

SULBUTİYAMİNİN YAŞLI HASTALARDA POSTOPERATİF DERLENME DÖNEMİ VE KOĞNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

F. Banu İŞLER, İ. Varlık DOĞAN, Binnaz AY, Tümay UMUROĞLU, F. Yılmaz GÖĞÜŞ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Geriyatrik hastalarda preoperatif sulbutiyamin kullanımının uyanma süresi, uyku uyanıklık siklusu ve kognitif fonksiyonlara olan etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız ASA I-II, elektif periferik cerrahi geçirecek, 60 yaş ve üzeri toplam 40 hasta ile yapıldı. Hastalar rasgele yöntemle kontrol (n=20) ve ilaç (n=20) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlaç grubundaki hastalara operasyon öncesi 14 gün süreyle sulbutiyamin 200 mg peroral günde iki kez olmak üzere verildi. Preoperatif sulbutiyamin verilen ilaç grubu ve verilmeyen kontrol gruplarındaki hastalar uyanma süreleri, taburcu olma skoru (Aldrete), postoperatif kognitif fonksiyonlar (standart mini mental test skoru) ve uyku uyanıklık siklusundaki değişiklikler açısından karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular Student's t, ki-kare ve Mann-Whitney U testleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İlaç grubunda uyanma ve derlenme süreleri belirgin olarak kısa bulundu (p<0.01). Kontrol grubunda postoperatif 1. ve 2. günlerde uyku siklusundaki bozulmanın, sulbutiyamin kullanan ilaç grubundan fazla olduğu saptandı (p<0.05). Mini mental test skorları arasında preoperatif dönemde fark saptanamazken, postoperatif test skorları 1., 2., ve 4. saat ile 1. gün ilaç grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). Sulbutiyamin ile preoperatif dönemde tedavi edilen hastalarda, sulbutiyamin verilmeyen kontrol grubuna göre Aldrete skorları 5., 10. ve 15. dakikalarda daha yüksek olarak bulundu (p<0.01).

Sonuç: Geriyatrik olgularda sulbutiyaminin preoperatif dönemde kullanılması ile anestezi sonrası uyanma ve derlenme sürelerinin kısaldığı ve postoperatif kognitif fonksiyonların kontrol grubuna oranla daha erken düzeldiği kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Sulbutiyamin, mini mental test, kognitif fonksiyonlar

SUMMARY

THE EFFECT OF SULBUTIAMINE ON POSTOPERATIVE RECOVERY AND COGNITIVE FUNCTIONS IN GERIATRIC PATIENTS

Objective: To investigate the effects of preoperative sulbutiamine administration on recovery time, sleep-consciousness cycle, and cognitive functions in geriatric patients.

Method: Forty patients, ASA group I-II, above 60 years of age and scheduled for elective peripheral surgery were enrolled in this study. Patients were randomly assigned to control (n=20) and sulbutiamine (n=20) groups. 200 mg of sulbutiamine was administered peroral twice a day for 14 days prior to surgery. Recovery time, Aldrete scores, postoperative cognitive functions (standard mini mental test scores) and sleep-consciousness cycle abnormalities were recorded and compared statistically using Student's t-test, ki-square and Mann-Whitney U tests.

Results: Recovery time was significantly shorter in the sulbutiamine group compared to the control group (p<0.01). The incidence of sleep-consciousness cycle abnormalities during postoperative days 1 and 2 was higher in the control group than in the sulbutiamine group (p<0.05). While mini mental test scores were similar in the preoperative period, they were significantly higher in the drug group at 1, 2 and 4. hours after the operation and at the postoperative day 1 (p<0.01). Aldrete scores in the sulbutiamine treated group were significantly higher at 5, 10 and 15 minutes postoperative (p<0.01)

Conclusion: Preoperative administration of sulbutiamine in geriatric patients shortened time to regain consciousness and improved postoperative cognitive functions.

KEY WORDS: Sulbutiamine, mini mental test, cognitive functions

GİRİŞ

Anestezi sonrası mental fonksiyonları değerlendiren klinik çalışmalarda; amnezi, oryantasyon bozukluğu, uyku-uyanıklık siklusunun bozulması, iletişim bozukluğu, deliryum ve konfüzyon şeklinde ortaya çıkan kognitif fonksiyonlardaki azalmanın özellikle geriyatrik olgularda daha sık olarak karşımıza çıktığı belirtilmektedir. Geriyatrik hasta grubunda anestezi sonrası kognitif bozukluk %25-44 oranında görülmekte ve morbidite oranını artırmaktadır (1-3).

Postoperatif dönemde santral kolinerjik aktivitede azalma ile ortaya çıkan klinik tablo kullanılan ilaçlar, hipoksi, hipotermi ile hipertermi, asit baz dengesizlikleri,

serum glukoz seviyesindeki değişiklikler, sıvı elektrolit bozuklukları ve eşlik eden nörolojik bozukluklar ve cerrahi tipi ile ilişkili olarak değişiklik gösterir (2).

Sulbutiyamin uyanıklık, seçici dikkat ve hafıza ile ilgili fonksiyonları olumlu şekilde etkileyen, asteni tedavisinde kullanılan ve retiküler aktive edici sistemde prekolinerjik etkisi ile santral kolinerjik aktiviteyi artıran bir ajandır (4,5).

Bu çalışma ile sulbutiyaminin geriyatrik olgularda preoperatif dönemde kullanımının uyanma süresi, derlenme süresi, uyku uyanıklık siklusu ve kognitif fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra ASA I-II gruplarında, elektif periferik cerrahi geçirecek 60 yaş ve üzeri toplam 40 hasta kontrol (n=20) ve Sulbutiyamin (n=20) grupları olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Uyanma süresi ve kognitif fonksiyonları etkileyecek eşlik eden hastalığı olanlar (geçirilmiş serebrovasküler olay, kafa travması, ilaç-alkol alışkanlığı, depresyon, anksiyete, demans, hipotiroidi, hipertiroidi, sıvı elektrolit bozukluğu olan hastalar) çalışma dışında bırakıldılar.

Tüm hastalara operasyon öncesi standart mini mental test uygulandı. Bu test sonucu 23 ve altında olan hastalar, subklinik demans tanısı ile çalışma dışı bırakıldılar. İleri derecede görme ve işitme kusuru olan hastalar ve okur yazar olmayan hastalar bu test uygulanamacağı için çalışma dışı bırakıldı.

Sulbutiyamin grubundaki hastalar operasyon öncesi 14 gün süre ile *Arcalion* (sulbutiyamin) 200 mg tablet PO günde iki kez olmak üzere verildi. Operasyondan 45 dakika önce premedikasyon için 0.5 mg atropin sülfat İM tüm hastalara uygulandı.

Hastaların anestezi induksiyonu 5 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum İV ve kas gevşekliği 0.1 mg kg⁻¹ veküronyum bromid İV ile sağlandı. Havayolu devamlılığı laringeal maske ya da endotrakeal tüp ile sağlandı. Anestezi idamesi için O₂ içinde %67 N₂O ve 1 MAC sevofluran uygulandı.

Tüm hastaların operasyon sırasında 15 dakika aralıklarla ortalama arter basınçları, kalp atım sayıları, vücut sıcaklıkları ile oksijen saturasyon ve tidal sonu karbon-dioksit basınç değerleri kaydedildi.

Anestezi induksiyonu, entübasyon veya laringeal maske uygulama, operasyon başlama ve bitiş, anestezi uygulamasının sonlandırılması, ekstübasyon, sedyeye alma ve servise gönderilme zamanları kaydedildi. Anestezi induksiyonundan anestezi uygulamasının sonlandırılmasına kadar geçen süre 'anestezi süresi', operasyon başlangıcından son cilt dikişine kadar geçen süre 'operasyon süresi', anestezi gazının sonlandırılmasından ekstübasyona kadar geçen süre 'ekstübasyon süresi', ekstübasyondan sedyeye alınana kadar geçen süre 'sedeye alma süresi' (sedeye alınma kriteri, tidal volümün yeterli olması ve spontan solunumun çene asma manevrası olmaksızın idame ettirilmesi olarak belirlendi) ve sedeye alınmadan servise gönderilene kadar geçen süre ise 'derlenme süresi' olarak belirlendi. Ekstübasyon sonrası sözel uyarı ile gözlerini açana kadar geçen süre ise 'uyanma süresi' olarak değerlendirildi.

Operasyon bitiminde kas gevşeticilerin etkisini sonlandırmak için 1.5 mg neostigmin ve 0.5 mg atropin sülfat İV olarak uygulandı. En az 2 dakika süre ile %100

O₂ solutulan hastalar yeterli solunum eforu gösterdiklerinde ekstübe edildiler.

Ekstübasyon sonrası 1. dakikadan sonra her 5 dakika bir kez taburcu olma skoru (Aldrete) uygulandı. Aldrete derlenme skoru 10 olan hastalar servise gönderildi.

Ekstübasyon sonrası 1., 2. ve 4. saatte ve postoperatif 1. günde hastalara standart mini mental test uygulandı. Hastaların uyku uyanıklık siklusundaki değişiklikler (uykusuzluk, uyanma durumunda bozulma ve gündüz uykusundaki artış) postoperatif 1. ve 2. günlerde değerlendirildi.

Her iki gruptaki hastalar uyanma süreleri, taburcu olma skoru, postoperatif kognitif fonksiyonlar ve uyku uyanıklık siklusundaki değişiklikler açısından karşılaştırıldılar.

Elde edilen veriler student's t-testi, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların demografik bulguları karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanamadı (p<0.05) (Tablo I).

	Sulbutiyamin Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (yıl)	69.15±7.41	68.55±8.73
Cinsiyet (K/E)	9/11	10/10
Vücut ağırlığı (kg)	72.12±8.67	71.40±10.36

Hastaların anestezi ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Ekstübasyon süresi, sedeye alınma zamanı, uyanma zamanı ve derlenme süresinin sulbutiyamin ile preoperatif dönemde tedavi uygulanan Sulbutiyamin grubunda kontrol grubuna oranla belirgin olarak kısa olduğu gözlemlendi (p<0.01) (Tablo II).

	Sulbutiyamin Grubu	Kontrol Grubu
Anestezi süresi	75.15±20.84	73.25±19.98
Operasyon süresi	63.50±19.70	60.50±18.04
Ekstübasyon süresi	9.65±1.84*	13.05±2.39
Sedyeye alınma süresi	3.25±0.72*	4.85±1.53
Uyanma süresi	12.90±2.10*	17.90±2.33
Derlenme süresi	11.65±2.06*	18.10±4.28

* p<0.01; İki grup karşılaştırıldığında

Sulbutiyamin uygulanan ilaç grubunda kontrol grubuna göre postoperatif 5., 10. ve 15. dakika Aldrete skorları daha yüksek olarak bulundu (p<0.01). Aldrete skoru 20. dakika değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanamadı (Tablo III).

	Sulbutiyamin Grubu	Kontrol Grubu
Postoperatif 5. dk	5.6±0.99*	4.1±0.74
Postoperatif 10. dk	7.3±0.86*	5.95±0.94
Postoperatif 15. dk	8.85±0.93*	7.35±1.23
Postoperatif 20. dk	9.7±0.57	9.5±0.69

* p<0.01; İki grup karşılaştırıldığında

İki grup arasında preoperatif dönem mini mental test skorları arasında fark bulunmazken, postoperatif 1., 2. ve 4. saat ile 1. gün skorları karşılaştırıldığında ilaç grubunun mini mental test skorları kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek bulundu (p<0.01) (Tablo IV).

	Sulbutiyamin Grubu	Kontrol Grubu
Preoperatif	26.5±1.70	26.45±1.66
Postoperatif 1. saat	27.4±1.35*	24.45±1.73
Postoperatif 2. saat	28.2±1.15*	25.35±1.87
Postoperatif 4. saat	28.3±1.03*	26.05±1.73
Postoperatif 1. gün	28.4±1.27*	25.9±2.15

* p<0.01; İki grup karşılaştırıldığında

Postoperatif uyku uyanıklık siklusunda bozukluk saptanan hastalar kontrol grubunda Sulbutiyamin grubuna oranla belirgin olarak yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo V).

	Sulbutiyamin Grubu	Kontrol Grubu
Uyku siklusu bozulmuş	10 (2)*	50 (10)
Uyku siklusu normal	90 (18)	50 (10)

* p<0.05; İki grup karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Geriatrik olgularda anestezi sonrası dezoryantasyon, kooperasyon bozukluğu, uyku uyanıklık siklusunun bozulması, amnezi, deliryum ve konfüzyon şeklinde ortaya çıkan kognitif fonksiyonlarda azalma sık olarak görülmektedir. Kognitif bozukluk görülme sıklığının geriatrik hastalarda %14-41 arasında değiştiği bildirilmiştir (1-3,6).

Yaşlı hastalarda cerrahi stres (özellikle majör cerrahi ve kardiyovasküler cerrahi) postoperatif kognitif fonksiyonların bozulmasına ve postoperatif deliryuma neden olur. Cerrahinin tipi, süresi ve yaş kognitif fonksiyonları olumsuz etkilerken rejyonel veya genel anestezi kognitif skorlarda farklılık oluşturmaz (7-12). Williams-Russo (13) bilateral diz protezi uygulanan hastalarda tek taraf diz protezine oranla postoperatif deliryum görülme sıklığının yüksek olduğunu ve mental skor değerlerinin da-

ha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun operasyon süresinin uzaması ile cerrahi türünün değişmesine bağlı olduğu kanısına varmışlardır. Bu çalışmada ilaç ve kontrol gruplarının tümünün periferik minör cerrahi vakalarından oluşması, operasyon süreleri ve yaş açısından aralarında anlamlı bir fark olmaması sulbutiyaminin etkisini desteklemektedir.

Sulbutiyamin kan-beyin bariyerini kolayca geçen hidrofobik bir moleküldür, beyinde tiyamin ve tiyamin fosfat esterlerine dönüşür. Deneysel araştırmalar tiyamin eksikliğine maruz bırakılan ya da tiyamin antikorlarıyla tedavi edilen kemirgenlerde uyanma durumunda bozulma ve uyku durumunda artış olduğunu ortaya koymuştur (14,15). Gerek kemirgenlerde gerekse insanlarda yürütülen son araştırmalardan elde edilen sonuçlar, aktive-dinlenme döngüsünün düzenlenmesinde sulbutiyaminin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (16,17). Çalışmamızda sulbutiyamin alan hastalarda uyanma ve derlenme sürelerinin belirgin kısa olduğu saptandı. Bu durumun sulbutiyaminin prekolinerjik aktivitesi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Modern anestezi yöntemleri ve ilaçları ile uygulanan anestezi sonlandıktan hemen sonra hastanın bilincini kazanması beklenir. Asetilkolin uyanıklık hali için anahtar nörotransmitterdir. Anestezi sonrası santral kolinerjik aktivitedeki azalma özellikle yaşlı hastalarda daha belirgin olarak gerçekleşir (1,18,19). Birçok çalışmada anestezi ve antikolinerjik ilaç etkileşimi araştırılmış ve artmış antikolinerjik aktivitenin konfüzyon, amnezi, kooperasyon bozukluğu ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (20-23). Klinik tablo kullanılan ilaçların cinsi, dozajı, hipoksi, hipokapni/hiperkapni, hipotermi/hipertermi varlığı, asit baz denge bozuklukları, serum glukoz seviyesinde oluşan değişiklikler, sıvı elektrolit bozuklukları, hastanın genel durumu ve geçireceği cerrahi türü ile ilişkilidir (24).

Sulbutiyaminin merkezi kolinerjik aktiviteyi artırarak öğrenme, kognitif fonksiyon ve bellek üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (25,26). Yapılan deneysel çalışmalarda sulbutiyaminin retiküler aktive edici sistemde kolinerjik aktiviteyi iki mekanizma ile artırdığı gösterilmiştir. Bunlardan biri sulbutiyaminin asetilkolin salıverilmesini sağlaması diğeri ise kolinerjik nükleuslarda M1-M2 muskarinik reseptör sayısında artış ile bellek, kognitif fonksiyon ve uyku uyanıklık siklusu üzerinde düzenleyici etki oluşturmaktadır (25). Şizofrenik ve alkolik hastalarda sulbutiyamin prefrontal kortekste dopaminerjik ve glutamaterjik iletiyi düzenleyerek davranış, kognitif fonksiyonlar, dikkat ve fonksiyonel bozukluklarda iyileşmeye neden olmuştur (27).

Anestezi sonrası kognitif fonksiyonları değerlendir-

mek için yapılan çalışmalarda; mini mental testin güvenilir olduğu bildirilmekte ve uygulama kolaylığı nedeniyle de yaşlılarda tercih edilmektedir (28-30). Anthony ve ark. (30) mini mental testin postoperatif demans ve deliryum tanısında %87 sensitif ve %82 spesifik olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamız sulbutiyaminin yaşlı hastalarda postoperatif kognitif fonksiyonlar ve uyku-uyanıklık siklusu üzerine etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Sulbutiyamin grubundaki hastaların Aldret derlenme ve mini mental test skorlarının daha yüksek, uyku-uyanıklık siklus bozukluğu insidansının belirgin olarak düşük bulunmasını sulbutiyaminin kolinerjik sinapslarda oluşturduğu aktivasyon ve uyku-uyanıklık siklusu üzerindeki olumlu etkilerine bağlamaktayız. Çalışmamız sonucunda; santral kolinerjik sistemi aktive eden prekolinjerjik sulbutiyaminin, yaşlı hastalarda azalmış santral kolinerjik aktivasyon ve anestezinin antikolinjerjik etkisiyle oluşan kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı azaltacağı ve uyanma süresini kısaltabileceği kanısına vardık.

Yazışma Adresi: Dr. İ. Varlık DOĞAN

Ataköy 5. Kısım E 2-3 Blok C-Kapı No=55
Bakırköy-İSTANBUL
Tel: 0532 588 09 06
E-posta: doganiv@marmara.edu.tr

KAYNAKLAR

- Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, ve ark. Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg* 1987; 66: 497-504.
- Muravchick S. Immediate and long term nervous system effects of anesthesia in elderly patients. *Clin Anesthesiology* 1986; 4: 1035-45.
- Neilson WR, Gelb AW, Casey JE, ve ark. Long term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiology* 1990; 73: 1103-9.
- Loo H, Poirier MF, Ollat H, Elatki S. Effects of sulbutiamine on psychobehavioral inhibition in major depressive episodes. *Encephale* 2000; 26 (2): 70-5.
- Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI. Central cholinergic pathways in the rats: An overview based on an alternative nomenclature. *Neuroscience* 1983; 10: 1185-201.
- McLeskey C. Anesthesia for the geriatric patient. *Advances in Anesthesia, Volume 2* Stoelting K, Barash G, Gallagher J. Year Book Medical Publisher 1985; 31-68.
- Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra E, Marsan A, Fraschini G, Torri G. Randomized comparison between sevoflurane anesthesia and unilateral spinal anesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20 (8): 640-6.
- Dahn J, Eckert S, Oster M, ve ark. Cognitive functions and cerebral oxygenation of older patients after general and regional anaesthesia. *Anaesthesist* 2003; 52 (7): 596-605.
- Dahn J, Oster M, Molter A, ve ark. Anesthesia in geriatric patients. The determination of physiological variables for cognitive function in geriatric patients after regional or general anesthesia. *Anaesthesist* 1999; 48 (6): 379-86.
- Gabutta A, Farina P, Cogorno P, ve ark. Neuropsychologic effects of anesthesia in the elderly. *Minerva Anesthesiol* 1992; 58 (9): 535-42.
- Haan J, van Kleef JW, Bloem BR, ve ark. Cognitive function after spinal or general anesthesia for transurethral prostatectomy in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39 (6): 596-600.
- Chung FF, Chung A, Meier RH, ve ark. Comparison of perioperative mental function after general anesthesia and spinal anesthesia with intravenous sedation. *Can J Anaesth* 1986; 36: 382-7.
- Williams RP, Urquhart BL, Sharrock NE, ve ark. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 759-67.
- Balzamo E, Vuillon-Cacchiuto G. Facilitation of a state of wakefulness by semi-chronic treatment with sulbutiamine (Arcalion) in Macaca Mulatta. *Neurophysiol Clin* 1982; 12 (4): 373-8.
- Yoshimura K, Nishibe Y, Inoue Y, ve ark. Animal experiments on thiamine avitaminosis and cerebral function. *J Nutr Sci Vitaminol* 1976; 22: 429-37.
- Van Reeth O, Zhang Y, Zee PC, ve ark. Aging alters the feedback effects of the activity-rest cycle on the circadian clock. *Am J Physiol* 1992; 263: 981-6.
- Van Reeth O, Zhang Y, Zee PC, ve ark. The effects of aging on the entraining properties of activity-inducing stimuli on the circadian clock. *Brain Res* 1993; 607: 286-92.
- Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, ve ark. The aging process. *Ann Int Med* 1990; 113: 455-66.
- Thompson TL, Moran MG, Neis AS. Psychotropic drug use in the elderly. *N Eng J Med* 1983; 308 (3): 134-8.
- Tune LE, Holland A, Folstein MF. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1982; 2: 651-3.
- McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS. Beta endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 303-13.
- Vander Mast RC, Fekkes D, Moleman P, ve ark. Is postoperative delirium related to reduced plasma tryptophan? *Lancet* 1991; 38: 851-2.
- Ngai SH, Cheney DL, Fink AD. Acetylcholine concentrations and turnover in rat brain structures during anesthesia with halothane, enflurane and ketamine. *Anesthesiology* 1978; 48: 4-7.
- Cryns AG, Gorey KM, Goldstein MZ. Effects of surgery on the mental status of older persons. A metaanalytic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 184-91.
- Michaev J, Durkin TP, Destrade T, Rolland Y, Jaffard R. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: possible cholinergic formation. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23: 195-8.
- Vander WC, Johnson JC, Spoerlein MT, ve ark. The effect of thiamine deficiency on the actions of drugs effecting the central nervous system. *Chem Pathol Pharmacol* 1973; 6 (2): 513-25.
- Trovero F, Gobbi M, Weil-Fuggaza J, ve ark. Evidence for a modulatory effect of sulbutiamine on glutamatergic and dopaminergic cortical transmissions in the rat brain. *Neuroscience Letters* 2000; 292: 49-53.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.
- Anthony JC, LeResche L, Niaz U. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12: 397-408.