Es un lenguaje para exploración estadística y creación de gráficos. Es flexible, ampliable con paquetes y de código abierto bajo el proyecto GNU. [19].

Manipulación y Visualización de Datos:

- **tidyverse:** Conjunto de paquetes (incluyendo *dplyr* y *ggplot2*) que permiten manipular y graficar datos. *dplyr* facilita el manejo de grandes datasets, mientras que *ggplot2* permite generar gráficos de alta calidad [20].

Análisis Bioinformático:

- **Bioconductor:** Conjunto de paquetes especializados en el análisis de datos genómicos. [21].
- **iGraph para R:** Versión de iGraph en R, útil para la comparación de redes de interacción generadas en Python y el análisis estadístico de propiedades de red. [22].

3.2.2 Python

El lenguaje de programación *Python* es versátil y de alto nivel, usado en diversas aplicaciones. Es interpretado, por lo que no requiere compilación previa, que permite el uso de librerías y APIs para diversas funciones. A continuación, se describen las librerías específicas empleadas en este estudio:

Análisis de Redes y Grafos:

- **iGraph:** Capaz de calcular métricas topológicas, análisis de comunidades y otras manipulaciones de redes complejas [23].
- **NetworkX:** Complemento de iGraph para la visualización y análisis interactivo de grafos, permitiendo inspeccionar la estructura y propiedades de redes de interacción proteína-proteína (PPI) [24].

Visualización de Datos:

- **Matplotlib:** Proporciona las bases para crear gráficos y representaciones visuales básicas en Python, útil en la representación gráfica de resultados bioinformáticos [25].
- **Seaborn:** Ofrece una visualización de datos avanzada y estilizada, ideal para gráficos estadísticos que ayudan a visualizar las propiedades estructurales de redes y distribuciones de datos [26].

Extracción y Manipulación de Datos:

- **Requests:** Necesario para realizar consultas a APIs como HPO y StringDB, a fin de recuperar datos de interacciones. [27].
- **Pandas:** Herramienta de manipulación de datos, utilizada para estructurar y limpiar datos previos a su análisis en redes. [28].

3.3 Software y Herramientas Computacionales

3.3.1 Entornos de Programación y Computación

Para el desarrollo de los scripts y la ejecución de los análisis, existen editores de texto como *Visual Studio Code* y *RStudio* para escribir y depurar el código en Python y R, respectivamente. Ambos entornos ofrecen características avanzadas de edición.

3.3.2 GitHub

Para el control de versiones y la gestión de código existen plataformas como *GitHub*. Que permite gestionar los scripts de Python y R, así como los datos intermedios generados durante el análisis. GitHub es una plataforma de desarrollo colaborativo de software que permite a los usuarios almacenar, compartir y gestionar proyectos de código abierto. [29].

3.4 Algoritmos de Análisis

Para evaluar las redes de interacción obtenidas y realizar el análisis de agrupamiento, se utilizaron diversas variaciones de algoritmos conocidos:

- **Algoritmo de Clustering (Louvain):** Este algoritmo optimiza la partición de una red maximizando su modularidad, lo cual es especialmente útil en redes grandes y complejas. Es ampliamente utilizado para detectar comunidades en redes biológicas, proporcionando un análisis modular efectivo de interacciones genéticas [30].
- **DIAMOnD:** (A DIseAse MOdule Detection) identifica módulos de enfermedades en redes de interacción proteína-proteína al expandir conjuntos de genes conocidos con nodos topológicamente cercanos. Aunque prioriza bien genes asociados a enfermedades, su eficacia disminuye con grandes volúmenes de genes candidatos.[31].
- **Propagación de Etiquetas:** Este algoritmo agrupa datos según su similitud, sin la necesidad de especificar el número de clústeres a priori, haciéndolo adecuado para una exploración inicial de la estructura de la red [32].
- **Métricas de Análisis de Redes:** Para caracterizar las propiedades estructurales de las redes generadas, se emplearon métricas como la centralidad de grado, el coeficiente de agrupamiento y la centralidad de intermediación. Estas métricas permiten comprender cómo los genes o proteínas se conectan entre sí dentro de la red y resaltar los nodos más relevantes en términos biológicos.
- **Enriquecimiento Funcional:** Una vez identificados los clusters, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional para determinar qué funciones biológicas, rutas metabólicas o procesos celulares están sobrerrepresentados en los grupos de genes o proteínas detectados.

4 Métodos

4.1 Flujo de trabajo

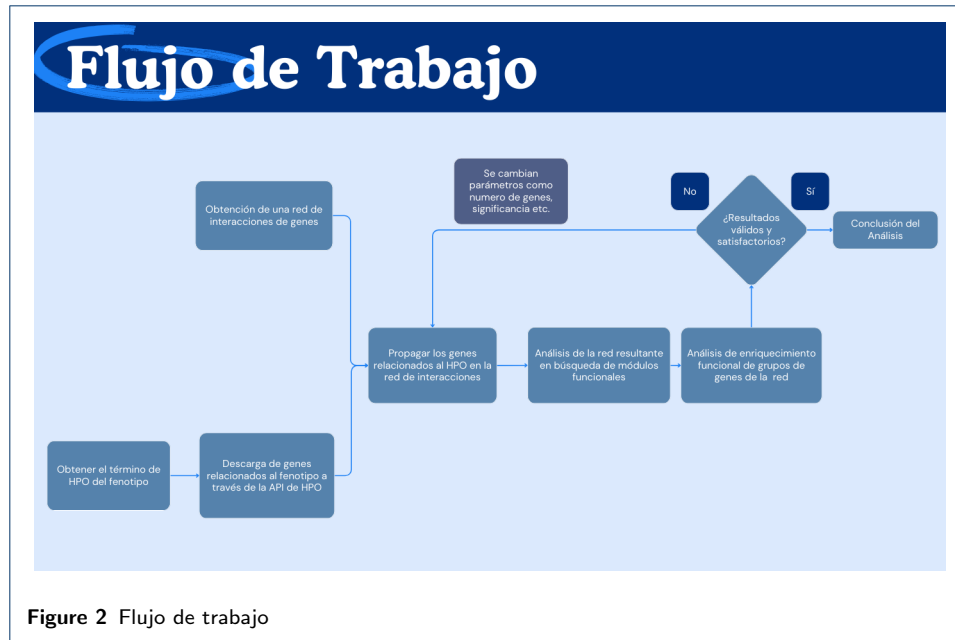
4.2 Obtención de genes relacionados con signo de Hoffman

Para obtener los genes relacionados con el signo de Hoffman (HP:0031993), se utilizó la API de la Ontología de Fenotipos Humanos (HPO). En este caso, se emplearon endpoints de la API que devuelven listas tanto de genes (<https://ontology.jax.org/api/network/annotation/HP:0031993/download/gene>) como de enfermedades vinculadas al fenotipo de interés (<https://ontology.jax.org/api/network/annotation/HP:0031993/download/disease>). Mediante una solicitud HTTP, se extrajo y almacenó esta información en archivos con formato .tsv, facilitando así su posterior análisis.

4.3 Obtención de red de interacciones de genes

Para el análisis de las interacciones génicas, se obtuvo una red de interacciones a partir de la base de datos STRING.

El archivo correspondiente a las interacciones de proteínas humanas (*Homo sapiens*, ID taxonómico: 9606) fue descargado directamente desde [el repositorio público de STRING](#) utilizando un comando en la consola.



Posteriormente, las interacciones fueron filtradas aplicando un umbral mínimo de puntuación combinada (*combined score*) de 700. Posteriormente los identificadores de las proteínas se transformaron a identificadores estándar HUGO.

4.4 Propagación de red

Se utilizó el algoritmo DIAMOnD para expandir genes relacionados con el signo de Hoffman en la red de interacciones proteína-proteína. El algoritmo parte de un conjunto inicial de genes de semilla, identificando nodos adicionales cercanos en términos de proximidad topológica, evaluando su conectividad mediante una distribución hipergeométrica. La selección de nodos se basa en su número de conexiones con los genes de semilla, priorizando aquellos que forman una subred coherente, en el proceso biológico del signo de Hoffman. Lo que resultó en una red enriquecida de genes candidatos, visualizados como una subred relacionada con el fenotipo.

4.5 Análisis de red

Se aplicó el algoritmo de Louvain para identificar módulos funcionales en la red, agrupando nodos en función de la densidad de sus interacciones. Posteriormente, se calcularon métricas topológicas para analizar la estructura y el rol de los genes en la red. La centralidad de grado permitió identificar nodos con alta conectividad dentro de sus módulos, mientras que la centralidad de intermediación destacó los genes clave en el flujo de información entre módulos. Por último, la centralidad de cercanía ayudó a identificar nodos importantes para la cohesión interna de los módulos.

Este análisis facilitó la identificación de módulos funcionales representados por grupos de genes con posibles relaciones biológicas.

4.6 Análisis de enriquecimiento funcional

Una vez identificados los clusters, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional para determinar qué funciones biológicas, rutas metabólicas o procesos celulares están sobrerrepresentados en los grupos de genes detectados.

5 Resultados

5.1 Red de interacción entre genes

5.2 Análisis de enriquecimiento funcional

5.3 Propiedades de la red y detección de comunidades

5.4 Relación de los genes de interés con fenotipos patológicos

6 Discusión

7 Conclusiones

Abreviaciones

- **HPO**: Human Phenotype Ontology, En español: La ontología del fenotipo humano.
- **STRING**: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins En español: Herramienta de búsqueda para la recuperación de genes/proteínas que interactúan
- **OMIM**: Online Mendelian Inheritance in Man, En español: Herencia mendeliana en línea en el hombre.
- **ORPHA**: Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs.
- **ELA**: esclerosis lateral amiotrófica.

Disponibilidad de datos y materiales

Puedes encontrar más información en el [repositorio de github](#)

Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debeis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

1. BENDHEIM, O.L.: On the history of hoffmann's sign. Bulletin of the Institute of the History of Medicine 5(7), 684–686 (1937). Accessed 2024-10-01
2. Glaser, J.A., Curé, J.K., Bailey, K.L., Morrow, D.L.: Cervical spinal cord compression and the hoffmann sign. Iowa Orthop J 21, 49–52 (2001)
3. Whitney E, M.S.: Hoffmann sign. StatPearls [Internet] (2022). 2024 Jan–
4. Echols, D.H.: The hoffmann sign. The Journal of Nervous and Mental Disease 84(4), 427–431 (1936)
5. FAY, T., GOTTEN, H.B.: Clinical observations on the value of the hoffmann sign. The Journal of Nervous and Mental Disease 77(6), 594–600 (1933)
6. DENNO, J.J., MEADOWS, G.R.: Early diagnosis of cervical spondylotic myelopathy: a useful clinical sign. Spine 16(12), 1353–1355 (1991)
7. Esteves, T., Durr, A., Mundwiller, E., Loureiro, J.L., Boutry, M., Gonzalez, M.A., Gauthier, J., El-Hachimi, K.H., Depienne, C., Muriel, M.-P., Lebrigio, R.F.A., Gaussen, M., Noreau, A., Speziani, F., Dionne-Laporte, A., Deleuze, J.-F., Dion, P., Coutinho, P., Rouleau, G.A., Zuchner, S., Brice, A., Stevanin, G., Darios, F.: Loss of association of reep2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. The American Journal of Human Genetics 94(2), 268–277 (2014). doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.005. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.12.005
8. Coutelier, M., Goizet, C., Durr, A., Habarou, F., Morais, S., Dionne-Laporte, A., Tao, F., Konop, J., Stoll, M., Charles, P., Jacoupy, M., Matusiak, R., Alonso, I., Tallaksen, C., Mairey, M., Kennerson, M., Gaussen, M., Schule, R., Janin, M., Morice-Picard, F., Durand, C.M., Depienne, C., Calvas, P., Coutinho, P., Saudubray, J.-M., Rouleau, G., Brice, A., Nicholson, G., Darios, F., Loureiro, J.L., Zuchner, S., Ottolenghi, C., Mochel, F., Stevanin, G.: Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. Brain 138(8), 2191–2205 (2015). doi:10.1093/brain/awv143. <https://academic.oup.com/brain/article-pdf/138/8/2191/13800016/awv143.pdf>
9. Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., Berciano, J.: ¿por qué degeneran las motoneuronas? actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. Neurología 34(1), 27–37 (2019). doi:10.1016/j.nrl.2015.12.001
10. Pedrosa, J.L., Vale, T.C., Junior, M.C.F., Kauffman, M.A., Teive, H., Barsottini, O.G.P., Munhoz, R.P.: A diagnostic approach to spastic ataxia syndromes. The Cerebellum 21(6), 1073–1084 (2022). doi:10.1007/s12311-021-01345-5. Published on 2022/12/01
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org/>. Accessed: 3 October 2024
12. An Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs, O.: INSERM, US14. Available at <https://www.orpha.net/>. Accessed: 3 October 2024

13. Zhao, X., Feng, X., Li, X., Mou, J., Liu, H., Chen, J., Wu, J.: The g41d mutation in *sod1*-related amyotrophic lateral sclerosis exhibits phenotypic heterogeneity among individuals: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* **101**(6), 28771 (2022). doi:[10.1097/MD.00000000000028771](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028771)
14. Sánchez-Tejerina, D., Restrepo-Vera, J.L., Rovira-Moreno, E., Codina-Sola, M., Llauredó, A., Sotoca, J., Salvado, M., Raguer, N., García-Arúmi, E., Juntas-Morales, R.: An atypical presentation of upper motor neuron predominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis associated with *tardbp* gene: A case report and review of the literature. *Genes (Basel)* **13**(8), 1483 (2022). doi:[10.3390/genes13081483](https://doi.org/10.3390/genes13081483)
15. Teyssou, E., Chartier, L., Amador, M.-D.-M., Lam, R., Lautrette, G., Nicol, M., Machat, S., da Barroca, S., Moigneu, C., Mairey, M., Larmonier, T., Saker, S., Dussert, C., Forlani, S., Fontaine, B., Seilhean, D., Bohl, D., Boillée, S., Meininger, V., Couratier, P., Salachas, F., Stevanin, G., Millecamps, S.: Novel UBQLN2 mutations linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis and atypical Hereditary Spastic Paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiology of Aging* **58**, 239–1123920 (2017). doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018)
16. Mann, J.R., McKenna, E.D., Mawrie, D., Papakis, V., Alessandrini, F., Anderson, E.N., Mayers, R., Ball, H.E., Kaspi, E., Lubinski, K., Baron, D.M., Tellez, L., Landers, J.E., Pandey, U.B., Kiskinis, E.: Loss of function of the *als*-associated *nek1* kinase disrupts microtubule homeostasis and nuclear import. *Science Advances* **9**(33), 5548 (2023). doi:[10.1126/sciadv.adi5548](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi5548). Epub 2023 Aug 16
17. Gargano, M.A., Matentzoglou, N., Coleman, B., *et al.*: The human phenotype ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Research* **52**(D1), 1333–1346 (2024). doi:[10.1093/nar/gkad1005](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005)
18. Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.*: String v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research* **47**(D1), 607–613 (2019). doi:[10.1093/nar/gky1131](https://doi.org/10.1093/nar/gky1131)
19. Chan, B.K.C.: Data analysis using *r* programming. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1082, pp. 47–122 (2018). doi:[10.1007/978-3-319-93791-52](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-52)
20. Wickham, H., *et al.*: Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software* **4**(43), 1686 (2019). doi:[10.21105/joss.01686](https://doi.org/10.21105/joss.01686). Accessed 2024-10-01
21. Huber, W., *et al.*: Orchestrating high-throughput genomic analysis with bioconductor. *Nature Methods* **12**, 115–121 (2015). doi:[10.1038/nmeth.3252](https://doi.org/10.1038/nmeth.3252). Accessed 2024-10-01
22. Csárdi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems* **1695** (2006). Accessed 2024-10-01
23. Csárdi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems* **1695** (2006). Accessed 2024-10-01
24. Aric A. Hagberg, D.A.S., Swart, P.J.: Exploring network structure, dynamics, and function using networkx. *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*, 11–15 (2008). Accessed 2024-10-01
25. Hunter, J.D.: Matplotlib: A 2d graphics environment. *Computing in Science & Engineering* **9**(3), 90–95 (2007). doi:[10.1109/MCSE.2007.55](https://doi.org/10.1109/MCSE.2007.55). Accessed 2024-10-01
26. Waskom, M.L.: Seaborn: Statistical data visualization. *Journal of Open Source Software* **6**(60), 3021 (2021). doi:[10.21105/joss.03021](https://doi.org/10.21105/joss.03021). Accessed 2024-10-01
27. Reitz, K., Benfield, C.: Requests: Http for humans. *Python Software Foundation* (2020). Accessed 2024-10-01
28. McKinney, W.: Data structures for statistical computing in python. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, 51–56 (2010). Accessed 2024-10-01
29. Dozmorov, M.G.: Github statistics as a measure of the impact of open-source bioinformatics software. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **6**, 198 (2018). doi:[10.3389/fbioe.2018.00198](https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00198). Published 2018 Dec 18
30. Blondel, V.D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., Lefebvre, E.: Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2008**(10), 10008 (2008). Accessed 2024-10-01
31. Ghiassian, S.D., Menche, J., Barabási, A.-L.: A disease module detection (diamond) algorithm derived from a systematic analysis of connectivity patterns of disease proteins in the human interactome. *PLOS Computational Biology* **11**(4), 1004120 (2015). doi:[10.1371/journal.pcbi.1004120](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004120). Published 2015 Apr 8
32. Raghavan, U.N., Albert, R., Kumara, S.: Near linear time algorithm to detect community structures in large-scale networks. *Physical Review E* **76**(3), 036106 (2007). Accessed 2024-10-01