

Accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no traumáticos en la infancia fuera del período neonatal

J.M. Merino Arribas, R. de Pablo Chinchetru, T. Grande Grande, J. Sánchez Martín, J.B. González de la Rosa

Resumen. *Objetivos.* Estudiar las características epidemiológicas, clínicas y evolución psicomotriz según el tipo de tratamiento de los niños menores de 16 años y mayores de un mes con accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (ACVH) no traumáticos.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con el diagnóstico de ACVH no traumático (códigos 430-432 de la CIE-9-MC).

Resultados. Desde enero de 1982 a diciembre de 1995, 21 niños menores de 16 años y mayores de un mes fueron diagnosticados de ACVH no traumático. Esto supone una incidencia de 2,3 casos por 100.000 habitantes menores de 16 años y año. Los ACVH supusieron el 67,7% del total de ACV. Existía un predominio de varones de 1,62 a 1. El comienzo fue agudo en el 61,9% y gradual en el 38%. Los signos clínicos más frecuentes fueron alteraciones de la conciencia (71,4%) y hemiparesia (61,9%). Las malformaciones vasculares fueron el grupo más numeroso (42,8%), seguidas de las hemorragias por neoplasias del sistema nervioso central (9,5%). En un 28,5% no se pudo aclarar la causa. Se realizó tratamiento quirúrgico en el 38% de los casos. La mortalidad global fue del 19% y la postquirúrgica del 25%.

Conclusión. Los ACVH son una entidad rara en la infancia. Los pacientes tratados quirúrgicamente presentan una mejor evolución psicomotriz y menor mortalidad que los tratados de forma conservadora.

An Esp Pediatr 1997;47:392-396.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular hemorrágico; Hemorragia intracraneal; Niños.

was carried out in 38% of the cases. There was an overall mortality of 19% and a post-operative mortality of 25%.

Conclusions: Hemorrhagic stroke is a rare event in childhood. Prompt surgical management decreases the mortality rate and improves the outcome of these patients.

Key words: Hemorrhagic stroke. Intracranial hemorrhage. Children.

Introducción

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la infancia son una entidad relativamente rara. Su incidencia oscila entre 2,5-2,7 casos/100.000 habitantes menores de 15 años y año. Los ACV hemorrágicos (ACVH) representan un 75% de los casos⁽¹⁻⁴⁾.

Los síntomas clínicos de presentación (alteraciones de la conciencia, cefalea, vómitos, signos focales) no son específicos⁽⁵⁾. Las principales técnicas diagnósticas incluyen: tomografía axial computadorizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), angiografía y angiografía por RMN^(3,6). La mayor disponibilidad de la TAC ha mejorado sustancialmente la identificación de los ACV incrementando el número de casos diagnosticados^(1,7).

La mayoría de los autores postula que el tratamiento quirúrgico está indicado en las lesiones hemorrágicas⁽⁶⁾. La tasa de mortalidad se cifra entre 16 y 30%, según las series^(1,6). El pronóstico, en líneas generales, es desfavorable en la infancia^(1,6-8).

Hemos revisado retrospectivamente la experiencia de los últimos 14 años en nuestra área de referencia de enfermedad cerebrovascular hemorrágica en niños mayores de un mes y menores de 16 años.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas, estudios radiológicos, angiográficos, hallazgos intraoperatorios y autópsicos de todos los niños ingresados entre el 1 de enero de 1982 y el 31 de diciembre de 1995 con el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular (códigos 430-437 de la CIE-9-MC) en el Hospital General Yagüe de Burgos, un centro terciario con una población de referencia de 352.772 habitantes, 64.262 de ellos menores de 16 años.

Los ACVH traumáticos y los ocurridos en el período neonatal fueron excluidos.

En la valoración de la evolución y pronóstico de nuestros pacientes se siguió el siguiente esquema: normal, sin déficit neurológico; leve, déficit neurológico que afecta mínimamente la

NONTRAUMATIC HEMORRHAGIC STROKE IN CHILDREN AFTER THE NEONATAL PERIOD

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to determine the incidence, clinical features and outcome of nontraumatic hemorrhagic stroke in children.

Patients and methods: We performed a retrospective study of children with nontraumatic hemorrhagic stroke (codes 430-432 of the International Classification of Disease, 9th revision).

Results: Between January 1982 and December 1995, twenty-one children less than 16 years of age with nontraumatic hemorrhagic stroke were admitted to our hospital. The incidence rate for hemorrhagic stroke was 2.3 cases per 100,000 per year which constituted 67.7% of all strokes in children. There was a slight predominance of males (1.62:1). Onset of symptoms was sudden in 61.9% of cases and gradual in 38%. The most common symptoms were altered consciousness (71.4%) and hemiparesis (61.9%). Vascular malformations constituted the largest etiological group (42.8%) followed by the hemorrhages into cerebral tumors (9.5%). In 28.5% of the cases no cause could be found. Surgery

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

Correspondencia: José Manuel Merino Arribas.

C/ Duque de Frías 9, 10º L. 09006 Burgos.

Recibido: Octubre 1996

Aceptado: Marzo 1997

Tabla I Distribución por edad y sexo

	Nº	%
Sexo (M/F)	13/8	
Relación M:F	1,62:1	
Edad (años):		
0-2	9	42,8
2-10	9	42,8
10-16	3	14,2
Total	21	100

función; severo, déficit neurológico que afecta de forma importante la función, produce retraso psicomotor o incapacita totalmente al enfermo; o fallecimiento.

Resultados

Durante ese período 21 niños fueron diagnosticados de accidente cerebrovascular hemorrágico (códigos 430-432 de la CIE-9-MC) no traumático. Esto supone una incidencia de 2,3 casos/100.000 habitantes menores de 16 años y año. La edad media de los pacientes fue de 4,8 años (rango: de 1 mes a 15,3 años). Existía un predominio de varones con una relación varón/mujer de 1,62:1. La distribución por edades y sexo está recogida en la tabla I.

Grupos etiológicos. La tabla II muestra la etiología en nuestra serie.

Presentación clínica. El comienzo de los síntomas fue gradual en 8 casos (38%) y aguda en 13 casos (61,9%). Se definió comienzo agudo aquél en el que los síntomas se desarrollaron en una hora o menos.

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos exploratorios más relevantes quedan recogidos en la tabla III. Las cifras de tensión arterial sistólica fueron superiores al P95 para su edad en el 50% de los casos. La temperatura media fue de 37 °C (en un 60% fue superior a 37 °C). El examen del fondo de ojo fue normal en el 91% de los casos.

Hallazgos de laboratorio. Los estudios de laboratorio revelaron una cifra media de hemoglobina de 11,3 g/dl; leucocitos, 14.327/mm³ (superior a 10.000/mm³ en el 67% de los casos); plaquetas, 354.000/mm³; glucosa, 141 g/L (superior a 120 g/L en el 77% de los casos); GOT, 72 UI/ml (superior a 40 UI/ml en el 50% de los casos). La coagulación fue patológica en un solo caso.

Métodos de diagnóstico. Las técnicas de imagen utilizadas fueron: TAC (90,4% de los casos); RMN (47%); arteriografía (52%). La arteriografía se realizó en 11 pacientes, siendo patológica en cuatro de ellos.

Sitio de sangrado. La distribución queda reflejada en la tabla IV.

Tratamiento y evolución. En ocho casos se realizó tratamiento quirúrgico (evacuación del hematoma y resección de la malformación si existía o drenaje ventrículo-peritoneal). Dos ca-

Tabla II Etiología

	Nº	%
Malformación vascular:	9	42,8
MAV	5	
Angiomatosis	3	
Moya-Moya	1	
Hipertensión pulmonar	1	4,76
Hemorragia intratumoral	2	9,5
Hipernatremia	1	4,76
Alteración coagulación	1	4,76
Meningitis <i>H. influenzae</i>	1	4,76
Desconocido	6	28,5

Tabla III Síntomas y signos de presentación

	Nº	%
Comienzo: Agudo	13	61,9
Gradual	8	38
Cefalea	10	47,6
Vómitos	12	52,3
Alteración de la conciencia	15	71,4
Signos focales:		
Hemiparesia	13	61,9
Alt. pares craneales:	12	57,1
III par	6	28
VII par	6	28
Convulsiones	12	57,1
Irritabilidad	6	28,5
Apnea	5	23,8
Rechazo alimentación	5	23,8

sos fallecieron 24 horas después de la colocación de un shunt ventrículo-peritoneal y un caso presentó secuelas severas. Trece pacientes recibieron tratamiento conservador. Un caso de hemorragia subaracnoidea falleció a los 46 días por hipertensión pulmonar. Dos casos fallecieron en las primeras 24 horas post-hemorragia, dos casos presentaron secuelas severas y un caso, leves. Un caso se perdió en el seguimiento. La mortalidad global fue del 19% y la mortalidad postquirúrgica del 25%.

Discusión

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la infancia tienen una incidencia entre 2,5 y 2,7 casos/100.000 habitantes menores de 15 años y año. Los ACV hemorrágicos (ACVH) suponen un 75% del total⁽¹⁻⁴⁾.

En nuestra serie la incidencia de ACVH fue de 2,3 casos/100.000 habitantes menores de 15 años y año (67,7% de todos los ACV). La edad media fue de 4,8 años. Existía un predominio del sexo masculino (V:M = 1,62:1) como se describe en la literatura^(1,5,6,8).

Tabla IV Sitio de la hemorragia (nº de casos)

	Nº
Línea media	2
Fosa posterior	1
Supratentorial:	17
Frontal	3
Parietal	7
Temporal	3
Occipital	1
Múltiple	4
Intraventricular	4
Hemisferio derecho	4
Hemisferio izquierdo	8
Subdural	2
Subaracnoidea	4

Las anomalías vasculares representan la causa más frecuente de ACVH. Dentro de ellas, las malformaciones arteriovenosas (MAV) suponen un 90%. Las MAV son las responsables del 30-50% de los ACV hemorrágicos en los niños^(5,6,8-12). En nuestra serie suponen el 42,8%.

La edad de presentación suele ser en torno a los 9-10 años (la mayoría de los casos por encima de los 5 años)^(11,13). En nuestra serie la edad media fue de 8,5 años. Un 60-90% de los casos asientan en los hemisferios cerebrales, un 15-20% en fosa posterior (tronco del encéfalo y cerebelo) y el resto en tálamo/ganglios basales^(5,6,8,10-13,16-18). De los pacientes fallecidos de forma inesperada por hemorragia cerebral secundaria a MAV, el 80% presentaba hemorragia secundaria a MAV cerebelosa^(10,19).

El riesgo de hemorragia de las MAV oscila entre el 50 y el 80%^(10,12). El tamaño de la MAV es un factor importante para la estimación del riesgo de hemorragia. Así, la mayoría de los autores postula que a menor tamaño, mayor riesgo⁽¹¹⁻¹³⁾. Las MAV pequeñas (menores o iguales a 2 cm) suponen un 26-40% de los casos^(11,12), presentan un riesgo de hemorragia superior al 80%^(10,12) y suelen sangrar en épocas más precoces de la vida⁽⁹⁾. Asimismo, el riesgo de sangrado es mayor en niños que en adultos⁽¹¹⁾.

Los ACVH asociados a alteraciones hematológicas son relativamente frecuentes. La leucemia mieloide aguda (especialmente cuando lleva asociado los fenotipos M3 y M5 de la clasificación FAB, hiperleucocitosis o afectación de órganos extramedulares)^(20,21) y la púrpura trombocitopénica inmune (con trombopenias generalmente inferiores a 15.000/ μ L)⁽²²⁾ son las entidades que más frecuentemente se asocia a HIC.

Las coagulopatías constituyen otro grupo de factores de HIC. Las hemofilias son el grupo más frecuente (70%). La incidencia de HIC en pacientes hemofílicos se cifra en un 2,2-12,2%^(23,24). En nuestra serie, un caso presentó HIC probablemente secundaria a alteraciones de la coagulación debidas a enfermedad hemorrágica tardía del recién nacido. Hasta un 63-65% de niños con hipoprotrombinemia secundaria a déficit de vitamina K pue-

den presentar HIC. La mortalidad se cifra en un 9-13%. La hemorragia es subaracnoidea en el 90-100% de los casos.

La HIC intratumoral espontánea o tras el tratamiento radioquimioterápico de los tumores del sistema nervioso central es un evento raro. Los gliomas son el tipo de tumor más frecuentemente descrito⁽²⁵⁾. La HIC puede constituir un efecto tardío del tratamiento radioterápico de los tumores del sistema nervioso central que, generalmente, ocurre en un campo irradiado distante del tumor primario^(26,27). En nuestra serie dos pacientes presentaron hemorragia intratumoral.

Las infecciones sistémicas o del sistema nervioso central se asocian con más frecuencia a ACV isquémicos. No obstante, hay casos descritos de HIC asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana^(28,29). En nuestra serie, un caso de meningitis por *H. influenzae* presentó un hematoma subdural asociado sin que se pueda establecer una relación causal. Dos pacientes de nuestra serie presentaron una HIC asociada a hipertensión pulmonar. Esta asociación no está referida en la literatura.

Los síntomas clínicos principales de presentación de la HIC son los derivados de la hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos), la alteración del nivel de conciencia y los signos de focalidad. Con menos frecuencia se presentan convulsiones y afectación de los pares craneales. Los signos clínicos no son específicos⁽⁵⁾. El comienzo de la clínica puede ser agudo o gradual^(5,6,10,17). En nuestra serie, el 61,9% de los casos tuvo una presentación aguda y el 38% gradual.

Nuestros pacientes presentaron leucocitosis, hiperglucemia y cifras altas de transaminasas en un elevado porcentaje, hecho referido también en la literatura^(5,6). La TAC constituye el método de diagnóstico por imagen de elección en los ACVH, ya que carece de falsos positivos y su sensibilidad se eleva al 94%^(5,6). Permite localizar la hemorragia, valorar su extensión, detectar la presencia de edema cerebral y valorar la afectación de estructuras vecinas^(6,30). La introducción de la TAC ha permitido reducir considerablemente la morbimortalidad global por HIC^(10,24). En nuestra serie se realizó en el 90% de los casos. La punción lumbar debe demorarse hasta haber realizado una TAC^(5,6). La realización de una punción lumbar en presencia de hipertensión intracraneal supone un incremento de la morbimortalidad, especialmente en hemorragias de la fosa posterior^(5,6). La RMN no es útil en la fase aguda de los episodios hemorrágicos. Su utilidad se indica en la búsqueda de malformaciones de pequeño tamaño que han pasado inadvertidas en la fase aguda del episodio⁽⁶⁾, en la valoración de la fosa posterior y de las hemorragias próximas a la tabla interna del cráneo⁽³¹⁾. En nuestra serie, la RMN se realizó en el 47% de los pacientes. La RMN es especialmente útil en el diagnóstico de los angiomas cavernosos.

La indicación teórica de la arteriografía no ofrece ninguna duda. La probabilidad de que se trate de una hemorragia por ruptura de una malformación vascular es lo más frecuente a esta edad. En nuestra serie se realizó arteriografía en el 52% de los casos, siendo patológica en la tercera parte de los casos. Cuando la ar-

teriografía inicial es negativa se debe repetir por la probabilidad de sangrado de una malformación arteriovenosa no diagnóstica⁽⁶⁾.

La ultrasonografía-doppler parece ser útil en los casos de oclusiones mayores del 60%^(3,32). La angiografía con RMN puede utilizarse como método de screening de enfermedades de grandes vasos y circulación cerebral anterior y posterior^(6,33).

No existe uniformidad en el manejo de la HIC⁽⁵⁾. Estudios realizados en adultos parecen indicar que el tratamiento quirúrgico es superior al tratamiento conservador⁽⁵⁾. La mayoría de los autores postula que el tratamiento quirúrgico precoz está indicado en la mayoría de los casos^(5,6,9-15,17,18,27,30,34,35), dado que un 30-50% de los pacientes tratados conservadoramente sufren hemorragia de nuevo^(6,9,10,12) y el riesgo de fallecimiento para una media de seguimiento de 10 años se cifra en el 29%⁽⁹⁾. El tratamiento conservador a largo plazo parece indicado en pacientes con MAV grandes no abordables desde otra mortalidad de tratamiento⁽¹⁶⁾.

La mortalidad global se cifra entre el 16 y el 30% con una mortalidad postoperatoria que oscila entre el 0 y el 13%^(10-12,15,17). La mortalidad postoperatoria es menor en niños^(9,12). La cifra de mortalidad global ha descendido considerablemente desde la introducción de las técnicas de imagen (TAC)⁽¹⁰⁾. Desde la introducción de la TAC la mortalidad global está en relación a la localización: el 55-65% de los pacientes con MAV cerebelosas fallecieron en su primera hemorragia frente al 4,5% de los pacientes con hemorragia supratentorial^(10,13).

La evolución psicomotriz es mejor en los pacientes tratados quirúrgicamente. En cuando a la morbilidad las secuelas más comunes incluyen: síndrome deficitario motor (monoparesias, hemiparesias), epilepsia, problemas de comportamiento y retrasos en el aprendizaje escolar⁽⁶⁾. En nuestra serie la mortalidad global fue del 19% y la postoperatoria del 25%. Presentaron secuelas graves el 14,2% y leves el 7%. La resección quirúrgica en los pacientes con MAV que debutaron como epilepsia supuso el control de la misma sin medicación en el 73% de los casos⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

- 1 Broderick J, Talbot GT, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; **8**:250-255.
- 2 Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978; **28**:763-768.
- 3 Wiznitzer M, Masaryk TJ. Cerebrovascular abnormalities in pediatric stroke assessment using parenchymal and angiographic magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; **29**:525-589.
- 4 Powell FC, Hanigan WC, McCluney KW. Subcortical infarction in children. *Stroke* 1994; **25**:117-121.
- 5 Livingston JH, Brown JK. Intracerebral haemorrhage after the neonatal period. *Arch Dis Child* 1980; **61**:538-544.
- 6 Gautheron V, Damon G, Bronon J, Allard D. Hemorragies cerebro-méningées d'allure primitive chez l'enfant (nouveau-né exclu). *Pediatr* 1992; **47**:541-549.
- 7 Satoh S, Shirang R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke* 1991; **22**:586-589.
- 8 Takeshita M, Kagawa M, Izawa M, Kitamura K. Hemorrhagic stroke in infancy, childhood and adolescence. *Surg Neurol* 1986; **26**:496-500.
- 9 Kahl W, Kessel G, Schwarz M, Voth D. Arteriovenous malformation in childhood. Clinical presentation, results after operative treatment and long-term follow-up. *Neurosurg Rev* 1989; **12**:165-171.
- 10 Koudzialka D, Humphreys RP, Hoffman HJ, Hendrick EB, Drake JM. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience. *Can J Neurol Sci* 1992; **19**:40-45.
- 11 Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G. Cerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults. *Surg Neurol* 1984; **22**:43-49.
- 12 Hladky JP, Lejeune JP, Blond S, Pruvo JP, Dhellemmes P. Cerebral arteriovenous malformations in children: report on 62 cases. *Childs Nerv Syst* 1994; **10**:328-333.
- 13 Fults D, Kelly Jr DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 1984; **15**:568-662.
- 14 Morgan MK, Johnston I. Intracranial arteriovenous malformations: an 11-year experience. *Med J Aust* 1988; **148**:65-68.
- 15 Ventureyra ECG, Herder S. Arteriovenous malformations of the brain in children. *Childs Nerv Syst* 1987; **3**:12-18.
- 16 Mazza C, Pasqualin A, Cavazzani P, Dalla-Bernardina B, Da Pian R. Childhood cerebrovascular diseases not associated with vascular malformations. *Childs Nerv Syst* 1985; **1**:268-271.
- 17 Suárez JC, Viano JC. Intracranial arteriovenous malformations in infancy and adolescence. *Childs Nerv Syst* 1989; **5**:15-18.
- 18 El-Gohary EGM, Tomita T, Gutiérrez FA, McLone DG. Angiographically occult vascular malformations in childhood. *Neurosurgery* 1987; **20**:759-766.
- 19 Byard RW, Bourne AJ, Hanieh A. Sudden and unexpected death due to hemorrhage from occult central nervous system lesions. A pediatric autopsy study. *Pediatr Neurol* 1991-92; **17**:88-94.
- 20 Fernández MJ, Javier G, Tusell J, Ortega JJ. Tratamiento de las leucemias agudas promielocíticas en el niño. *An Esp Pediatr* 1984; **20**:869-875.
- 21 Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Association with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 1987; **60**:3071-3079.
- 22 Lylleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; **71**:251-253.
- 23 Betancor N, Lavalle E, Vila VM, Johnston E, Borovich B. Hemorragias intracraneales en hemofílicos. Estudio de diez episodios. *Sangre* 1992; **37**:43-46.
- 24 Shih SL, Lin JC, Liang DC, Huang JK. Computed tomography of spontaneous intracranial haemorrhage due to haemostatic disorders in children. *Neuroradiology* 1993; **35**:619-621.
- 25 Dropcho EJ, Wissoff JH, Walker RW, Allen JC. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987; **22**:355-364.
- 26 Poussaint TY, Siffert J, Barnes PD y cols. Hemorrhagic vasculopathy after treatment of central nervous system neoplasia in childhood: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; **16**:693-699.
- 27 Allen JC, Miller DC, Budzilovich GN, Epstein FJ. Brain and spinal cord hemorrhage in longterm survivors of malignant pediatric brain

- tumors: a possible late effect of therapy. *Neurology* 1991; **41**:148-150.
- 28 Kauffman WM, Sivit CJ, Fitz CR, Rakusan TA, Herzog K, Chandra RS. CT and MR evaluation of intracranial involvement in pediatric HIV infection: a clinical-imaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; **13**:949-957.
- 29 Park YD, Belman AL, Kim TS y cols. Stroke in Pediatric Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Neurol* 1990; **28**:303-311.
- 30 Fortuna A, Ferrante L, Mastronardi L, Acqui M, D'Addetta R. Cerebral cavernous angioma in children. *Childs Nerv Syst* 1989; **5**:201-207.
- 31 Gooding CA, Brasch RC, Lallemand DP, Wesbey GE, Brant-Zawadzki MN. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in children. *J Pediatr* 1984; **104**:509-515.
- 32 Vergesslich KA. The relevance of duplex doppler sonography in pediatrics. *Paediatr Paedol* 1989; **24**:195-213.
- 33 Koelfen W, Wentz U, Freund M, Schultze C. Magnetic resonance angiography in 140 neuropediatric patients. *Pediatr Neurol* 1995; **12**:31-38.
- 34 Malik GN, Sadasivan B, Knighton RS, Ausman JI. The management of arteriovenous malformations in children. *Childs Nerv Syst* 1991; **7**:43-47.
- 35 Ping Yue Ch, Singh Mann K. The surgical management of intracranial hematomas in hemophilic children. A prospective study. *Childs Nerv Syst* 1986; **2**:5-9.