

Enfermedad de moyamoya

Victoria Mery ¹, Felipe Rossel ², Gonzalo Torrealba ²

1. Departamento de Neurología
2. Departamento de Neurocirugía

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

La enfermedad de moyamoya es una enfermedad vascular encefálica oclusiva progresiva, no inflamatoria, no aterosclerótica, que se caracteriza por un patrón angiográfico característico: estenosis u oclusión del segmento distal de las arterias carótidas internas (ACI) y porciones proximales de las arterias cerebrales anteriores (ACA) y medias (ACM) con desarrollo compensatorio de una fina red de colaterales en la base del cerebro. Estos son los llamados “vasos moyamoya” (1-3).

Susuki y Takaku, en 1969, le adjudicaron el término japonés “moyamoya” haciendo alusión a la apariencia en “bocanada de humo” de la red de colaterales en las imágenes angiográficas (4). Luego, los mismos autores describieron los cinco

estados angiográficos de la enfermedad (5).

En general, se aplica el término “enfermedad de moyamoya” para aquellos casos en los cuales la estenosis de las ACI es idiopática y el término de “Síndrome de moyamoya” a aquellos casos en los cuales se ha desarrollado una extensa red de colaterales en relación a una estenosis carotídea uni o bilateral secundaria a otras patologías (6,7).

Epidemiología

Su mayor prevalencia se da en la población oriental, principalmente japonesa y asiática; sin embargo, se han reportado casos en distintas razas y países a lo largo del mundo (1,7,8).

En la población japonesa, la prevalencia e incidencia es de 3.16 por 100.000

habitantes y de 0.35 por 100.000 habitantes al año respectivamente. En esta población, la enfermedad es más frecuente en mujeres y destaca una presentación bimodal de los grupos etarios, con un alza mayor entre los 10-14 años y luego otra menor entre los 40-50 años (1,3,8,9).

En la población occidental se describe una edad de inicio más tardía (10).

Se han reportado un 7-12% de casos de moyamoya familiar (1,8,9,11).

Etiología

La etiología es desconocida. Si bien, distintos estudios epidemiológicos sugieren que factores genéticos (herencia multifactorial) estarían involucrados en su patogénesis, las opiniones aún están divididas entre causa congénita o adquirida. (1,2,12). Se la ha asociado a trauma, infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores y radiación lo que sugiere un factor adquirido (1). Sin embargo, algunos autores suelen denominar a estos casos síndrome de moyamoya y diferenciarla de la enfermedad de moyamoya clásica.

Patogenia

La enfermedad de moyamoya es el resultado de la estenosis progresiva de la porción distal de la ACI, lo que permite el desarrollo de una red de colaterales en torno a ella (1,12). En estudios histológicos se ha observado engrosamiento fibroso de la íntima con duplicación y fragmentación de lámina elástica y adelgazamiento de la media de la ACI distal, ACM, ACA, así como de sus ramas principales (7,12). En algunos pacientes se ha observado engrosamiento focal y excéntrico en los vasos. Algunos autores han propuesto que fenómenos tromboticos locales pudieran contribuir a la estenosis y eventos isquémicos (12,13). Las características histopatológicas descritas por los miembros del comité de investigación en oclusión espontánea de los vasos del polígono de Willis se describen en la tabla 1.

Los factores que gatillan la apertura de estas colaterales son desconocidos; se plantea un rol de la hipoperfusión crónica a la que están sujetos estos pacientes, lo que estimularía la liberación de distintos factores angiogénicos. El más estudiado es el factor de crecimiento básico de fibroblastos, que se ha encontrado en mayor cantidad tanto en el endotelio y

músculo liso de arterias temporales como en líquido cefalorraquídeo de pacientes con moyamoya. Este se requiere para la movilización de las células vasculares y neovascularización por lo que su papel parece probable (14,15).

Otros factores investigados son el factor de crecimiento beta-1, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas e integrinas (14,16).

La causa de los distintos modos de presentación en los diferentes grupos etarios es desconocida (17). Algunos plantean que la obstrucción vascular avanza más rápido en niños que adultos. Otros, que los síntomas isquémicos transitorios pudiesen ser secundarios al desacoplamiento entre el flujo vascular cerebral regional y la demanda cerebral metabólica (1).

La existencia de progresión de las anomalías vasculares también es controvertida. La mayoría de los estudios sugieren que existe progresión (3). Kuroda et al, en un estudio de seguimiento a 6 años mostró que el 20% de los pacientes presentaban progresión de la enfermedad tanto clínica como en neuroimágenes y que ésta podía ser silenciosa (2). Del mismo modo, los

estadios angiográficos 4, 5 y 6 son más frecuentes en adultos que niños, lo que sugiere progresión en el tiempo (1).

Las causas de hemorragia parecen ser variadas, predominando la presencia de aneurismas y pseudoaneurismas tanto en los vasos moyamoya como en vasos aparentemente normales que dan origen a colaterales. Esto puede producir tanto hemorragias intraparenquimatosas como hemorragia subaracnoidea, siendo infrecuente esta última. Otras teorías incluyen ruptura de pequeñas arterias adyacentes a la pared ventricular. El riesgo de nuevas hemorragias en estos pacientes es alto, reportándose sobre un 15%, hasta series con 60% de recurrencia (1,7,18).

Cuadro clínico

El curso y síntomas de la enfermedad varía según el grupo etario (1). SE describen pacientes asintomáticos hasta pacientes con déficits neurológicos graves (1,3,19).

En general, se reconocen cuatro formas clínicas sintomáticas principales: 1. infartos cerebrales, 2. crisis isquémicas transitorias, 3. hemorragias cerebrales y 4. convulsiones (3). De éstas, las formas isquémicas predominan en niños y son el

modo de presentación más frecuente de la enfermedad, con crisis isquémicas transitorias en alrededor de un 40% de los pacientes e infartos cerebrales en un 30% (1,7,19). Se ha postulado que estos eventos pudiesen desencadenarse con hiperventilación o ejercicio. Las formas hemorrágicas aumentan en adultos, con una frecuencia que puede llegar hasta el 60% en algunas series (17,18). Este porcentaje parece ser menor en los grupos occidentales, donde no supera el 20% (20).

Se describe una frecuencia de epilepsia de 25% en niños y 5% en adultos. Otro modo de presentación es deterioro cognitivo progresivo, posiblemente en relación a hipoperfusión cerebral crónica, su espectro va desde un deterioro cognitivo mínimo a retardo mental severo (3).

Se han descrito casos aislados de presentación inhabitual con trastornos del movimiento como: corea, distonía, parkinsonismo y diskinesias asociadas al ejercicio. Teóricamente esto pudiese estar en relación a la hipoperfusión cerebral (21).

El grupo de pacientes asintomáticos, se define como aquellos que tienen neuroimágenes características pero que

no han presentado síntomas isquémicos ni hemorrágicos. Se desconoce su prevalencia y no existe un manejo establecido para estos casos (22). Kuroda et al, describen un grupo de 40 pacientes con moyamoya asintomáticos, donde el diagnóstico fue un hallazgo, en relación a síntomas inespecíficos como cefalea y vértigo o estudios en familiares. El 30% de los pacientes tenía infartos en las neuroimágenes, ninguno presentó hemorragia. La mayoría se encontraba en etapa 3 ó 4 de enfermedad.

Las consecuencias clínicas y psicológicas de la enfermedad de moyamoya son relevantes, con un alto porcentaje de discapacidad motora y cognitiva que puede llegar a ser invalidante.

Algunos pacientes presentan un curso con una alta tasa de recurrencias y otros se mantienen más estables, esto último, es más frecuente en adultos, sin que estén claros los factores determinantes de estas variaciones. El modo de presentación hemorrágica en general se asocia a peor pronóstico (1,17,23).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la detección de las alteraciones vasculares. El “Gold standard” es la angiografía por

sustracción digital (8,24). En 1996, los miembros del comité de investigación en oclusión espontánea de los vasos del polígono de Willis (enfermedad de moyamoya) pertenecientes al ministerio de salud y bienestar japonés, desarrollaron los criterios diagnósticos que se utilizan actualmente (8) (Tablas 1 y 2).

Estos criterios se basan en las características angiográficas de la enfermedad siendo los puntos más relevantes para catalogar un caso como definitivo, la evidencia de estenosis de las ACI distales, el desarrollo de colaterales (vasos moyamoya) y el compromiso bilateral (1,8).

Clásicamente se requiere un estudio angiográfico convencional para el diagnóstico. Sin embargo, si la resonancia magnética (RM) de encéfalo y angio-RM muestran claramente los hallazgos descritos y cumplen con los requisitos técnicos mínimos, la angiografía no es necesaria (tabla 3) (8).

Suzuki et al, desarrollaron una clasificación angiográfica en seis estados según el grado de compromiso vascular (5) (tabla 4). El estado angiográfico 3 de la clasificación de Suzuki es el más frecuente tanto en pacientes sintomáticos

como asintomáticos (1,3,23); sin embargo, la correlación de los estados angiográficos con la clínica es incierta (3).

En ocasiones, según el estado de la enfermedad, se pueden detectar algunas alteraciones que sugieren el diagnóstico en la tomografía computada (TC) de encéfalo o RM. Lo usual es la pesquisa de secuelas de infartos u hemorragias en pacientes jóvenes. Sin embargo, en la RM se pueden observar señales de flujo en torno a los ganglios de la base que corresponden a los vasos moyamoya (25,26). También se ha descrito refuerzo de las leptomeninges en secuencias FLAIR y T1 con gadolinio, posiblemente en relación al desarrollo de colaterales a este nivel. A esto se ha llamado “Ivy sign” o signo de la hiedra (27). También se ha mostrado un mayor número de microhemorragias asintomáticas en estos pacientes lo que podría tener implicancias en el tratamiento y pronóstico (28).

Se han evaluado distintas técnicas no invasivas de estudio, el Doppler transcraneano podría ser una herramienta útil en el seguimiento de la progresión de la estenosis de la ACM y ACA en el tiempo, la angio-RM y angio-TC 3D tienen una buena correlación con la

angiografía por sustracción digital en la detección de estenosis locales y circulación colateral; y actualmente se utilizan tanto en el diagnóstico como en la etapificación de gravedad y eventual evaluación de alternativas quirúrgicas (26,29).

Tratamiento

Se han propuesto múltiples terapias tanto médicas como quirúrgicas para el manejo de esta enfermedad. Sin embargo el análisis de la literatura sugiere que sólo estas últimas han demostrado un cambio en la historia natural de la misma (2).

Terapia médica

Se basa en el uso aislado o asociado de antiagregantes plaquetarios, terapia anticoagulante, corticoides, vasodilatadores y anticonvulsivantes (8). Es importante destacar que alrededor de un 40% de estos pacientes presentan factores protrombóticos que se beneficiarían del uso de antiagregantes plaquetarios (30,31).

Terapia quirúrgica

Se han propuesto múltiples tratamientos quirúrgicos, clasificados como directos o indirectos (tabla 5).

Dado la baja incidencia de la enfermedad, no existen trabajos randomizados y prospectivos bien diseñados en la literatura. Sin embargo, el análisis retrospectivo de grandes series de pacientes sintomáticos, en los cuales se ha realizado algún procedimiento quirúrgico, sea este directo o indirecto, muestra una remisión completa de los síntomas en un 51,2% y parcial con disminución de la frecuencia y severidad de estos en un 35,5% sin diferencias significativas en la morbimortalidad del procedimiento (32). Si bien los procedimientos indirectos son de menor complejidad desde el punto de vista técnico, algunos estudios han mostrado que este tipo de terapia puede no ser capaz de generar la red de colaterales necesaria para disminuir la isquemia cerebral (33).

La elección sobre el tipo de cirugía y su indicación, se deben analizar según el caso particular de cada paciente y los riesgos relacionados al centro neuroquirúrgico donde se realice.

Pronóstico

Existen pocos estudios de seguimiento a largo plazo por lo que la historia natural de la enfermedad es incierta (7). El pronóstico parece estar relacionado con la

edad y con el tipo de síntoma presentado. Así, los pacientes con un inicio de enfermedad antes de los 5 años de edad tienen peor pronóstico, por el contrario, es mejor el pronóstico cuando los síntomas predominantes son crisis isquémicas transitorias. Los pacientes con presentaciones hemorrágicas tienen un alto grado de mortalidad y alto riesgo de recurrencia (1,23,34). Se ha descrito una mejor evolución en los casos no-japoneses (3,35). Se han realizado algunos estudios de perfusión cerebral con SPECT que sugieren que los pacientes con menor reserva vascular cerebral tienen peor pronóstico.

Tabla 1
Criterios diagnósticos

- (A) Angiografía cerebral por sustracción digital indispensable para el diagnóstico.
Debe presentar los siguientes hallazgos:
1. Estenosis u oclusión de la porción terminal de ACI o porción proximal de ACA-ACM
 2. Redes vasculares anormales en la vecindad de los vasos estenóticos en fase arterial.
 3. Compromiso bilateral
- (B) Si RM y angio-RM muestran los hallazgos listados a continuación, no es indispensable realizar una angiografía cerebral:
1. Estenosis u oclusión de la porción terminal de ACI o porción proximal de ACA-ACM en la angio-RM
 2. Redes vasculares anormales en territorio de ganglios basales en la angio-RM
 3. 1 y 2 se observan bilateralmente
- (C) Descartar en el diagnóstico diferencial.
- Arteriosclerosis
 - Enfermedades autoinmunes
 - Meningitis
 - Radioterapia cerebral
 - Tumores cerebrales
 - Síndrome de Down
 - Neurofibromatosis
 - Trauma cerebral
 - Otros
- (D) Hallazgos patológicos
- Engrosamiento intimal + estenosis-oclusión del lumen de la porción terminal de la ACI bilateralmente. Ocasionalmente se pueden observar depósitos lipídicos en la íntima.
 - Estenosis en grados variables u oclusión de las arterias del polígono de Willis (ACA-ACM-A. comunicante posterior) asociado a engrosamiento fibrocelular de la íntima, desorganización de la elástica y atenuación de la media.
 - Ramas perforantes y anastomóticas alrededor del polígono de Willis
 - Conglomerados reticulares de pequeños vasos en la piamadre.

ACI: arteria carótida interna.

ACA: arteria cerebral anterior.

ACM: arteria cerebral media.

RM: Resonancia magnética de encéfalo

Angio-RM: Angiorresonancia magnética de encéfalo

Tabla 2
Diagnóstico

1.Moyamoya definitivo: Cumple

–criterios A o B, y C

* En niños:

–criterios A1 y A2, o B1 y B2 unilateral con estenosis significativa de ACI contralateral

2.Moyamoya probable:

–criterios A1 y A2, o B1 y B2, y C

–unilateral

ACI: arteria carótida interna

Tabla 3

Requisitos técnicos para el diagnóstico con resonancia magnética de encéfalo

1. Más de 1.0 tesla de fuerza de campo magnético

2. No hay restricciones en relación al método de angio-RM utilizado.

3. Las características de las imágenes deben estar claramente documentadas (Fuerza del campo magnético, método de imagen, uso de contraste)

4. Se puede diagnosticar una red vascular anormal cuando se observan mas de dos signos de flujo en el territorio de los ganglios basales en RM

Se debe hacer el diagnóstico basado tanto en la RM como en la angio-RM para evitar falsos positivos; dado se pueden hacer sobre o subestimaciones con las imágenes de este tipo.

Tabla 4

Estados angiográficos

Estados angiográficos de lesiones esteno-oclusivas en ACI en pacientes con moyamoya

<ol style="list-style-type: none"> 1. Estenosis de la ACI distal 2. Aparición de una ACI moyamoya inicial con dilatación de la ACA y ACM. Se observa formación de vasos moyamoya principalmente en territorio de ganglios de la base. Aún sin desarrollo de anastomosis con ACE. 3. Desaparición parcial de la ACA y ACM con intensificación máxima de la ACI moyamoya 4. Cambios esteno-oclusivos avanzados en la ACI, con oclusión distal de la ACI, y esteno-oclusión de ACoP. ACA y ACM esbozadas o muy distorsionadas que reciben flujo desde los vasos moyamoya que comienzan a involucionar. Se observa flujo desde la ACE a la ACI vía ramas meníngeas. 5. ACI ocluida con una pequeña cantidad de ACI moyamoya que se encuentra en disminución. 6. Aporte sanguíneo sólo de la ACE o vertebrales con la oclusión completa del sifón de la ACI y desaparición de la ACI moyamoya
<i>Estados angiográficos de lesiones esteno-oclusivas en arteria cerebral posterior (ACP) en pacientes con moyamoya</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. ACP sin alteraciones 2. Estenosis de la ACP sin o con poco desarrollo de ACP moyamoya 3. Estenosis severa o oclusión casi completa de la ACP con buen desarrollo de una ACP moyamoya 4. Oclusión de la ACP con disminución de la ACP moyamoya

ACI: arteria carótida interna.

ACE: arteria carótida externa.

ACA: arteria cerebral anterior.

ACM: arteria cerebral media.

ACoP: arteria comunicante posterior

ACI moyamoya: vasos moyamoya en relación a la ACI

ACP moyamoya: vasos moyamoya en relación a la ACP

Tabla 5

Procedimientos quirúrgicos

Procedimientos Directos	<i>Anastomosis ACM - ATS</i>
	<i>Anastomosis ACM - AMM</i>
<i>Procedimientos Indirectos</i>	
- Con Duramadre	<i>Durapexia</i>
	<i>Encéfalodurosinangiosis</i>

	<i>Múltiples trepanaciones</i>
- Con Músculo temporal	<i>Encéfalomiosinangiosis</i>
- Con Arterias de la Gálea	<i>Encéfaloduroarteriosinangiosis</i> <i>Encéfaloarteriosinangiosis</i> <i>Cerebroarteriosinangiosis</i>
- Con Omento	<i>Transplante Omental</i>
- Combinaciones de los anteriores	
<i>Otros</i>	<i>Simpatectomía Cervical</i> <i>Ganglionectomía Cervical Superior</i>

ACM: arteria cerebral media
ATS: arteria temporal superficial
AMM: arteria meníngea media

Referencias

1. Choi J, Kim D, Kim E, et al. Natural history of Moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. Clin Neurol Neurosurg. 1997; 99 S2: 11-8.
2. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, et al. Incidence and clinical features of disease progression in adult Moyamoya disease. Stroke. 2005; 36: 2148-53.
3. Fung LW, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for pediatric moyamoya: A review of the literature. Childs Nerv Syst. 2005; 21: 358-64.
4. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease; disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol. 1969; 20: 288-99.
5. Susuki J, Takaku A, Kodama N, et al. An attempt to treat cerebrovascular "Moyamoya" disease in children. Child's Brain. 1975; 1: 193-206.
6. Hoffman H. Moyamoya disease and syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 1997; 99 S2: 39-44.

7. Bruno A, Adams HP, Biller J, et al. Cerebral infarction due to moyamoya disease in young adults. *Stroke*. 1988; 19: 826-33.
8. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99: 238-240.
9. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99: S2: 1-5.
10. Hallemeier CL, Rick KM, Grubb RL Jr, et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*. 2006; 37: 1490-96.
11. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet*. 1999; 64: 533-7.
12. Fukui M, Kono S, Sueishi K, et al. Moyamoya disease. *Neuropathology*. 2000; 20: S61-S64.
13. Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke*. 1983; 14: 50-8.
14. Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, et al. Angiogenic factors in moyamoya disease. *Stroke*. 1996; 27: 2160-5.
15. Hoshimaru M, Kikuchi H. Involvement of the external carotid arteries in moyamoya disease: neuroradiological evaluation of 66 patients. *Neurosurgery*. 1992; 31: 398-400.
16. Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, et al. Role of transforming growth factor-beta1 in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg* 1998; 89: 623-9.
17. Han D, Nam D, Oh C. Moyamoya disease in adults: characteristics of clinical presentation and outcome after encephalo-duro-arterio-synangiosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 S2: 151-5.
18. Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, et al. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*. 2000; 93: 976-80.
19. Kim SK, Seol HJ, Cho BK, et al. Moyamoya disease among young patients: its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery*. 2004; 54: 840-4.

20. Chiu D, Shedden P, Bratina P, et al. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke*. 1998; 29: 1347-51.
21. Tan EK, Chan LL, Yu GX, et al. Vascular parkinsonism in moyamoya: microvascular biopsy and imaging correlates. *Ann Neurol*. 2003; 54: 836-40.
22. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, et al. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic Moyamoya disease. *Stroke*. 2007; 38: 1430-5.
23. Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, et al. Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: an extensive follow-up study. *Stroke*. 1999; 30: 2272-6.
24. Natori Y, Ikezaki K, Matsushima T, et al. Angiographic moyamoya its definition, classification, and therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 S2: 168-72.
25. Harada A, Fujii Y, Yoneoka Y, et al. High-field magnetic resonance imaging in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg*. 2001; 94: 233-7.
26. Saeki N, Silva MN, Kubota M, et al. Comparative performance of magnetic resonance angiography and conventional angiography in moyamoya disease. *J Clin Neurosci*. 2000; 7: 112-5.
27. Yoon HK, Shin HJ, Chang YW. "Ivy sign" in childhood moyamoya disease: depiction on FLAIR and contrast-enhanced T1-weighted MR images. *Radiology* 2002; 223: 384-9.
28. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, et al. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg*. 2005; 102: 470-5.
29. Lee SK, Kim DI, Jeong EK, et al. Postoperative evaluation of moyamoya disease with perfusion-weighted MR imaging: initial experience. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 741-7.
30. Akgun D, Yilmaz S, Senbil N, Aslan B Gurer YY. Moyamoya Syndrome with protein S deficiency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000; 4: 185-8.
31. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati M, et al. Prothombotic disorders in children with moyamoya disease. *Stroke*. 2001; 32: 1786-92.

32. Fung L, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric Moyamoya disease: a review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2005; 21: 358–64.
33. Nakagawa Y, Abe H, Sawamura Y, Kamiyama H, Gotoh S, Kashiwaba T. Revascularization surgery for Moyamoya disease. *Neurol Res.* 1988; 10: 32–9.
- Kinugasa K, Mandai S, Kamata I, et al. Surgical treatment of moyamoya disease: operative technique for encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis, its follow-up, clinical results, and angiograms. *Neurosurgery.* 1993; 32: 527-31.