AMNESIE DE MEMORATION POST-ANESTHESIQUE I: EFFET DE L'INFORMATION

L. AUTHIER, M.D., P. ROUSSEAU, M.D., P. PAQUIN, M.D., M. OUELLETTE, M.D.,
J. TAILLEFER, M.D., D. JOBIN, M.D., ET P.P. BARRY, M.D.

INTRODUCTION

DEPUIS LONGTEMPS CLINICIENS ET CHERCHEURS s'intéressent aux effets résiduels de l'anesthésie sur les fonctions mentales des patients. En recherche fondamentale, les neuropharmacologues ont utilisé la mémoire comme moyen d'évaluer l'effet des médicaments sur le système nerveux central et à l'opposé, les psychologues se sont servi des médicaments comme moyen d'investigation du phénomène mémoire. Quelle que soit l'option, l'étude de ce phénomène complexe soulève un problème de quantification, d'une part parce qu'il s'agit d'évaluer chez le patient une réponse subjective, d'autre part, parce que la perturbation induite n'a pas nécessairement un caractère permanent. Plusieurs auteurs ont cru plus facile d'évaluer l'effet des agents anesthésiques sur les fonctions intellectuelles durant l'administration de ceux-ci à des concentrations sub-anesthésiques.¹⁻⁶ On soumettait alors les malades à des tests psychologiques divers en même temps qu'ils étaient soumis à des concentrations différentes d'agents anesthésiques. Les expériences réalisées avec le protoxyde d'azote n'ont pas donné les résultats attendus surtout à cause de l'absence de la relation concentration-effet. D'autres auteurs ont cru bon expliquer l'absence de cette relation par une action biphasique, alléguant qu'à des concentrations sub-anesthésiques on diminue la possibilité d'interférence nuisible au processus de mémoration, alors qu'à de fortes concentrations on inhibe le phénomène lui-même.^{7,8} De toute façon la diversité d'opinions en cette matière reflète probablement une grande variation dans les méthodes expérimentales surtout au niveau de la mesure du phénomène lui-même.

Plus récemment, Ballman, Eger et Cromwell¹⁰ ont étudié l'amnésie de mémoration induite par l'anesthésie. Au cours d'une expérience, ils ont soumis les patients à un stimulus visuel provoqué 30 secondes avant l'induction de l'anesthésie. Lorsqu'ils questionnèrent les patients dans les suites post-anesthésiques, tous avaient conservé en mémoire même les détails anodins du stimulus visuel. Les auteurs concluent que l'anesthésie n'induit pas d'amnésie rétrograde.

Il semble qu'il s'agit là d'une simplification bien radicale d'un problème complexe. En effet, nous croyons que d'une part, le stimulus visuel provoqué de cette façon fausse la réalité parce qu'il informe le sujet d'une expérience en cours ce

Travail présenté au Congrès régional de la Société canadienne des Anesthésistes, Division du Québec, les 12 et 13 avril 1973.

Département d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.

TABLEAU I
FACTEURS CONTROLES DANS L'EXPERIENCE

Information		Informés		Non-Informés	
Agents		Halo.	MF.	Halo.	MF.
Cliniciens	J.T.	1 patient	1 patient	1 patient	1 patient
	O.J.	"	"	"	"
	M.O.	"	"	"	"
	P.P.	"	"	"	"

TABLEAU II
AMNESIE DE MEMORATION

Criteres D'Inclusions
Age: 20 à 40 ans.
Sexe: ♂ ou ♀
Etat de sante - Chirurgie elective ≈ 1 heure
Accessibilite.

qui donne plus de poids au stimulus et que, d'autre part, l'amnésie de mémoration induite par l'anesthésie pourrait se manifester à d'autres stimuli dont l'impression auditive. En dernier lieu, comme il s'agit d'une donnée subjective, il y a lieu de croire que l'information du malade joue un rôle non négligeable sur la réponse obtenue.

L'expérience décrite ci-dessous avait pour but de vérifier la présence ou l'absence d'amnésie induite par l'anesthésie chez deux groupes de malades, l'un non-informé (NI), l'autre informé (I) de l'expérience en cours (Tableau I). On y mesurait aussi la variation due à deux agents anesthésiques et celle due aux quatre cliniciens qui ont réalisé l'anesthésie des patients. Comme but adventice, l'expérience a servi à initier à la méthodologie de la recherche une infirmière autorisée qui va désormais consacrer son temps, à part entière, dans une section de pharmacologie clinique au sein du Département d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. L'étude en cours avait aussi des fins didactiques pour tous ceux qui ont participé de près ou de loin à sa réalisation.

METHODES

Seize patients ont participé à l'expérience dont huit furent informés de l'étude en cours, de l'induction d'un stimulus auditif immédiatement avant l'anesthésie et du questionnaire qu'ils devaient subir après l'anesthésie. Les huit autres malades n'ont reçu aucune information. Les patients furent choisis en fonction des critères d'inclusion suivants (Tableau II): ils devaient être âgés entre 20 et 40 ans, homme ou femme, en bonne santé, admis à l'hôpital pour une intervention chirurgicale élective dont la durée prévue était d'environ une heure. Etaient exclus de l'expérience (Tableau III), les sujets évalués à un risque anesthésique plus grand que II selon l'A.S.A., ceux qui devaient subir une chirurgie délabrante, une chirurgie de l'oeil ou de l'oreille, une neurochirurgie, et les patients débiles de mêmes que ceux qui avaient une mauvaise physiologie de l'oreille. En

TABLEAU III
AMNESIE DE MEMORATION

Critères D'Exclusions
Risque: > II.
Chirurgie importante – Chirurgie de l'oeil ou de l'oreille – Neurochirurgie.
Mauvaise physiologie de l'Oreille.
Debilité.

TABLEAU IV

Pte	Age	Intervention chirurgicale	Durée de l'anesthésie (min)
P.I.	26.7	biopsie du sein	60
R.C.	26.6	laparoscopie et biopsie de l'endomètre	75
D.H.	38.9	correction d'hallux valgus	105
M.A.	36.0	ligature des trompes (laparoscopie)	60
H.N.	28.8	ligature des trompes (laparatomie)	70
D.M.	27.8	excérèse de kyste dermoïde région cervicale	105
P.N.	40.0	ligature des trompes (laparoscopie)	55
L.C.	41.1	tringlage de varices aux membres inférieurs	150
R.J.	37.8	ligature des trompes (colpotomie)	60
T.R.	30.6	conisation du col	60
L.C.	30.0	ligature des trompes (laparatomie)	50
M.M.	33.0	ligature des trompes (laparoscopie)	60
M.T.	40.3	ligature des trompes (laparoscopie)	65
C.J.	36.1	ligature des trompes (laparatomie)	60
I.J.	34.4	ligature des trompes (laparoscopie)	50
M.Mu.	30.8	laparoscopie	70

regard de ces critères, le hasard a voulu que tous nos sujets aient été des femmes, dont l'âge moyen était de 33.8 années (erreur type: 1.25). On trouvera l'âge, la durée et le type d'intervention qu'ont subie les malades au tableau IV.

Le stimulus auditif enregistré sur une bande magnétique comportait successivement un air de musique facilement identifiable, d'une durée de 2 minutes et 45 secondes, une sonnerie d'horloge 15 secondes, et un texte parlé d'une durée d'une minute. Au total le stimulus auditif durait donc 4 minutes. A leur arrivée à la salle d'opération, les patients subissaient la préparation habituelle. Un magnétophone était dissimulé sur l'appareil anesthésique à quelques pieds de la tête des patientes. Le stimulus auditif était provoqué pendant que le personnel de la

TABLEAU V

Questionnaire	
Date du questionnaire:	
Heure du questionnaire:	Points
1) Dans les quelques minutes qui ont précédé l'anesthésie, vous souvenez-vous d'avoir entendu une partie d'une émission de radio?	1
Oui ☐ Non ☐	
2) Etes-vous capable de donner le contenu?	3
Oui ☐ Non ☐	
musique ☐ bruit ☐ dialogue ☐	
3) Etes-vous capable de donner l'ordre dans lequel cela s'est présenté?	2
Oui ☐ Non ☐	
1e	
2e	
3e	
4) Etes-vous capable d'identifier la musique que vous avez entendue?	1
Oui ☐ Non ☐	
5) Etes-vous capable d'identifier le bruit?	1
Oui ☐ Non ☐	
6) Etes-vous capable de raconter la discussion?	1
Oui ☐ Non ☐	
Cote Totale	9

salle d'opération, de connivence avec nous, poursuivait son travail sans porter attention, ni faire d'allusion au stimulus auditif tout comme s'il était normal d'entendre de la musique à la salle d'opération. Des mesures ont été prises pour assurer toujours le même niveau d'intensité sonore du stimulus.

Immédiatement à la fin du stimulus auditif, on induisait l'anesthésie dans des conditions standardisées pour tous les sujets:

1. Le thiopentone 2.5 pour cent était injecté directement dans une canule veineuse no 16 (préalablement introduite précédée d'un point dermique à la lidocaïne 1.5 pour cent munie d'une valve à trois voies). Le thiobarbiturique fut administré à raison de 25 mg au 5 secondes jusqu'à disparition du réflexe ciliaire.

2. L'intubation oro-trachéale fut précédée d'une dose de 60 mg de succinylcholine par la voie intra-veineuse et d'une ventilation contrôlée au masque avec de l'oxygène 100 pour cent durant environ une minute.

3. Le maintien de l'anesthésie fut réalisée par l'administration d'un mélange de protoxyde d'azote/oxygène dans le rapport 4/2 litres minutes auquel on ajoutait soit de l'halothane (huit malades) de 0.5 à 1.5 pour cent selon les besoins, soit du méthoxyflurane à raison de 0.2 à 0.5 pour cent. La respiration des malades était contrôlée à l'aide d'un ventilateur mécanique pour assurer un volume courant de 10 cc/kg et un rythme de 10 à la minute. La ventilation minute était mesurée à l'aide d'un spiromètre de Wright.

4. On administrait pour la durée de l'intervention du dextrose 5 pour cent à raison de 125 cc/m²/heure.

5. Comme médication contingente le clinicien pouvait utiliser la gallamine, la d'Tubocurarine, la néostigmine et l'atropine.

6. La surveillance biologique fut assurée par un moniteur électrocardiographique et un appareil à tension artérielle à brassard.

Le lendemain, l'infirmière de recherche visitait les malades pour faire le questionnaire relatif au stimulus auditif (Tableau V). Pour éviter d'influencer les malades, l'infirmière procédait toujours de la même façon tant pour les sujets in-

formés que les sujets non-informés en leur demandant de reconstituer, le plus fidèlement possible, tout ce qui s'était passé à la salle d'opération depuis leur entrée jusqu'à l'induction. Arrivée au stimulus auditif, l'infirmière ajoutait les questions nécessaires pour compléter le questionnaire déjà cité.

La standardisation des conditions d'expérience fut donc réalisée de la façon suivante. Il s'agit d'une expérience comparative multifactorielle où l'on mesurait l'effet de l'information versus la non-information, l'effet de deux agents anesthésiques, l'halothane versus le méthoxyflurane, et enfin, l'effet des cliniciens (Tableau I).

Les sujets ont été attribués au hasard quant aux trois facteurs étudiés. Les questionnaires furent réalisés toujours par la même personne. Enfin les résultats ont été soumis à l'analyse statistique sous la forme d'une analyse de variance à trois dimensions.¹⁰ Pour compléter cette étude, les facteurs non-contrôlés dans l'expérience ont fait l'objet d'étude de corrélation avec la cote de rétention obtenue, et les comparaisons furent établies entre les groupes informés et non-informés pour y déceler, s'il y avait lieu, la présence d'un biais systématique.

RESULTATS

La cote totale de rétention ou de mémoration obtenue au questionnaire résultait de la sommation des points obtenus pour chacune des questions (Tableau V). Les questions 1, 4, 5, 6, donnaient chacune un point pour une bonne réponse, la deuxième question donnait un point pour chaque item du stimulus reconnu, donc un total de trois points. Enfin, la troisième question donnait 1 point pour deux items reconnus dans l'ordre et deux points au total pour les trois items dans l'ordre. La cote totale maximum fournissait donc 9 points.

A la figure 1 on trouve le résumé des résultats obtenus. On y voit que la cote totale moyenne du groupe non-informé est de 1.5 avec un intervalle de confiance (0.95) de 0.52 à 2.48 alors que pour le groupe informé la cote totale moyenne est de beaucoup supérieure: 7.5 et un intervalle de confiance (0.95) de 6.3 à 8.7. La différence entre ces deux cotes moyennes est hautement significative avec un coefficient de Fischer (F) de 63.7 et une probabilité d'erreur de rejet de l'hypothèse nulle inférieure à 0.001. On remarque de plus qu'il n'y a pas de différence significative quant aux autres facteurs étudiés soient les cliniciens ($F < 1$) et les agents anesthésiques ($F = 1.07$).

A l'analyse des résultats, nous avons considérés plusieurs facteurs non-contrôlés dans l'expérience dont l'âge, le niveau de scolarité, la durée de l'anesthésie, l'intervalle de temps depuis la fin de l'anesthésie et le questionnaire, la dose de thiopentone la durée du jeûne pré-anesthésique etc. ... Nous avons mesuré la corrélation entre ces divers facteurs et la cote de rétention obtenue au questionnaire. Quand il existait une corrélation significative, il devenait important de vérifier pour ce facteur non-contrôlé la présence d'une différence significative entre les groupes informé et non-informé, car cette différence aurait pu introduire un biais pouvant influencer la cote obtenue tant dans le sens d'une augmentation que dans le sens d'une diminution. Dans pareil cas, la différence significative observée entre la cote des deux groupes perd son autonomie quant au facteur information.

FIGURE 1.

$\bar{X}$: moyenne de cote de rétention
 I.C.^{0.95} : intervalle de confiance (0.95)
 F : coefficient de FISHER (analyse de variance)
 p : probabilité d'erreur de rejet de l'hypothèse nulle

Nous ne considérons donc ici que ces facteurs non-contrôlés avec lesquels on a trouvé une corrélation significative, soit l'intervalle de temps entre la fin de l'anesthésie et le questionnaire, la durée de l'anesthésie, et la durée du jeûne pré-anesthésique (calculé à partir de minuit la veille de l'intervention). Pour le premier de ces facteurs, le temps du questionnaire (Figure 2), on voit qu'il y a une corrélation négative avec un R (coefficient de corrélation de Pearson) de -0.5117 et un niveau de signification $p < 0.05$. Cette corrélation négative signifie que plus le questionnaire a été fait tardivement chez les sujets moins leur cote de rétention était élevée. Par ailleurs, quand on compare par un test de "t" de Student les temps du questionnaire entre les groupes informé et non-informé, on se rend compte qu'il n'y a pas de différence significative et les moyennes respectives étaient de 22.2 heures (erreur type 0.02) et 24.1 heures (erreur type 0.64) avec un "t" de Student de 1.40 (Tableau VI).

La durée d'anesthésie a aussi donné une corrélation négative avec la cote de rétention ($R: -0.5580$; $p < 0.05$) c'est-à-dire plus l'anesthésie fut longue moins élevée fut la cote de rétention (Figure 3). Encore là, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($I = NI$) quant à la durée de l'anesthésie (59.4 minutes vs 85 minutes; "t": 2.02) (Tableau VI).

Il y a corrélation positive entre la durée du jeûne et la cote de rétention, donc plus cette période de jeûne a été longue plus élevée la cote de rétention ($R: +0.5922$; $p < 0.02$) (Figure 4). Une fois de plus, il n'y a pas de différence significative entre les groupes informés et non-informés quant à ce facteur ($I: 11.8$ heures, $NI: 10.1$ heures; t' : 1.41) (Tableau VI). Cette corrélation donnera lieu à des interprétations intéressantes à la discussion.

DISCUSSION

La littérature couvrant la dernière décennie démontre qu'il y a un intérêt accru¹²⁻¹⁹ pour l'amélioration des connaissances des processus de la mémoire. On en est arrivé à faire une dichotomie de celle-ci à savoir mémoire à court terme et mémoire à long terme. Dans le présent travail nous n'avons mesuré que la mémoire à court terme, c'est-à-dire, que le traitement inhibiteur (l'anesthésie) survenant immédiatement après l'induction du stimulus auditif. Pour mesurer la mémoire à long terme, il aurait fallu laisser écouler une période de temps de plusieurs heures et voire plus, pour permettre la cristallisation dans la mémoire à long terme.

En anesthésie l'intérêt pratique des études de la mémoire relève de la préven-

TABLEAU XI
FACTEURS NON-CONTROLES DANS L'EXPERIENCE

		Informes	Non-Informes
Temps du Questionnaire			
$\bar{X}$ heures	→	22.0	24.02
$S_{\bar{X}}$	→	1.02	0.64
"t"	→		1.40
			n.s.
Durée d'Anesthésie			
$\bar{X}$ minutes	→	59.3	85.0
$S_{\bar{X}}$	→	2.39	11.57
"t"	→		2.02
			n.s.
Durée du Jeune pré-Anesthésique			
$\bar{X}$ heures	→	11.7	10.1
$S_{\bar{X}}$	→	0.75	0.70
"t"	→		1.41
			n.s.

FIGURE 3.

tion du souvenir traumatisant de l'acte chirurgical pour le psychisme des malades d'autant plus qu'il a été démontré chez certains patients que même après blocage de l'influx sensitif par l'anesthésie, l'influx auditif peut persister. Il semble que le contenu¹⁴ du stimulus auditif soit important pour la mémoration. Un stimulus à contenu émotif élevé (e.g. discussion entre l'anesthésiste et le chirurgien de la condition précaire du patient) est souvent retenu alors qu'un stimulus auditif

FIGURE 4.

anodin est oublié. La situation se complique lorsqu'il faut utiliser l'hypnose pour mettre en évidence la mémoration d'un stimulus à fort contenu émotif.^{14,19} Il apparaît que pareil souvenir a laissé des perturbations psychiques permanentes chez des patients surtout au début de l'utilisation des curares.^{5,14,20}

Le présent travail n'avait pas pour but d'inventorier les processus intimes de la mémoire mais plutôt de faire ressortir quelques points essentiels de l'aspect pratique de l'expérimentation dans ce domaine. En premier lieu, l'information des sujets d'une expérience en cours influence considérablement les résultats; dans nos conditions expérimentales, les sujets informés ont démontré une meilleure rétention que les sujets non-informés. Le rôle de l'information sur la mémoration pourrait, sans doute, s'expliquer par un effet de renforcement qui se manifeste au moment de l'induction du stimulus. Cherkin insiste beaucoup sur l'importance que prend l'intensité du stimulus en regard de la mémoration.¹⁴ En second lieu, le rôle des facteurs non-contrôlés dans une expérience semblable ne doit pas être négligé, puisque l'on a retrouvé une corrélation significative entre certains de ces facteurs et la cote de rétention. Ces facteurs non-contrôlés peuvent introduire un biais systématique ou encore faire ressortir un aspect méconnu du problème étudié.

Dans notre cas, aucun de ces facteurs non-contrôlés pour lesquels on a trouvé, par la suite, une corrélation avec la cote de rétention, n'a pu introduire de biais systématique. En effet, la comparaison entre les groupes informé et non-informé, quant à ces facteurs, n'a pas démontré de différence significative (Tableau VI).

Un fait équivoque est cependant apparu. En effet s'il est compréhensible de retrouver une corrélation négative pour les facteurs durée d'anesthésie et le temps du questionnaire avec la cote de rétention, la corrélation positive entre le jeûne pré-anesthésique et la cote de rétention peut sembler à première vue inconhérente. Pourtant si l'on fait abstraction du terme jeûne qui ne doit pas être perçu dans la signification d'abstinence, on peut rationaliser le phénomène. En effet, on peut s'imaginer que le patient qui vient tardivement dans la journée à la salle d'opération connaît une anxiété plus grande que celui qui y vient précocement. Ceci peut se traduire par une cathécolémie plus élevée. Or, il est déjà acquis, tant chez l'animal que chez l'homme, que plusieurs stimulants du système nerveux central augmentent la mémoration.^{7,8,21} Cette hypothèse nous suffit pour l'instant, elle demeure à vérifier.

Dans un même ordre d'idée, on comprend mieux pourquoi dans certaines conditions expérimentales, différents auteurs publient des résultats opposés sur l'amnésie de mémoration.^{8,9,14,22} Cela tient souvent du fait que les agents anesthésiques utilisés sont tantôt des agents avec des effets stimulants prédominants, tantôt des agents à action dépressive prédominante. A la lumière de certains travaux récents, il semble qu'il faille abandonner ce concept, tous les agents anesthésiques étant uniquement des agents dépresseurs du système nerveux central. La kétamine remet tout en cause.

Certains auteurs dont McCaugh¹⁹ et Cherkin¹⁴ insistent sur le besoin d'expérimentation clinique du phénomène amnésie de mémoration et cela dans des conditions dites standardisées et contrôlées. Il y a lieu d'améliorer les méthodes de mesures soit de la mémoire à court terme, soit de la mémoire à long terme. Nous n'allons pas prétendre que le questionnaire utilisé dans cette étude rencontre les exigences des études portant sur les mécanismes de la mémoire. Tout au plus nous a-t-il permis de porter certaines conclusions sur quelques-uns des facteurs cliniques et expérimentaux en cause.

RÉSUMÉ

Au cours d'une expérience réalisée chez seize patientes soumises à l'anesthésie générale dans des conditions dites standardisées, nous avons étudié l'effet de l'information des sujets sur l'amnésie de mémoration post-anesthésique. Dans nos conditions expérimentales les huit sujets informés de l'expérience en cours ont démontré une mémoration significativement supérieure aux huit sujets non-informés. Le rôle de l'information est discuté de même que l'influence de certains facteurs non-contrôlés dans l'expérience.

SUMMARY

In this study, we measured the post-anaesthetic amnesia in eight informed and eight non-informed patients. The former showed a significantly higher memoration than the later.

The role of the information of subjects is discussed and also the role of certain uncontrolled factors in the experiment.

REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé en partie grâce à une subvention de la Fondation Canadienne pour l'Avancement des Sciences Thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOY, T. & PARKHOUSE, J. Laboratory studies of inhalation anaesthetics. *Brit. J. Anaesth.* 41: 827 (1969).
2. PARKHOUSE, J., HENRIE, J.R., CUNCAN, G.M., & ROME, H.P. Nitrous oxide analgesia in relation to mental performance. *J. Pharm. Exp. Ther.* 128: 44 (1960).
3. ROBSON, J.C., BURNS, B.D., WELT, P.J. The effect of inhaling dilute nitrous oxide upon recent memory and time estimation. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 7: 399 (1960).
4. HENRI, J.R., PARKHOUSE, J., & BICKFORD, R.G. Alteration of human consciousness by nitrous oxide as assessed by EEG and psychological tests. *Anesthesiology* 22: 247 (1961).
5. ROSEN, J. Hearing tests during anaesthesia with nitrous oxide and relaxants. *Acta Anaesth. Scand.* 3: 1 (1959).
6. MCKINNEY, F. Nitrous oxide anesthesia as an experimental technic in psychology. *J. Gen. Psychol.* 6: 195 (1932).
7. McLAUGH, J.L. Drug facilitation of memory and learning. In *Psychopharmacology: "A Review of Progress 1957-1967"*. U.S.A. Public Health Service, Publication No 1836.
8. STEINBERG, H. & TOMKIEWICZ, M. Drug and Memory. In *Psychopharmacology: "A Review of Progress 1957-1967"*. U.S.A. Public Health Service, Publication No 1836.
9. DEUTSCH, J.A. Higher nervous function: the physiological bases of memory. *Ann. Rev. Physiol.* 24: 259 (1962).
10. BAHLMAN, S.T., EGER, E.I., & CROMWELL, T.H. Anesthetics and amnesia. *Anesthesiology* 36: 191 (1972).
11. WINER, B.J. *Statistical Principles in experimental Design*. pp. 228-281, McGraw-Hill Book Co. 1962.
12. CHERKIN, A. Molecules, anesthesia, and memory. *Struct. Chem. Molecular Bio.* 325 (1968).
13. CHERKIN, A. Kinetics of memory consolidation: role of amnesic treatment parameters. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 63: 1094 (1969).
14. CHERKIN, A. & HARROUN, P. Anesthesia and memory processes. *Anesthesiology* 34: 469 (1971).
15. BENSON, F. & GESCHWIND, N. Shrinking retrograde amnesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30: 539 (1967).
16. YARNELL, P.R. & LYNCH, S. Retrograde memory immediately after concussion. *Lancet* 1: 863 (1970).
17. WILLIAMS, M. & ZANGWILL, O.L. Memory defects after head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 15: 54 (1952).
18. BARBIZET, J. Defect of memorizing of hippocampal-mammillary origin: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 26: 127 (1963).
19. McGAUGH, J.L. Time dependent processes in memory storage. *Science* 153: 1351 (1966).
20. HUTCHINSON, R. Awareness during surgery. *Brit. J. Anesth.* 33: 463 (1960).
21. SUMMERFIELD, A. & STEINBERG, H. Reduced interference in forgetting. *Quart. J. Exp. Psychol.* 9: (3), 146 (1957).
22. STEINBERG, H. Selective effects of an anaesthetic drug on cognitive behaviour. *Quart. J. Exp. Psychol.* 6: 170 (1954).