

گلیوبلاستوما مالتی فورمه در جمعیت زیر ۲۰ سال: بررسی ۱۰ ساله در کرمان، ۸۲-۱۳۷۳

دکتر رضا ملکپور افشار

استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره اول بهار ۸۵ صفحات ۴۶-۴۱

چکیده

مقدمه: بر اساس چندین مطالعه بزرگ که در کشورهای غربی انجام شده است، کمتر از ۳٪ از موارد گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی رخ می‌دهد. از آنجایی که مطالعه‌ای در این زمینه در کشور صورت نگرفته بود، مطالعه حاضر به منظور تعیین درصد موارد گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی، ۱۰۷ مورد گلیوبلاستوما مالتی فورمه که در طی سالهای ۱۳۷۳ لغایت ۱۳۸۲ در بخش جراحی مغز و اعصاب بیمارستان شهیدباهنر کرمان تحت عمل جراحی قرار گرفته و تشخیص آنها توسط پاتولوژی به اثبات رسیده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیکی و اطلاعات مربوط به بیماری (تابلوی اصلی بیماری، محل قرارگیری تومور، یافته‌های رادیولوژی و یافته‌های آزمایشگاهی) جمع‌آوری شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات از برنامه نرم‌افزاری SPSS و آزمون مجذور کای برای مقایسه نتایج استفاده شد.

نتایج: از ۱۰۷ مورد گلیوبلاستوما، ۸ مورد (۷/۴٪) در کودکان زیر بیست سال مشاهده شد. نسبت مرد به زن ۳ به ۱ بود. ۸۷/۵٪ از تومورها در ناحیه فوق چادرینه‌ای قرار داشتند و لب‌های تمپورال و پاریتال شایع‌ترین لب‌های مغزی درگیر بودند. علائم اصلی بیماران شامل سردرد (۸۷/۵٪)، تهوع و استفراغ (۲۷/۵٪) و تشنج (۲۵٪) می‌باشد. لکوسیتوز نوتروفیلی ثابت‌ترین یافته آزمایشگاهی در ۶۲/۵٪ از بیماران بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که گلیوبلاستوما در ایران در دوران کودکی شایع‌تر از کشورهای غربی می‌باشد. خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی بیماران با سایر مطالعات هماهنگی دارد. به نظر می‌رسد که رخداد شایع‌تر گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی مرتبط با هرم سنی و جوان بودن جامعه کشور ایران باشد.

کلیدواژه‌ها: گلیوبلاستوما - اپیدمیولوژی - کرمان

نویسنده مسئول:

دکتر رضا ملکپور افشار - گروه

پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه

علوم پزشکی کرمان

کرمان - ایران

تلفن: ۰۹۱۳۱۴۰۰۲۳۲

فاکس: ۰۹۸۳۴۱۲۳۳۲۰۰

پست الکترونیکی:

rmalekpoura@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۷/۲۷ اصلاح نهایی: ۸۴/۹/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۲/۲۰

مقدمه:

نامگذاری شد. علت انتخاب این نام، نمای ماکروسکوپی رنگین تومور ناشی از وجود خونریزی و نکروز همراه با تومور می‌باشد. گلیوبلاستوما مالتی فورمه بعنوان نقطه پایانی تومورهای آستروسیتومی منتشر در نظر گرفته می‌شود. بر اساس آخرین دسته‌بندی انجام شده توسط سازمان بهداشت جهانی که مقبولیت عمومی دارد، تومورهای با منشأ آستروسیتی به ۴ درجه تقسیم می‌گردند.

گلیوبلاستوما مالتی فورمه شایع‌ترین و بدخیم‌ترین تومور اولیه مغزی می‌باشد و معمولاً در دهه‌های ۶ تا ۷ زندگی بروز می‌کند (۱).

این تومور برای اولین بار توسط ویرشو در سال ۱۹۶۳ شرح داده شد. بعدها این تومور توسط Bailey و Cushing بعنوان گلیوبلاستوما یا اسپونژیوبلاستوما

بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان شهید دکتر باهنر شامل گزارش پاتولوژی، اسلایدهای تهیه شده و بلوک‌های پارافینی تمامی بیماران می‌باشد. بایگانی بخش مغز و اعصاب و بایگانی مرکزی بیمارستان شامل پرونده‌های بالینی بیماران و رادیوگرافی‌های مربوطه می‌باشد.

بخش جراحی مغز و اعصاب این مرکز پیشرفته‌ترین و بزرگترین بخش جراحی مغز و اعصاب در استان کرمان می‌باشد که بعنوان بخش ارجاعی از سایر شهرستانهای استان نیز هست. لیست اطلاعاتی مورد استفاده شامل سن و جنس، محل قرارگیری تومور، تابلوی اصلی بیماری (علت مراجعه بیمار)، یافته‌های رادیولوژی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران بود.

لامهای بیماران توسط دو پاتولوژیست بصورت یک سوکور برای قطعی‌سازی تشخیص مورد بازبینی قرار گرفتند. در موارد لازم و در مواردی که کیفیت لامها پایین بود، برش مجدد تهیه گردید.

اطلاعات گردآوری شده دسته‌بندی گردیده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. جهت مقایسه یافته‌های بیماران در مطالعه حاضر با سایر مطالعات از برنامه نرم‌افزاری SPSS و آزمون مجذور کای استفاده شده است. $P < 0/05$ بعنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

نتایج:

از کل ۱۰۷ مورد گلیوبلاستومای تشخیص داده شده، ۸ مورد (۷/۴٪) در دو دهه اول زندگی و ۱۵ مورد (۱۴٪) در سه دهه اول زندگی رخ داده است. جدول شماره یک توزیع سنی بیماران را در مطالعه حاضر نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱- توزیع سنی و جنسی ۱۰۷ مورد

گلیوبلاستوما در کرمان ۱۳۸۲ - ۱۳۷۳

سن	مذکر (درصد)	مونث (درصد)	جمع (درصد)
۳-۹	۱ (۱/۳)	۱ (۲/۹)	۲ (۱/۹)
۱۰-۱۹	۵ (۶/۹)	۱ (۲/۹)	۶ (۵/۶)
۲۰-۲۹	۴ (۵/۶)	۳ (۵/۷)	۷ (۶/۵)
۳۰-۳۹	۶ (۸/۳)	۲ (۵/۷)	۸ (۷/۵)
۴۰-۴۹	۹ (۱۲/۵)	۷ (۲۰)	۱۶ (۱۴/۹)
۵۰-۵۹	۱۱ (۱۵/۳)	۶ (۱۷/۱)	۱۷ (۱۵/۹)
۶۰-۸۰	۳۶ (۳۶/۱)	۱۵ (۴۲/۷)	۵۱ (۴۷/۷)
جمع	۷۲ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۱۰۷ (۱۰۰)

گلیوبلاستوما مالتی فورمه درجه ۴ تومورهای آسیتروسیتی در این دسته‌بندی است که از نظر نمای میکروسکوپی با سلولاریته بالا، تنوع شکل سلولهای توموری، فعالیت میتوزی بالا، پرولیفراسیون عروقی و نکروز مشخص می‌گردند. متأسفانه پیش‌آگهی این تومور علیرغم تکامل روشهای درمانی مدرن نظیر شیمی درمانی، رادیوتراپی و روشهای جدید جراحی بسیار بد بوده است (۲). این تومور در دوران کودکی در کشورهای غربی بسیار ناشایع می‌باشد. بر اساس چندین گزارش بزرگ رخداد گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی کمتر از ۳٪ کل موارد می‌باشد (۱،۳). در مطالعات پراکنده‌ای که در کشورهای آسیایی انجام شده است، شیوع بیماری بصورت قابل ملاحظه‌ای بالاتر می‌باشد (۴،۵).

در مطالعه Monzon (۶) و Davis (۷) که به ترتیب بر روی ۱۵۷ و ۲۱۱ مورد گلیوبلاستوما صورت گرفته، فقط ۴ مورد از بیماری در دو دهه اول زندگی مشاهده شده است. نتایج مطالعه Katsura (۸) کاملاً متفاوت است. در این مطالعه از ۱۹۲ مورد گلیوبلاستوما ۳۴ مورد در این دوره سنی قرار داشتند. از آنجاییکه مطالعه‌ای در این زمینه در کشور صورت نگرفته است، مطالعه حاضر به مرور موارد گلیوبلاستوما در طی یک دوره ۱۰ ساله می‌پردازد. هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین میزان بروز این بیماری در جمعیت سنی زیر ۲۰ سال و مقایسه نتایج با سایر مطالعات می‌باشد.

روش کار:

این مطالعه بصورت مقطعی و گذشته‌نگر انجام شد. جمعیت مطالعه شامل تمامی بیماران با تشخیص گلیوبلاستوما در طی یک دوره ۱۰ ساله (۱۳۸۲-۱۳۷۳) و جمعیت هدف، جمعیت زیر ۲۰ سال مبتلا به گلیوبلاستوما می‌باشد.

روش جمع‌آوری اطلاعات از طریق یک فرم اطلاعاتی مربوط به بیماری بود. این لیست شامل اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به بیماری می‌باشد. اطلاعات تمامی بیماران عمل شده که تشخیص پاتولوژی اثبات شده‌ای داشته‌اند، از بایگانی بخش پاتولوژی و جراحی مغز و اعصاب و بایگانی مرکزی بیمارستان استخراج گردید.

جدول شماره ۳- محل قرارگیری تومور گلیوبلاستوما در

گروههای سنی زیر و بالای ۲۰ سال در کرمان ۱۳۸۲ - ۱۳۷۳

محل قرارگیری تومور	گروه سنی زیر ۲۰ سال	گروه سنی بالای ۲۰ سال	جمع
لب تمپورال	۳	۱۹	۲۲
لب پاریتال	۳	۲۵	۲۸
لب فرونتال	۱	۲۰	۲۱
لب اکسی پیتال	-	۶	۶
تحت چادرینه	۱	۶	۷
چندلویی	-	۲۳	۲۳
جمع	۸	۹۹	۱۰۷

جدول شماره ۴- مقایسه درصد گلیوبلاستوما در

کودکان زیر ۲۰ سال در مطالعات مختلف

P. value	کودکان	تعداد کل موارد گلیوبلاستوما	پژوهشگر
<۰/۰۲	۳۴	۱۹۲	Katsura* (۸)
NS	۵	۶۳	Bgachi* (۵)
NS	۱۹	۱۲۶	Rath* (۱۳)
-	۸	۱۰۷	مطالعه حاضر
<۰/۰۲	۴	۲۱۱	Davis** (۷)
NS	۱۰	۲۷۲	Marsh** (۱۱)
<۰/۰۳	۲	۱۰۲	Busch** (۱۲)

NS = Not Significant

*: مطالعات انجام شده در کشورهای آسیایی

**: مطالعات انجام شده در کشورهای غربی

بحث و نتیجه‌گیری:

گلیوبلاستوما مالتی فورمه شایعترین تومور بدخیم آستروسیتی است که پیک سنی آنها در دهه های ۴ و ۵ و غالباً در نیمکره‌های مغزی دیده می‌شود (۱). این تومور با تراکم سلولی بالا، آناپلازی واضح سلولی همراه با نکروز و تکثیر عروق یا تکثیر آندوتلیوم رگها مشخص می‌شود. پیش آگهی بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما بسیار بد است و با درمانهای امروزی بصورت ترکیبی از جراحی و پرتودرمانی طول عمر متوسط بعد از تشخیص بیماری ۸ تا ۱۰ ماه می‌باشد (۹).

در مطالعه حاضر ۱۰۷ مورد گلیوبلاستوما در استان کرمان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند که ۸ مورد از بیماران در گروه سنی قبل از ۲۰ سال قرار داشتند. با

میانگین سنی و حداقل سنی در این مطالعه در دو دهه اول به ترتیب ۱۱ و ۳ بود. نسبت پسر به دختر در گروه سنی کودکان ۳ به ۱ و در تمامی گروههای سنی ۳/۳ به ۱ می‌باشد. اصلی‌ترین علت مراجعه در مطالعه حاضر، سردرد (۸۷/۵٪) بود. علل دیگر مراجعه بیماران شامل تشنج (۲۵٪)، تهوع و استفراغ (۳۷/۵٪)، سرگیجه (۳۷/۵٪) و کاهش سطح هوشیاری (۲۸/۵٪) می‌باشد. همانگونه که مشاهده می‌شود پاره‌ای از بیماران با مجموعه چند علامت مراجعه کرده‌اند. جدول شماره ۲ علائم اصلی بیماری را در ۲ دهه اول زندگی با موارد بالغین مقایسه می‌کند.

جدول شماره ۲- درصد رخداد علائم بالینی و یافته‌های

آزمایشگاهی در ۱۰۷ مورد گلیوبلاستوما به تفکیک جمعیت سنی

در کرمان ۱۳۸۲ - ۱۳۷۳

تابلوی اصلی بیماری	گروه سنی زیر ۲۰ سال (%)	گروه سنی بالای ۲۰ سال (%)
سردرد	۸۷/۵	۷۸/۳
تشنج	۲۵	۱۸/۳
تهوع و استفراغ	۳۷/۵	۲۵
پاراستنزی	-	۱۹/۴
کاهش سطح هوشیاری	۲۸/۵	۱۲/۵
اختلالات بینایی	-	۱/۷
سرگیجه	۳۷/۵	۱۵/۸
لکوسیتوز	۶۲/۵	۷۱
نوتروفیلی		

از نظر محل قرارگیری تومور در ۷ مورد (۸۷/۵٪) فوق چادرینه‌ای و ۱ مورد (۱۳/۵٪) تحت چادرینه‌ای بود. شایعترین محل قرارگیری در نیمکره‌های مغزی تمپورال (۴۳٪)، پاریتال (۴۳٪) و فرونتال (۱۴٪) می‌باشد. جدول شماره ۳ مقایسه محل قرارگیری تومور را نشان می‌دهد. از نظر یافته‌های آزمایشگاهی، ثابت‌ترین یافته مشاهده شده لکوسیتوز نوتروفیلی در ۵ مورد (۶۲/۵٪) از بیماران بود. این یافته در تمام گروههای سنی نیز در ۷۱٪ از موارد مشاهده شد. از نظر یافته‌های رادیولوژیک در گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی، در تمامی موارد توده مغزی با اثر فشاری مشهود، ادم بافت پیرامونی و افزایش دانسیته بعد از تزریق ماده حاجب مشاهده شد.

شده در هند (۵) با نسبت ۵ به ۱ و در مطالعه انجام شده در تایلند (۴) با نسبت ۱/۹ به ۱ نیز مشاهده شده است. در مطالعه حاضر اکثریت موارد گلیوبلاستوما در گروه سنی زیر ۲۰ سال و گروه‌های بالغین در نیمکره‌های مغزی مشاهده شده است. در مطالعات مشابه‌ای که در کشورهای غربی و آسیایی انجام شده، برتری تومورها در نیمکره‌های مغزی شرح داده شده است (۴،۱۶) که با مطالعه حاضر کاملاً هماهنگی دارد.

شایعترین علت مراجعه در این مطالعه در تمامی گروه‌های سنی سردرد بوده است که این رخداد با مطالعات انجام شده دیگر هماهنگی کامل دارد (۱،۳،۱۶).

یکی از یافته‌های جالب در این بیماران وجود لکوسیتوز نوتروفیلی می‌باشد. توجهی که برای این یافته وجود دارد تولید سطوح Granulocyte Colony Stimulating Factor (فاکتور رشد گرانولوسیتی) که توسط سلولهای تومورال ترشح شده و منجر به بسیج گرانولوسیتی و لکوسیتوز نوتروفیلی حاصله می‌گردد (۱۷).

مهمترین محدودیت مطالعه حاضر و مطالعات مشابه، وجود مواردی از بیماری است که تحت عمل جراحی قرار نمی‌گیرند و لذا تشخیص پاتولوژی اثبات شده‌ای ندارند مواردی نظیر قرارگیری تومور در محل‌های خاص، وخامت حال بیمار، وجود کنتراست‌دیکاسیون‌های عمل جراحی و عدم رضایت والدین برای انجام یک عمل وسیع در کودکان از جمله این موارد می‌باشد.

لازم به ذکر است که این موضوع یک مشکل بین‌المللی بوده و در سایر مطالعات نیز به درجات مختلف قابل تصور می‌باشد. لذا در تفسیر نتایج و مقایسه مطالعات مختلف تداخل عمده‌ای ایجاد نمی‌کند. با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که گلیوبلاستوما مالتی در دو دهه اول زندگی در مقایسه با کشورهای غربی شایعتر باشد. خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی این تومور با مطالعات سایر کشورها هماهنگی کامل دارد. بنظر می‌رسد علت رخداد شایعتر این تومور در کشور مرتبط با هرم جمعیتی و جوان بودن جامعه باشد.

توجه به اینکه جمعیت استان کرمان در طی مدت مطالعه ۲۰۰۴۳۲۸ نفر تخمین زده می‌شود (۱۰). انسیدانس گلیوبلاستوما مالتی فورمه ۶ مورد در ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت برآورد می‌گردد. این رقم برای درگیری در ۲ دهه اول زندگی معادل ۰/۸ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد.

در مطالعه حاضر ۷/۴ درصد از موارد در گروه سنی کودکان مشاهده شده است. در پژوهش‌های متعددی که در کشورهای غربی انجام شده است کمتر از ۳٪ از کل موارد گلیوبلاستوما در کودکان مشاهده می‌شود (۷،۱۱،۱۲). این درصد در گزارشات پراکنده‌ای که از کشورهای آسیایی وجود دارد بصورت قابل ملاحظه‌ای بالاتر است (۸،۱۳).

همچنانکه در جدول شماره ۴ مشهود است تفاوت ارقام مشاهده شده در مطالعه حاضر با مطالعه Davis (۷)، Bush (۱۲) و Katsura (۸) از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

یکی از توجیهاتی که برای این تفاوت می‌تواند مطرح باشد، جوان بودن سن جامعه در ایران است. حدود ۵۴٪ از جمعیت استان کرمان در گروه سنی زیر ۲۰ سال قرار دارند (۱۰) در حالیکه در مقادیر استاندارد شده جهانی این رقم بصورت قابل توجهی پایین‌تر و معادل ۳۴٪ می‌باشد (۱۴)

تحلیل آماری نتایج نشان داد که مقایسه ارقام اصلاح شده بر اساس آمار جمعیت کرمان (شیوع ۰/۸ مورد در ۱۰۰/۰۰۰ جمعیت زیر ۲۰ سال و درصد اصلاح شده معادل ۴/۹ درصد) با آمارهای ارائه شده در مطالعات کشورهای غربی از نظر آماری معنی‌دار نیست. این یافته از فرضیه جوان بودن جامعه به عنوان علت رخداد شایعتر گلیوبلاستوما در دو دهه اول زندگی حمایت می‌کند. البته با توجه به ارقام بسیار بالای درگیری در پاره‌ای از کشورهای آسیایی نظیر تایلند، انجام مطالعات بیشتری در سطح کشوری و منطقه‌ای جهت تعیین نقش احتمالی توزیع جغرافیایی توصیه می‌گردد.

در مطالعه حاضر، برتری مردان یک تصویر برجسته و با نسبت ۳ به ۱ در گروه سنی کودکان و بزرگسالان می‌باشد. مطالعات وسیع انجام شده در کشورهای غربی برتری بروز گلیوبلاستوما در مردان را با نسبت ۳ به ۲ تا ۲ به ۱ نشان داده‌اند (۱۵). برتری مردان در مطالعه انجام

سپاسگزاری:

در پایان لازم است از همکاری و مساعدت آقای دکتر صافی‌زاده (متخصص پزشکی اجتماعی)، خانم دکتر میرشکاری (متخصص رادیولوژی) و آقای دکتر صرافی‌نژاد (کارشناس آمار زیستی) و همچنین از کلیه پرسنل محترم بخش‌های پاتولوژی، جراحی مغز و اعصاب

و اسناد پزشکی بیمارستان شهید دکتر باهنر که همکاری صمیمانه‌ای در انجام این تحقیق نمودند، تشکر شود.

References

منابع

1. Lopes MBS, Horten B. Central nervous system tumors. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, eds. *Modern surgical pathology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:2063-2069.
2. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blomer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol*. 2005;63(2):162-169.
3. Dohrman GJ, Farwell JR, Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg*. 1975;44:442-448.
4. Shuangshoti S, Panyathanya R. Glioblastoma multiforme: study of 174 cases. *J Med Assoc Thai*. 1983;66(3):150-165.
5. Bagchi A. Intracranial tumors of infancy and childhood. *Neurol India*. 1965;13:7-12.
6. Monzon MJ, Pascual-Piazuelo MC, Lopez-Lopez A, Calatayud V, Eiras J. Incidence of glioblastoma multiforme in Aragon and La Rioja. An epidemiological survey. *Rev Neurol*. 1996;24(125):73-76.
7. Davis L, Martin J, Goldstein SL, Ashkenazy M. A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 1949;6:33-44.
8. Katsura S, Suzuki J, Wada T. A statistical study of brain tumors in the neurosurgical clinics in Japan. *J Neurosurg*. 1959;16:570-580.
9. Rosenblum MK. Central nervous system. In: Rosai J. (ed). *Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. St. Louis: Mosby; 2002:2462-2589.
۱۰. سالنامه آماری استان کرمان، انتشارات سازمان مدیریت. ۱۳۸۲. ص ۴۹-۴۳.
11. Marsh JS. The necropsy incidence of glioblastoma multiforme; with reference to its age and sex occurrence in a series of four hundred and twenty-three intracranial gliomas verified at autopsy. *Bull Los Angel Neuro Soc*. 1956; 21(1):27-29.
12. Busch E, Christensen E. The three types of glioblastoma. *J Neurosurg*. 1947; 4:200-220.
13. Rath S, Mathai KV, Chandy J. Intracranial space occupying lesions (an analysis of incidence). *Neurol India*. 1967;15(4):169-174.
14. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE discussion paper series. 2003; 31:13-20. [Available from:[http://www.Gulfoncology.Org/admin/resources/documents/WHO pop standard.Pdf](http://www.Gulfoncology.Org/admin/resources/documents/WHO_pop_standard.Pdf)].
15. Santiago P, Silbergeld LD. Malignant gliomas: anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme, gliosarcoma, malignant oligodendroglioma. In: Winn HR (ed). *Youmans neurological surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:969-980.

16. Mclendon RE, Robinson JS, Chambers DB, Grufferman S, Burger PC. The glioblastoma multiforme in Georgia 1977-1981. *Cancer*. 1985; 56(4):894-897.
17. Hintzen RQ, Voormolen J, Sonneveld P, van Duinen SG. Glioblastoma causing granulocytosis by secretion of granulocyte-colony-stimulating factor. *Neurology*. 2000; 54(1):259-261.