

Karakteristik Tumor Sistem Saraf Pusat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Yunni Diansari^{1*}, Hediatty Syafiera², Dya Anggraeni³, Aspitrani⁴

^{1,2,3}Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Email : Yunni.diansari@gmail.com

Received 5 Feb 2022; accepted 24 Mar 2022

ABSTRAK

Angka kejadian tumor susunan saraf pusat (SSP) semakin meningkat. Data epidemiologi mengenai kejadian tumor SSP di Indoensia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik tumor SSP di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan studi deskriptif yang dilakukan di Rumah sakit Mohammad Hoesin dengan subjek penelitian adalah pasien tumor primer dan metastasis SSP berusia di atas 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari tahun 2015 sampai 2019. Variabel yang diteliti antara lain karakteristik demografis, distribusi tumor, serta karakteristik tumor primer dan metastasis SSP. Dari 289 kasus tumor primer SSP, terbanyak adalah meningioma (77,1%) diikuti astrositoma (13,1%) dengan derajat terbanyak adalah WHO derajat I (79,2%). Perbandingan perempuan dan laki-laki 3:1 dengan rerata usia 44 tahun (20-69 tahun). Nyeri kepala merupakan keluhan utama terbanyak (36,0%). Mayoritas lesi berada di intrakranial dimana supratentorial merupakan lokasi terbanyak. Sedangkan dari 103 kasus tumor metastasis SSP, terbanyak dilaporkan berasal dari keganasan paru (53,4%) yang lebih sering dijumpai pada laki-laki, diikuti payudara (23,2%) dengan rentang usia terbanyak 41-60 tahun. Penurunan kesadaran merupakan keluhan utama tersering (34,1%). Lesi metastasis terbanyak merupakan lesi multipel (37,8%), terletak di parenkim otak. Mayoritas tumor primer SSP yang merupakan meningioma dan derajat terbanyak adalah WHO derajat I. Keganasan paru dan payudara merupakan penyebab tersering tumor metastasis SSP masing-masing pada laki-laki dan perempuan.

Kata kunci: tumor sistem saraf pusat, tumor primer, tumor metastasis

ABSTRACT

Incidence of central nervous system (CNS) tumor is increasing higher nowadays. Epidemiologic data about CNS tumor in Indoensia is still limited. The aim of this study is to explore about the characteristic of central nervous system tumor in Mohammad Hoesin hospital. This descriptive study was done in Mohammad Hoesin Hospital. The data were obtained from medical record patients from 2015 to 2019. Subject in this study was the primary and metastases tumor, age > 18 years old that suitable with inclusion and exclusion criteria. The recorded data including demographic characteristic, distribution of the tumor and characteristic of primary and metastases tumor. Of total 289 primary tumors, meningioma was the most common (77.1%) followed by astrocytoma (13,1) while WHO grade 1 were the highest (79,2%). The mean of age in this study was 44 years old with ratio female and male 3:1. Headache (36,0%) was the most common symptom and majority were supratentorial location. Of 103 metastases tumor, mostly came from lung (53,4%) origine and more common in male, followed by breast cancer (23,2%) with age range in 41-60 years old. Decreased of consciousness was the most common symptom and multiple lesions located in brain were more common. Meningioma was the most common primary central nervous system tumor with WHO grade 1 predominance. Malignancy from the lung and breast were the most common central nervous system metastases origine both in male and female.

Keyword: central nervous system tumor, primary tumor, metastases tumor

1. Pendahuluan

Tumor sistem saraf pusat (SSP) meliputi tumor primer dan tumor metastasis yang berlokasi di otak dan medula spinalis. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) menyebutkan insidensi dari seluruh tumor otak primer dan tumor sistem saraf pusat lainnya (kecuali limfoma otak, tumor kelenjar pineal dan pituitary, dan tumor olfaktorius pada kavum nasi) adalah 23,03 kasus per 100.000.¹ Sedangkan di seluruh dunia, angka kejadian tumor primer malignan dan tumor SSP lainnya pada tahun 2012 adalah 3,4 per 100.000, dengan perbandingan pria sebanyak 3,9 per 100.000 dan wanita 3,0 per 100.000.²

Kejadian tumor SSP di Indonesia saat ini semakin meningkat, namun data yang ada masih terbatas. Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, selama tahun 2011-2015 didapatkan data tumor primer terbanyak adalah astrositoma (47%) diikuti meningioma (26%). Sedangkan di RS Kanker Dharmas pada tahun 1993-2012 insiden tumor otak sebesar 1% dari seluruh keganasan, yang terdiri glioma (67,4%) dan meningioma (16,3%).³ Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui karakteristik tumor sistem saraf pusat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif dengan menggunakan data rekam medis yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data yang diambil adalah data pasien tumor SSP berusia >18 tahun periode 2015 hingga 2019. Diagnosa tumor primer berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi, sedangkan untuk tumor metastasis, diagnosa berdasarkan hasil patologi anatomi atau pencitraan. Data yang dicatat meliputi

karakteristik demografis dan klinis penderita, klasifikasi tumor SSP berdasarkan WHO 2007, karakteristik radiologis tumor primer dan metastasis. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan di RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang dengan nomor sertifikat no.085/kepkrsmhfkunsri/2020

3. Hasil

Dari tahun 2015 hingga 2019, didapatkan sebanyak 289 kasus tumor primer SSP, namun hanya 197 kasus yang memiliki rekam medis lengkap. Sedangkan untuk tumor metastasis SSP, didapatkan sebanyak 103 kasus, namun hanya 82 kasus yang memiliki rekam medis lengkap. Tumor primer SSP lebih sering dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki (3:1) dengan rerata usia 44 tahun (20-69 tahun). Nyeri kepala merupakan keluhan utama terbanyak (36%) dengan mayoritas pasien dalam kondisi moderate disability (53,8%) pada saat terdiagnosis. Pada tumor metastasis, didapatkan jumlah pasien perempuan lebih banyak namun penurunan kesadaran merupakan keluhan utama terbanyak dengan mayoritas pasien datang dalam kondisi umum severe disability (63,4%). Karakteristik demografis dan klinis tumor SSP disajikan dalam tabel 1.

Tabel 2 memperlihatkan karakteristik patologi tumor primer SSP dimana meningioma merupakan yang terbanyak (77,1%) diikuti astrositoma (13,1%). Pada kelompok meningioma subtype yang paling banyak adalah meningioma meningotheial (27,3%) dan lebih dari separuh merupakan WHO derajat I (68,8%). Sedangkan pada kelompok glioma, glioma derajat tinggi lebih sering dijumpai dimana tumor astrositik merupakan jenis glioma yang paling banyak.

Tabel 1. Karakteristik demografis dan klinis tumor SSP

Karakteristik demografis dan klinis	Tumor primer (n=197)	Tumor metastasis (n=82)
	n (%)	n (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	53 (27,0)	38 (46,3)
Perempuan	144 (73,0)	44 (53,7)
Usia		
18-40 tahun	61 (31,0)	14 (17,0)
41-60 tahun	123 (62,4)	51 (62,2)
> 60 tahun	13 (6,6)	17 (20,8)
Keluhan utama		
Nyeri kepala	71 (36,0)	24 (29,2)
Penurunan penglihatan	35 (17,7)	1 (1,2)
Penurunan kesadaran	33 (16,7)	28 (34,1)
Kejang	23 (11,7)	7 (8,5)
Kelemahan sisi tubuh	18 (9,2)	11 (13,5)
Kelemahan kedua tungkai	17 (8,7)	11 (13,5)
Defisit neurologis ^{*)}		
Sefalgia	150 (76,1)	67 (81,7)
Kejang	61 (30,9)	29 (35,3)
Parese nervi kranialis	178 (90,3)	67 (81,7)
Gangguan motorik	141 (71,5)	73 (89,0)
Gangguan sensorik	33 (16,7)	36 (43,9)
Gangguan otonom	19 (9,6)	15 (18,3)
Kondisi awal ^{**)}		
Moderate disability	106 (53,8)	30 (36,5)
Severe disability	91 (46,2)	52 (63,4)

Keterangan : ^{*)} satu pasien dapat mengalami lebih dari satu defisit neurologis

^{**)}berdasarkan *Glassgow Outcome Scale (GOS)*

Pada tumor primer SSP, mayoritas tumor berlokasi di supratentorial (85,7%). Sebanyak 178 pasien menjalani tindakan operatif dan hanya terdapat 18 pasien yang menjalani radioterapi setelah tindakan operatif sebelumnya. Sebagian besar pasien pulang dalam kondisi umum moderate disability dan 24 pasien (12,2%) dilaporkan meninggal dunia selama masa perawatan di rumah sakit seperti yang disajikan pada Tabel 3.

Pada tumor metastasis, tumor paru menyumbang jumlah yang paling besar diikuti tumor payudara. Berdasarkan waktu terjadinya metastasis, lebih dari separuh pasien tumor metastasi SSP diketahui telah memiliki riwayat keganasan sebelumnya atau metachronous (63,4%). Berdasarkan jumlah lesi, metastasis multipel didapatkan pada 37,8% pasien. Untuk lesi metastasis tunggal terbanyak dilaporkan di medulla spinalis (15,8%). Karakteristik klinis dan radiologis mengenai tumor metastasis SSP terlihat pada tabel 4.

Tabel 2. Distribusi jenis tumor SSP berdasarkan klasifikasi WHO (n=289)

Jenis tumor SSP berdasarkan klasifikasi WHO	Derajat WHO, n (%)			
	I	II	III	IV
Tumor astrositik (n= 38)				
Astrositoma pilomixoid		4 (1,4)		
Astrositoma difusa		9 (3,1)		
Astrositoma fibrillary		1 (0,3)		
Astrositoma gemistositik		3(1,0)		
Astrositoma anaplastik			8 (2,7)	
Glioblastoma				10 (3,4)
Giant-cell glioblastoma				3 (1,0)
Tumor oligodendroglial (n= 3)				
Oligodendroglioma		2 (0,7)		
Oligodendroglioma anaplastik			1 (0,3)	
Tumor oligoastrositik (n= 5)				
Oligoastrositoma		4 (1,3)		
Oligoastrositoma anaplastik			1 (0,3)	
Tumor ependimal (n= 12)				
Ependimoma		4 (1,3)		
Papillary		5 (1,7)		
Tanisitik		1 (0,3)		
Anaplastik			2 (0,7)	
Tumor plexus choroid (n= 2)				
Plexus choroid papilloma	2 (0,7)			
Tumor regio pineal (n= 1)				
Pineositoma	1 (0,3)			
Tumor embrional (n= 2)				
Medulloblastoma				2 (0,7)
Tumor nervus kranial dan paraspinal (n=3)				
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	3(1,0)			
Tumor meningen (n= 223)				
Meningioma	43 (14,9)			
Meningothelial	79 (27,3)			
Fibrous (fibroblastik)	10 (3,4)			
Transisional (campuran)	25 (8,6)			
Psammomatous	5 (1,7)			
Angiomatous	4 (1,3)			
Mikrokistik	1 (0,3)			
Metaplastik	26(8,9)			
Chordoid		5 (1,7)		
Clear-cell		2 (0,7)		
Atipikal		14 (4,8)		
Papillary			1 (0,3)	
Rhabdoid			1 (0,3)	
Anaplastik (malignan)			7 (2,4)	

4. Pembahasan

Berdasarkan usia dan jenis kelamin, hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya. Di RSUPN Cipto Mangunkusumo, usia rerata pasien tumor primer SSP adalah 48 tahun (18-74 tahun) dengan perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki (55,6% dan 44,4%). Di Amerika Serikat dari 2012-2016 berdasarkan CBTRUS (2019), kejadian tumor primer SSP lebih banyak dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki (25,84 VS 20,82 per 100.000 kasus).⁴ Basharat dkk dalam studi epidemiologi tumor SSP, bahwa usia terbanyak dilaporkan dalam studinya berada di rentang dekade ke-4 hingga ke-6 kehidupan.⁴ Animesh dkk dalam studi retrospektifnya mengenai metastasis SSP menyatakan bahwa kejadian metastasis SSP lebih banyak pada pasien laki-laki dengan keganasan paru sebagai urutan teratas penyebab metastasis SSP diikuti oleh keganasan payudara, serta terdapatnya peningkatan jumlah kasus pada kelompok usia mulai dari 40 tahun hingga puncaknya di rentang usia 50 hingga 60 tahun.⁶

Tumor primer SSP terbanyak dilaporkan pada penelitian ini adalah golongan tumor yang berasal dari meningen diikuti astrositoma. Data CBTRUS menunjukkan kelompok tumor yang berasal dari meningen (37,6%) merupakan yang paling sering dilaporkan, sedangkan glioblastoma merupakan tumor SSP primer malignan yang paling banyak ditemukan (14,6%) dan lebih sering dijumpai pada laki-laki.⁴

Data-data tersebut sejalan dengan data di institusi kami. Data yang berbeda dijumpai di RSUPN Dr. Cipto

Mangunkusumo, selama tahun 2011-2015 didapat mayoritas tumor primer SSP adalah astrositoma (47%) diikuti oleh meningioma (26%).³

Beberapa penelitian menyebutkan nyeri kepala merupakan salah satu gejala awal yang dapat dijumpai pada pasien tumor otak primer ataupun tumor otak metastasis dengan insiden yang bervariasi 20-48%.^{7,8,9} Nyeri kepala pada tumor otak dapat timbul sebagai gejala awal atau pada stadium akhir dari suatu tumor otak. Adanya traksi pada struktur yang peka nyeri merupakan mekanisme utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya nyeri kepala pada tumor otak. Seperti diketahui, parenkim otak sendiri tidak peka terhadap nyeri. Nyeri kepala pada tumor otak sering disebabkan oleh traksi dan gesekan pada pembuluh darah, sinus venosus, saraf kranial, durameter dan periosteum yang kesemuanya merupakan struktur yang peka nyeri. Pada tumor otak, adanya traksi dapat diakibatkan oleh perluasan massa tumor, edema dan atau adanya perdarahan. Kecepatan pertumbuhan tumor juga berperan penting dalam memperkirakan waktu timbulnya nyeri kepala. Pada tumor yang pertumbuhan cepat, rongga intrakranial tidak memiliki waktu untuk beradaptasi dengan peningkatan intracranial sehingga hal ini diduga menimbulkan traksi yang mendadak terhadap struktur yang peka nyeri. Sebaliknya pada tumor yang pertumbuhannya lambat, nyeri kepala timbul secara perlahan dan hilang timbul pada stadium akhir hal ini mungkin terjadi dengan adanya proses adaptasi terhadap traksi mekanis terhadap perluasan tumor.⁹

Tabel 3. Distribusi karakteristik tumor primer SSP (n=197)

Karakteristik tumor primer SSP	n (%)
Lokasi	
Supratentorial	
Lobus temporal	53 (26,9)
Lobus frontal	38 (19,2)
Lobus parietal	33 (16,7)
Lainnya ^{*)}	28 (14,2)
Lobus oksipital	17 (8,6)
Infratentorial	
Serebellum	9 (4,5)
Medulla spinalis	
Servikal	4 (2,0)
Thorakal	12 (6,1)
Lumbal	3 (1,5)
Tatalaksana	
Operatif	
Reseksi total	144 (73,0)
Reseksi parsial	34 (17,2)
Non operatif	
Radioterapi	1 (0,6)
Kombinasi	
Operatif-radioterapi	18 (9,2)
Luaran klinis^{**)}	
Keluar dari rumah sakit	
Meninggal	24 (12,2)
Persistent vegetative state	-
Severe disability	58 (29,4)
Moderate disability	115 (58,3)
Good recovery	-
Follow up	
Severe disability	34 (19,6)
Moderate disability	139 (80,3)
Good recovery	-

Keterangan: ^{*)} Lainnya = Sella, Suprasella, Sphenoid, Okuli.

^{**)} Berdasarkan *Glassgow Outcome Scale (GOS)*

Tabel 4. Distribusi karakteristik tumor metastasis SSP (n=82)

Karakteristik tumor metastasis SSP	n (%)		
		Lobus temporal	22 (26,8)
		Lobus frontal	17 (20,7)
		Lobus oksipital	16 (19,5)
Keganasan		Infratentorial	
Paru	43 (53,4)	Serebellum	17 (20,7)
Payudara	19 (23,2)	Medulla spinalis	
Serviks	5 (6,0)	Servikal	1 (1,2)
Nasofaring	4 (4,8)	Thorakal	12 (14,6)
Limfoma	3 (3,6)	Lumbal	3 (3,6)
Ovarium	2 (2,2)	Tatalaksana	
Unknown	3 (3,6)	Operatif	-
Mediastinum	1 (1,1)	Non operatif	
Melanoma	1 (1,1)	Kemoterapi sistemik	18 (21,9)
Osteosarkoma	1 (1,1)	Radioterapi ^{*)}	15 (18,3)
Waktu terdiagnosis		Kombinasi	
Metachronous	52 (63,4)	Kemo-radiasi	11 (13,4)
Synchronous	27 (32,9)	Konservatif	38 (46,3)
Precocious	3 (3,6)	Luaran klinis ^{**)}	
Jumlah lesi		Keluar dari rumah sakit	
Tunggal		Meninggal	35 (42,6)
Medulla spinalis	13 (15,8)	Persistent vegetative state	-
Lobus temporal	11 (13,4)	Severe disability	30 (36,5)
Lobus parietal	10 (12,2)	Moderate disability	17 (20,7)
Serebellum	9 (11,0)	Good recovery	-
Lobus frontal	5 (6,0)	Follow up	
Lobus oksipital	3 (3,7)	Severe disability	20 (42,5)
Multipel	31 (37,8)	Moderate disability	27 (57,4)
Lokasi anatomis		Good recovery	-
Supratentorial			
Lobus parietal	27 (32,9)		

Keterangan : ^{*)}WBRT, spinal, dan paliatif

^{**)}Berdasarkan *Glasgow Outcome Scale (GOS)*

Lokasi tumor primer SSP dalam penelitian ini terbanyak di supratentorial. Hal yang sama diungkapkan oleh Anaya dkk dalam studi retrospektifnya mengenai prevalensi tumor SSP di Meksiko, bahwa berdasarkan lokasinya, tumor primer SSP terbanyak terdapat di supratentorial (63,95%), diikuti medulla spinalis (19,53%) dan infratentorial (16,51%).¹⁰

Pada kelompok tumor metastasis, keganasan paru dan payudara merupakan tumor primer yang paling sering bermetastasis ke SSP dan data tersebut sejalan dengan penelitian ini dimana lebih

dari separuh dari pasien didiagnosis tumor metastasis SSP di saat tumor primer sudah diketahui sebelumnya (metachronous). Ali dkk melaporkan pasien yang terdiagnosis metastasis setelah sebelumnya diketahui keganasan primernya mempunyai survival yang lebih lama dibandingkan dengan yang terdiagnosis secara berbarengan.^{10,11} Fox dkk mengungkapkan bahwa tumor paru secara umum merupakan yang paling sering bermetastasis ke otak, di mana terjadi di rentang 30% hingga 60% dari seluruh metastasis otak dan terdapat pada 17% hingga 65% pasien dengan kanker

paru primer. Dari interval median antara awal terdiagnosis kanker paru dan identifikasi tumor metastasis ke otak adalah terpendek untuk kanker paru-paru yang mana berkisar antara 2 hingga 9 bulan saja, dengan 91% pasien dengan kanker paru didiagnosis dengan metastasis otak dalam 1 tahun sejak diagnosis awal.¹² Sedangkan kanker payudara menjadi penyebab paling umum dari metastasis SSP pada wanita. Berbeda dengan tumor paru, tumor payudara yang bermetastasis otak biasanya terjadi lebih lambat dengan interval median 2 sampai 3 tahun antara diagnosis kanker

awal dan identifikasi dari tumor otak metastasis.¹²

5. Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan tumor SSP baik tumor primer maupun metastasis lebih sering dijumpai pada wanita dengan insiden terbanyak pada dekade keempat sampai dekade keenam. Meningioma merupakan jenis tumor primer yang paling banyak sedangkan tumor paru merupakan penyumbang terbesar pada kasus metastasis SSP.

Daftar Pustaka

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*.2018 ;1(20): iv1-iv86. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noy131>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN v1.0. 2012
- Anindhita T, Andriani R, Malueka RG, editors. Buku ajar neuroonkologi.Ed ke1. Jakarta. Perdossi;2019
- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko K, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. 2019. *Neuro-Oncology*;21(S5), 1–100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
- Mubeen B, Makhdoomi R, Nayil K, Rafiq D, Kirmani A, Salim O, et al. Clinicopathological Characteristics of Meningiomas: Experience from a Tertiary Care Hospital in the Kashmir Valley. *Asian J Neurosurg*. 2019;14:41-6. http://dx.doi.org/10.4103/ajns.AJNS_28_16.
- Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg*. 2013; 8(3): 157–161. <http://dx.doi.org/10.4103/1793-5482.121688>.
- Ozawa M, Brennan P M, Zienius K, Kurian K M, Hollingworth W, Weller D, et al . Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours. *Family Practice*. 2018;35(5):551–558. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz139>
- Comelli I, Lippi G, Campana V, Servadei F, Cervellin G. Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the Emergency Department: A 10-year, single center retrospective study. *Annals of Translational Medicine*. 2017; 5(13): 3–7. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.12>

9. Taylor L P. (2014). Mechanism of brain tumorheadache Headache. 2014;54(4):772–775. <https://doi.org/10.1111/head.12317>
10. Anaya-Delgadillo G, Juambelz-Cisneros PP, Fernández-Alvarado B, Pazos-Gómez F, Velasco-Torre A, Revuelta-Gutiérrez R. Prevalence of central nervous system tumours and histological identification in the operated patient: 20 years of experience. *Cirugía Cirujanos*. 2016;84(6):447-53. <https://doi.org/10.1016/j.circen.2016.11.007>
11. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20: 300-306. <https://doi.org/10.3747/co.20.1481>
12. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neur.2010.08.007>