

Encefalitis hemorrágica por influenza A H1N1: presentación de un caso y revisión de la literatura

H1N1 influenza hemorrhage encephalitis: presentation of a case and review of the literature

Cristhian Ramírez (1,5), Guillermo González Manrique (2,5), Katherin Claros (3,5), Luisa Cuadros (4)

RESUMEN

Las complicaciones neurológicas asociadas a los virus respiratorios (en especial la influenza) son descritas de manera poco frecuente. Particularmente el virus influenza A subtipo H1N1 tiene escasos reportes, la mayoría proviene de niños y adultos jóvenes.

Presentamos el caso del adulto mayor con un cuadro infeccioso respiratorio y múltiples complicaciones sistémicas graves a su cuadro primario, quien durante la estancia hospitalaria presentó un cuadro encefalopático, con características clínicas y radiológicas muy sugestivas de encefalitis hemorrágica debido a su agente primario infeccioso, en este caso influenza A H1N1.

PALABRAS CLAVES: encefalitis, manifestaciones neurológicas, virus influenza A, subtipo H1N1 (DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Cristhian Ramírez: Estructura general, revisión de historia clínica y discusión.

Guillermo Gonzalez: Estructura metodológica, revisión de historia clínica y discusión.

Katherin Claros: Revisión de historia clínica y recolección de datos.

Luisa Cuadros: Revisión de historia clínica y recolección de datos.

Todos los autores participaron en la redacción del artículo.

SUMMARY

Neurological complications associated with respiratory viruses such as influenza, are described infrequently. Particularly influenza A(H1N1) has few descriptions most of which come from children and young adults.

We present the case of the elderly with respiratory infectious picture and multiple serious systemic complications to your primary table, who during the hospital stay has a encephalopathic box with suggestive clinical and radiologic features of hemorrhagic encephalitis due to its infectious primary agent in this case influenza A H1N1.

KEY WORDS: Encephalitis, neurologic manifestations, influenza a virus, h1n1 subtype (MeSH).

- (1) Médico residente de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana; Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia
- (2) Neurólogo Clínico, Universidad Nacional de Colombia; Médico Internista, Universidad Surcolombiana; jefe del Departamento de Neurofisiología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva; docente de Medicina Interna pregrado, Universidad Surcolombiana; Docente de Posgrado de Medicina Interna, área neurología, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia
- (3) Médica, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales- UDCA; Médica hospitalaria Servicio de Neurología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia
- (4) Medica general, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá Colombia.
- (5) Semillero de investigación en medicina interna SIMI, Grupo de investigación MI-Dneuropsy- universidad Surcolombiana.

INTRODUCCIÓN

Cada año la influenza estacional afecta una gran proporción de la población y causa síntomas predominantemente respiratorios, aunado a las manifestaciones sistémicas.

Dicha patología es una enfermedad aguda, autolimitada (excepto en poblaciones especiales: ancianos, niños, personas con enfermedades de base), causada por la infección de los virus llamados de igual manera, de los cuales se conocen tres tipos, dependiendo de la composición del ácido ribonucleico (ARN por sus siglas): el tipo A, B y C. Las infecciones ocurren en brotes en pandemias con la influenza A y en proporción epidémica o estacional con los tipos B y C (1). A través del proceso conocido como el cambio antigénico, nuevos subtipos emergen en cada estación, con la posibilidad de generar variantes que son un serio problema para la salud pública mundial como se ha evidenciado con algunos virus del tipo A (pandemias de 1918 y 2009 por AH1N1) (2).

Dentro de las manifestaciones poco frecuentes se encuentran las neurológicas, que oscilan desde formas leves a severas. La primera descripción de las alteraciones mentales y neurológicas data del año 1918, durante la pandemia ocurrida en España por el autor Jelliffe (2). De manera adicional, la influenza de esa pandemia se implicó como el agente causal posible del parkinsonismo postencefálico (conocido también como encefalitis letárgica o síndrome de Von Economo) observado décadas después (3).

La tasa de incidencia de estas manifestaciones están en rango de 1 a 4 por 100.000 personas al año, según la epidemiología de los Estados Unidos y otros países asiáticos; sin embargo, la mayoría de los datos son extraídos de reportes de casos y series de casos en la población pediátrica (4,5).

Presentamos el caso de un hombre de 69 años, que ingresó por una infección respiratoria aguda de pocos días de evolución, con compromiso severo que condicionó falla ventilatoria. El agente etiológico confirmado fue influenza AH1N1. Dentro de la evolución se constata compromiso neurológico severo, con cambios imagenológicos sugestivos de encefalitis hemorrágica con alta sospecha de estar en relación con dicho patógeno.

Descripción del caso

Paciente de sexo masculino de 69 años, procedente del área rural del municipio de Palermo (ubicado al norte de la capital), quien ingresa al hospital local con un cuadro clínico de 5 días de evolución de fiebre no cuantificada, que se asoció a tos sin expectoración, dos días previos al ingreso además presentó sensación de disnea progresiva hasta el reposo, lo que lo obligó a consultar. En esta institución encuentran un paciente en malas condiciones generales, con

importantes signos de dificultad respiratoria por lo que lo remitieron para valoración por medicina interna a mayor nivel de complejidad. El paciente no tenía antecedentes de importancia, tampoco historia de exposiciones tóxicas a tabaco o alcoholismo crónico, ni contacto con personas con un cuadro clínico similar. No registró viajes fuera de su sitio de residencia en los meses previos.

A su ingreso al hospital, se encontró un paciente en muy malas condiciones generales, con signos vitales registrados de tensión arterial 110/70, frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 32 latidos por minutos, con una saturación del 79 % con una FIO₂ de 50 %. Dentro de los demás hallazgos positivos se cuentan tirajes globales (intercostales, supraclaviculares, supraesternales, subcostales), mucosas secas y una auscultación pulmonar con disminución de los ruidos respiratorios en la base pulmonar derecha y agregados del tipo estertores con pectoriloquia. Los exámenes tomados en el sitio de referencia mostraban lo siguiente: leucopenia, con trombocitopenia leve y azoados elevados; a su llegada con gases arteriales con acidosis metabólica e hipoxemia severa. La radiografía de tórax (figura 1) reveló infiltrados de ocupación alveolar con signos de la silueta con el borde cardíaco derecho, y hemidiafragma ipsilateral, con obliteración del ángulo costodiafragmático derecho.

Ante lo mencionado se decidió iniciar soporte ventilatorio mecánico invasivo considerando falla respiratoria aguda de tipo hipoxémico, en el contexto de un cuadro de sepsis de origen pulmonar con compromiso multisistémico. Además, se instauró el protocolo de reanimación por metas, incluyendo cubrimiento antimicrobiano de amplio espectro (ampicilina/sulbactam, claritromicina, linezolid y oseltamivir). El paciente fue trasladado a la unidad de cuidado intensivo donde requirió inicio de soporte vasopresor. Concomitante a esto terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis por persistencia de azoados elevados, con oligoanuria y acidosis metabólica. La evolución inicial del paciente fue lenta con retiro paulatino de soportes y traqueostomía por falla ventilatoria prolongada. Por la evolución clínica del paciente siempre se planteó la posibilidad de etiología viral en especial influenza, por lo que las muestras de hisopado faríngeo fueron enviadas según el protocolo del laboratorio de salud pública departamental al Instituto Nacional de Salud. Según los análisis realizados por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), se logró amplificación del genoma del virus influenza AH1N1, siendo este examen además negativo para otros virus respiratorios. La evolución paraclínica del paciente se resume en la tabla 1.

Luego de que se lograra la resolución de su cuadro infeccioso, que tomó aproximadamente 2 semanas, el grupo de médicos tratantes en la unidad de cuidado intensivo notaron

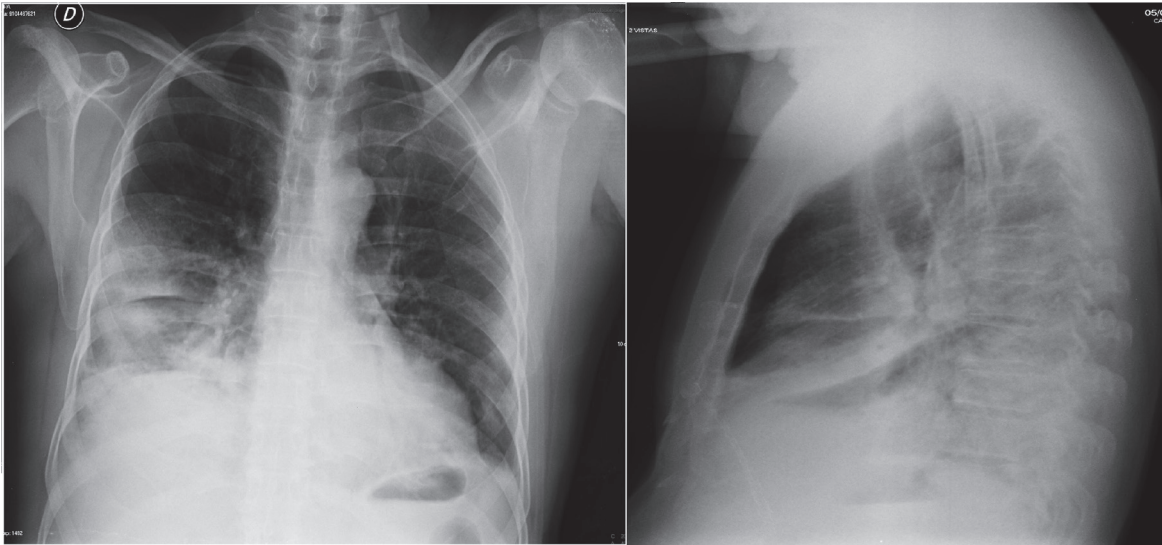


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso. Nótese múltiples infiltrados de ocupación alveolar de predominio en el lóbulo medio e inferior del pulmón derecho. Además, obliteración del ángulo costodiafrágico ipsilateral

en el paciente una mala respuesta desde el punto de vista neurológico, en estado encefalopático, sin ninguna interacción con su medio exterior, sin la capacidad de obedecer órdenes sencillas, pero sin un compromiso importante de la función motora. De su examen neurológico, tampoco se evidenció compromiso de reflejos ni signos de irritación meníngea. Por lo anterior, se realizaron estudios de extensión para esclarecer la etiología de su cuadro neurológico: un electroencefalograma que descartó estatus epiléptico no convulsivo, pero con una lenificación importante de la actividad cortical propia de un proceso encefalopático. En su tomografía computarizada de cráneo simple (figura 2) se encontraron múltiples focos hiperdensos diseminados tanto a nivel cortical como en regiones subcorticales, sin lesiones ocupantes de espacio, línea media conservada, con cambios atróficos para la edad sin otro particular.

Con lo anterior, se consideró que el cuadro del paciente estaba en relación con una encefalitis hemorrágica asociada a la influenza AH1N1, germen etiológico de su cuadro respiratorio. Se inició manejo de rehabilitación intensiva y profilaxis para evitar eventos convulsivos. La evolución del paciente fue lenta desde el punto de vista neurológico, pero siempre a la mejoría. El paciente fue recuperando de manera paulatina sus habilidades motoras inicialmente gruesas, como también sus capacidades cognitivas. Aproximadamente 15 días después del inicio de los síntomas neurológicos, el paciente ya tenía una notoria mejoría, siendo capaz de realizar la deambulacion y además funciones motoras finas, con un lenguaje totalmente normal y sin síntomas

neuro-psiquiátricos. Se realizó un estudio de resonancia magnética cerebral simple (figura 3) durante la evolución del caso; de este se destaca la ausencia de mayores alteraciones patológicas, donde además de los cambios atróficos de la edad, no se encontraron otras alteraciones.

El paciente logró el egreso de nuestra institución luego de 55 días de estancia total. Sus condiciones eran casi iguales a su estado pre-morbido, con funciones motoras, cognitivas y cardiopulmonares adecuadas para la edad del paciente.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso de enfermedad febril respiratoria por influenza con compromiso del sistema nervioso central. Las complicaciones neurológicas de esta infección son una manifestación infrecuente; la mayoría provienen de reportes de casos y series de casos. La variante de encefalitis hemorrágica es una forma poco usual, con una incidencia al momento desconocida.

Varios síndromes clínicos se han reconocido como complicaciones a nivel del sistema nervioso central. Muchos de los casos reportados fueron originarios de Taiwán y Japón donde la incidencia anual es desproporcionada comparada con otras áreas del mundo. La mayor experiencia está en la población pediátrica mayor de 5 años (6). Las entidades patológicas descritas han sido clasificadas en 5 subtipos de encefalopatía asociada a influenza; esta se define como un grupo de síndromes clínicos con varios grados de disfunción cerebral en estrecha relación con la infección documentada

Tabla 1. Paraclínicos tomados durante la hospitalización del paciente.

PARACLINICOS	05/06/16	11/07/16
ELECTROLITOS		
SODIO (mEq/l)	134.5	149
POTASIO (mEq/l)	4,35	4.43
COLORO (mEq/l)	100.2	108.2
CALCIO IONICO	1,079	1.278
PRUEBAS DE FUNCION RENAL		
BUN (mg/dl)	72.07	36.69
CREATININA (mg/dl)	6,08	0.82
HEMOGRAMA		
WBC ($10^3 \times \text{mm}^3$)	1.3	8.7
Neutrofilos (%)	85.3%	82.3
Linfocitos (%)	9.6%	9.9
Monocitos (%)	1.8%	2.5
RBC ($10^6 \times \text{mm}^3$)	3.5	3.19
Hb (g/dl)	11.4	9
Hto (%)	33.8	27.4
VCM (fL)	96.7	85.9
MCH (pg)	32.6	28.1
MCHC (%)	34.6	34.1
RDW (%)	15	15
Plaquetas ($10^3 \times \text{mm}^3$)	135.000	440
PRUEBAS DE COAGULACION		
PT (seg)	11.4	11.4
CONTROL PT (seg)	10.9	10.9
INR	1,04	01.04
PTT (seg)	46.3	32.1
CONTROL PTT (seg)	29.1	29.1
PCR PARA VIRUS REPIRATORIOS EN HISOPADO FARINGO: PCR POSITVO PARA INFLUENZA A (H1N1)		
BACILOSCOPIA SECRECION TRAQUEAL: Negativa		
GASES ARTERIALES DE INGRESO		
05/06/16: Ph: 7.36, PCO2: 19.9 (mmHg), PO2: 53.1 (mmHg), THB: 12.1, SO2: 85.9%, FIO2HB 0.846, Hto: 36.3%, CHCO3 11 BB 34.5, BE EFC -14.5, CTCO2 10 FIO2 21%		

por este agente infeccioso, presentándose entre 1 y 14 días, después de los síntomas sistémicos (encefalopatía patrón benigno, encefalopatía con compromiso del esplenio, encefalopatía patrón PRES [leucoencefalopatía posterior reversible por sus siglas del inglés] encefalopatía patrón encefalopatía necrotizante aguda y la encefalopatía con

edema cerebral maligno). Pese a ello, no hay un consenso con relación a la clasificación más apropiada y dentro de estas se cuentan en orden de aparición cronológica la propuesta por Mizuguchi, et al., (7) en 2007; la iniciativa de Takanashi (8) presentada en 2009 y por último en 2010 Akin, et al., (9) los subtipos arriba mencionados.

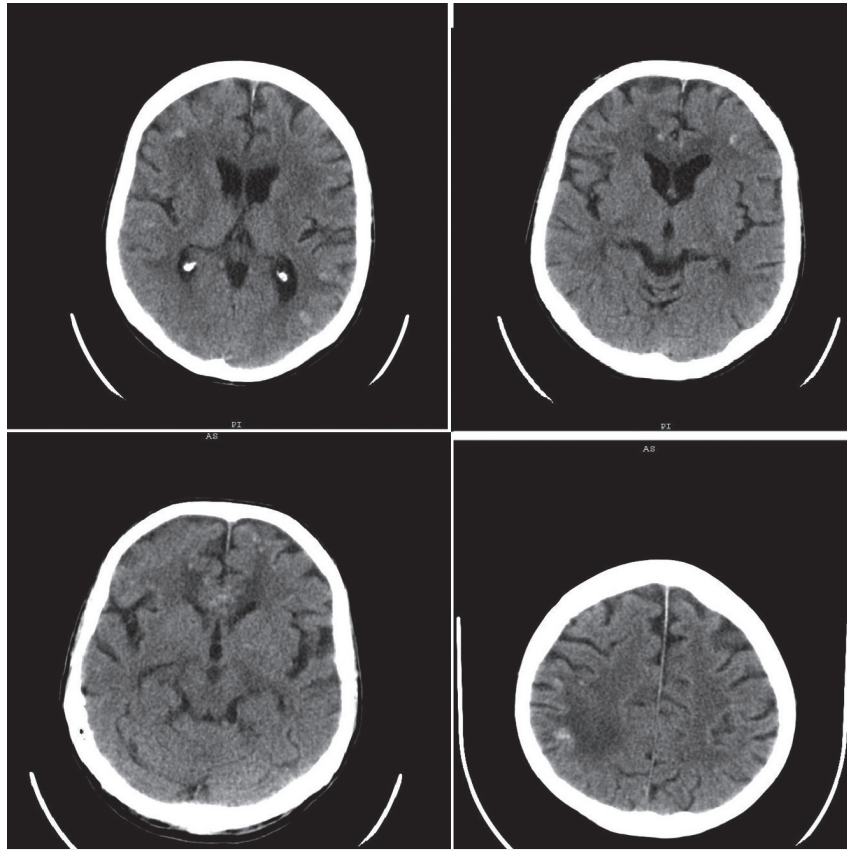


Figura 2. Tomografía de cráneo simple. Cortes axiales. Se muestran distintos niveles de sección, con ventanas para parénquima cerebral que evidencian hiperdensidades de localización cortico-subcorticales en ambos hemisferios cerebrales. Estos hallazgos son compatibles con focos de sangrados. La línea media esta conservada, sin evidencia de lesiones ocupantes de espacios, ni cambios en la densidad de señal que sugieran eventos isquémicos recientes o antiguos. Hay cambios atróficos para la edad.

Otras presentaciones incluyen la miopatía asociada a influenza, movimientos anormales con sospecha de compromiso de la vía extrapiramidal, mielitis trasversa, el síndrome de Guillain Barré, y la encefalomielitis aguda diseminada pos-infecciosa (6). De estas entidades clínicas la encefalopatía asociada a influenza ha sido la que se ha encontrado con mayor relación a los casos fatales.

Desde el punto de vista fisiopatológico, no se ha podido documentar la presencia del virus a nivel del líquido cefalorraquídeo en el contexto de encefalitis/encefalopatía aguda de manera frecuente (10-12). El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la infección respiratoria se cree juega un papel primordial en los estadios más severos de la enfermedad, con el desarrollo de una desregulación de citoquinas proinflamatorias como la base de los cuadros encefalopático/encefálicos asociados a la influenza (13). De manera paralela una relación elevada de citoquinas a nivel de líquido cefalorraquídeo y plasma ha sido reportada, lo

que sugiere producción dentro del sistema nervioso central de manera concomitante (14).

En abril del año 2009, el brote de una nueva cepa de influenza A H1N1 apareció en México, seguido por reporte de casos en Estados Unidos y el mundo. Para mayo del 2010 según el Comité de Pandemias de la Organización Mundial de la Salud se había reportado 6 millones de casos, 270.000 hospitalizaciones y 12.000 muertes. Una enfermedad clínicamente significativa en los adultos jóvenes empezó a ser más evidente que con la influenza estacional, siendo muy infrecuente en mayores de 60 años, lo cual se postuló que estaba en relación con la inmunidad cruzada conferida por la epidemia de H1N1 de 1957 (15). A pesar de la aparente baja tasa de fatalidad de esta pandemia (0,048 % en Estados Unidos y 0,026 % en Reino Unido) el 90 % de las muertes ocurrieron en individuos menores de 65 años de edad, una diferencia notable con la influenza estacional.

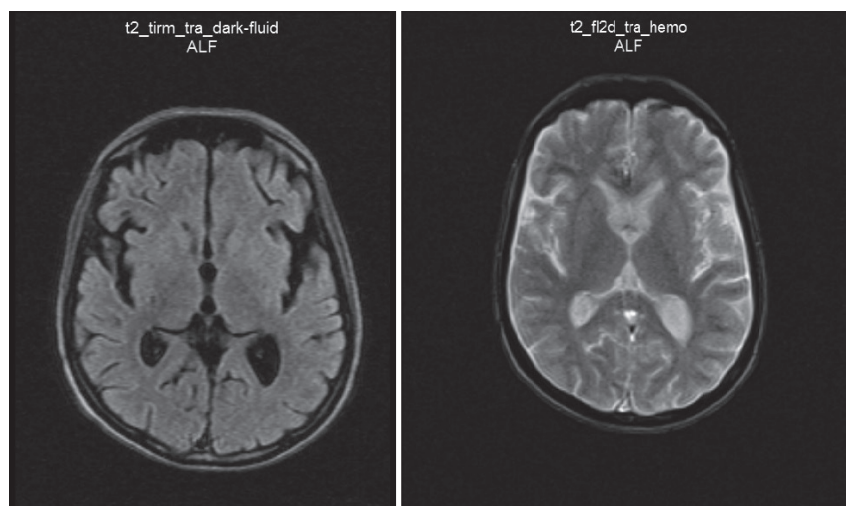


Figura 3. Resonancia magnética cerebral simple. Se muestran imágenes axiales en T1 (izquierda) y T2 (derecha). Hay importantes cambios atróficos para la edad del paciente. No se aprecian alteraciones en la intensidad de señal ni en las imágenes potenciadas en T2 ni en las potenciadas en T2; la línea media se encuentra conservada, no hay lesiones intra o extra-axiales ocupantes de espacio.

En julio de 2009, Evans, et al., (11) publicaron el primer reporte de complicaciones neurológicas por H1N1, en este detallaron 4 casos de niños con convulsiones y encefalopatía con un inicio dentro de 5 días de comprobada la enfermedad sistémica por influenza. Posterior a esto aparecen múltiples reportes de casos indicando la asociación con el virus H1N1 con un extenso rango de manifestaciones neurológicas. La Sociedad Japonesa de Medicina Crítica y el Registro Nacional de Medicina de Cuidado Respiratorio demostraron que el 23 % de los niños admitidos a la unidad de cuidado intensivo tenían varios síntomas neurológicos (16). Los síndromes reportados en diferentes regiones del mundo eran muy similares a los documentados en relación con la pandemia anterior y con la influenza estacional tanto en espectro como en severidad: encefalopatía asociada a influenza, convulsiones, síndrome de Guillain Barré y rhabdomiólisis (11). Algunas formas atípicas también fueron reportadas.

Fumigato, et al., (17) describieron el caso de un paciente de 40 años de edad sin ninguna patología de importancia, un cuadro de leucoencefalitis hemorrágica aguda después de un soporte cardio-respiratorio prolongado secundario a infección por H1N1 con discapacidad severa. Nuestro paciente tiene algunas características similares al caso anterior mencionado, que se cuenta como el primer caso con dicha presentación en un adulto, sin embargo, tiene algunas características que lo diferencian y que vale la pena mencionar. Lo primero es la edad de nuestro paciente (mayor de 60 años) una característica en la cual no hay reportes de presentaciones severas. Lo segundo es que la localización

de las lesiones no son a nivel del globo pálido y el estriado (difusas corticosubcorticales), lo que sugiere que la injuria hipóxica cerebral no fue el mayor contribuyente de sus lesiones pese a que pudo influir. La tercera y gran diferencia es la recuperación paulatina de la función neurológica sin ninguna secuela y casi a su estado pre-morbido.

En la actualidad está bien descrita la favorable respuesta a las opciones terapéuticas para la infección por influenza AH1N1. De primera línea están los inhibidores de la neuraminidasa tipo oseltamivir. Pese a su limitada penetrancia a nivel del líquido cefalorraquídeo y que es probable que tenga limitada actividad para infecciones a nivel del sistema nervioso central, vale la pena recordar la baja tasa de documentación del virus a este nivel, aunado a que se presume que la base fisiopatológica está en la disregulación inmunológica. Sus efectos para limitar las complicaciones neurológicas, es posible sean mediados por el impacto en la reducción de la duración de las hospitalizaciones, la disminución de la severidad de la enfermedad sistémica, la menor tasa de admisión en la unidad de cuidado intensivo, en últimas reflejados en una mortalidad inferior.

CONCLUSIONES

Las complicaciones neurológicas que acompañan a las infecciones por agentes virales en particular el virus de la influenza son descritas de manera infrecuente.

Vale la pena mencionar que dichos eventos pueden hacer que el curso clínico de estas enfermedades tome una

ruta inusual y asociarse a secuelas mayores o aumento de la probabilidad de morir.

Si bien no están dentro de las primeras causas de síntomas neurológicos en estos pacientes en especial los que se encuentran en un estado crítico, deben siempre tenerse en mente o dentro de las sospechas diagnósticas (las complicaciones neurológicas asociadas al virus de la influenza) toda vez para este agente en particular se puede ofrecer

un tratamiento específico que aunque a la fecha polémico, puede acortar días de cuidado hospitalario y los costos derivados de la atención.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

- Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, Viboud C, Taubenberger JK, Holmes EC. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature*. 2008;453(7195):615-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06945>
- Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(3):96-100. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2012.02.004>
- Foley PB. Encephalitis lethargica and influenza. I. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(2):143-50. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0161-1>
- Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics*. 2004;114(5):e626-33.
- Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):512-7. <https://doi.org/10.1086/341407>
- Tsai JP, Baker AJ. Influenza-associated neurological complications. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):118-30. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9796-8>
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichihara T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;115(4 Suppl):45-56.
- Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev*. 2009;31(7):521-8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.012>
- Akins PT, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocrit Care* 2010;13(3):396-406. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9436-0>
- Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet*. 1998;352(9131):873-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)12449-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)12449-2)
- Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR*. 2009;58(28):773-8.
- Ito Y, Ichihara T, Kimura H, Shibata M, Ishiwada N, Kuroki H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol*. 1999;58(4):420-5.
- Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009;13(6):R201. <https://doi.org/10.1186/cc8208>
- Lee N, Wong CK, Chan PK, Lindegardh N, White NJ, Hayden FG, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A infection in adults. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):139-42. <https://doi.org/10.3201/eid1601.090007>
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449>
- Tokuhira N, Shime N, Inoue M, Kawasaki T, Sakurai Y, Kurosaka N, et al. Mechanically ventilated children with 2009 pandemic influenza A/H1N1: results from the National Pediatric Intensive Care Registry in Japan. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):e294-8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31824fbb10>
- Fugate JE, Lam EM, Rabinstein AA, Wijedicks EF. Acute hemorrhagic leukoencephalitis and hypoxic brain injury associated with H1N1 influenza. *Arch Neurol*. 2010;67(6):756-8. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.122>