

Efektivitas Terapi Adjuvan *Citicoline* terhadap Perbaikan Kognitif Pasien Cedera Kepala

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Syafira Elfa Ramadhan,¹ Nikmatul Hikmah Putri,¹ Bayu Sulistio,¹ Fery Luvita Sari²

¹Mahasiswa, ²Staf Pengajar Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Cedera kepala dapat menurunkan fungsi otak dengan morbiditas tinggi. Berbagai studi menunjukkan bahwa *citicoline* bermanfaat memperbaiki cedera kepala derajat ringan, sedang, dan berat. **Tujuan:** Meninjau efektivitas *citicoline* untuk perbaikan kognitif pasien cedera kepala. **Metode:** Pencarian sistematis pada 2 *database*, yaitu *ScienceDirect* dan Pubmed. Artikel yang terpilih kemudian ditelaah kritis dan dianalisis lebih lanjut. **Hasil:** Studi Levin (1991) dan Calatayud, *et al*, (1991) dalam Secades, *et al*. (2021); dan Shokouhi, *et al*, (2014) menunjukkan *citicoline* dapat memperbaiki fungsi kognitif pasien dewasa dan lanjut usia dengan cedera kepala derajat ringan, sedang, dan berat ($p < 0,05$). **Simpulan:** *Citicoline* efektif dalam perbaikan kognitif pasien cedera kepala.

Kata Kunci: Cedera kepala, *citicoline*, perbaikan kognitif.

ABSTRACT

Background: Head injuries can reduce brain function with high morbidity. Several studies showed that citicoline may improve mild, moderate, and severe head injuries. **Objective:** To review the effectiveness of citicoline for cognitive improvement in head injury patients. **Methods:** Systematic search of 2 databases, ScienceDirect and Pubmed. Selected articles were then critically reviewed and analyzed. **Results:** Studies by Levin (1991) and Calatayud, *et al*, (1991) in Secades, *et al*. (2021); and Shokouhi, *et al*, (2014) showed that citicoline may improve cognitive function in adults and elderly with mild, moderate, and severe head injuries ($p < 0.05$). **Conclusion:** Citicoline is effective in improving cognitive function in head injury patients. **Syafira Elfa Ramadhan, Nikmatul Hikmah Putri, Bayu Sulistio, Fery Luvita Sari. Citicoline for Cognitive Improvement in Head Injury.**

Keywords: Traumatic brain injury, citicoline, cognitive improvement.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Cedera kepala adalah cedera akibat benturan eksternal pada kepala dan dapat memengaruhi fungsi normal otak.¹ Data Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Amerika Serikat tahun 2010, mencatat 2,5 juta orang datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD), menjalani rawat inap ataupun meninggal berkaitan dengan cedera kepala. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) pada tahun 2018 menunjukkan 11,9% kejadian cedera kepala disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas.²

Cedera kepala memiliki tingkat keparahan ringan, sedang, dan berat. Derajat ringan berupa perubahan singkat status mental

dengan skala koma Glasgow (SKG) 13-15, derajat sedang berupa penurunan kesadaran dengan SKG 9-12, sedangkan derajat berat berupa pasien koma atau amnesia setelah cedera dengan SKG ≤ 8 .³

Cedera kepala menyebabkan cedera primer langsung akibat tekanan mekanik ke otak. Cedera sekunder merupakan kerusakan sel dan jaringan lebih lanjut setelah cedera primer. Hal ini diawali dari disfungsi sawar darah otak yang menyebabkan transmigrasi leukosit teraktivasi ke parenkim otak yang cedera. Leukosit teraktivasi, mikroglia, dan astrosit memproduksi radikal bebas dan molekul inflamasi yang menyebabkan kerusakan

aksonal. Jika kerusakan ini berlanjut, akan menyebabkan neurodegenerasi. Di sisi lain, disfungsi mitokondria yang terjadi melalui proses seluler dapat menyebabkan kematian sel neuron. Setelah cedera kepala, akan terjadi iskemia dan hipoksia di regio-regio tertentu.⁴

Cedera kepala adalah penyakit neurologis yang membutuhkan perawatan kritis. Penanganan yang cepat dan tepat dapat mencegah perburukan kognitif. Pengobatan farmakologis bertujuan untuk menstabilkan lokasi cedera dan mencegah kerusakan sekunder.⁵ Di antara obat neuroprotektif yang digunakan untuk penanganan cedera kepala adalah *citicoline*. Pada beberapa model

Alamat Korespondensi email: 21711156@students.uii.ac.id, 21711183@students.uii.ac.id, 21711176@students.uii.ac.id, 117110406@uui.ac.id



eksperimental, *citicoline* meningkatkan kadar asetilkolin yang dapat meningkatkan kinerja pembelajaran dan memori.⁶

Laporan kasus berbasis bukti ini meninjau efektivitas *citicoline* untuk perbaikan kognitif pasien cedera kepala. Perbaikan kognitif pada studi ini didefinisikan sebagai peningkatan skor tes orientasi amnesia Galveston (TOAG).

SKENARIO KLINIS

KASUS 1

Seorang perempuan berusia 25 tahun datang ke IGD diantar ambulans dengan keluhan nyeri kepala setelah jatuh dari kuda pada pagi hari, terbentur di bagian kepala dan wajah. Pasien sadar, namun tampak bingung. Terdapat nyeri dan luka robek bibir serta luka lecet pipi kanan. Pasien tidak ingat saat kejadian. Keluhan lain adalah mual dan satu kali muntah saat perjalanan ke IGD. Sesak dan nyeri perut disangkal. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit dahulu. Pasien mendapat terapi dari rumah sakit sebelumnya, yaitu infus NaCl, injeksi *ketorolac* 1 ampul, injeksi *ranitidine* 1 ampul, injeksi *piracetam* 1 gram, dan penanganan berupa 7 jahitan untuk vulnus laseratum di bibir.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit lemah, *compos mentis*. Tekanan darah 117/74 mmHg, denyut nadi 112 kali per menit (takikardi), frekuensi pernapasan 26 kali per menit (takipnea), suhu 36,5°C, saturasi oksigen 98%. Akral hangat. Pemeriksaan motorik didapatkan kekuatan otot 5/5. Pada *CT scan* tidak terdapat infark, perdarahan, massa, ataupun tanda infeksi intrakranial, serta tidak tampak fraktur *neurocranium* ataupun *viscerocranium*.

Pasien diberi tata laksana injeksi intravena *citicoline* 500 mg/12 jam selama 2 hari, dilanjutkan 2x500 mg (per oral) selama 4 minggu. TOAG saat masuk 80, membaik menjadi 85 setelah evaluasi 4 minggu.

KASUS 2

Seorang perempuan berusia 19 tahun datang ke IGD dengan keluhan nyeri kepala setelah kecelakaan lalu lintas. Pasien rewel dan berbicara meracau dalam bentuk kalimat. Bahu kiri terasa nyeri, sulit digerakkan, dan bengkak. Keluhan lain termasuk mengantuk, mual, dan muntah. Pasien muntah darah sebanyak ±20 mL. Mata kabur, nyeri perut,

nyeri dada, dan sesak disangkal. Pasien tidak memiliki riwayat penggunaan obat, riwayat penyakit dahulu, dan riwayat alergi ataupun riwayat penyakit keluarga.

Pada pemeriksaan fisik, pasien *compos mentis*, tampak sakit sedang. Tekanan darah 100/70 mmHg, denyut nadi 102x per menit (takikardi), frekuensi napas 24x per menit (takipnea), suhu 36,5°C, saturasi oksigen 99%. Terdapat hematoma frontalis sinistra dan hematoma periorbita sinistra. Bunyi jantung ireguler serta akral teraba dingin.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis, granulositosis, dan limfopenia. *CT scan* otak menunjukkan edema serebral di regio temporoparietal bilateral, fisura *os nasal*, dengan hematosinus *maxillaris sinistra*, *sphenoidalis sinistra*, dan frontalis sinistra. Selain itu, terdapat hematoma subdural minimal regio frontoparietal sinistra dengan *pneumocephalus*, perdarahan subaraknoid minimal di regio temporalis dekstra, dan edema serebral difus. Tata laksana dengan *citicoline* IV 500 mg/12 jam selama 7 hari dilanjutkan *citicoline* 2x500 mg per oral selama 4 minggu lalu *citicoline* 1x500 mg per oral selama 3 minggu berikutnya. Perbaikan TOAG dari 75 menjadi 85 setelah 8 minggu.

Kami sedang mempertimbangkan apakah injeksi *citicoline* dapat membantu perbaikan kognitif kedua pasien ini.

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan ilustrasi kasus dan latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan klinik, yaitu "Bagaimana efektivitas *citicoline* sebagai terapi adjuvan pada pasien cedera kepala?" Formulasi PICO kajian ini disajikan pada **Tabel 1**.

METODE

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan pada 24 Juni 2023 pada 2 *database*, yaitu *ScienceDirect* dan *Pubmed*, menggunakan kata kunci dasar "*citicoline*" dikombinasikan dengan "*traumatic brain injury*" pada artikel *full-text* 10 tahun terakhir. Proses seleksi artikel dilakukan sesuai metode PRISMA 2009.⁷

Kriteria inklusi pemilihan artikel:

1. Populasi dewasa
2. Peran *citicoline* terhadap cedera kepala
3. *Full-text* tersedia

4. Desain studi kajian sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trials*

Kriteria eksklusi pemilihan artikel:

1. Bahasa selain Bahasa Inggris dan Indonesia
2. Populasi ibu hamil

Flow diagram disajikan pada **Gambar**.

Seleksi Literatur

Dari penelusuran 2 *database* dengan tahun penerbitan 2013-2023 didapatkan total 84 artikel untuk kemudian menjalani penapisan terindeks lebih dari satu *database*, penapisan judul dan abstrak sesuai PICO, serta berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi; didapatkan 11 artikel potensial. Pada 11 studi tersebut dilakukan penapisan kembali berdasarkan pembacaan teks lengkap, didapatkan 2 studi terpilih.

HASIL

Ringkasan Studi

Diperoleh 2 studi *randomized controlled trial* (RCT) Secades (2021) dan Shokouhi, *et al* (2014).^{8,9} Karakteristik studi dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Telaah Kritis

Telaah kritis untuk studi intervensi menggunakan panduan *Center for Evidence-Based Medicine* (CEBM) University of Oxford.⁹

Validitas

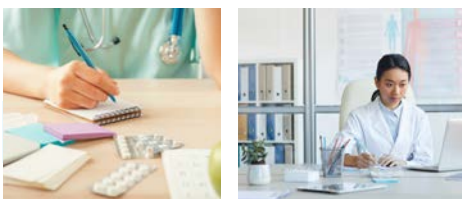
Hasil telaah kritis untuk validitas studi disajikan pada **Tabel 3**.

DISKUSI

Cedera kepala adalah cedera akibat benturan eksternal pada kepala, dapat memengaruhi fungsi kognitif otak yang dibuktikan dengan skor tes orientasi dan amnesia Galveston (TOAG).¹⁰

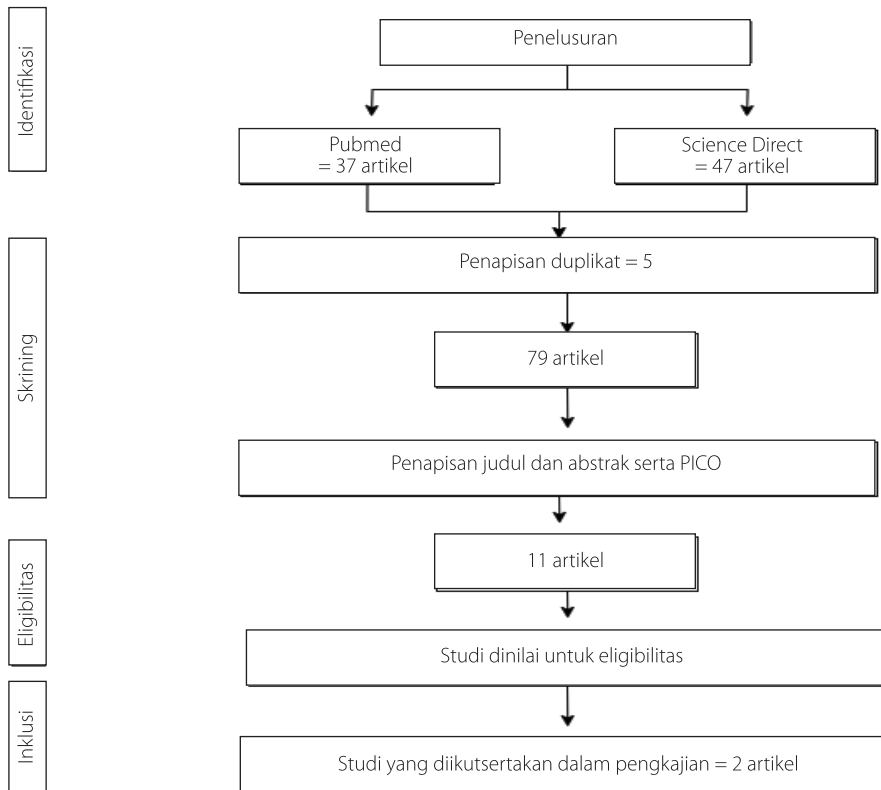
Citicoline atau *cytidine diphosphate-choline* (CDP-*choline*) atau *cytidine 5'-diphosphocholine* merupakan salah satu terapi yang memiliki efek neuroprotektif.¹¹ *Citicoline* beraksi dengan meningkatkan kadar asetilkolin yang dapat meningkatkan kinerja pembelajaran dan memori.¹²

Kasus pertama, perempuan berusia 25 tahun datang ke IGD diantar ambulans dengan keluhan nyeri kepala setelah jatuh dari kuda pada pagi hari, menunjukkan hasil skor



Tabel 1. Formulasi PICO.

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien cedera kepala	Injeksi <i>citicoline</i>	Terapi standar	Peningkatan skor TOAG/peningkatan fungsi kognitif
Tipe pertanyaan klinis	Terapi		
Desain studi	Meta-analisis dan tinjauan sistematis dari uji klinik acak terkontrol dan uji klinik.		



Gambar. Flowchart penelusuran dan seleksi literatur.

Tabel 2. Karakteristik studi.

Penulis	Desain Studi	Subject	Intervensi	Luaran	Tingkat Bukti
Secades, <i>et al.</i> (2021). ⁶	Levin (1991) Uji klinik acak terkontrol atau <i>randomized controlled trial</i>	14 pasien berusia 16-70 dengan <i>post-concussion syndrome</i> with TBI dengan SKG 13-15	<i>Citicoline</i> 1 g/d selama 1 bulan	Peningkatan memori dibuktikan dengan peningkatan skor TOAG	1
	Calatayud, <i>et al.</i> (1991) Uji klinik acak terkontrol atau <i>randomized controlled trial</i>	216 pasien cedera kepala derajat sedang dan berat dengan SKG 5-10	<i>CDP-choline</i> intravena 1 g/6 jam pada hari 1 dan 2, 1 g/8 jam pada hari 3 dan 4, dan <i>CDP-choline</i> oral 200 mg/8 jam setelah pulang	Perbaikan motorik, kognitif, psikis, dan mempersingkat lama rawat inap	
Shokouhi, <i>et al.</i> (2014). ⁸	Uji klinik acak terkontrol acak atau <i>randomized controlled trial</i>	Pasien berusia 18-65 tahun dengan <i>diffuse axonal injury</i> (<i>severe</i> TBI) dan SKG <5-8	<i>Citicoline</i> 500 mg setiap 6 jam, intravena (IV) selama 15 hari	Perbaikan SKG, peningkatan kadar <i>fetuin-A</i> dan <i>matrix Gla-Protein</i> (MGP)	1

TOAG 80. Terapi medikamentosa dengan injeksi *citicoline* 500 mg/12 jam selama 2 hari dilanjutkan dengan *citicoline* 2x500 mg per oral selama 4 minggu menunjukkan peningkatan skor TOAG menjadi 85. Kasus kedua, perempuan berusia 19 tahun datang ke IGD dengan keluhan nyeri kepala setelah kecelakaan lalu lintas. Skor TOAG 75. Terapi medikamentosa dengan injeksi *citicoline* 500 mg/12 jam selama 7 hari dilanjutkan dengan *citicoline* 2x500 mg per oral selama 4 minggu, disusul dengan *citicoline* 1x500 mg per oral selama 3 minggu berikutnya menunjukkan peningkatan skor TOAG menjadi 85.

Levin (1991) dalam Secades (2021) menyebutkan terdapat peningkatan memori pada 14 pasien *post-concussion syndrome* with TBI dengan pengobatan *citicoline* 1 g/hari selama 1 bulan.⁶ *Citicoline* adalah obat untuk mempertahankan dan melindungi fungsi otak; selain itu, juga memiliki fungsi perbaikan cedera otak. Pada penelitian Calatayud, *et al.*, (1991) dalam Secades (2022) terdapat perbaikan motorik, kognitif, psikis, dan mempersingkat waktu rawat inap dengan pemberian *citicoline* 1 g/6 jam intravena pada hari ke-1 dan 2, 1 g/8 jam pada hari ke-3 dan 4, serta *citicoline* oral 200 mg/8 jam setelah pulang dibuktikan dengan peningkatan skor *Glasgow outcome scale* (GOS). GOS merupakan salah satu sistem skoring yang paling sering digunakan untuk mengukur hasil akhir setelah cedera kepala.¹³ Shokouhi, *et al.*, (2014) memberikan *citicoline* 500 mg intravena (IV) setiap 6 jam, selama 15 hari, menunjukkan perbaikan SKG, peningkatan kadar *fetuin-A* dan *matrix Gla-Protein* (MGP)



Tabel 3. Telaah validitas (*validity*).

Pertanyaan	Secades, et al.		Shokouhi, et al.
	Levin	Calatayud, et al.	
Randomisasi alokasi kelompok	Ya	Ya	Ya
Kemiripan karakteristik subjek antar kelompok	Ya	Ya	Ya
Kesamaan intervensi standar	Ya	Ya	Tidak
Loss to follow-up minimal	Tidak disebutkan	Ya	Tidak
Blinding dan pengukuran objektif	Ya	Ya	Ya

Tabel 4. Telaah kepentingan (*importance*).

Penulis	Luaran	Kelompok Kontrol		Kelompok Intervensi		Nilai p
		Median Hasil (% Perubahan)				
Secades, et al. (2021). ⁶	Levin	Memory assessment		104		<0,05
		Recall of designs		Recall of designs		
	Calatayud, et al.	Skor Glasgow outcome scale (GOS)		77		<0,05
		Good recovery		Good recovery		
Shokouhi, et al. (2014). ⁸	Skor skala koma Glasgow (SKG)	6,40±0,82	11,55±3,26	5,80±1,47	10,95±3,21	Control: =0,000 Case: <0,001
		Awal pemberian obat	15 hari setelah pemberian obat	Awal pemberian obat	15 hari setelah pemberian obat	
	Kadar serum fetuin-A	42,39±13,54	46±13,80	45±9,26	51,73±6,8	Control: 0,455 Case: 0,012
		Awal pemberian obat	12 hari setelah pemberian obat	Awal pemberian obat	12 hari setelah pemberian obat	
	Kadar matrix gla protein (MGP)	25,95±15,92	31,11±17,65	30,84±20,32	44,86±21,58	Control: 0,405 Case: 0,046
		Awal pemberian obat	12 hari setelah pemberian obat	Awal pemberian obat	12 hari setelah pemberian obat	

Tabel 5. Telaah penerapan (*applicability*).

Pertanyaan	Secades, et al.		Shokouhi, et al.
	Levin	Calatayud, et al.	
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Ya	Tidak
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pasien saya?	Ya	Ya	Ya

pada pasien *diffuse axonal injury* (*severe* TBI) dan SKG <5-8.⁸ Studi menunjukkan bahwa *citicoline* mungkin memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan inflamasi dan kalsifikasi vaskular pada pasien cedera kepala melalui peningkatan kadar plasma *fetuin-A* dan MGP.⁸ Selain itu, studi klinik menunjukkan bahwa *citicoline* dapat mempercepat reabsorpsi dan pemulihan edema serebral dan menghasilkan masa rawat inap yang lebih pendek pada pasien cedera kepala.⁶ Hal tersebut mendukung kasus kedua karena pemulihan edema serebral dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar plasma *fetuin-A* dan MGP akibat efek *citicoline*, sehingga dapat berkorelasi positif dengan perbaikan kognitif pasien.

Kedua analisis kasus di atas sejalan dengan

studi Secades (2021), bahwa peningkatan tes memori pasien cedera kepala ringan, seperti tes orientasi dan amnesia Galveston (TOAG), yang secara statistik signifikan dibandingkan plasebo menunjukkan bahwa *citicoline* mampu menginduksi perbaikan gangguan kognitif terkait cedera kepala.⁶

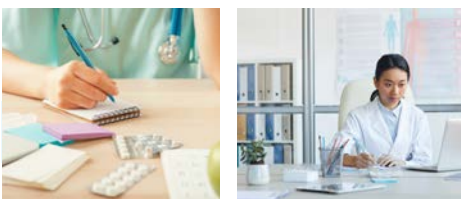
Selain medikamentosa berupa injeksi *citicoline*, pasien juga diberi beberapa terapi lain yang mendukung. Pada kasus pertama, pasien juga diberi terapi oksigen sebagai tata laksana awal, injeksi *ketorolac* 30 mg/12 jam, injeksi *cefuroxime* 1g/24 jam, injeksi *esomeprazole* 40 mg/24 jam, serta infus *mannitol* 250-125-62,5-62,5 mL selesai dalam 24 jam (*tapering off* per 6 jam). Pada kasus kedua cedera kepala sedang, selain injeksi *citicoline*, juga diberikan infus RL 15 tpm, injeksi *ondansetron* 3 mg

(ekstra), infus *mannitol* 125 mL/6 jam *tapering off* per hari, injeksi *ranitidine* 50 mg/12 jam, injeksi *ketorolac* 30 mg/12 jam, serta injeksi *cefuroxime* 1 g/24 jam.

Laporan kasus berbasis bukti ini memiliki beberapa keunggulan dan keterbatasan. Keunggulan mencakup hanya uji klinik yang merupakan baku emas studi terapi walaupun uji klinik yang dimaksud ada pada kajian sistematis. Keterbatasan penelitian ini adalah perbedaan sediaan pada berbagai derajat cedera kepala yang mengurangi relevansi antara kasus dan bukti.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah studi, diketahui bahwa *citicoline* selain memiliki efek neuroproteksi, juga memiliki fungsi perbaikan kognitif yang



dibuktikan dengan peningkatan skor TOAG pada pasien derajat ringan dan sedang. Dapat disimpulkan bahwa *citicoline* efektif untuk perbaikan kognitif pasien cedera kepala.

Rekomendasi

Studi lanjutan diperlukan terkait dosis efektif dan efek samping terkait penggunaan *citicoline* pada pasien cedera kepala dengan

berbagai derajat.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Center for Injury Prevention and Control (U.S.). Division of Unintentional Injury Prevention. Guide to writing about traumatic brain injury in news and social media. [Internet]. [cited 26 Jul 2024]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28167>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1600/2022 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Cedera Otak Traumatik. Jakarta; Kemenkes RI; 2022.
3. Mena JH, Sanchez AI, Rubiano AM, Peitzman AB, Sperry JL, Gutierrez MI, et al. Effect of the modified glasgow coma scale score criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: Comparing classic and modified Glasgow Coma Scale score model scores of 13. *J Trauma Inj, Infect Crit Care*. 2011;71(5):1185–93. DOI: 10.1097/TA.0b013e31823321f8.
4. Chen Y, Qin C, Huang J, Tang X, Liu C, Huang K, et al. The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: A mixed blessing. *Cell Prolif*. 2020 Mar; 53(3): e12781. DOI: 10.1111/cpr.12781.
5. Dilmen ÖK, Akçıl EF, Tunalı Y. Intensive care treatment in traumatic brain injury. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2015;43(1):1–6. DOI: 10.5152/TJAR.2014.26680.
6. Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *MDPI. Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 26;14(5):410. DOI: 10.3390/ph14050410.
7. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
8. Shokouhi G, Haghjoo AG, Sattarnezhad N, Asghari M, Sattarnezhad A, Asghari A, et al. Effects of citicoline on level of consciousness, serum level of fetuin-A and matrix A-protein (MGP) in trauma patients with diffuse axonal injury (DAI) and GCS≤8. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 2014;20(6):410–6. DOI: 10.5505/tjtes.2014.05769.
9. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Critical appraisal tools [Internet]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.
10. Silva SCF, sousa RMC. Galveston orientation and amnesia test: Applicability and relation with the Glasgow coma scale Galveston orientation and amnesia test. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15:651–7. DOI: 10.1590/S0104-11692007000400020.
11. Chitu I, Tudosescu R, Leasu-Branet C, Voinea LM. Citicoline – A neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom J Ophthalmol*. 2017;61(3):152–8. DOI: 10.22336/rjo.2017.29.
12. Roy P, Tomassoni D, Nittari G, Traini E, Amenta F. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascular unit: A review. *Front Cellular Neurosci*. 2022;16:988759. DOI: 10.3389/fncel.2022.988759.
13. Deen HG. Head trauma. In: *Neurology and clinical neuroscience: Text with CD-ROM*. Elsevier; 2008 .p. 1386–96.