

Neuro oncología

Resección de tumores de la región pineal a través del abordaje supracerebeloso infratentorial en paciente sentado, a propósito de 3 casos

Montoya M. Yeison E. Residente de V año de neurocirugía, Universidad de Antioquia.

De la Cruz Jonathan R. Residente de IV año de neurocirugía, Universidad de Antioquia.

Patiño H. Manuel A. Residente de IV año de neurocirugía, Universidad de Antioquia

Cortés S. Eduardo. Neurocirujano pediátrico, docente del departamento de neurocirugía de la Universidad de Antioquia.

Correo: neurocirugia@medicinaudea.edu.co

Resumen: Describir el abordaje supracerebeloso infratentorial para resección de tumores de la región pineal y descripción de casos a los que se les realizó este abordaje.

Métodos: Reporte de casos de pacientes en quienes se les realizó resección de tumores de la región pineal por abordaje supracerebeloso infratentorial en posición sentada a cargo de los autores del artículo, revisión de aspectos anatómicos y técnica quirúrgica.

Resultados: Se intervinieron 3 pacientes de sexo femenino, entre los 6 y 12 años, que consultaron por síntomas de hipertensión intracránea, en el abordaje inicial se realizó tercer ventriculocisternostomía endoscópica y toma de biopsia concomitante, luego del resultado de patología -1 glioma de bajo grado, 2 pineoblastomas-, se les realizó resección de la lesión por abordaje supracerebeloso infratentorial sentados, seguimiento entre 5 -12 meses, con mejoría de síntomas prequirúrgicos, sin nuevo déficit y con manejo con radioterapia craneoespinal (2 casos) y quimioterapia.

Conclusión: Los aspectos anatómicos de la región pineal hacen que los abordajes a dicha zona sean

puntuales, con el menor compromiso posible de parénquima, respetando las estructuras vasculares y venosas, para acceder a lesiones en esta zona el abordaje supracerebeloso infratentorial es la mejor ruta quirúrgica y es un procedimiento al alcance de todos los neurocirujanos con menor morbilidad y mortalidad que los demás procedimientos.

INTRODUCCIÓN

Aspectos históricos

A través de la historia de la humanidad, la glándula pineal ha sido motivo de interés, recibiendo connotaciones espirituales y fisiológicas que convergen entre las diferentes culturas. Existen reportes de la descripción de esta estructura desde 2.600 años antes de Cristo¹, Galeno (año 130 - 200 después de Cristo) la denominó konareion -piña en griego-, nombre que ha trascendido hasta ahora².

El abordaje quirúrgico a la pineal y su vecindad data de principios del siglo XX, cuando en 1.910 el cirujano británico Sir Victor Horsley describió el primer abordaje infratentorial a esta región, 3 años después se practicó un abordaje transcallo-

so por el Dr. Brunner con mala exposición de la lesión e interferencia de las estructuras venosas del territorio, en el mismo año el alemán Feodor Krause, realizó el primer abordaje supracerebeloso

infratentorial en posición sentado³, el cual permite una amplia visión de la región pineal, con mínimo sangrado y mínima o ninguna retracción cerebelosa.

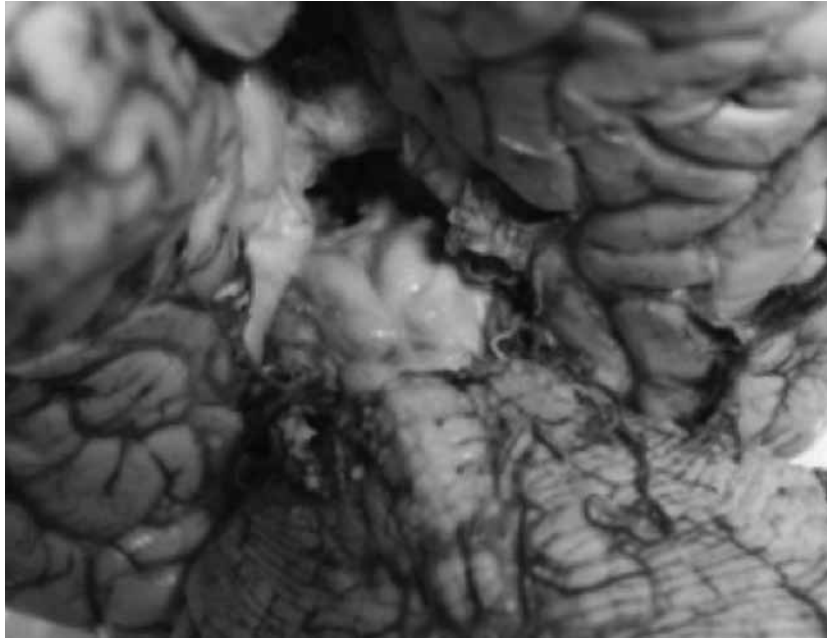


Figura 1. Vista posteroanterior de la región pineal, se aprecia la lámina cuadrigémina, esplenio del cuerpo caloso, pulvinar del tálamo bilateral, III ventrículo, vermis.

Aspectos anatómicos de la región pineal (Fig 1).

La región pineal es el sitio de reposo de la glándula pineal, corresponde al espacio incisural posterior y sus límites -techo, piso, paredes anterior y laterales- revisten gran importancia a la hora de identificarlos y respetarlos durante el abordaje a esta zona y sus estructuras.

La pared anterior de la región pineal en dirección cefalocaudal por la pared posterior del III ventrículo con la comisura habenuar, glándula pineal y comisura posterior -porción superior-, la lámina cuadrigémina -porción central-, línula del vermis -porción inferior-, pedúnculos cerebrales -porción inferolateral-⁴.

La pared superior (techo) está demarcada por el borde inferior del esplenio del cuerpo caloso, cruce del fórnix, así como la comisura hipocampo.

Las paredes laterales están conformadas por y el pulvinar del tálamo, porción inicial de la cruz del fórnix y por los giros parahipocampal y dentado⁴.

El piso de esta región está dado por el calmen del vermis y los lóbulos cuadrangulares del cerebelo⁵.

En este espacio incisural el sistema venoso es el protagonista a la hora de abordarlo, por allí pasa el principal sistema de drenaje, la porción interna del encéfalo, desde la cisterna ambiens se proyectan hacia el espacio incisural posterior las venas basales que convergen con las venas cerebrales internas luego de salir del velum interpositum para unirse en la gran vena de Galeno que pasa bajo el esplenio del cuerpo caloso para desembocar en el seno recto en el tope tentorial, la irrigación del tenorio en esta zona esta dada por la arteria circunfleja, rama de la arteria cerebral posterior,

que además da ramas a los colículos inferiores y al vermis⁵.

OBJETIVOS

Describir la técnica quirúrgica del abordaje supra-cerebeloso infratentorial en paciente sentado.

Realizar un reporte de casos de pacientes con tumores de la región pineal intervenidos mediante este abordaje.

MÉTODOS

Descripción de 3 casos de pacientes pediátricos con tumores de la región pineal -2 pineoblastomas

y un glioma de bajo grado- a quienes se les realizó resección de las lesiones mediante abordaje supra-cerebeloso infratentorial sentados, realizada por los autores del artículo, la información fue obtenida de fuentes primarias y secundarias, con un periodo de seguimiento de entre 5 meses y 1 año.

Abordaje quirúrgico

Posición del paciente sentado (Fig 2): En este abordaje, el paciente debe ubicarse de tal manera que los riesgos a los que se expone el paciente sean minimizados, además de permitir una adecuada visualización de las estructuras a las que se van a tener acceso por el neurocirujano, permitiendo también que sea una posición cómoda en la medida de lo posible.

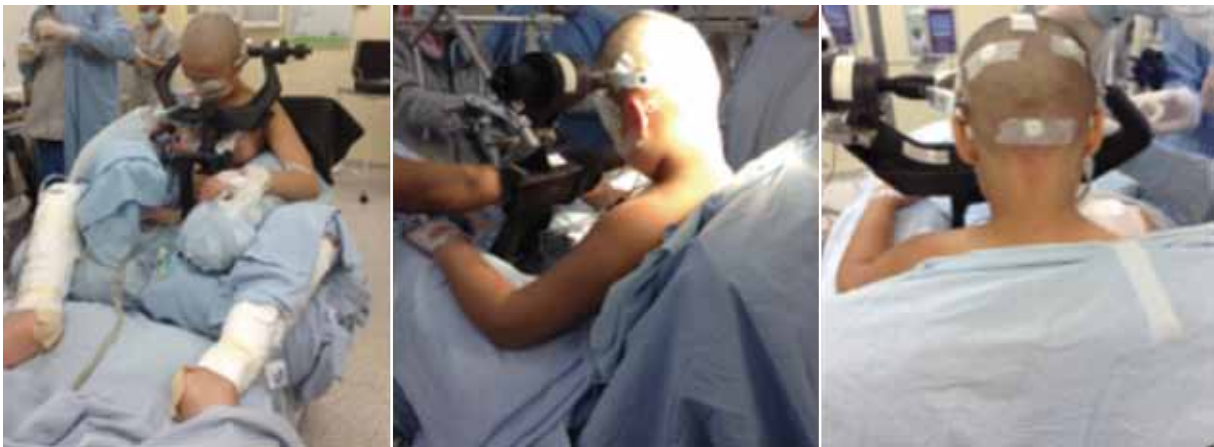


Figura 2. Posición del paciente, de izquierda a derecha vista anterior con las rodillas al nivel del corazón para disminuir el riesgo de hipotensión arterial, favorecer el retorno venoso, en el centro vista lateral oblicua en la que se evidencia posición de los miembros superiores para disminuir el riesgo de lesiones de nervio periférico y flexión del cuello para generar posición horizontal del tenorio, a la derecha vista posterior con vista del neurocirujano y ubicación de fiducias para neuronavegación.

Las piernas del paciente deben estar elevadas lo más próximas posibles al nivel del corazón para favorecer el retorno venoso, la cabeza debe estar ubicada en un cabezal de tres pines, con el cuello flexionado hasta que haya una distancia de 2 traveses de dedo entre la mandíbula y el esternón para evitar obstrucción del flujo venoso y de la vía aérea, esta inclinación permite que el tenorio quede paralelo plano horizontal y favorece la exposición de la región pineal y de su corredor quirúrgico. Debe monitorizarse la presencia de embolismo aéreo mediante ecocardiografía doppler precordial o capnografía^{3, 4}.

Ventajas

- Disminución de la presión venosa
- Menor sangrado quirúrgico
- Visualización directa del tumor
- No uso de retracción cerebelosa
- Menor edema cerebeloso

Riesgos

Se deben tener presentes los riesgos de este procedimiento, pues aunque su ocurrencia es mínima con las precauciones necesarias, existe un promedio de ocurrencia de estos en un 3.3%, con el embolismo aéreo venoso moderado y severo en 2.7% y de 19% cuando no se evidencian cambios hemodinámicos¹⁶, hemorragia 0.4% y neumocéfalo a tensión 0.2%⁷.

Neuronavegación: La principal utilidad de esta ayuda diagnóstica y terapéutica en este procedimiento es la confirmación del sitio de la craneotomía, además de orientación en los límites de resección en segunda medida, teniendo en cuenta que el desplazamiento cerebral es significativo luego de la durosotomía en relación con la imagen prequirúrgica⁶.

Piel (Fig. 3): Una vez el paciente se ubica en la posición final, se realiza una incisión longitudinal desde 3 centímetros sobre el inion hasta la unión craneocervical, disecando los músculos craneocer-

vicales hasta exponer la escama occipital, separación con separador autoestático.

Craneotomía (Fig. 3): Se hacen agujeros de trépano con fresa redonda a nivel de los senos transversos cada uno a 1,5 - 2 centímetros de la línea media, fresando una línea de unión entre ambos hasta adelgazar la tabla interna que está sobre los senos transversos y la confluencia de los senos y completando la osteotomía a este nivel con gubias de Kerrison para proteger las estructuras subyacentes, luego de separar la duramadre, se hace craneotomía con cuchilla en craneótomo de alta velocidad hasta el borde superior del opistión para permitir descenso del cerebelo. Durante este paso especial atención es puesta al sangrado no solo de los senos, si no también óseo, cubriendo con cera ósea cada punto. Además se debe vigilar la capnografía o el doppler precordial para identificar el embolismo aéreo en caso de ruptura inadvertida de los senos, o si ésta es evidente, realizar compresión yugular y reparar el defecto en el menor tiempo posible.



Figura 3. Pasos del abordaje de izquierda a derecha, primera imagen, disección de piel y tejidos blandos con exposición superior al inion y de la unión craneocervical, segunda imagen craneotomía y durosotomía con repliegue dural hacia senos transversos.

Durosotomía (Fig. 3): Una vez están expuestos la confluencia de los senos y los senos transversos, se hace una incisión en (V) de la duramadre con vértice inferior en línea media, previa ligadura del seno occipital se completa el corte y se retrae el colgajo hacia el borde de los senos.

Abordaje intradural (Fig. 4): Luego de elevar el colgajo dural y bajo visión microscópica, se evidencia descenso del cerebelo por la gravedad y con ayuda del drenaje de la cisterna magna, se visualizan las venas puente de la porción tentorial del cerebelo, las cuales pueden ser coaguladas y cortadas al igual



Figura 4. Visualización de límites de la región pineal, borde libre del tenorio, venas cerebrales internas, pulvinar del tálamo bilateral, vermis, cara tentorial del cerebelo.

que las adherencias aracnoideas para ampliar la exposición y evitar una ruptura inadvertida que genere sangrado que cubra el campo quirúrgico.

A este punto se puede evidenciar el tumor dependiendo de su tamaño, la resección es entonces iniciada de manera intratumoral para citorreducción y toma de estudios de patología, para luego continuar con la disección en el plano aracnoideo y cisternal, teniendo especial cuidado con las arterias conoideas en el espacio incisural posterior, las venas de Galeno y tributarias y cuidando los límites neutrales descritos.

Cuidadosa hemostasia con bipolar de los vasos y venas tumorales, puede ser completada con productos de celulosa oxidada para asegurar un adecuado control del sangrado.

Cierre: Al verificar la hemostasia se procede a realizar duroplastia primaria con sutura no absorbible y puntos continuos herméticos, reposición libre del rodete óseo y cierre muscular y del cuero cabelludo por planos.

RESULTADOS

Descripción de pacientes

Caso 1: Paciente de sexo femenino, de 6 años cuadro clínico de tres meses de evolución de cefalea global opresiva, de predominio frontal en la madrugada, náuseas y emesis, sin exacerbación con valsava o actividad física, empeoramiento 10 días previos a la consulta. Al examen físico con pupilas de 4 mm. bradirreactivas, sin oculoparesias, con fondo de ojo con discos abombados, con preservación del pulso venoso, no ataxia, no focalización motora, ni sensitiva.

Tomografía de cráneo con lesión hipodensa en aspecto posterior del III ventrículo de 3X2X2,6 cm. y edema transependimario. Se realizó tercer-ventriculocisternostomía endoscópica con toma de biopsia de la lesión. Resonancia magnética nuclear de cerebro con lesión isointensa en T1 e hiperintensa en T2 en receso pineal, bordes definidos (Fig. 5).

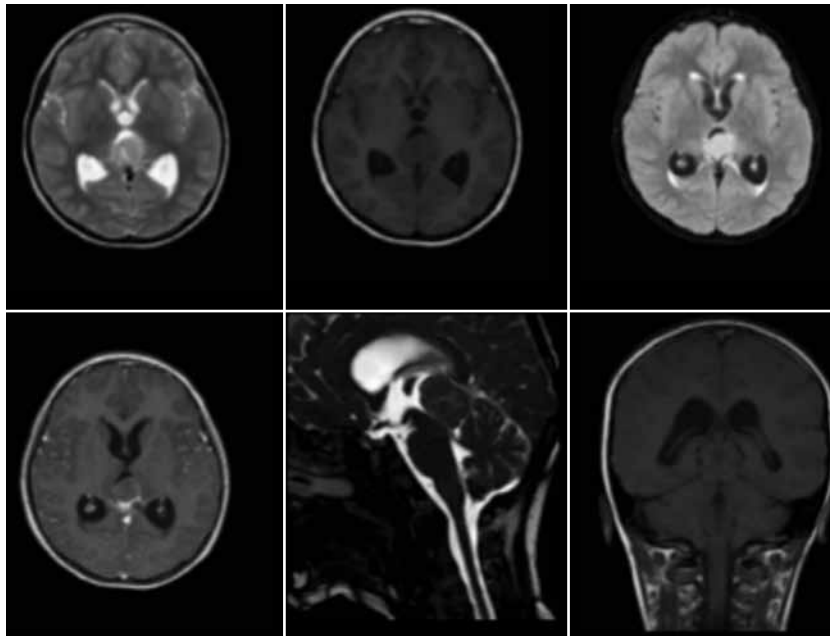


Figura 5. Imágenes de RMN prequirúrgicas en las que se evidencia una lesión redondeada en región pineal central, de izquierda a derecha desde la línea superior T2 -hiperintensa-, T1 -ligeramente hipointensa- FLAIR con edema transependimario, T1GD pobre realce al contraste, las dos últimas imágenes las vistas en los planos sagital T2 y coronal T1.

Luego de 12 días se llevó a resección de la lesión mediante abordaje supracerebeloso infratentorial sentada, con resección completa de la lesión, con síndrome de Parinaud postquirúrgico, que recupero a las 4 semanas, sin otro déficit neurológico, recuperación de la cefalea.

Patología compatible con pineoblastoma, para lo que recibió manejo con radioterapia craneoespinal y quimioterapia con vincristina, ciclofosfamida y cisplatino.

Caso 2: Paciente de 12 años, sexo femenino, antecedente de depresión hace 2 años, cuadro clínico de aproximadamente un mes de evolución consistente en cefalea de predominio occipital, tipo pulsátil, de predominio en la madrugada, no empeora con la actividad física, asociada emesis, exacerbación con valsalva, alucinaciones visuales. Al examen físico con papiledema, parálisis del VI par derecho, dismetría derecha.

Tomografía axial computarizada de cráneo con lesión en región pineal, ligera extensión izquierda, con componente quístico asociado 2.7x4.5x3.4

cm., dilatación ventricular supratentorial y compromiso del III ventrículo. En resonancia magnética nuclear con lesión isointensa en T1 y T2 infiltración del tálamo izquierdo, con componente hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 comprobando la presencia de quiste.

Se realizó tercer ventriculocisternostomía endoscópica y biopsia de la lesión pineal, patología no concluyente, cuatro días después se realizó resección parcial del tumor mediante abordaje supracerebeloso infratentorial sentada, con remanente en región lateral izquierda de la región pineal.

Patología final compatible con glioma de bajo grado, en manejo con quimioterapia con carboplatino, vincristina.

Caso 3: Paciente de 7 años, sexo femenino, cuadro de una semana de evolución de cefalea, visión borrosa, al examen físico con papiledema y síndrome de Parinaud, TAC de cráneo con lesión hipodensa en región pineal con compresión del III ventrículo, dilatación ventricular proximal con edema transependimario asociado.

Se realizó tercer ventriculocisternostomía endoscópica con toma de biopsia de la lesión, recuperación de la cefalea en el postquirúrgico, la patología reportó pineoblastoma.

Resonancia magnética nuclear de cerebro con lesión isointensa en T1 e hiperintensa en T2 en recesso pineal, bordes definidos.

Luego de 12 días se realizó resección total del tumor mediante abordaje supracerebeloso infratentorial sentada. Recuperación del síndrome de Parinaud.

Manejo con quimioterapia y radioterapia, seguimiento radiológico y clínico un año después sin evidencia de recidiva tumoral, sin nuevos síntomas.

El síntoma principal de los pacientes de este reporte fueron la cefalea con signos de hipertensión intracraneana, el tiempo de diagnóstico promedio fue de 1,4 meses (de 1 semana a 3 meses), en contraste con el promedio de tiempo de diagnóstico reportado en la literatura de 11 meses. A todos los pacientes se les realizó tercer ventriculocisternostomía endoscópica con toma de biopsia previo a cirugía, con alivio de los síntomas en el postoperatorio inmediato. Una vez descartada la presencia de tumores germinomatosos susceptibles de manejo con quimioterapia y radioterapia solamente, se planeó el manejo quirúrgico eligiendo el abordaje supracerebeloso infratentorial como la primera línea de manejo para pacientes con lesiones de la región pineal en línea media o con mínima extensión lateral supratentorial.

Todos los pacientes fueron despertados y extubados al finalizar la cirugía, con estancia promedio en la unidad de cuidados intensivos de 48 horas.

No hubo presencia de complicaciones transoperatorias como embolismo venoso aéreo evidenciado por capnografía, el sangrado promedio fue de 50 cc., no hubo presencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas, ni fístulas, ni lesiones isquémicas venosas o arteriales, no se presentaron complica-

ciones relacionados con la posición de los pacientes tales como úlceras de presión o compromisos de nervio periférico, hubo presencia de síndrome de Parinaud postquirúrgico en el caso número 1.

La recuperación del síndrome de Parinaud prequirúrgico como postquirúrgico tardó al rededor de 4 semanas en resolverse.

Todos los pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia postquirúrgica.

A la fecha sin evidencia de recidiva en los casos de resección total -casos 1 y 3-, ni de progresión en el caso de resección parcial.

DISCUSIÓN

Los tumores de la región pineal corresponden al 0.4 - 1% de los tumores de la región pineal en adultos y del 3 - 8% en niños, para un mejor entendimiento de las lesiones de esta región, pueden dividirse en tumores germinales y no germinales, el origen histológico de estas lesiones puede provenir de transformación neoclásica de las células de la pineal, del tejido glial de la región o de desplazamiento de tejido embrionario⁸.

Del total de las neoplasias del interior del espacio incisural posterior, aproximadamente del 14 - 27% se derivan del parénquima pineal, del 31 - 85% corresponden a tumores derivados de células germinales⁹.

Las lesiones neoplásicas en esta zona tienen una distribución de malignidad desde el grado I hasta el grado IV según la clasificación de la OMS (Organización mundial de la salud) y a excepción de los germinomas, todas las lesiones tienen en la cirugía la primera línea de tratamiento, debido a que son resistentes al manejo farmacológico y a la radioterapia. De los tumores derivados del parénquima cerebral, los pineocitomas corresponden al 60 % como mayor porcentaje, afectando principalmente a los adultos con una edad promedio de 38 años,

los siguen los pineoblastomas 40%, predominantemente en niños en la primeras dos décadas de la vida, los tumores germinales se manifiestan principalmente en la población pediátrica con un pico de incidencia entre los 10 y 14 años¹⁰.

Los síntomas cardinales con los que los pacientes consultan son cefalea, vómito y náuseas, secundarios a hipertensión intracraneana, o síntomas secundarios a compresión tectal sobre el mesencéfalo como el síndrome de Parinaud¹¹. Dentro de los estudios radiológicos de estas lesiones, existen características que orientan hacia lesiones germinomatosas -isointensas en las ventanas de T1 y T2 de resonancia magnética- y no germinomatosas del parénquima pineal -tienden a ser hipertensas en T2-^{12, 13}.

El manejo inicial de los pacientes con lesiones en esta región debe encaminarse a tratar de manera aguda la hipertensión intracraneana, secundaria a hidrocefalia en la mayoría de los casos, además de iniciar estudios citológicos e histológicos para establecer el diagnóstico patológico de las lesiones, ambos objetivos pueden ser logrados con la realización de derivación ventriculoperitoneal y estudio de líquido cefalorraquídeo o tercer ventriculocisternostomía endoscópica, con toma concomitante de biopsia de la lesión, además del estudio citológico del líquido¹⁴, una vez definido el diagnóstico histológico, el paso a seguir es la resección quirúrgica.

El camino quirúrgico hacia la región pineal a través del abordaje supracerebeloso infratentorial con el paciente sentado, es un camino expedito, con mínima morbilidad y control de las estructuras limítrofes de esta zona en comparación con los demás abordajes, desde su introducción a las opciones de manejo en neurocirugía hasta la fecha, ha tenido pocas variaciones, incluyendo la introducción del microscopio en los años 70, lo que demuestra su gran utilidad y buenos resultados para los pacientes¹⁵.

La vigilancia anestesia y el manejo cuidadoso de los posibles sitios de sangrado para evitar complicacio-

nes graves como embolismos aéreos venosos deben tenerse siempre presentes, la ayuda de la neuronavegación al momento del abordaje y de los límites de resección tumoral para confirmarse, es de gran utilidad para hacer mas segura la resección.

La complejidad de las estructuras que configuran la región pineal, incluyendo límites nerviosos, vasculares y venosos, sumados al reducido tamaño de esta zona hace que el abordaje con el camino mas corto, sin comprometer parénquima y que ubique en el centro del campo las lesiones a resecar, sea la mejor opción de manejo, adicionalmente el menor riesgo de sangrado posiciona al abordaje supracerebeloso infratentorial como la mejor opción quirúrgica para resecar a los tumores del espacio incisural posterior. Durante los procedimientos quirúrgicos encontramos que las lesiones desplazaban las venas cerebrales internas hacia los límites laterales de la región pineal y la vena de Galeno era englobada encima de las lesiones para finalmente drenar al seno recto, facilitando la disección tumoral y generando un plano de resección amigable.

En nuestra experiencia, el manejo de los pacientes mediante esta técnica refleja las ventajas de lograr una cirugía con objetivos oncológicos exponiéndolos a mínimos riesgos y con resultados que alientan a continuar teniendo al abordaje supracerebeloso infratentorial en posición sentado como la primera línea de manejo de los pacientes con tumores de la región pineal en la línea media.

Los síntomas de hipertensión intracraneana resolvieron con el abordaje inicial terapéutico y diagnóstico, pero los signos de compromiso tectal revirtieron lentamente al cabo de 4 semanas en promedio.

CONCLUSIONES

El abordaje supracerebeloso infratentorial en posición sentado es la mejor opción diagnóstica para pacientes con lesiones de la región pineal localizadas en la línea media, el conocimiento anatómico de los límites neurovasculares de esta región, así

como de las estructuras venosas que dentro de la misma están, favorecen a la seguridad en el manejo quirúrgico, brindando la posibilidad de una cirugía curativa con la menor morbilidad y mortalidad en relación con los demás abordajes a esta zona.

REFERENCIAS

1. Choudhry O, Gupta G, Prestigiacomo CJ. On the Surgery of the Seat of the Soul: The Pineal Gland and the History of Its Surgical Approaches. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(3):321–33.
2. Parker JJ, Waziri A. Preoperative Evaluation of Pineal Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. Elsevier Ltd; 2011;22(3):353–8.
3. Kennedy BC, Bruce JN. Surgical Approaches to the Pineal Region. *Neurosurg Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2011;22(3):367–8.
4. Hernesniemi J, Romani R, Albayrak BS, Lehto H, Dashti R, Ramsey C, et al. Microsurgical management of pineal region lesions: personal experience with 119 patients. *Surg Neurol*. 2008;70(6):576–83.
5. Rhoton AL. Tentorial Incisura. *Neurosurgery*. 2000;47(3):S131–53.
6. Koderá T, Bozinov O, Sürücü O, Ulrich NH, Burkhardt JK, Bertalanffy H. Neurosurgical venous considerations for tumors of the pineal region resected using the infratentorial supracerebellar approach. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;18(11):1481–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.02.035> Himes
7. BT, Mallory GW, Abcejo AS, Pasternak J, Atkinson JLD, Meyer FB, et al. Contemporary analysis of the intraoperative and perioperative complications of neurosurgical procedures performed in the sitting position. *J Neurosurg*. 2016;1–7.
8. Han SJ, Clark AJ, Ivan ME, Parsa AT, Perry A. Pathology of Pineal Parenchymal Tumors. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2011;22(3):335–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2011.05.006>
9. Parker JJ, Waziri A. Preoperative Evaluation of Pineal Tumors. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;22(3):353–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2011.04.003>
10. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. CWK (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Int Agency Res Cancer*. 2007;4th Edition.
11. Jonathon J. Parker, BS, Allen Waziri. Preoperative Evaluation of Pineal Tumors. *Neurosurg Clin N Am* 22 (2011) 353–358.
12. Korogi Y, Takahashi M, Ushio Y. MRI of pineal region tumors. *J Neurooncol* 2001;54(3):251–61.
13. Morgenstern PF, Souweidane MM. Pineal region tumors: Simultaneous endoscopic third ventriculostomy and tumor biopsy. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;79(2 SUPPL.):S18.e9–S18.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.02.020>
14. Yousem DM, Grossman RI. *Neuroradiology: the requisites*. 3rd edition. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2010.
15. Stein BM. The infratentorial supracerebellar approach to pineal lesions. *JNeurosurg* 1971;35:197–202.
16. Lindroos A, Niiya T, Randell T, Romani R, Hernesniemi J, Niemi T. Sitting Position for Removal of Pineal Region Lesions : The Helsinki Experience. *WNEU* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;74(4-5):505–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.026>