
Faktor Prognostik Kegagalan Terapi Epilepsi pada Anak dengan Monoterapi

Agung Triono, Elisabeth Siti Herini

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada /RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi utama pada anak. Banyak faktor yang memengaruhi kegagalan monoterapi epilepsi pada anak sehingga akan berdampak pada keberhasilan terapi epilepsi secara keseluruhan.

Tujuan. Mengetahui faktor prognostik yang dapat digunakan untuk memprediksi kegagalan monoterapi epilepsi pada anak

Metode. Penelitian kasus-kontrol pada pasien epilepsi usia 6 bulan sampai dengan 18 tahun yang berobat ke Poli Anak RSUP Dr. Sardjito tahun 2009. Kasus adalah pasien epilepsi yang gagal dengan monoterapi dan kontrol adalah pasien epilepsi yang berhasil dengan monoterapi.

Hasil. Didapat 120 pasien dengan 60 pasien kelompok kontrol dan 60 kelompok kasus. Dilakukan analisis univariat pada masing-masing faktor prognostik. Berdasarkan analisis univariat didapatkan beberapa faktor prognostik kegagalan monoterapi, yaitu terapi epilepsi yang tidak segera, frekuensi serangan kejang sebelum terapi, status epileptikus, adanya defisit neurologis, dan adanya kelainan neurologi penyerta. Setelah dianalisis secara multivariat, faktor frekuensi serangan kejang sebelum terapi >10 kali (OR 14,196, IK95%:3,576-56,348; $p<0,01$) dan adanya kelainan neurologi penyerta (OR 18,977, IK95%:3,159-113,994; $p<0,01$) merupakan faktor prognostik kegagalan monoterapi

Kesimpulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa anak epilepsi dengan serangan kejang lebih dari sepuluh kali sebelum terapi dan adanya kelainan neurologi penyerta merupakan faktor prognostik kegagalan monoterapi. *Sari Pediatri* 2014;16(4):248-53.

Kata kunci: epilepsi, anak, monoterapi, kegagalan terapi, faktor prognostik

Epilepsi merupakan masalah pediatrik yang besar dan lebih sering terjadi pada usia dini dibandingkan usia dewasa. Di seluruh dunia saat ini, terdapat sekitar 40-50 juta pasien epilepsi, 85% berasal dari negara berkembang.¹

Alamat korespondensi:

Dr. Agung Triono Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UGM, RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, Telp/fax: 0274 561616. Alamat : Jl Kesehatan 1 Sekip Yogyakarta. E-mail: agungtrionodr@yahoo.com

Prognosis epilepsi dapat diklasifikasikan berdasar kelompok prognosis, yaitu sangat baik, baik, bergantung obat antiepilepsi (OAE), dan buruk. Kelompok prognosis sangat baik ditemukan pada 20%-30% dari semua orang yang mengalami bangkitan kejang tanpa provokasi dan kemungkinan besar remisi spontan. Kelompok prognosis baik ditemukan pada 30%-40% kasus, kejang biasanya terkontrol dengan baik dengan OAE dan ketika remisi tercapai sifatnya permanen dan OAE dapat dengan baik diturunkan atau dihentikan.

Kelompok tergantung OAE terdapat pada 10%-20% kasus, kejang dapat ditekan dan mengalami remisi, tetapi kemudian relaps jika OAE dihentikan. Kelompok prognosis buruk terdapat pada 10%-20% kasus epilepsi, kejang sulit diatasi meskipun telah mendapat terapi OAE generasi baru.²

Pemberian terapi epilepsi sebisa mungkin dengan obat tunggal, pemberian obat tunggal (monoterapi) akan menurunkan risiko timbulnya efek samping, meningkatkan kepatuhan, dan menghindari timbulnya interaksi obat. Pemberian obat tunggal juga lebih bernilai ekonomis. Dengan terapi yang efektif, 80% kejang pasien epilepsi dapat dihentikan dengan monoterapi.³ Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan respon awal yang baik terhadap terapi sehingga merupakan petanda prognosis yang baik.⁴⁻⁶ Jika kejang tidak terkontrol di tahun pertama pengobatan setelah didiagnosis, hanya 60% pasien yang mencapai remisi.^{7,8} Kegagalan fase awal terapi sangat memengaruhi keberhasilan terapi berikutnya dan prognosis epilepsi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor prognostik yang dapat digunakan untuk memprediksikan kegagalan terapi epilepsi pada anak dengan monoterapi. Hasil penelitian ini diharapkan akan bermanfaat dalam membantu membuat kebijaksanaan penanganan pasien epilepsi dan dalam memberikan edukasi.

Metode

Rancangan penelitian kasus-kontrol yang digunakan adalah kasus kontrol yang membandingkan pasien epilepsi pada anak yang gagal dengan monoterapi sebagai kasus dan yang berhasil sebagai kontrol. Digunakan data rekam medik pasien yang tercatat di Poli Anak RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2009 secara retrospektif. Kriteria inklusi adalah semua pasien epilepsi pada anak yang telah mendapat terapi rutin OAE dengan monoterapi. Kriteria eksklusi adalah pasien epilepsi yang mendapat obat yang tidak sesuai dengan jenis kejang epilepsinya atau data tidak lengkap.

Besar sampel yang diperlukan 120 pasien, 60 pasien sebagai kasus dan 60 pasien sebagai kontrol. Variabel bebas adalah usia onset, lama kejang, jenis kejang, jumlah tipe kejang, frekuensi kejang sebelum terapi dimulai, riwayat keluarga epilepsi, riwayat kejang demam, status epileptikus, sindrom epilepsi

simtomatik, adanya defisit neurologis, adanya kelainan neurologis penyerta, pemberian OAE tidak segera, dan ketidakpatuhan minum obat. Variabel tergantung adalah terapi epilepsi anak dengan monoterapi.

Definisi operasional

Monoterapi epilepsi adalah terapi epilepsi dengan menggunakan satu jenis OAE.⁹ Kegagalan terapi epilepsi anak dengan monoterapi adalah masih adanya kejang pada anak epilepsi yang sudah diterapi dengan satu macam OAE sampai dengan dosis maksimal.¹⁰ Definisi keberhasilan didasarkan pada definisi respon baik terhadap terapi, yaitu berhentinya kejang dalam 6 bulan setelah diberi satu macam OAE.⁹ Usia onset kejang adalah usia saat kejang tanpa provokasi pertama kali terjadi.¹¹ Onset usia muda adalah usia saat pertama kali kejang kurang dari 1 tahun. Jenis kejang epilepsi adalah karakteristik bangkitan kejang berdasar *International League Against Epilepsy* (ILAE) 1981.

Defisit neurologis adalah kelainan fungsi neurologis yang menyertai epilepsi, meliputi mikrosefal, makrosefal, gambaran dismorfik, dan kelainan refleks neurologis. Kelainan neurologis penyerta adalah kondisi yang ditemukan bersamaan dengan onset epilepsi, meliputi gangguan perkembangan, serebral palsy, retardasi mental, gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktifitas dan gangguan belajar.¹² Jumlah dan frekuensi serangan adalah jumlah dan frekuensi serangan kejang sebelum pasien mendapat terapi OAE.¹¹ Sindrom epilepsi simtomatik adalah sindrom epilepsi yang diketahui adanya lesi struktural pada otak, misalnya tumor otak, pascatrauma, pasca ensefalitis, anomali kongenital, hidrosefalus, iskemik/ infark, dan lain-lain. Sindrom epilepsi idiopatik adalah epilepsi yang penyebabnya tidak diketahui, tidak ada lesi struktural pada otak.¹³ Kepatuhan terapi adalah kepatuhan pasien untuk mendapat pengobatan secara rutin dan sesuai aturan pemakaian obat. Durasi kejang adalah lama serangan kejang sebelum mendapat terapi OAE yang pertama. Pemberian OAE tidak segera adalah pemberian OAE pertama kali setelah lebih dari 2 kali episode serangan kejang.¹⁴

Data berskala numerik dianalisis dengan uji t atau *Mann-Whitney test*, sedangkan data berskala nominal dianalisis dengan uji kaid kuadrat. Analisis univariat dan multivariat dilakukan untuk faktor prognostik yang memengaruhi luaran epilepsi. Asosiasi berbagai faktor prognostik dianalisis dengan regresi logistik multipel. Batas kemaknaan ditunjukkan dengan $p \leq 0,01$.

Pengukuran hubungan antara faktor prognostik dengan luaran akan ditampilkan dalam bentuk rasio Odds (OR) dan indeks kepercayaan (IK 95%).

Hasil

Didapat 120 pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Enam puluh pasien epilepsi yang berhasil dengan monoterapi pada kelompok kontrol dan 60 yang gagal dengan monoterapi pada kelompok kasus. Data karakteristik dasar seluruh pasien epilepsi tertera pada Tabel 1. Dua puluh empat (40%) pasien epilepsi berjenis kelamin perempuan dan 36 (60%) laki-laki pada kelompok gagal monoterapi.

Asam valproat merupakan obat yang paling banyak dipakai (40%) sebagai pilihan pertama dalam monoterapi epilepsi pada anak (Tabel 2). Sebaliknya,

carbamazepin merupakan obat yang paling jarang dipakai (4%).

Terdapat perbedaan bermakna antara monoterapi yang berhasil dan monoterapi yang gagal dalam memprediksi kemungkinan terjadinya epilepsi refrakter / intraktabel. Hubungan kegagalan monoterapi dengan kejadian epilepsi intraktabel 20 (33,3%), sedangkan kegagalan monoterapi epilepsi tidak intraktabel 40 (66,7%), tetapi 60 (100%) berhasil monoterapi (OR 1,5 IK95%: 1,254–1,794 $p < 0,001$). Tigapuluh tiga koma tiga persen monoterapi yang gagal akan menjadi epilepsi intraktabel di kemudian hari.

Analisis univariat dilakukan untuk mencari faktor yang berkaitan dengan luaran epilepsi. Hasil analisis univariat masing-masing variabel tertera pada Tabel 3.

Kelima variabel tersebut adalah frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali (OR 13,57; IK 3,82-48,29; $p = 0,001$), status epileptikus (OR 3,32; IK 0,98-6,53;

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Monoterapi gagal (n= 60)	Monoterapi berhasil (n= 60)
Jenis kelamin		
Perempuan	24	17
Laki-laki	36	43
Rerata umur (tahun)	7,1	8,5
Tipe bangkitan epilepsi		
Umum	41	40
Fokal	19	20

Tabel 2. Jenis obat antiepilepsi monoterapi yang dipakai

Obat antiepilepsi	Monoterapi gagal n (%)	Monoterapi berhasil n (%)
Asam valproat	18 (35,3)	33 (64,7)
Fenitoin	17 (58,6)	12 (41,4)
Fenobarbital	8 (47,1)	9 (52,9)
Carbamazepin	4 (80)	1 (20)
Obat antikejang yang lain	13 (72,2)	5 (27,8)

Tabel 3. Analisis univariat faktor prognostik kegagalan monoterapi

Faktor prognostik	Monoterapi gagal n (%)	Monoterapi berhasil n (%)	OR	p
Frekuensi kejang sebelum terapi > 10 kali	25 (89,3)	3 (10,7)	13,57(3,82-48,29)	0,001*
Onset usia muda < 1 th	26 (65)	14 (35)	0,39 (0,18-0,87)	0,02
Epilepsi simptomatik	36 (60)	24 (40)	2,25 (1,08-4,67)	0,03
Ketidakpatuhan minum obat	8 (80)	2 (20)	4,46 (0,90-21,97)	0,05
Bangkitan kejang parsial	19 (48,7)	20 (51,3)	0,93 (0,43-1,99)	0,85
Status epileptikus	19 (73,1)	7 (26,9)	3,32 (0,98-6,53)	0,01*
Riwayat kejang demam	24 (58,5)	17 (41,5)	1,69 (0,79-3,62)	0,18
Riwayat keluarga epilepsi	19 (65,5)	10 (34,5)	2,31 (0,97-5,53)	0,06
Adanya defisit neurologis	26 (65)	13 (35)	2,77 (1,24-6,15)	0,001*
Adanya kelainan penyerta	35 (74,5)	12 (25,5)	5,6 (2,49-12,65)	0,001*
Jenis bangkitan > 1	48 (48,5)	51 (51,5)	0,71 (0,27-1,83)	0,47
Pengobatan epilepsi tidak segera	32 (62,7)	19 (37,3)	2,47 (1,17-5,19)	0,01*
Durasi kejang > 5 menit	44 (56,4)	34 (43,6)	2,10 (0,98-4,53)	0,06

*bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p \leq 0,01$)

p=0,01), adanya defisit neurologi (OR 2,77; IK 1,24-6,15; p=0,001), adanya kelainan neurologi penyerta (OR 5,6; IK 2,49-12,65; p=0,001) dan pemberian obat antiepilepsi yang tidak segera (OR 2,47; IK 1,17-5,19; p=0,01).

Kelima variabel faktor prognostik yang bermakna kemudian dianalisis secara multivariat dengan metode regresi logistik untuk mengetahui kekuatan faktor prognostik tersebut. Hasil analisis multivariat tertera pada Tabel 4.

dkk⁶ yang menunjukkan bahwa respon terhadap OAE yang pertama (monoterapi) dapat dijadikan salah satu prediktor terapi yang konsisten. Dari penelitian terdahulu ditunjukkan bahwa respon awal yang baik terhadap terapi merupakan petanda prognosis yang baik.⁴ Penelitian yang dilakukan Ramzi dkk,¹⁶ juga mendapatkan kaitan antara kejang yang tidak segera terkontrol di awal terapi dengan kemungkinan refrakter terhadap pengobatan. Bangkitan kejang yang terjadi lebih dari atau sama dengan 3 kali dalam 6

Tabel 4. Analisis multivariat faktor prognostik kegagalan monoterapi

Faktor prognostik	B	SE	Exp (B)	IK	p
Frekuensi kejang sebelum terapi > 10 kali	2,65	0,70	14,19	3,58 – 56,35	<0,01*
Adanya kelainan penyerta	2,94	0,92	18,98	3,16 – 113,99	<0,01*

*bermakna dibandingkan kelompok kontrol (p<0,01)

Variabel frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali (OR 14,196, IK 3,576-56,348; p<0,01) dan variabel kelainan neurologis penyerta (OR 18,977, IK 3,159-113,994; p<0,01) merupakan faktor prognostik yang kuat untuk kegagalan terapi epilepsi anak dengan monoterapi.

Pembahasan

Tidak ada perbedaan proporsi antara dua kelompok penelitian. Jenis obat antiepilepsi yang dipakai masih banyak obat antiepilepsi pilihan pertama. Pemakaian asam valproat dalam monoterapi lebih banyak berhasil dibanding yang gagal. Pemakaian fenitoin dan fenobarbital dalam monoterapi terlihat hampir sama antara gagal dan berhasil monoterapi. Bahkan, pemakaian carbamazepine lebih banyak kegagalannya dalam monoterapi epilepsi anak. Penelitian yang dilakukan Cunningham dkk¹⁵ menunjukkan hasil yang berbeda, jenis obat yang terbanyak dipakai pada pasien epilepsi adalah fenitoin.

Terdapat hubungan antara kegagalan monoterapi dengan kegagalan terapi epilepsi secara keseluruhan. Pada penelitian ini, kegagalan terapi epilepsi pada tahap monoterapi akan menjadi epilepsi intraktabel dan mempunyai kemungkinan 1,5 kali lebih besar untuk menjadi epilepsi intraktabel dibandingkan monoterapi yang berhasil. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kwan dkk⁵ dan Dlugos

bulan kedua pengobatan merupakan prediktor yang kuat untuk terjadinya epilepsi refrakter. Pada 6 bulan pertama pengobatan, epilepsi dengan kejang sama atau lebih dari 3 kali 31,1% remisi. Sementara itu, dalam 6 bulan kedua pengobatan, epilepsi dengan kejang sama atau lebih dari 3 kali 18,9% yang akan remisi. Hal tersebut memperlihatkan bahwa kegagalan di fase awal terapi sangat memengaruhi keberhasilan terapi berikutnya dan prognosis epilepsi.

Pada hasil penelitian ini didapatkan lima faktor yang bisa dijadikan sebagai faktor prognostik kemungkinan kegagalan monoterapi. Kelima variabel tersebut adalah frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali, status epileptikus, adanya defisit neurologis, adanya kelainan neurologis penyerta, dan pemberian obat antiepilepsi yang tidak segera.

Serangan epilepsi diperkirakan dapat memicu terjadi serangan berikutnya melalui fenomena fasilitasi. Konsep pembentukan epileptogenesis (fokus epileptogenik baru) akibat serangan epilepsi berulang disebut sebagai *kindling hypothesis*.¹⁷ Bangkitan elektrik pada sebuah fokus primer akan dapat menginduksi daerah sekitarnya sehingga mencetuskan bangkitan paroksismal yang abnormal.

Status epileptikus adalah faktor prognostik kegagalan monoterapi. Kejang berkepanjangan dan berulang dapat menyebabkan kerusakan otak akibat pacuan asam amino eksitatorik yang toksik. Model eksperimental memperlihatkan bahwa kejang buatan yang berkepanjangan dan berulang akan menyebabkan

perubahan yang menetap pada neuron di sekitar fokus epileptogenik.

Patofisiologi kedua variabel—defisit dan kelainan neurologis penyerta—dalam menyebabkan kegagalan monoterapi dan sebagai basis farmakoresisten terhadap obat antiepilepsi hampir sama. Beberapa kelainan struktural otak memiliki sifat farmakoresisten. Pada level molekuler, perubahan di jaringan neuronal dan juga komposisi atau fungsi reseptor neurotransmiter juga memiliki peranan penting dalam terjadinya farmakoresisten.^{10,18}

Variabel pengobatan epilepsi yang tidak segera diberikan juga merupakan faktor prognostik kegagalan monoterapi. Pada penelitian ini, pengobatan epilepsi yang tidak segera adalah pengobatan yang tidak segera diberikan setelah ada 2 kali episode kejang. Patofisiologis variabel ini menyebabkan kegagalan terapi melalui mekanisme pembentukan fokus epileptogenik baru.

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali dan adanya kelainan neurologis penyerta merupakan faktor prognostik yang kuat untuk kegagalan terapi epilepsi anak dengan monoterapi. Frekuensi kejang yang sering diduga menyebabkan kegagalan monoterapi melalui mekanisme pembentukan fokus epileptogenik baru. Sementara itu, adanya kelainan penyerta menyebabkan kegagalan monoterapi melalui adanya lesi struktural pada otak yang menyebabkan farmakoresisten

Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian Ramzi dkk¹⁶ yang melaporkan bahwa bangkitan kejang sebelum terapi >20 kali merupakan prediktor epilepsi refrakter. Penelitian Kwan dkk⁵ juga melaporkan bahwa semakin sering kejang terjadi dalam 3 bulan sebelum terapi dimulai, semakin besar kemungkinan menjadi epilepsi refrakter.

Adanya kelainan penyerta dan lesi otak juga merupakan prediktor epilepsi refrakter sesuai laporan penelitian Sillanpaa dkk.⁴ Sebaliknya, Ramzi dkk¹⁶ melaporkan adanya kelainan penyerta tidak merupakan prediktor kuat epilepsi refrakter. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan bahwa adanya kelainan penyerta yang variasinya sangat luas, seperti gangguan perkembangan, retardasi mental, gangguan pemusatan perhatian, hiperaktifitas, gangguan belajar, dan lain-lain, tidak mesti setiap kelainan penyerta tersebut ada kelainan struktural pada otak.

Identifikasi sedini mungkin sangat penting bagi anak yang mempunyai risiko tinggi mengalami

kegagalan monoterapi, yang akhirnya akan menjadi epilepsi intraktabel. Orangtua akan mendapat penjelasan yang lengkap tentang kondisi penyakit anak dan peluang kesembuhannya. Bagi seorang dokter, hal tersebut akan membantu dalam membuat kebijaksanaan dalam penanganan pasien epilepsi, baik dalam membuat diagnosis, memberikan terapi, serta memberikan edukasi yang lengkap.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah bangkitan kejang sering (>10 kali) yang terjadi sebelum pasien mendapat terapi obat antiepilepsi dan adanya kelainan neurologis penyerta merupakan faktor prognostik yang kuat untuk memprediksi kejadian kegagalan monoterapi. Kegagalan monoterapi berpengaruh pada kegagalan terapi epilepsi secara keseluruhan. Hasil penelitian akan lebih akurat jika menggunakan rancang bangun kohort prospektif

Daftar pustaka

1. WHO. Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis. WHO Fact Sheet 2001a;1965.
2. Sander JW. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 1):17-20.
3. Cavazos JE, Lum F, Spitz M. Seizure and epilepsy : Overview and classification. 2003. Diakses tanggal 18 Januari 2014. Didapat dari: <http://www.emedicine.com/neuro/topic415.htm>
4. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338:1715-22.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
6. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predict outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57:2259-64.
7. Camfield PR, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success for the next drug. *J Pediatr* 1997;131:821-4.
8. Art WFM, Grets AT, Brouwer OF, Peter ACB, Stroink H, Donselaar CAV. The early prognosis of Epilepsy in childhood: the prediction poor outcome. *The Dutch*

- Study of Epilepsy in Childhood, *Epilepsia* 1999;40:726-34.
9. Sillanpaa M. Remission of seizure and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930-6.
 10. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drugs transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:224-35.
 11. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of epileptic drugs: a meta analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.
 12. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevel MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2005;20:898-904.
 13. Engel JJ. Epileptic syndromes in infancy and early childhood. Proceedings of the international symposium of epileptic syndromes in infancy and early childhood - evidence - based taxonomy and its implications in the ILAE classification; Tokyo, Jepang; 29 April 2005 - 01 Mei 2005. *Epilepsy Res* 2006;70:S1-279.
 14. Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J Neurol* 2005;252-130.
 15. Cunnington MC, Webb DJ, Irizarry MC, Manjunath R. Risk factors for antiepileptic drug regimen change in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21:168-172.
 16. Ramzi, Yati S, Sunartini. Faktor prediktor epilepsi refrakter onset anak di awal terapi obat anti epilepsi Universitas Gadjah Mada (Tesis). Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, 2007.
 17. Heieman. Strategies for analyzing the generation and causes of drug resistant seizure in temporal lobe epilepsy. In Wolf P, editor: *Epileptic seizures and syndromes*; London: John Libbey & Company Ltd;1994.h.605-17.
 18. Morrel. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42:318-35.