

HOOFSTUK 5

STUDIEONTWERP, PASIËNTE EN METODES

Die studie is goedgekeur deur die Etiekkomitee van die Universiteit van Pretoria.

5.1 TIPE STUDIE

Die ondersoek is prospektief, vergelykend, dubbelblind en gerandomiseerd.

5.2 PASIËNTE

Die pasiënte was ouer as 18 jaar en jonger as 70 jaar en is geskeduleer vir elektiewe eerste hartchirurgie. Die steekproef bestaan uit twee groepe van 21 pasiënte elk: 'n sufentanielgroep (S) en 'n ketamien-midasolam-groep (MK). Randomisering is met behulp van randomiseringstabelle uitgevoer. Met randomisering in groepe MK en S is daar was daar *toevallig* ewe veel KVO- en klepvervangingspasiente ingesluit, naamlik 21 pasiënte vir KVO en 21 pasiënte vir klepvervang. Die ondersoeker was nie blind vir die narkosetegniek nie (om etiese redes), maar nóg die pasiënte, nóg die pomptegnoloë en chirurge, nóg die persone wat die chemiese en elektrofisiologiese meteing uitgevoer het, was bewus van die groep waarin die pasiënte geval het.

5.3 UITSLUITINGSKRITERIA

Pasiënte met swak ventrikelfunksie (ejeksiefraksie van minder as 40%), psigose of aktiewe neurologiese siekte, vorige beroerte, niersiekte, lewersiekte en diabetes mellitus.

5.4 NARKOSETEGNIEK

Alle roetinemedikasie is geneem tot met die induksie van narkose. Premedikasie het bestaan uit midasolam ongeveer $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ oraal 2 uur voor induksie. Narkose is in Groep S geïnduseer met sufentaniël $0,7 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuut}^{-1}$ tot verlies van reaksie op bevel om die oë te open, met 'n minimum van $2 \text{ }\mu\text{g/kg}$. Groep MK is geïnduseer met alfentaniël ongeveer $15 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ gevolg deur ketamien $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{minuut}^{-1}$ gelyktydig met midasolam $70 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuut}^{-1}$ tot verlies van reaksie op bevel om die oë te open, met 'n minimum van onderskeidelik 2 mg.kg^{-1} en $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$. Beide groepe het lignokaïen $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ voor intubasie ontvang. Spierverslapping is bewerkstellig met vekuronium ongeveer $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ en weer ongeveer $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ soos nodig. Pasiënte is vir ongeveer 3 minute ventileer tot normokapnie. Narkose is instandgehou met sufentaniël $3 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}$ (Groepe S) of ketamien $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}$ plus midasolam $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}$. Isofluraan is wanneer nodig toegedien. Die toediening van die intraveneuse narkosemiddels is na sluiting van die sternum gestaak.

Die chirurgie is uitgevoer tydens matige hipotermiese (30°C) nie-polsende KPO met membraanoksigenasie en 'n 40 µm filter in die arteriële kanule. Die pasiënt is gehepariniseer met heparien ongeveer 500 IE.kg⁻¹ en heparinisasie is gemoniteer met behulp van die geaktiveerde stoltyd (ACT) met seliet as reagens. 'n ACT van meer as 400 sekonde is as voldoende vir KPO aanvaar. Die effek van heparien is omgekeer deur protamien 1 mg.100 IE⁻¹ heparienaktiwiteit/kg soos bepaal uit die heparien-ACT-grafiek.⁸¹⁴

Tydens KPO is 'n arteriële bloeddruk van 50 tot 70 mm Hg gehandhaaf. Indien die druk te laag was, is die vloeitot ongeveer 4,0 l.min⁻¹.m⁻² verhoog. Indien die bloeddruk en die sistemiese vaskulêre weerstand laag bly, is fenielefrien 1 µg.kg⁻¹ soos nodig toegedien. Indien die bloeddruk tydens KPO te hoog was, is isofluraan toegedien.

Bloedgashantering het geskied volgens die α-stat-beginsel. Die basistekort is gehandhaaf binne normale perke (-4 mM tot +1 mM), elektroliete is binne normale perke gehou en glukose tussen 5 en 10 mM. Kardiooplegie het bestaan uit prograde koue (4°C) kristalloïedkardiooplegie 2-4 ml.kg⁻¹ elke 20 minute tydens die tydperk van aortaklemming. Die hematokrit is tydens KPO bo 22% gehandhaaf. Kardiotomiesuigingbloed is na die pomp teruggevoer.

Verwarming voor spening van KPO het aktief geskied met 'n gradiënt van hoogstens 8°C tussen die arteriële kanule en die hitte-uitruilertemperatuur; die maksimum temperatuur in die hitte-uitruiler was 38°C. Die pasiënt is gespeen van KPO nadat die kerntemperatuur soos gemeet in die nasofarinks (Ts) hoogstens 37,5°C bereik het, en die perifere temperatuur soos gemeet op die handpalm (Tp) met nie meer as 5°C van Ts verskil het nie.

Tydens spening is gebruik gemaak van adrenalien, gliserieltrinitraat (TNT), volume-aanvulling en epikardiale pasaangewing ten einde aanvaarbare hemodinamika te bewerkstellig (polstempo 70-90 per minuut, gemiddelde arteriële bloeddruk van minstens 70 mm Hg).

Postoperatief is morfien as analgetikum toegedien teen ongeveer 100 µg.kg⁻¹.uur⁻¹. Die pasiënt is geëkstubeer wanneer voldoen is aan die roetine-ekstubasiëriteria.

5.5 INTERVENSIES EN METING

5.5.1 Neurofisiologies

5.5.1.1 QEEG

'n QEEG is een tot twee dae preoperatief en vyf tot ses dae postoperatief bepaal (die operasiedag is dag nul). Die EEG-opnames is gemaak op 'n 32-kanaal digitale Nihon Kohden EEG2100 stelsel. Die digitaliseringstempo (*digitising rate*) was 200 Hz. Die elektrodeplasing was volgens die 10-20 stelsel met plasing van elektrodes op die frontale,

sentrale, temporale, pariëtale en oksipitale areas. Die *pariëto-oksipitale* EEG-data is in die konteks van hartchirurgie van belang,^{815 816} daarom is slegs hierdie bevindinge hier gerapporteer. Die gemeenskaplike verwysingselektrode was Cz. Bykomend is daar elektrodes by die laterale canthi geplaas ten einde oogbewegings op te neem (EOG). Die hooglaafilterstelling (*high pass filter setting*) was 1,6 Hz en die laaglaafilterstelling (*low pass filter setting*) was 35 Hz.

Die pasiënt was tydens die opnames liggende. Die opnamesessie het bestaan uit 'n aanvanklike periode van 3 minute met die oë oop. Die pasiënt is versoek om op een punt te fikseer en die oë so min moontlik te knip. Na ongeveer elke 30 sekonde is die pasiënt toegelaat om die oë 'n paar keer te knip. Hierna is 'n opname gemaak met die oë toe. Gedurende hierdie opname moes die pasiënt nie beweeg nie, die oë stil hou en wakker bly. Die EEG en oogbewegings is dopgehou vir tekens van lomerigheid en die ondersoeker het met sy hande geklap om te verseker dat die pasiënt wakker bly.

Vinnige Fourier transformasie (FFT) is van lyn af (*off line*) op die EEG toegepas deur gebruik te maak van die EEGFOCUS[®] Version 2.0 sagteware. Die oorspronklike verwysingsopnames (*referential recordings*) is getransformeer tot bipolêre afleidings (*bipolar derivations*) om die volgende afleidings in sluit: F4-C4, F3-C3, C4-P4, C3-P3, P4-O2, P3-O1, T4-O2 en T3-O1. Die epog was 2,56 s lank. Die bandlaat (*bandpass*) was ingestel op 1,6 Hz tot 30 Hz. Die EEG-opnames is noukeurig redigeer deur 'n ervare elektroënkefalografis ten einde artefakte en periodes van lomerigheid van die analise uit te sluit. 'n Periode van 2 s tot 3 s na gehoorstimulasie is ook van FFT uitgesluit. 'n EEG-opname van 'n periode van 2 minute tot 3 minute was na redigering beskikbaar vir spektrumanalise (*spectral analysis*). 'n Cos^2 -tydsvenster (*cosine-squared window*) met 'n wydte van 20% van die totale epog is gebruik om die grense tot zero af te spits (*edge tapering*). Spleetinterpolasie (*spline interpolation*) is wanneer nodig gebruik om die volgende hoër krag (*power*) van twee van die oorblywende tydperke (*time samples*) te selekteer. Elke datasegment het met 50% met die volgende segment oorvleuel. Die kombinasie van tydsbegrensing (*windowing*) en oorvleueling het verseker dat elke datapunt eweveel bydra tot die gemiddelde spektrum.

Die resultate van spektrumanalise is saamgevat in vier frekwensiebande, naamlik δ (1,60 Hz tot 4,0 Hz), θ (4,0 Hz tot 8,01 Hz), α (8,0 Hz tot 13 Hz) en β (13,0 Hz tot 35 Hz). Resultate is gerapporteer op 'n amplitudeskaal (μV). Die absolute waarde van elke frekwensieband is gebruik om die relatiewe amplitudes (die amplitude relatief tot die totale amplitude) uit te druk (%). Verder is die α/θ -ratio bereken. Die piekfrekwensie van die amplitudespektrum bo 2 Hz is van die FFT-opname afgelei. Die α -attenuasie-indeks (AAI) is verkry deur die α -amplitude met die oë toe te deel deur die α -amplitude met die oë oop; dit gee 'n aanduiding van die reaktiwiteit van die EEG.

Die gemiddelde vir die P4-O2- en P3-O1-afleidings is bereken nadat betekenisvolle regs-links-verskille uitgeskakel is. 'n Totaal van sewe veranderlikes is gedurende elke opnamesessie beoordeel, naamlik relatiewe β , relatiewe α , relatiewe δ , relatiewe θ , α/θ -ratio, piekspektrum en die AAI.

Postoperatiewe agteruitgang is definieer as 'n toename van minstens 20% in die relatiewe δ - of θ -bandamplitudes, of 'n afname van minstens 20% in die relatiewe α -, β -bandamplitudes, spektrumpiekwrekwensie, α/θ -ratio of AAI. Minstens twee van hierdie kriteria moes teenwoordig wees om EEG-agteruitgang te diagnoseer.

5.5.1.2 Reaksietyd

Die pasiënte is een tot twee dae preoperatief en weer op die vyfde of sesde dag postoperatief getoets. 'n Stel van vier reaksietye is bepaal en met behulp van 'n rekenaar ontleed volgens die metode soos beskryf deur Muller *et al*⁸¹⁷ en Ayuso-Mateos *et al*.⁸¹⁸ Elke toets is voorafgegaan deur vyf oefentoetse. Hierna het die regte toetsessie begin. Die toets bestaan uit 30 toetse en neem ongeveer 35 minute om te voltooi.

Die reaksietydteikens het bestaan uit enkele syfers van 0 tot 9. Die syfers is in die middel van 'n 17 duim rekenaarmonitor vertoon. Die hoogte van die syfers was ongeveer 6 mm, en op 'n afstand van 60 cm maak dit 'n hoek van 34' ten opsigte van die retina. Die teiken het vir een sekonde op die skerm verskyn. Die toetspersoon moes sodra die teikensyfer verskyn, die spasieertoets van die rekenaar so gou moontlik druk, maar moes so min moontlik foute maak. Die hand van keuse is gebruik. Wanneer nie op die verskyning van die teiken reageer is nie, is die toets gerapporteer as "gemis" (*missed*) en wanneer reageer is tussen stimuli of op nie-teikens, as "ongeldig" (*invalid*). Die reaksietyd is die tyd vandat die teiken verskyn totdat die pasiënt reageer, en word in sekonde uitgedruk.

Die vier reaksietydtoetse bestaan uit die volgende:

1. Eenvoudige reaksietyd (*Simple reaction time*) (RT1)

Die toetspersoon moet reageer op die verskyning van enige syfer. Die interteikenperiode wissel lukraak van 1,5 s tot 7,5 s.

2. Komplekse reaksietyd (*Complex reaction time*) (RT2)

Die toetspersoon moet slegs op 'n bepaalde syfer reageer en die ander ignoreer; dit vereis dus 'n mate van responsinhibisie.

3. Sekwensiële reaksietyd 1 (*Sequential reaction time 1*) (RT3)

Hierdie toets vereis dat die toetspersoon sal reageer op die opeenvolgende verskyning van 'n syfer, byvoorbeeld 3-3, 6-6, ensovoorts. Die persoon moet reageer op die tweede keer dat die syfer verskyn en toets dus 'n komponent van korttermyngeheue.

4. Sekwensiële reaksietyd 2 (*Sequential reaction time 2*) (RT4)

Tydens hierdie toets moet die persoon reageer as die tweede opeenvolgende syfer een meer as die vorige syfer is, byvoorbeeld 4-5, 7-8, ensovoorts.

Die intertoetsperiode by toetse 2, 3 en 4 is een sekonde. Die verhouding van teikens tot nie-teikens is ongeveer 1:5 met drie tot agt nie-teikens tussen ware teikens.

Die gemiddelde reaksietyd vir elke toets word bereken vir tot 30 toetse waarna die twee langste en die twee kortste individuele toetse in die bepaalde toets uitgeskakel is. Daar bly dus telkens 26 toetse oor. Response wat “gemis” of “ongeldig” was, word gekombineer, en dien as akkuraatheidstelling (%) vir elkeen van die vier toetse. Die pasiënt se individuele verandering (%) is bereken. Verlenging in die reaksietyd en toename in foute is rapporteer as ’n negatiewe verandering (-%). Agteruitgang van die reaksietyd word volgens twee stelle kriteria gedefinieer, naamlik:

1. ’n Verlenging van minstens 20% in die gemiddelde van die reaksietyd van elke toets of verminderde akkuraatheid van minstens 20% in enige twee van die agt toetstellings (vier reaksietye en vier akkuraatheidstellings).
2. Na aanleiding die diurnale variasie van tot 10% en die kriteria van die effek van ’n bloedalkoholvlak van 0,05% op reaksietyd,⁸¹⁹ is besluit om analoog hieraan agteruitgang ook te definieer as ’n verlenging van minstens 10% in die gemiddelde van die reaksietyd van elke toets of verminderde akkuraatheid van minstens 10% in enige twee van die agt toets-tellings (vier reaksietye en vier akkuraatheidstellings).

Hertoetsing is op dieselfde tyd van die dag as die oorspronklike toets uitgevoer.

5.5.2 Biochemiese meting

Veneuse bloedmonsters vir bepaling van NSE en S-100 β -proteïen is preoperatief, twee minute na instelling van KPO, na opwarming tot 37°C, net voor die einde van KPO en 2, 4, 10, 20, 30, en 48 uur na KPO geneem. Serumhemoglobien is bepaal om serum-NSE aan te suiwer vir hemolise.

NSE en S-100 β -proteïen word in duplikaat immunoradiometries gemeet, soos beskryf deur Sangtec Medical, Swede (Prolifigen[®] NSE IRMA en Sangtec[®]100 IRMA). Hierdie metodes het ’n variasiekoëffisiënt van minder as 10%. Die sensitiwiteit van die toetse is < 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ vir S-100 β en < 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ vir NSE. NSE-monsters is analiseer vir hemolise deur spektrofotometrie by 540 nm.⁸²⁰ Die drempel vir hemolise wat NSE beïnvloed is 1/512.⁸²¹

By interpretasie van NSE moet die bydrae van hemolise in berekening gebring word. Vele studies maak nie melding van S-Hb nie,⁸²² terwyl ander net meld dat serum of plasmamonsters wat sigbare hemolise bevat, nie getoets is nie. Hierdie benadering maak dikwels die vergelyking van resultate moeilik. Verder word die narkosetegniek ook dikwels nie gemeld nie.⁸²³

Beaudeau *et al* het die bydrae van hemolise bepaal, en het ’n betekenisvolle verband tussen hemolise en NSE-toename gevind, naamlik $\text{NSE } \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1} = 1,84 \times 10^{-2} [\text{Hb}(\text{mg}\cdot\text{l}^{-1})]$.⁸²⁴ Hierdie waarde moet dan van die gemete NSE afgetrek word, ten einde die NSE van

neuronale oorsprong te bepaal. Johnsson en medewerkers het die verband tussen hemolise en serum-NSE nagegaan. Hulle het met behulp van gesonde vrywilligers se bloedhemolisaatverdunnings vorendag gekom met 'n korreksiefaktor van $9,78[S-Hb(g.l^{-1})] + 4,89$ ($r = 0,99$ en $p = 0,0001$). Hulle het die bydrae van hemolise bepaal deur die S-Hb teen die einde van kardiopulmonale omleiding (KPO) te bepaal en dan die NSE vanaf hemolise met behulp van laasgenoemde vergelyking te bepaal. Hierdie waarde is dan getel by die NSE-waarde soos bepaal vóór KPO. Hierdie som is daarna vergelyk met die gemete NSE teen die einde van KPO; daar was geen betekenisvolle verskil tussen hierdie waardes nie.⁸²⁵ 'n Soortgelyke korreksiefaktor word deur Gao voorgetel.⁸²⁶

Die beswaar teen die aanpassing van die NSE-waardes soos gedoen deur bogenoemde ondersoekers,^{827 828} is dat daar nie voorsiening gemaak word vir hemoverdunning tydens KPO nie en, tweedens dat daar aanvaar word dat alle individue min of meer dieselfde intrasellulêre eritrosietensiemvlakke het.

Daar is besluit om serum-NSE vir hemolise te korrigeer volgens die formule soos voorgestel deur Johnsson *et al*,⁸²⁹ naamlik hemolise NSE vanaf hemolise = $9,78[S-Hb(g.l^{-1})] + 4,89$; hierdie waarde word dan telkens van die gemete waarde afgetrek. Om vir hemoverdunning wat by die aanvang van KPO voorsiening te maak, is die eerste monsters (NSE1) gekorrigeer deur gebruik te maak van die albumienwaarde in die eerste bloedmonster (A1) en dié direk na aanvang van KPO (A2). NSE1 is dus soos volg gekorrigeer (NK1):

$$NK1 = \{NSE1 - [9,78(Hb1) + 4,89]\} A2/A1$$

Die meeste NK1 waardes (39/42) was byna gelyk aan nul, of gering negatief. Hierdie waardes is dus tot nul benader. Die res van die gemete NSE waardes is op dieselfde wyse gekorrigeer, maar sonder die verdunningsfaktor (A2/A1) en word gelys as NK2 tot NK10.

Aangesien S-100 β nie deur hemolise beïnvloed word nie, is die verdunningsfaktor by slegs die eerste S-100 β (S1001) toegepas. Die serum-S-100 β -waardes word gelys as S1001 tot S10010.