

HOOFSTUK 8

BESPREKING

Daar is bevind dat die narkosetegniek midasolam plus ketamien moontlik 'n beter neurologiese uitkoms as sufentaniël tot gevolg het. Verder is bevind dat die narkosetegniek 'n metaboliese invloed gehad het. Laastens bevestig die studie vorige studies, naamlik dat die uitkoms na KVO beter is as na klepvervanging.

Die narkosetegniek was die fokuspunt van hierdie studie. Daar is nogtans probeer om te bepaal of die narkosetegniek 'n invloed op ander aspekte van die intraoperatiewe veranderlikes gehad het, en sluit in die invloed op hemodinamiese veranderlikes, die gebruik van inotrope en vasotrope, die vogbalans en metaboliese veranderlikes. Hierdie veranderlikes kon opsigself ook 'n invloed op die uitkoms gehad het, sonder dat die narkosetegniek se effek op die brein *per se* daartoe bygedra het. Dit is juis in hierdie opsig waarin vele studies tekortsiet. Om die invloed hiervan te bepaal, is die aantal pasiënte wat benodig word om statistiese ontleding van soveel data sinvol te maak egter veel groter as wat in hierdie studie moontlik was.

Met die ontwikkeling wat op die gebied van KPO plaasgevind het, en die beter begrip van die patofisiologie wat met KPO gepaard gaan, ontstaan die vraag of die narkosetegniek werklik nog 'n bydrae tot 'n beter neurologiese uitkoms kan lewer. Is die skade wat tydens KPO plaasvind van so 'n omvang, dat geen farmakologiese intervensie die skade betekenisvol sal voorkom nie? Sal die narkosetegniek enigsins van belang wees indien goeie KPO-sorg toegepas word? Trouens, kan die narkosetegnieke dalk skadelik in die teenwoordigheid van 'n bepaalde KPO-tegniek wees?

Dit is met hierdie vrae waarmee hierdie ondersoek benader is. Positiewe, negatiewe of geen bevindinge, kan op die invloed van die narkosetegniek dui, naamlik geen invloed, 'n betekenisvolle invloed of interaksies tussen die narkosetegniek en die prosedure, naamlik dat die narkosetegniek by verskillende prosedures verskillend optree. Hoe moeilik dit ook al is om dergelike interaksies te verklaar, het dit voorgekom, en sal daar aandag aan gegee moet word. Van die interaksies was statisties betekenisvol, maar die kliniese belang was slegs ten opsigte van een van die narkosetegnieke of een van die operasies van belang.

'n Probleem wat met hierdie studie ondervind was, was die klein getal pasiënte wat vir die studie beskikbaar gestel is. Daar moet egter op gelet word dat daar, ten spyte van die klein aantal proefpersone, daar nogtans verskille aangetoon is wat waarskynlik met 'n groter steekproef, duideliker na vore sou kom. Daar was dus ruimte vir heelwat Tipe II foute.

word sodra die gemiddelde bloeddruk styg bo 150 mm Hg of onder 60 mm Hg daal.⁸⁴³ Die ondergrens van outoregulاسie word bereik sodra die gemiddelde bloeddruk by normotensiewe, normotensiewe hipertensieelers en hipertensiewe pasiënte met ongeveer 25% daal en ligte simptome van serebrale hipoperfusie kom voor sodra die bloeddruk met 55% daal.⁸⁴⁴ Die veilige grense waar daar moontlik nie skade aangerig sal word nie, moet dus iewers tussen -25% en +25% geleë wees.

Die meeste klinici sal, wanneer die hematokrit daal van 30% (die “ideale” hematokrit) na 0,24 (’n verandering van -20%), verdra voordat daar, indien verdere bloedverlies verwag word, oorgegaan word tot bloedtransfusie. Persoonlik beskou ek ’n styging (%) van die hematokrit vanaf sê 24% na ongeveer 28% as betekenisvol (+17%).

Wanneer die polstempo daal vanaf 80 na 70 per minuut, word die verandering as betekenisvol beskou (-12,5%) terwyl ’n styging vanaf 70 na 80 ook as belangrik beskou word (+14,5%). ’n Verhoging van 15% in die ekspiratoriese piekvloei na die toediening van ’n bronchodilator, word as ’n betekenisvolle verandering beskou. Vanuit ’n bloot kliniese oogpunt bestaan daar dus die syfer van ongeveer 15%.

By neuropsigologiese toetse word agteruitgang deur sommige outeurs gedefinieer as 1 SD afwyking in drie of meer van die toetsgebiede.⁸⁴⁵ Newman beskou neuropsigologiese agteruitgang as agteruitgang van meer as 1 SD in 2 of meer van die toetse.⁸⁴⁶ McKahn en medewerkers beskou ’n agteruitgang in neuropsigologiese vermoë van 0,5 SD (na Z-tellingstandaardisering) as drempel vir die definisie van “*potensieel wetenskaplik*” belangrike eerder as “*klinies*” belangrike agteruitgang.⁸⁴⁷ Browne *et al* lewer egter hierop kommentaar: Hulle is van mening dat 0,5 SD min ruimte laat vir die normale individuele variasie. Die Z-tellingstandaardisering kan ook daartoe lei dat pasiënte waarvan die funksie met minder as 0,5 SD verswak het, ook sal deurgaans as ’n swak uitkoms.⁸⁴⁸

Vanninen *et al* het die subkliniese serebrale komplikasies na KVO bestudeer. Ten einde die individuele pasiënt wat QEEG-veranderinge toon te identifiseer, is gebruikgemaak van die gemiddelde frekwensiewaardes van die amplitudespektrum (1,5 tot 20,0 Hz) in vier QEEG-afleidings (temporo-oksipitaal en sentropariëtaal). ’n Afname van 0,5 Hz of meer in minstens twee kanale van die QEEG-parameters is beskou as betekenisvolle agteruitgang.⁸⁴⁹ Toner en medewerkers beskou preoperatiewe agteruitgang betekenisvol wanneer stadige frekwensiekrag (1 tot 7,5 Hz) met meer as 1 SD van die gemiddelde totaal (bepaal uit EEG-opnames van 20 ouderdomgepaste gesonde kontrolepersone) oor minstens vyf uit 21 kanale voorgekom het. Postoperatiewe agteruitgang is beskryf as ’n *toename van die stadige frekwensies* ten opsigte van die preoperatiewe EEG (my kursivering). Hulle beskou faling in ’n toets as verslegting van meer as 1 SD ten opsigte van die preoperatiewe toets en neuropsigologiese agteruitgang as faling in minstens twee uit tien toetse.⁸⁵⁰

8.1 METING VAN UITKOMS

Die serebrale uitkoms na hartchirurgie kan op verskeie wyses gemeet word. Die betroubaarheid (sensitiwiteit en spesifisiteit) van hierdie meetmetodes wissel. Uitkomst met 'n sensitiwiteit en spesifisiteit van 100% is natuurlik beroerte of die dood. Dit is natuurlik nie waaraan mens die sukses van prosedures wil meet nie. Kliniese evaluering van die pasiënt is dikwels afhanklik van die vermoë van die klinikus en die sensitiwiteit en spesifisiteit van die bepaalde kliniese toets.

Soos enige ander orgaan het die brein ook 'n reserve wat verlore moet gaan voordat dit op welke wyse ook al aangetoon kan word. Daar sou verwag word dat metodes wat veranderinge op molekulêre en sellulêre vlak kan aantoon, heel sensitief sal wees om skade aan te toon. Spesifisiteit word dan ingeboet aangesien die veranderinge wat aangetoon word, moontlik op ander veranderinge kan toon, en self op veranderinge binne die normale of fisiologiese perke kan toon. Verder hoef die bevindinge van die verskillende toetsmodaliteite nie noodwendig met mekaar te korreleer nie, aangesien hulle uiteenlopende aspekte van self funksie toets – toetse waarvan die sensitiwiteit en spesifisiteit verskil.

Die belangrikste toets is natuurlik die postoperatiewe funksie van die pasiënt: dit wat hy/sy subjektief ervaar en wat die huisgenote en kollegas objektief waarneem. Hierdie toets is waarskynlik hoogs sensitief, maar nie juis spesifiek nie. Die klinikus is dus afhanklik van metodes wat geleë is iewers tussen overte neurologiese uitval en subtiele kognitiewe of affektiewe verstourings. Hierdie metodes word verdeel in die aantoning van chemiese merkers wat uit nekrotiese selle vrygestel word, meting van aksiepotensiale en hoe die verlies van neurone hierdie aksiepotensiale beïnvloed (EEG), die aantoning van die verandering in samestelling van die breinsubstans na blootstelling aan 'n iskemiese aanslag (MRI) en laastens, die meting van verskillende kognitiewe funksies nadat die brein die een of ander aanslag oorlewe het (neuropsigologiese evaluering).

'n Komplikasie van serebrale iskemie wat moeilik meetbaar is, is die affektiewe veranderinge soos depressie waarvan die pasiënte postoperatief las ervaar. Dit is nie maklik kwantitatief meetbaar nie en die oorsaak-gevolg-verband is moeilik bepaalbaar. Die familie van pasiënte meld dikwels dat daar postoperatief luimveranderinge by die pasiënte te bespeure is. Twee van my kollegas maak melding van psigologiese veranderings wat hulle self na hartchirurgie ondervind. Hulle het nie hulle vaardighede as geneeshere verloor nie, maar ervaar beide las van 'n onverklaarbare aangedaanheid (“huilerigheid”) en die verleentheid dat dit hulle tydens optredes voor gehore oorval.

'n Psigiaterkollega meld dat depressie na hartchirurgie hoegenaamd nie seldsaam is nie, en dat dit 'n swak prognose het.^d Die invloed van temperatuurhantering tydens KPO op postoperatiewe luimveranderinge is nagegaan. Pasiënte wat preoperatief depressief was en

dié by wie hipotermiese KPO toegepas is, was postoperatief meer depressief.⁸³³ Die vraag moet egter gevra word of dit nie “normaal” is om postoperatief depressief te wees nie, aangesien enige aanslag op die gesondheid die luim kan beïnvloed. Was die hipo- of normotermiese KPO dus voor- of nadeliger?

Net soos in die geval van neurologiese uitkoms, moet daar ook gekyk word wat die psigologiese uitkoms na nie-hartchirurgie met of sonder KPO is. McKhann *et al* het aangetoon dat pasiënte wat na KVO depressief was, ook meestal preoperatief depressief was en dat daar geen verband was tussen die depressiewe gemoedstoestand en die kognitiewe uitkoms nie.⁸³⁴

Die resultate wat met neurobeskermende maatreëls gerapporteer word, kan verskil omdat die tye waarop die metings gemaak is, verskil en dus die patofisiologie in verskillende stadia van gevorderdheid meet (vroë en laat iskemie, SNN,^{835 836 837} infarksie en apoptose⁸³⁸). Dieselfde verskynsels bepaal moontlik die bevindinge met chemiese merkers van breinskemie en van neurologiese, neurofisiologiese en neuropsigologiese toetse wat na iskemiese insidente uitgevoer word.^{839 840} Die aspekte van vertraagde verandering na iskemie en wat die moontlik vertraagde effek van middels sal insluit, moet ingesluit word by studies wat werklik sinvolle vergelykbare resultate wil oplewer. Hierdie aspekte word verder gekompliseer deur veranderlikes wat postoperatief voorkom en nie alleen die neurologiese uitkoms kan beïnvloed nie, maar ook die beskermende effek van hipotermie wat deur narkosemiddels beïnvloed kan word.⁸⁴¹

Daar is in die literatuur nie ’n uniforme definisie oor wat beskou word as ’n goeie en ’n swak uitkoms nie. Hoe groot moet die verandering wees om klinies betekenisvol te wees? Die sirkadiese variasie in breinfunksie beloop tot soveel as $\pm 10\%$, wat daartoe kon bydra dat pasiënte postoperatief dieselfde, swakker of beter kon presteer.⁸⁴² Wanneer funksie egter met meer as 10% tot 20% afneem, kan daar met redelike veiligheid aanvaar word dat die verandering buite die sirkadiese verandering val en dat daar wel ’n betekenisvolle afname in funksie was.

By die beoordeling van data in vergelykende studies, word daar dikwels net op grond van die statistiese uitkoms kommentaar gelewer. Tog is die vraag of verskille klinies betekenisvol is. Verder is *veranderinge* dikwels klinies betekenisvol, al val die waardes nog binne die normale perke. So is ’n *styging* in serumkalium van 3,5 mM na 5 mM binne een uur nog binne die normale reikwydte, maar die *verandering* is hoogs beduidend.

Daar bestaan onder klinici die ongeskrewe opvatting, naamlik dat ’n verandering van 10% tot 20% in ’n fisiologiese parameter betekenisvol is. Vir hierdie syfers is daar tog regverdiging. Dit is bekend dat die brein se normale grense van outoregulering oorskry

^d Persoonlike mededeling, Dr PF Colin, Psigiater, Departement Psigiatrie, Universiteit van Pretoria, Republiek van Suid-Afrika.

Herrmann *et al* beskou agteruitgang as meer as 1,5 standaarddeviasies in meer as 3 van die 6 toetsgebiede,⁸⁵¹ terwyl Svensson *et al* agteruitgang beskou as 'n afname van meer as 1 SD in die individuele toetse, of 'n 20% afname in die individuele toetse met 'n afname in meer as 20% van die toetse.⁸⁵²

Stump bespreek die kliniese betekenis van neuropsigologiese toetse. Watter mate van verandering in enige toets betref, word 20% in twee van die toetsgebiede deur hom as betekenisvol beskou. Hy grond hierdie kriterium daarop dat daar in hulle laboratorium, toe daardie artikel vir publikasie voorgelê is (1995), nog nooit in normale ouer kontroles 'n verandering van meer as 20% getoon het nie. Hulle definieer op grond daarvan agteruitgang as 'n agteruitgang van 20% in twee of meer van die toetse.⁸⁵³

Murkin bespreek in redaksionele kommentaar aspekte van die perioperatiewe neuropsigologiese toetsing.⁸⁵⁴ Hy verwys onder andere na die werk van Ebert *et al*⁸⁵⁵ en Slade *et al*.⁸⁵⁶ In hulle ondersoek na kognitiewe agteruitgang na KVO en klepchirurgie, beskou Ebert *et al*⁸⁵⁷ agteruitgang as 'n verandering in minstens 1,5 SD in minstens twee toetsgebiede.⁸⁵⁸ Hulle het vyf kognitiewe gebiede getoets, wat beteken dat daar 'n agteruitgang van minstens 40% van die toetse was. Slade *et al* beskou 'n afname van 1 SD in 20% van die neuropsigologiese toetse as betekenisvol.⁸⁵⁹ Newman *et al* het aangetoon dat laat kognitiewe verandering tot 5 jaar postoperatief voorkom. In daardie studie beskou hulle agteruitgang as 'n afname van 1 standaardafwyking (SD) van die pasiënt se basislyntelling in een of meer van vier toetsareas. Een SD verandering stem volgens daardie ondersoek ooreen met 'n verandering van ongeveer 20%. Hulle vra egter ook die vraag of dergelike verandering in die alledaagse lewe van belang is.⁸⁶⁰

Newman wys ook daarop dat die definisie van agteruitgang afhang van die pasiënt se beroep. Dit kan wees dat daar 'n hoë mate van kognitiewe funksie van die pasiënt verwag word; geringe agteruitgang kan dus inmeng met sy postoperatiewe werkvermoë. Insgelyks kan self 'n groot mate van agteruitgang nie inmeng met die aktiwiteit wat nie maksimale intellektuele kapasiteit vereis nie; in hierdie gevalle mag agteruitgang nie merkbaar wees nie.⁸⁶¹ Die mate waartoe 'n pasiënt van sy preoperatiewe intellektuele kapasiteit afhanklik is, sal dus bepaal hoeveel agteruitgang toelaatbaar is, byvoorbeeld 20% of slegs 10%. So kan 'n agteruitgang van 10% van groot belang vir 'n vlieënier wees, terwyl 'n agteruitgang van 20% by 'n skoonmaker van minder belang is.

Geringe agteruitgang is egter by alle pasiënte, ongeag hulle beroep, van belang. Alle mense word in die daaglikse lewe aan omstandighede blootgestel waar lewensbelangrike besluite geneem moet word, byvoorbeeld die bestuur van 'n motor, die haal van 'n trein, die gebruik van elektriese apparaat tuis, ensovoorts. Bowendien volg variasie in neuropsigologiese funksie 'n diurnale patroon en kan dit gedurende 'n dag met tot 10% varieer. Die uitslag van neuropsigologiese toetsing kan dus wissel na gelang van die tyd van die dag wanneer dit uitgevoer word. *Indien 'n agteruitgang vanweë hartchirurgie by die laagtepunt van die*

normale ritme gereken word, kan geringe postoperatiewe veranderinge 'n hoogs betekenisvolle verandering teweegbring. Ek is dus van mening dat daar by die definisie van agteruitgang eerder aan die konserwatiewe kant fouteer moet word, naamlik sê 10%.

Daar bestaan tog gronde vir 'n “10%-agteruitgang”. 'n Bloedalkoholvlak van 0,05% veroorsaak byvoorbeeld 'n agteruitgang van 8% tot 15% in reaksietyd.⁸⁶² Daar is gevolglik besluit om agteruitgang in reaksietyd in hierdie studie ook te definieer as 'n agteruitgang van minstens 10% in die reaksietyd en/of die akkuraatheid van minstens een uit die vier toetse. Uitkomsstudies moet dus hierdie aspekte in ag neem. Wat die QEEG betref is daar besluit om in hierdie studie 'n verandering in minstens 20% in minstens twee van die sewe QEEG-parameters (relatiewe β , relatiewe α , relatiewe δ , relatiewe θ , α/θ -verhouding, α -attenuasieindeks en piekspektrumfrekwensie) as betekenisvol te beskou.

Die uitkoms van die objektiewe uitkomstoeuse, naamlik QEEG en chemiese merkers, is nie aan die verandering van lewensomstandighede onderworpe nie. Slaapdeprivasie kon moontlik by beide die QEEG en reaksietye 'n rol speel, maar die mate van slaapdeprivasie wat funksies beïnvloed het, het by navraag nie by die toetspersone voorgekom nie. Bowendien kom slaapversteuring ook waarskynlik in die preoperatiewe tydperk voor as gevolg van die hartletsel self of in antisipasie van hospitalisasie en die chirurgie. Daar kan dus verwag word dat, behalwe die invloed van die chirurgie, die luim en slaappatroon eerder postoperatief moet verbeter. Daar was in hierdie studie pasiënte waarvan die QEEG en reaksietye postoperatief dieselfde of beter as preoperatief was.

Ten opsigte van vergelyking word daar meer waarde geheg aan 'n insidentstudie (*incident study*) as aan die groepgemiddelde-studie (*Group Mean Study*). Die groepgemiddelde-metode is onsensitief vir verandering in die vermoë van die individu omdat die oefeneffek dié pasiënte wat nie postoperatief enige uitval getoon het nie, beter laat presteer as die wat wel neurologiese uitval ontwikkel het en nie by die oefeneffek gebaat het nie. Dit gee daartoe aanleiding dat daar geen nettoverandering aangetoon word vir die populasie as geheel nie. Die insidentstudie-metode bepaal die *verandering in funksie (telling) van die individu oor tyd*. Die pasiënt se preoperatiewe vermoë word dus vergelyk met sy eie postoperatiewe vermoë; die pasiënt is dus sy eie kontrole. Hier word dus nie gebruik gemaak van 'n omvattende evaluering waar die pasiënt getoets word en vergelyk word met 'n normatiewe kontrolegroep nie.⁸⁶³ Die probleem met hierdie metode is bepaling van die mate waarmee die pasiënt se telling moet verander om as abnormaal beskou te word. Daar word volgens *wetenskaplike konvensie* aangeneem dat afwyking van meer as een standaardafwyking van die basislyngemiddeld, soos bepaal vir die groep, abnormaal is. Die evalueringsprotokol kan verfyn word deur die studiegroep te vergelyk met ouderdom- en geslaggepaste (*age- and gender-matched*) pasiënte wat gaan vir groot chirurgie en nie blootgestel word aan KPO nie.⁸⁶⁴

Herbert wys daarop dat, wanneer elke pasiënt as sy eie kontrole optree, die pasiënt by hertoetsing dieselfde individu saambring as met die oorspronklike toets: dieselfde persoonlikheid, ouderdom, geslag, en sy eie unieke strategie waarvolgens hy die toets uitvoer. Daarom word daar aangeneem dat die pre- en postintervensie-eienskappe mekaar uitkanselleer, en dat die enigste verskille wat waargeneem word, aan die intervensie toegeskrywe kan word.⁸⁶⁵ Smith *et al* gebruik ook die pasiënt as sy eie kontrole, omdat ouderdom 'n betekenisvolle rol in die preoperatiewe neuropsigologiese funksie speel.⁸⁶⁶

Daarom is daar besluit om in hierdie studie elke pasiënt se postoperatiewe funksie met sy eie preoperatiewe funksie te vergelyk. Wat die QEEG betref is daar gehou by die 20%-grens van betekenisvolle verandering van 'n parameter, en by die reaksietye is beide die 20%- en die 10%-grens inaggeneem.

8.1.1 Kliniese uitkoms

Daar moet aanvaar word dat pasiënte met koronêre vaatsiekte ook betekenisvolle onderliggende serebrovaskulêre siekte kan hê. In hierdie studie was daar geen karotisbruit in enige van die pasiënte hoorbaar nie. Daar is preoperatief geen Doppler studies van die karotisarteries uitgevoer nie. Geeneen van die pasiënte het enige geskiedenis van serebrale iskemie, soos byvoorbeeld verbygaande iskemiese insidente, beroerte of sinkopie gehad nie. Een pasiënt (MK, KVO) het wel 'n geskiedenis gegee van bewussynsverlies tydens 'n miokardiale infarksie ongeveer twee maande vantevore. By hierdie pasiënt was daar betekenisvol QEEG-agteruitgang (2/7) maar die chemiese merkers en reaksietyd het op 'n goeie uitkoms gedui.

Dit is voor die hand liggend dat die QEEG en kognitiewe funksie deur serebrale perfusie beïnvloed word. Pasiënte wat preoperatief 'n lae kardiaal uitwerp gehad het, kan dus wanneer die hartdefek herstel is, 'n verbetering in kognitiewe funksie ondervind. Verder kan die blote afwagting op chirurgie die prestasie in neuropsigologiese toetsing negatief beïnvloed. Wanneer pasiënte reeds vir 'n paar dae in die hospitaal was en by die omstandighede begin aanpas het, en die operasie goed afgeloop het, word daar dikwels subjektief 'n verbetering in die luim van pasiënte waargeneem. Daar sou dus verwag word dat daar, wat die omstandighede waarin die pasiënt hom bevind, 'n verbetering in kognitiewe funksie kon wees.

Daar was in hierdie studie postoperatief geen growwe neurologiese uitval aangetoon nie. Daar was ook geen vertraagde ontwaking nie en geen delirium is gerapporteer nie.

8.1.2 QEEG-bevindinge

Deur preoperatiewe EEG-opnames met dié postoperatief te vergelyk, kan daar 'n aanduiding gevind word of daar sedert die vorige opname gebeure was wat die neurofisiologiese funksie van die brein kon beïnvloed: agteruitgang, verbetering of lateralisering. Alhoewel daar normale waardes van die QEEG-data beskikbaar is (Z-statistiek), is daar in hierdie vergelykende studie deurgaans van individuele verandering gebruikgemaak; elke pasiënt was dus sy eie kontrole. Die veranderinge is dan weergegee as die verandering en persentasie verandering. Daar is nogtans 'n saak uit te maak om die veranderinge te vergelyk met die verandering in QEEG wat normaalweg vyf tot ses dae na 'n aanvanklike opname in "normale" persone van dieselfde ouderdom voorkom. Normale waardes vir die Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe is nie bekend nie.^c

Gugino *et al* het pasiënte wat KPO-prosedures ondergaan het se preoperatiewe QEEG en kognitiewe funksie vergelyk met dié postoperatief.⁸⁶⁷ Die Neurometric metode is gebruik. Daar is van die standaard 10/20-afleidingstelsel gebruikgemaak. Agt bykomstige bipolêre kanale is tydens analise van hierdie *montage* afgelei, naamlik linker- en regterfronto-temporaal, sentraal en temporaal sowel as *pariëto-oksipitaal*. Die nut van hierdie bykomstige kanale was die seleksie van artifakvrye segmente van die EEG vir later kwantitatiewe analise. In 35,5% van die pasiënte was die preoperatiewe QEEG en/of die neuropsigologiese funksie abnormaal met 'n 93,3% ooreenstemming tussen die neuropsigologiese en QEEG-funksie. Korttermyngeheue was die ergste aangetas. Indien QEEG-afwykings teenwoordig was, was dit in 86,7% van gevalle algemeen (*generalized*). Hierdie patroon word dikwels na 'n iskemiese insident gesien of in die vroeë stadia van demensie-tipe-siektes.^{868 869} In 14,3% van gevalle was die QEEG-abnormaliteit fokaal en stem ooreen met die bevindinge na 'n gelokaliseerde verbygaande iskemiese insident (TIA) of iskemiese besering.⁸⁷⁰ Die bevindinge dat pasiënte met neuropsigologiese afwykings *verhoogde θ -aktiwiteit in die posterior* gebiede en groter fronto-posterior asimmetrie getoon het, dui volgens die outeurs by hierdie groep pasiënte op groter *posterior* kortikale disfunksie. Die preoperatiewe QEEG's van pasiënte met neuropsigologiese disfunksie is gekenmerk deur algemene θ -oorheersing met die grootste verskil tussen die twee groepe (dié met en dié sonder abnormale neuropsigologiese funksie) in die *posterior gebied* (my kursivering) van die QEEG, verhoogde θ -koherensie tussen die linker en die regter frontale en temporale gebiede, verhoogde β -koherensie in die frontale gebiede in elke hemisfeer en laastens, verhoogde asimmetrie tussen die temporale en frontale en oksipitale gebiede in elke hemisfeer.

Gugino *et al* het verder bevind dat pasiënte met normale neuropsigologiese funksie nie bogenoemde QEEG-kenmerke getoon het nie; nogtans was daar by sommige van hulle

^c Persoonlike mededeling, Prof PR Bartel, Departement Neurologie, Skool vir Geneeskunde, Universiteit van Pretoria

tekens van geringe abnormaliteite, naamlik α -oormaat gepaardgaande met 'n afname in die gemiddelde α -frekwensie.⁸⁷¹

In hierdie studie is daar ook gebruikgemaak van die *oksipitale en temporale afleidings*. Dit stem ooreen met die werk van verskeie navorsers wat van dieselfde montages gebruikgemaak het. Hofsté *et al* het delirium en kognitiewe agteruitgang wat na hartchirurgie en hipotermiese (28°C) KPO voorgekom het met behulp van QEEG- en neuropsigologiese toetse ondersoek.⁸⁷² Hulle het bevind dat, na korreksie vir ouderdom en geslag, die *preoperatiewe* QEEG betekenisvolle verskille in die *oksipitale en temporale afleidings* getoon het tussen pasiënte met en sonder postoperatiewe kognitiewe afwykings (Mini Mental State Examination⁸⁷³). Die frekwensie was laer en die amplitude hoër in die *oksipitale afleidings* in die groep met postoperatiewe kognitiewe afwykings. Die frontale en temporale afleidings het preoperatief geen betekenisvolle verskil tussen pasiënte met en dié sonder postoperatiewe kognitiewe afwykings getoon nie. Die preoperatiewe QEEG het ook nie verskil tussen pasiënte wat postoperatief deliries was en dié wat nie postoperatief deliries was nie. Die intraoperatiewe QEEG het nie onderskei tussen pasiënte met en sonder postoperatief kognitiewe afwykings nie. Die intraoperatiewe QEEG het wel betekenisvol tussen die pasiënte met en sonder postoperatiewe delirium onderskei.

Yoshiko *et al* het die QEEG gebruik om serebrale disfunksie na hartchirurgie in bejaardes na te gaan.⁸⁷⁴ Die QEEG op die eerste, vyfde en dertigste postoperatiewe dae is met die preoperatiewe opname vergelyk. Hulle het 'n daling in piekfrekwensie en basiese ritme op die eerste en vyfde postoperatiewe dae waargeneem. Kragpektra (*power spectra*) wat ooreenstem met *stadige frekwensies* het op die eerste postoperatiewe dag 'n toename by die *pariëto-oksipitale* area getoon. Alfa-aktiwiteit het na 30 dae in die *oksipitale* area toegeneem. Hulle kom tot die gevolgtrekking dat die QEEG op die eerste en vyfde postoperatiewe dag dui op subkliniese serebrale disfunksie.

Volgens die kriterium vir 'n ongunstige QEEG-uitkoms, naamlik wanneer meer as een parameter met minstens 20% verswak, het 27/42 (64,3%) van al die pasiënte 'n ongunstige uitkoms gehad (¶7.6.1.1). Oor groepe kom dit voor of die EEG postoperatief in die geheel verstadig het, en wel na 'n laer α -oorheersde spektrum. Daar is naamlik bevind dat α_1 en α_2 oor groepe nie betekenisvol verskil net nie ($\Delta\alpha\% = -2,30\%$; $p = 0,0658$). Al die ander QEEG-funksies het betekenisvol verander, en wel in die volgende volgorde: $\Delta\theta\% = -23,39\%$ ($p < 0,0001$), $\Delta\delta\% = -23,31\%$ ($p < 0,0001$), $\Delta AAI = -23,00\%$ ($p < 0,0001$), $\Delta\alpha/\theta\% = -17,38\%$ ($p < 0,0001$), $\Delta\beta\% = -12,48\%$ ($p < 0,0001$), $\Delta PS\% = -6,85\%$ ($p = 0,0066$), en laastens $\Delta\alpha\%$ wat nie betekenisvol verander het nie. β het klinies grens beduidend verlaag, terwyl die piekspektrum nie klinies betekenisvol verlaag het nie. Die α en β (%) het nie preoperatief betekenisvol verskil nie (onderskeidelik 35,73% en 34,91%; $p = 0,6504$). Postoperatief was $\alpha > \beta$, maar hulle het steeds nie betekenisvol verskil nie (onderskeidelik 33,25% en 31,15%; $p = 0,2043$). Die verandering (%) was egter betekenisvol meer negatief by β as by α , met $\Delta\beta\% = -12,48\%$ en $\Delta\alpha\% = -2,30\%$ ($p = 0,0085$). Alhoewel die

verandering in PS en die $\Delta PS\%$ oor groepe statisties betekenisvol was, was die verandering nie klinies van belang nie ($-0,68$ Hz, $6,57\%$; $p = 0,0063$). Die opvallendste veranderinge was dus 'n toename in θ en δ en 'n afname in EEG-reaktiwiteit (AAI).

Hierdie bevindinge stem ooreen met die werk van onder andere Chabot *et al.*⁸⁷⁵ Hulle het by pasiënte wat KPO-prosedures ondergaan het, aangetoon dat die preoperatiewe versus die een-week postoperatiewe QEEG-verandering, die een-week postoperatiewe neuropsigologiese agteruitgang met 'n sensitiwiteit van $84,6\%$ kon identifiseer en neuropsigologiese stabiliteit met 'n spesifisiteit van $78,9\%$. Een week postoperatief is die QEEG's gekenmerk deur betekenisvolle toename in absolute en relatiewe δ - en θ -krag, 'n afname in relatiewe α - en β -krag, 'n toename in inkoherensie tussen kortikale hemisfere en 'n afname in totale, α en β gemiddelde frekwensie. 'n Nuwe of verergering in abnormaliteite van die QEEG het voorgekom in $84,4\%$ van die pasiënte met 'n toename in fokale of algemene δ - of θ -aktiwiteit of 'n afname in die α gemiddelde frekwensie.

Daar was in hierdie studie by een pasiënt (Groep S, KVO) preoperatief geen piek in die QEEG-spektrum aanwesig nie. Die relatiewe α het postoperatief toegeneem met $80,63\%$, α/θ met 100% , AAI met $83,00\%$, terwyl die θ afgeneem het met $15,99\%$ en δ met $19,97\%$. Daar het postoperatief in die spektrum 'n piek van $9,38$ Hz verskyn. Op die oog af lyk dit dus of hierdie pasiënt 'n groot verbetering getoon het. Hierdie postoperatiewe oormaat van relatiewe α en die verskyning van die postoperatiewe piek in die spektrum mag moontlik op 'n subtiele abnormaliteit in die postoperatiewe EEG dui. By nog 'n pasiënt was daar preoperatief 'n piek in die spektrum teenwoordig, wat postoperatief verdwyn het. Hierdie studie het bevind dat 'n hoër preoperatiewe β en δ gekorreleer het met 'n beter QEEG-uitkoms, terwyl 'n hoër preoperatiewe α , θ , α/θ en AAI gekorreleer het met 'n swakker QEEG-uitkoms. Daar was 'n betekenisvolle positiewe korrelasie tussen die jare opleiding en die QEEG-parameteruitkomst $\Delta\alpha\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$.

Alhoewel die piekspektrum dikwels gemeet word, en gebruik word om uitkoms te beoordeel word, is die interpretasie daarvan egter moeilik. In hierdie studie het dit ook nie klinies betekenisvol tussen die narkosetegniek en die tipe chirurgie verskil nie. Hierdie parameter dui op die ligging in die EEG-spektrum waar die grootste amplitudebydrae gemaak word. Daar word egter soms bevind dat daar geen piek aantoonbaar is nie. Dit is nie moontlik om te bepaal of hierdie verskynsels dui op 'n verbetering of agteruitgang nie. Verder kan dit gebeur dat daar 'n toename van relatiewe β plaasvind, terwyl relatiewe δ of θ ook toegeneem het; die piekspektrum verskuif dus nie. By die pasiënt waar die piek postoperatief verdwyn het, was daar 'n toename in β , 'n afname in α , toename in θ en 'n afname in die reaktiwiteit van die EEG (afname in AAI); hierdie pasiënt het voldoen aan die kriteria vir agteruitgang. Die ander pasiënt het preoperatief geen piekspektrum gehad nie, maar wel postoperatief. Die pasiënt het agteruitgang in β , maar 'n toename in al die ander komponente getoon en het dus nie agteruitgang getoon nie.

Hierdie ondersoek het dus vorige werk bevestig, naamlik dat die opvallendste agteruitgang waargeneem word in 'n toename in laer frekwensies (relatiewe θ en δ). Hoër preoperatiewe β en δ het gekorreleer met 'n beter QEEG-uitkoms, terwyl 'n hoër preoperatiewe α , θ , α/θ en AAI geassosieer was met 'n swakker QEEG-uitkoms. Daar was 'n betekenisvolle positiewe korrelasie tussen die jare opleiding en $\Delta\alpha\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$.

8.1.3 Reaksietyd

Neuropsigologiese toetse is goed ontwerp en gestandaardiseer – vir bepaalde sosiokulturele groepe met 'n sekere opvoedingspeil. In sentra waar daar 'n hoë voorkoms van ongeletterdheid en kulturele diversiteit is, is dit moeilik om werklik peil te trek op daardie bevindinge. Daar was ten tye van die uitvoering van hierdie studie nie 'n neuropsigologiese toets beskikbaar wat by die bepaling van kognitiewe vaardighede, die effek van moedertaal, geletterdheid, woongebied, blootstelling aan kommunikasiemedia en kultuur uitsluit nie. Hierdie aspek, tesame met die versuim van vele studies wat hulle nie hou by die aanbevole toetsmetodes en interpretasie daarvan nie,^{876 877 878} bemoeilik dikwels vergelyking van studies. Daar word aanbeveel dat hierdie probleme by die interpretasie van studies in aanmerking geneem word.

'n Verdere probleem wat die geldigheid van neuropsigologiese toetse beïnvloed, is dat hulle, veral postoperatief, beïnvloed word deur die oefeneffek, analgetika, slaapdeprivasie, pyn, uitputting, verveling en die vreemde omgewing. Hierdie aspekte is ook in ¶8.1 bespreek.

Gebrekkige geletterdheid en taalprobleme maak selfs 'n eenvoudige neuropsigologiese evaluering, soos die Mini Mental State Examination,⁸⁷⁹ onmoontlik. Alhoewel onderwyspeil dikwels in ontwikkelde lande kan dui op die premorbiede intelligensie, geld hierdie verband waarskynlik nie in ontwikkelende lande nie. Hier is die ongeletterdheidskoers hoog vanweë die beskikbaarheid van onderwys, en nie as gevolg van ondergemiddelde intellektuele vermoë nie. In die huidige studie is daar so ver moontlik aan hierdie aspek aandag gegee en 'n toets is gekies wat so weinig moontlik deur kultuur en taal beïnvloed word.

Die bepaling van reaksietyd omseil bogenoemde tekortkominge tot 'n mate omdat dit minder kultuurgebonde is, en nie 'n hoë mate van geletterdheid vereis nie. Daar is dus volstaan by die bepaling van reaksietyd. Nogtans het die aspek van geletterdheid en taal die meting van reaksietyd in hierdie studie beïnvloed aangesien ongeletterde pasiënte, ten spyte van 'n tolkdien, nie die meer komplekse toetse begryp het nie: drie pasiënte kon nie reaksietyd 3 en 4 uitvoer nie (twee kon dit nie begryp nie en die een vanweë visieprobleme) en drie pasiënte kon slegs reaksietyd 4 nie begryp nie.

Daar is by daardie pasiënte altyd nagegaan of hulle wel die toets preoperatief kon uitvoer. In al die gevalle kon die pasiënte preoperatief en postoperatief dieselfde aantal toetse uitvoer. Die uitkoms is by hierdie pasiënte bereken slegs volgens die toetse wat hulle wel kon uitvoer. Dit mag dus wees dat hulle, indien hulle in staat was om al vier toetse uit te voer, aan die kriteria vir agteruitgang kon voldoen. Die uitkoms by daardie pasiënte was dus waarskynlik vals gunstig.

Een pasiënt kon geen Suid-Afrikaanse taal verstaan nie, en die reaksietyd kon dus nie bepaal word nie. Vier pasiënte het die reaksietoetse misgeloop. By een pasiënt is die postoperatiewe toets nie uitgevoer nie. Laasgenoemde pasiënt het beweer dat die dominante hand na die chirurgie verlam is; die pasiënt is direk na die toetsgeleentheid ondersoek en geen fout is gevind nie. Dit het duidelik geblyk dat die pasiënt (van beroep 'n verpleegkundige) malingeer het (voorgegee of sy siek is). Beide die pre- en postoperatiewe reaksietyddata is dus by daardie pasiënt geïgnoreer. In retrospeksie moes hierdie pasiënt met 'n premorbiede persoonlikheidsafwyking nie by die studie ingesluit gewees het nie.

Die volledige stel reaksietyddata was dus in slegs 31 pasiënte beskikbaar. Aangesien die aantal pasiënte wat beskikbaar vir die proef beperk was, is hierdie 11 pasiënte nie uit die studie gelaat nie. Dit het die grootte van die steekproef, wat reeds klein was, verder ingekort en die statistiese verwerking van die reaksietyddata en die korrelasies daarmee bemoeilik. Nogtans was daar statisties en klinies betekenisvolle bevindinge gemaak wat heel moontlik met 'n groter steekproef nog duideliker na vore sou kom.

Beide neuropsigologiese toetse en die QEEG word deur sedeermiddels en opioïede beïnvloed. Daarom moet pasiënte tydens toetsing vry wees van enige sentraalonderdrukkende middels. In hierdie ondersoek is daar nougeset gelet op hierdie aspek. Geen sedeermiddels is vir minstens 24 uur voor die eerste toetsing, en geen sedeermiddels, insluitende opioïede is na 24:00 die aand voor hertoetsing toegedien nie. In elk geval was die pasiënte teen die vyfde postoperatiewe dag nie meer afhanklik van opioïede vir pynverligting nie en was parasetamol of anti-inflammatoriese middels voldoende. Sover bekend het parasetamol en anti-inflammatoriese middels geen effek op die EEG of reaksietye nie. Een pasiënt het ongeveer 12 ure voor die preoperatiewe EEG midasolam 7,5 mg ontvang. Daar is dus besluit om dieselfde postoperatief te doen: sy het weer ongeveer 12 ure voor die postoperatiewe EEG midasolam 7,5 mg ontvang. Midasolam het 'n eliminasiehalflewe van 1,7 tot 2,6 uur.⁸⁸⁰ Dit is dus te betwyfel of die midasolam na 12 uur nog 'n betekenisvolle invloed op die EEG of reaksietye kon hê.

Die opvoedingspeil het moontlik die vermoë van enkele pasiënte gestrem om al die toetse uit te voer. Newman *et al* het aangetoon dat daar 'n verband was tussen laat verandering en die onderwyspeil van die pasiënt.⁸⁸¹ Die beter uitkoms van die reaksietye ($\Delta RT1$ en $\Delta RT1\%$) by die kleppasiënte kan moontlik gesoek word in die ouderdom van die pasiënte. Die kleppasiënte was naamlik betekenisvol jonger as KVO-pasiënte (39 jaar teenoor 54

jaar; $p < 0,0001$). Ouderdom het trouens negatief gekorreleer met die uitkoms by die eenvoudige reaksietye ($\Delta RT1\%$, $\Delta Akk1\%$ en $\Delta Akk2\%$) maar met geeneen van die chemiese merkers nie. Die oefeneffek mog hier 'n rol gespeel het omdat die oefeneffek beïnvloed word deur ouderdom en opvoedingspeil.⁸⁸² Daar was in hierdie studie egter geen korrelasie gevind tussen die opvoedingspeil en enige van die RT-uitkomst (Δ%) nie. Die geletterdheid het nie betekenisvol tussen KVO en kleppe verskil nie (Tabel 7.8.1).

Herbert en Wilkinson het reeds in 1973 die neuropsigologiese toetsing van narkotiseurs na blootstelling aan narkosemiddels nagegaan. Hulle het gemeld dat daar in wakkerheidstoetse (*vigilance*), in teenstelling met die prestasie in individuele toetse, dikwels gebruik gemaak word van 'n eenvoudige telling van die aantal korrekte waarnemings. Verder noem hulle dat die totale aantal korrekte reaksies, of die aantal reaksies, reg of verkeerd, die enigste wyse is om 'n effek aan te toon. Dit is dus in teenstelling met die prestasie in afsonderlike toetse.^{883 884} Daar is ook in die huidige studie bevind dat die verskil ten opsigte van die reaksietyd by MK en S, die duidelikste by die verandering in die totale akkuraatheid (ΔF%) sigbaar was. Daar is egter ook 'n sterk korrelasie tussen die verandering in totale akkuraatheid (ΔF%) en verandering in totale reaksietyd (ΔRTKum%) aangetoon ($\rho = 0,6236$; $p < 0,0001$) (Tabel 7.8.8).

Slaapdeprivasie kom algemeen in gehospitaliseerde pasiënte voor – veral in intensiewesorgeenhede. Aangesien slaapdeprivasie die reaksietyd verleng, moet hierdie aspek tog in aanmerking geneem word. 'n Toename van 8% tot 15% kom voor na slaapdeprivasie van 17 uur tot 19 uur.⁸⁸⁵ Ons het pas 'n studie voltooi wat gehandel het oor die effek van slaapdeprivasie op die reaksietyd van narkotiseurs. Daar is bevind dat die reaksietye traer word maar dat die akkuraatheid by RT3 en RT4 ook afneem.^f Dit is egter onwaarskynlik dat bogenoemde mate van slaapdeprivasie in die pasiënte in hierdie studie ter sprake was.

Daar is bevind dat hoe laer die preoperatiewe akkuraatheid (RTAkkx1) was, hoe beter was die postoperatiewe akkuraatheid (ΔAkkx%) en reaksietye (ΔRTx%). Daar was nie 'n konsekwente korrelasie tussen die preoperatiewe reaksietye en postoperatiewe akkuraatheid nie. Hierdie bevinding mag dui op 'n oefeneffek; dié pasiënte wat preoperatief nie die toets goed begryp het nie, het postoperatief beter gevaar, terwyl dié wat preoperatief wel die toets begryp het, postoperatief minder by die oefeneffek gebaat nie.

In hierdie studie was daar oor groepe postoperatief 'n statisties betekenisvolle verstadiging van reaksietye RT1, RT2 en RT4. Die akkuraatheid het egter slegs by RT4 statisties betekenisvol verswak. Die postoperatiewe kumulatiewe reaksietyd (RTKum2) was statisties marginaal nie-betekenisvol traer as preoperatief, terwyl kumulatiewe foute (F2) nie betekenisvol swakker was nie. Die verandering was egter slegs by RT1 (-15,65%) en

^f Bartel PR, Offermeier JW, Smith FJ. Effek van slaapdeprivasie na deurnagdiens by narkotiseurs. Aanvaar vir publikasie.

by RTAkk4 (-12,26%) statisties sowel as klinies betekenisvol swakker (Tabel 7.6.2.3 en Figure 7.6.2.3 en 7.6.2.4).

Die dissosiasie van uitkoms van akkuraatheid en reaksietyd kan moontlik verklaar word deur die verskillende gevoeligheid van verskillende bringedeeltes vir hipoksie. Geheuefunksies is geleë in die mediale temporale lob terwyl rekenkundige vermoë staatmaak op die frontale (sentrale uitvoerende) asook op temporale assosiasiefunksie.⁸⁸⁶ Die temporale lob, en veral die hippokampus is besonder gevoelig vir hipoksie en toon die meeste hipoksieveranderinge in pasiënte wat kort na hartchirurgie gesterwe het.⁸⁸⁷ Hierdie verskynsel mag ook die gebrek aan korrelasie tussen verskillende toetsmetodes verklaar; al die toetse betrek nie dieselfde breinstrukture nie.

Dit is nuttig om die neurokognitiewe verandering wat na serebrale iskemie voorkom, te vergelyk of te meet aan die hand van die verandering wat in toestande wat alledaags voorkom, naamlik alkoholintoksikasie en infeksie met die menslike immuungebreksvirus (MIV).

Die agteruitgangspatroon wat in die huidige studie aangetoon is, stem ooreen met dié wat by MIV-pasiënte en demensie voorkom, sowel as wat met slaapdeprivasie voorkom naamlik dat die reaksietyd traer word maar dat die akkuraatheid minder beïnvloed word. Daar was klinies nie 'n demensie by enigen van die pasiënte in hierdie studie aanwesig nie. Daar is egter nie spesifiek daarvoor getoets nie.

Reaksietye verleng by MIV-pasiënte, en wel ten opsigte van die moeiliker take. Hierdie verandering in reaksietye is korreleer met die verandering in breinaktiwiteit soos waargeneem met behulp van funksionele magnetiese resonansbeelding (fMRI).^{888 889} Daar is aangetoon dat daar by die MIV-pasiënte 'n groter verskuiwing van breinaktiwiteit plaasvind na gelang die kognitiewe lading toegeneem het: vanaf die posterior pariëtale korteks na die linkerprefrontale korteks en supplementêre motorkorteks. Die *akkuraatheid* het met toenemende moeilikheidsgraad egter nie betekenisvol tussen die MIV-pasiënte en die kontroles verskil nie. Verder het die aktiwiteit in dieselfde areas tydens toetsing as kontroles plaasgevind, maar by die MIV-pasiënte was daar ook in die omliggende breinareas aktivering. Dit word toegeskrywe aan die afname in neuronkapasiteit wat dan neuronwerwing in die omliggende areas en ander breinareas verg, ten einde die funksies uit te kan voer. Hierdie verskynsel vorm deel van die sogenaamde *MIV kognitiewe motorkompleks* en word gekenmerk deur die ontwikkeling van demensie.

Hierdie toename in breinaktiwiteit in omliggende breinareas word ook waargeneem in ander toestande, insluitende geringe breintrauma,⁸⁹⁰ skisofrenie,⁸⁹¹ en kinders met minimale breindisfunksie.⁸⁹² Die verandering in breinfunksie by MIV-pasiënte word gewyt aan veranderde breinperfusie.^{893 894}

In hierdie studie was daar by reaksietye oor groepe, volgens die 20%-agteruitgang-kriterium, by 25,00% van die pasiënte 'n swak uitkoms, en met die 10%-kriterium, 47,22%. Hierdie uitkoms stem ooreen met dié van Newman *et al.* Hulle kriterium vir agteruitgang was 'n afname van 1 standaardafwyking (SD) van die pasiënt se basislyntelling in minstens een van vier toetsareas. Hierdie 1 SD stem volgens daardie studie ooreen met 'n agteruitgang van ongeveer 20%. Daar is bevind dat daar by 53% van pasiënte by ontslag agteruitgang was.⁸⁹⁵ Indien die maatstaf vir agteruitgang in daardie studie ook strenger was, naamlik 'n agteruitgang van hoogstens 10%, sou daar waarskynlik 'n hoër persentasie gewees het wat postoperatief swakker daaraan toe was.

'n Leemte in die huidige studie was, dat die langtermynuitkoms nie gemeet is nie, vanweë logistiese probleme, naamlik kommunikasie, vervoer en pasiëntmotivering. Trouens, dit was selfs 'n groot taak om postoperatief pasiëntmotivering vir die toets op die vyfde of sesde postoperatiewe dag te behou! Vroeë toetsing dui op vroeë kognitiewe funksieverandering, en mag die geskiktheid vir ontslag beïnvloed. Sotaniemi *et al* het bevind dat pasiënte wat nie direk postoperatief neuropsigologiese uitval toon nie, se funksie tot 5 jaar postoperatief verbeter, terwyl dié wat direk postoperatief reeds kognitief disfunksioneer, agterbly.⁸⁹⁶ Newman *et al* het by opvolgevaluering bevind dat daar by 36% van pasiënte na 6 weke en by 24% van pasiënte na 6 maande kognitiewe agteruitgang teenwoordig was; na 5 jaar het 42% onder die basislyn presteer.⁸⁹⁷ Dieselfde sou dus waarskynlik tot 'n mindere of meerdere mate vir die huidige studie geld.

'n Verdere probleem wat met langtermynopvolg, is dat dié pasiënte met die minste funksieverlies gewilliger is as dié wat meer funksieverlies toon, en dus nie gewillig is hertoetsing te ondergaan nie (*attrition rate*). In die studieontwerp moet dus oorweging aan die volgende kritiese punte geskenk word.⁸⁹⁸

1. Herhaalde-metings-studieontwerp (*Repeated measures study design*)
2. Geskikte stel toetse
3. Geskikte kontroles om abnormaliteit van kognitiewe funksie te identifiseer
4. Tydstip van toetsing
5. Omvattende opvolg van *alle* studiepasiënte
6. Beoordeling van luim

In hierdie studie is daar dus bevind dat daar oor groepe by 47,22% 'n ongunstige reaksietyuitkoms was (> 1 toets versleg $\geq 10\%$). Daar was postoperatief 'n statisties betekenisvolle verstadiging van RT1, RT2 en RT4, terwyl die akkuraatheid slegs by RT4 statisties betekenisvol verswak het. Dit is weerspieël in die kumulatiewe reaksietyd wat postoperatief statisties marginaal nie-betekenisvol traer was, terwyl kumulatiewe foute nie betekenisvol swakker was nie. Hierdie veranderinge herinner aan die bevindinge soos wat voorkom met die MIV kognitiewe motorkompleks.

8.1.4 Chemiese merkers en breinskade

Die groot probleem met die betroubaarheid van diagnostiese toetse is hulle sensitiwiteit en spesifisiteit. Dieselfde geld ook vir NSE en S-100 β -proteïen.

Rasmussen *et al*⁸⁹⁹ het bevind dat die styging in serum-NSE 24 uur na koronêre-arterie-omleiding betekenisvol korreleer met die kans op kognitiewe disfunksie by ontslag uit die hospitaal; die styging in S-100 β 24 uur postoperatief het korreleer met die tydsduur van KPO. Hulle het 'n NSE-bepalingsmetode gebruik wat, tensy hemolise erg is, nie deur rooibloedselenolase beïnvloed word nie (DELFLIA[®] NSE kit, Wallac OY, Turku, Finland). Na aanleiding van laasgenoemde studie is Soinne en Roine van mening dat bepaling van die S-100-proteïen en NSE die belofte inhou as aanwysers vir subtiele skade van die SSS – ook na KVO.⁹⁰⁰

8.1.4.1 Neuron- spesifieke enolase

Die preoperatiewe gemiddelde (SD) serum-NSE was 7,51 (4,52) $\mu\text{g.l}^{-1}$ en stem ooreen met die vlakke wat in die literatuur gerapporteer word. Die gekorrigeerde preoperatiewe NSE (NK1) was $0,24 \pm 0,825 \mu\text{g.l}^{-1}$, en is heelwat laer omdat die invloed wat hemolise op die serum-NSE kon gehad het, uitgeskakel is. NSE10 was nie statisties betekenisvol verskillend van NSE1 nie ($p = 0,2890$), maar NK10 was statisties hoër as beide NSE1 en NK1 ($p < 0,0001$). NK10 was betekenisvol hoër as NK1 ($p < 0,0001$) (Tabel 7.7.2.4). Daar is in hierdie studie geen verband tussen ouderdom en NSE-vlakke gevind nie. Die styging in die maksimum verandering in NSE (NKMax) is egter betekenisvol negatief beïnvloed deur die tydsduur van KPO, terwyl AOKNK betekenisvol beïnvloed is deur klepvervanging (ANCOVA, Bylae A). Die verklaring vir die negatiewe invloed van tydsduur van KPO op NKMax is nie duidelik nie.

Die betroubaarheid van NSE as merker van breinskade na KPO word beïnvloed deur hemolise omdat die ensiem ook onder andere in rooibloedselle voorkom. Wanneer die bydrae van hemolise in aanmerking geneem word, sal dit 'n getrouer weergawe van die bydrae van breinskade tot die styging gee. Aangesien vryhemoglobien veel vinniger as NSE opgeruim word, mag dit wees dat die NSE ($t_{1/2}$ ongeveer 20 uur) langer as vryhemoglobien verhoog sal bly. NSE wat deur rooibloedselhemolise vrygestel is, kan dus verhoog bly nadat vryhemoglobien reeds gedaal het. Daar sou dus gelyktydig met die verhoogde vryhemoglobien ook verhoogde NSE moes voorkom. Dit was dan ook in hierdie studie die geval (Figuur 7.7.2.1). Die feit dat NSE stadiger as hemoglobien opgeruim word, beteken nie dat die bydrae van hemolise ná KPO van minder belang is nie omdat hemolise steeds kan plaasvind. Verder word die hemoglobien wat tydens KPO vrygestel is, waarskynlik vinnig opgeruim en dra daarna minder by tot die berekening van die gekorrigeerde NSE as die hemoglobien wat na KPO uit rooibloedselle vrygestel word.

Die ongekorrigeerde NSE en gekorrigeerde NSE (NK) het deurgaans betekenisvol verskil ($p < 0,0001$) (Tabel 7.7.2.4). Die bydrae wat hemolise tot die styging in NSE lewer is

verder ondersoek deur bepaling van die verhouding van die ongekorreerde NSE op 'n bepaalde tydstep (NSE_x) tot die preoperatiewe waarde (NSE₁) (NSE_x/NSE₁). Dieselfde bepaling is vir vryhemoglobien gedoen (Hbx/Hb1). Daar sou verwag word dat die NSE tot dieselfde mate as vryhemoglobien sou verhoog indien al die NSE van gehemoliseerde rooibloedselle afkomstig was (Tabelle 7.7.2.5 en 7.7.2.6 en Figuur 7.7.2.2). Uit laasgenoemde tabelle kan gesien word dat die NSE_x/NSE₁-verhouding piek by die beëindiging van KPO (tydstip 4). Verder word gesien dat die NSE_x/NSE₁-verhouding styg, ten spyte van 'n daling in die Hbx/Hb1-verhouding. Die NSE_x/NSE₁-verhouding was oor die hele intraoperatiewe en postoperatiewe toetsperiode (tydstip 2 tot 10) betekenisvol groter as die preoperatiewe verhouding van 1,0.

Die Hbx/Hb1-verhouding het sy piek by 2 ure na KPO bereik (tydstip 5). Dit was by die aanvang van KPO (tydstip 2) betekenisvol laer as preoperatief (moontlik as gevolg van hemoverdunning) ($p = 0,0005$); daarna het dit tot en met 4 ure na KPO (tydstip 6) gestyg maar nie betekenisvol van die preoperatiewe verhouding verskil nie. Vanaf 10 ure tot 48 ure na KPO (tydstippe 7 tot 10) was die Hbx/Hb1-verhouding betekenisvol laer as preoperatief (Tabelle 7.7.2.5 en 7.7.2.6, Figuur 7.7.2.2).

Daar sou verwag word dat meganiese kleppe, soos wat al die KV-pasiënte ontvang het, meer hemolise sou veroorsaak as wat by KVO-pasiënte waargeneem is. Die hemoglobienvlakke het egter tydens KPO en ook daarna nie betekenisvol tussen KVO en kleppe verskil nie. Nogtans was NK op die stadium ná KPO wanneer hemolise heelwat afgeneem het, betekenisvol hoër by kleppe. Alhoewel hemolise dus vir seker 'n bydrae tot die styging in NSE gemaak het, was die grootste fraksie waarskynlik van nie-hemolisebronne (neurone) afkomstig.

Ten spyte van hierdie tekortkominge is NSE tog van waarde, veral in vergelykende studies waar die vryhemoglobien ook gemeet word; indien daar geen betekenisvolle verskil tussen die serumhemoglobienkonsentrasies is nie, maar wel tussen die NSE-vlakke, lê die verskil waarskynlik in die ware verskil in neurale NSE, eerder as in 'n verskil in hemolise. In hierdie studie het die NSE en gekorreerde NSE (NK) deurgaans betekenisvol verskil (Tabel 7.7.2.3). Dit is in teenstelling met die bevindinge van Johnson *et al* wat nie 'n betekenisvolle verskil tussen die gemete (NSE) en berekende NSE (NK) gevind het nie; hulle het egter serummonsters met sigbare hemolise buite rekening gelaat.⁹⁰¹

Gao *et al* het die verskyning van NSE en S-100 β in die plasma gedurende KVO gemoniteer.⁹⁰² Hulle het aangetoon dat die merkers begin styg vóór KPO, 'n piek bereik teen die einde van opwarming, begin daal teen die einde van die chirurgie en terugkeer na normaal teen die tweede postoperatiewe dag. Die snelle afname na KPO stem ooreen met die versuiwering van die proteïene soos aangetoon deur Johnson *et al*⁹⁰³ wat bevind het dat die vrystelling van die proteïene kortstondig is (2 ure vir S-100 β -proteïene en 20 uur vir NSE). Bogenoemde tendense is in hierdie studie bevestig, behalwe dat NSE na 48 uur

(NK10) by beide MK en S ($p < 0,0001$), sowel as by KVO en kleppe ($p < 0,0001$) steeds betekenisvol hoër as preoperatief was (Tabelle 7.7.2.1 en 7.7.2.2).

By die interpretasie van chemiese merkers, is die invloed wat geneesmiddels op die NSE-bepaling kon uitoefen, nagegaan. Heparien en protamien het geen invloed op die bepaling van NSE nie.⁹⁰⁴ Die effek van ketamien, midasolam en sufentaniël is ook in plasmakonsentrasies soos wat hulle klinies voorkom *in vitro* nagegaan; dit het geen effek gehad nie. Daardie resultate word nie hier gerapporteer nie.

NSE het dus tydens en na KPO verhoog en die verhoging is veral beïnvloed deur die tipe operasie (klepvervanging). Die verhoging in NSE was waarskynlik hoofsaaklik van neuroonoesprong, die styging het meestal gekorreleer met 'n swakker QEEG- en reaksieyduitskoms, en 'n verhoging in NSE het in beide konsentrasie en tyd negatief met S-100 β -vlakke gekorreleer.

8.1.4.2 S-100 β -proteïen

Die preoperatiewe gemiddelde (SD) S-100 β -proteïenvlakke was 0,0110 (0,0237) $\mu\text{g.l}^{-1}$. Die piek-S-100 β -proteïenvlakke is teen die einde van KPO bereik (S1004). S-100 β -proteïen was tot en met 20 ure (S1008) na KPO betekenisvol hoër as die preoperatiewe waarde ($p < 0,004$ by S1008). S1009 was egter statisties nie meer hoër as S1001 nie ($p = 0,5011$) en die gemiddelde S1009 was oor groepe binne normale perke ($< 0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$).

Bogenoemde bevindinge stem ooreen met die bevindinge van Herrmann *et al.*⁹⁰⁵ In daardie studie was S-100 β by 30 uur steeds betekenisvol verhoog. Die S-100 β -proteïen het vir die hele tydperk bo die normale vlak ($< 0,12 \mu\text{g.l}^{-1}$) gebly. By hulle laaste monster (30 ure) was daar nie 'n betekenisvolle verskil tussen kleppe en KVO nie. Dit verskil van die bevindinge in hierdie studie waar S-100 β -proteïen by 20 uur (S1008) en 30 uur na KPO (S1009) by KVO statisties betekenisvol hoër as by KV was. Die waardes by beide hierdie tydstippe was egter almal ver benede die sensitiviteitsvlak van die bepaling en dus binne normale perke ($< 0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$) (Tabel 7.7.4). Hierdie bevinding is waarskynlik van geen belang nie, en bevestig dus eintlik die bogenoemde bevindinge van Herrmann *et al.*

In hierdie studie was daar geen verband tussen die S-100 β -vlakke en ouderdom gevind nie en bevestig nie die werk van Kilminster *et al.*⁹⁰⁶ Van Engelen *et al.*⁹⁰⁷ en Shaaban Ali *et al.*⁹⁰⁸ Hulle het 'n positiewe verband tussen ouderdom en preoperatiewe, intra- en postoperatiewe serum-S-100 β -proteïen gevind. In hierdie studie het langer operasietye gekorreleer met stygings in S-100 β vanaf opwarming (S1003) tot 30 ure na KPO (S1009), S100Max en die AOKS100. (Tabel 7.8.6). Aangesien operasietye betekenisvol langer by KVO as KV was, maar KVO by bykans al die QEEG-parameters en die veranderinge in NSE beter as die KV gedoen het en S1009 en S10010 hoër was by KVO (Tabelle 7.6.1.2, 7.7.2 en 7.7.4), is hierdie onderskeidelik positiewe en negatiewe korrelasie met operasietye,

moontlik tot 'n betekenisvolle mate terug te voere na die *tipe operasie* eerder as die operasietye. ANCOVA het egter aangetoon dat die styging in S-100 β wel betekenisvol deur die operasietye beïnvloed is (χ^2 7.9, Bylae A), en bevestig die bevindinge van Linberg *et al.*⁹⁰⁹

Net soos in die geval van NSE word probleme met die interpretasie van S-100 β ondervind. S-100 β kom voor in witvet, bruinvet, skeletspier en melanoom.⁹¹⁰ Die hoë konsentrasie S-100 β in mediastinale bloed mag verklaar word deur die teenwoordigheid van die proteïene in selle van mesenkimale oorsprong, naamlik adiposiete⁹¹¹ en timus.⁹¹² Anderson *et al* bevind dat S-100 β tienvoudig minder styg indien KVO sonder KPO uitgevoer is,⁹¹³ en sesvoudig minder styg indien kardiotoemiesuigingbloed nie na die pomp teruggevoer word nie.⁹¹⁴ Eendersyds, is die vet in die kardiotoemiesuigingbloed moontlik die oorsaak van breinskade [klein arteriële dilatasies in die brein en ander weefsel (SCAD's)]⁹¹⁵ en andersyds kan vet en timus 'n bron van S-100 β -proteïene wees. In vergelyke met sternotomie, is daar veel minder kontaminasie van bloed as wanneer van 'n torakotomietoegang gebruik gemaak word.⁹¹⁶ Daar is dus minstens twee verklarings vir die hoër S-100 β -proteïene na KVO met, as KVO sonder KPO.

Die vermoede dat vet wat afkomstig is van beentrauma kan bydra tot die styging in S-100 β , word bevestig deur 'n studie deur Linstedt *et al* wat aangetoon het dat die merker ook na knie- en heupchirurgie verhoog is. Daar was ook geen verband tussen die postoperatiewe neuropsigologiese uitkoms en die styging in S-100 β en NSE nie. Tydens daardie studie was daar egter herinfusie van bloed uit die operasieveld en dreineringsbuis.⁹¹⁷

Daar moet nog aangetoon word wat die verband tussen vetembolie en S-100 β -proteïenvrystelling is. Dit is moontlik dat die "S-100 β -proteïene" wat in daardie studies bepaal is, 'n ander proteïene was, wat kruisreageer het met die antiliggaam wat vir die bepaling gebruik is. Wat ook al die oorsaak is, word daar aanbeveel dat, tot tyd en wyl hierdie probleem opgeklar is, kardiotoemiesuiging tydens KPO vermy word, en dat bloedmonsters vir die bepaling van S-100 β geneem word uit bronne wat hoofsaaklik die brein dreineer, naamlik die V. jugularis interna. In hierdie studie is bloedmonsters slegs uit die V. jugularis interna onttrek.

Jönsson *et al* het bevind dat die halflewe van S-100 β heelwat minder as 1 uur is,⁹¹⁸ naamlik slegs 25 minute.⁹¹⁹ Volgens hierdie outeurs het die bevinding twee kliniese implikasies. Eerstens, dat wanneer S-100 β -proteïene, sonder die vooraf bloedtransfusie in die bloed gemeet kan word, daar voortgaande vrystelling van die proteïene is, en tweedens, dat S-100 β -proteïene wat gedurende 'n sekere periode in die sirkulasie teregkom, hetsy vanaf eksogeen (hertransfusie van bloed) of vanaf endogeen (die brein), opgeruim word binne ongeveer 2 ure (na 5 halflewe is 1/32ste van oorspronklike konsentrasie oor) en na 3 ure (na 7 halflewe is 1/128ste van oorspronklike konsentrasie oor). Daar moet dus vir

minstens 2 ure na outotransfusie gewag word voordat monsters vir S-100 β geneem word. 'n Matig verlaagde glomerulêre filtrasietyempo het geen betekenisvolle invloed op die kinetika van S-100 β nie.⁹²⁰ In hierdie studie sou daar verwag word dat bloedmonsters tot en met S1004 (die einde van KPO) gekontamineer was deur mediastinale bloed; vanaf S1005 (twee ure na KPO) was die bydrae vanaf ekstraserebrale oorsprong dus waarskynlik minimaal, aangesien hertransfusie van gedreineerde mediastinale bloed na spening van KPO, by geeneen van die pasiënte toegepas is nie.

Westaby *et al* kon geen verband tussen die vroeë en laat neuropsigologiese uitkoms en S-100 β -vrystelling na KPO aantoon nie. In daardie studie is gebruikgemaak van 'n meer sensitiewe S-100 β -bepaling wat vlakke bo 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ kan aantoon. Hulle is van mening dat die vrystelling van die merker moontlik die gevolg van verhoogde deurlatendheid van die BBS is, al het daar geen neuronale skade *per se* plaasgevind nie.⁹²¹ Trouens, breinedeem is binne een uur na roetine-KVO met behulp van MRI aangetoon.⁹²² Die meganisme van verhoogde deurlatendheid van die BBS mag toegeskrywe word aan die inflammatoriese reaksie op KPO. Dit word egter deur Westaby *et al* betwyfel omdat KPO-tyd, anders as wat in hierdie studie bevind is (ANCOVA, Bylae A), nie noodwendig met styging in S-100 β -proteïen verband hou nie. Die werklike belang van S-100 β is volgens daardie outeurs nog nie opgeklaar nie.⁹²³ Daardie bevindinge bevestig latere werk van Westaby *et al*, naamlik dat 'n inflammatoriese proses in die BBS nie vir seker vir die styging in S-100 β tydens en na KPO verantwoordelik is nie.⁹²⁴

Die bydrae wat KPO tot neuropsigologiese disfunksie lewer is deur Lloyd *et al* ondersoek.⁹²⁵ Hulle het die styging in serum-S-100-proteïen, neurologiese en neuropsigologiese uitkoms na KVO met en sonder KPO ondersoek. In die KPO-groep is daar gebruikgemaak van warm anterograde kardioplegie en matige hipotermie van 32°C tot 34°C. Die serum-S-100-proteïen is gedurende die eerste 24 uur na KPO gemeet. In die KPO-groep was die S-100 β -vlak 30 minute na spening van KPO betekenisvol hoër as in die nie-KPO-groep 30 minute na voltooiing van die laaste anastomose. Hierdie verskil het 4 ure na KPO/laaste anastomose verdwyn. Die outeurs meld dat die pasiënte in die KPO-groep effens ouer was en dat die laer glomerulêre filtrasie tydens KPO kon aanleiding gee tot die hoër 30 minute-waarde in die KPO-groep. In daardie studie het die narkosetegniek in beide groepe bestaan uit propofol en remifentaniël. Die vraag moet dus gevra word watter bydrae propofol in die uitkoms van die KPO-groep gespeel het.

Anders as wat verwag is, het NSE en S-100 β nie intraoperatief gekorreleer nie. Daar was wel 'n *negatiewe* korrelasie tussen die styging in vroeëre NSE (NK3, NK5 en NK6) en latere S-100 β (S1007 en S1008), sowel as tussen vroeëre S-100 β (S1002 en S1003) en latere NSE (NK10). 'n Hoër vroeëre S100 β het dus gepaard gegaan met 'n laer latere NSE, en 'n laer vroeëre S-100 β is geassosieer met 'n hoër latere NSE (Tabel 7.8.8).

Die sufentaniëldosis het gekorreleer met 'n swakker $\Delta RT4\%$ en $\Delta F\%$, terwyl die ketamiëndosis gekorreleer het met 'n beter 'n $\Delta RT4\%$. Die gebruik van isofluraan het ook gekorreleer met 'n beter $\Delta\beta\%$ en $\Delta\theta\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$. Die gebruik van isofluraan het positief gekorreleer met 'n verhoging in S-100 β 10 ure (S1007) en 20 ure na KPO (S1008) maar negatief gekorreleer met die NSE 48 uur na KPO (NK10) (Tabel 7.8.2). Die ANCOVA het ook bevind dat die gebruik van isofluraan geassosieer was met 'n beter uitkoms. So, wat was dus die oorsaaklike verband tussen die gebruik van isofluraan en die S-100 β -proteïen? Hierdie resultate stem dus meer ooreen met ander studies wat geen verband tussen S100 β en neurologiese uitkoms kon aantoon nie. S-100 β word dus waarskynlik deur die brein (astrofite) vrygestel, maar dui dit werklik op neuronale skade? Verder moet in gedagte gehou word, dat S-100 β opsigself voordelige effekte uitoefen, naamlik dat dit neuronherstel en -regenerasie bevorder (§3.5.4).

Pleines *et al* wys op die rol van S-100 β en IL-6.⁹²⁶ S-100 β bind naamlik na besering aan sekere teikenselle en stimuleer neurongroei en gliaproliferasie; IL-6 dra by tot die funksie van S-100 β omdat hulle saam voorkom en soortgelyke funksies onderlê, naamlik die herstel na breinbesering. S-100 β mag dus neurobeskermend wees deurdat dit neuronoorlewing en -differensiasie sowel as gliagroei stimuleer.^{927 928} Aan die anderkant kan S-100 β tot neurotoksiteit bydra deurdat dit Ca²⁺-kanale opreguleer.⁹²⁹ Hierdie siening stem ooreen met die bevinding van Pleines *et al*, naamlik dat S-100 β in SSV en serum na traumatiese breinbesering verband hou met 'n swak uitkoms.⁹³⁰ Die werklike belang van S-100 β is volgens hierdie outeurs nog nie opgeklaar nie. Westaby *et al* is ook van mening dat 'n inflammatoriese proses in die BBS tydens en na KPO vir die styging in S-100 β verantwoordelik is.⁹³¹ Daar moet egter in gedagte gehou word dat IL-6 'n multifunksionele inflammatoriese sitokien is wat mag bydra tot weefselherstel en -regenerasie.^{932 933}

Daar is dus bevind dat S-100 β hoofsaaklik tydens KPO styg, dat die styging veral beïnvloed is deur die tydsduur van en na KPO en dat 'n hoër temperatuur na KPO geassosieer was met 'n hoër S100Max. Die tipe operasie het nie 'n betekenisvolle invloed op die S-100 β -vlakke gehad nie. Daar was wel interaksies tussen die tipe operasies en die narkosetegniek met klepvervanging wat beter gevaar het met MK, terwyl KVO beter gevaar het met sufentaniël. (Sien later).

Tans is nóg S-100- β -proteïen nóg NSE die beter merker van serebrale iskemie. Verder is dit nie duidelik of hulle selektief gliale en neuronale iskemie meet nie, en onder watter omstandighede die een of die ander merker klinies aangedui is. Al sou hierdie vrae beantwoord word, is dit nie seker of neuropsigologiese disfunksie direk verband hou met strukturele skade soos aangedui deur biochemiese merkers nie. Nogtans is dit voor die hand liggend dat die tegniek om biochemiese verandering en graad van skade te monitor, 'n werkwyse daarstel wat as surrogaatmerker kan dien ten einde die risiko wat hartchirurgie vir die SSS inhou, te verminder.⁹³⁴

8.1.5 Die verband tussen uitkomsveranderlikes

Die vraag moet gevra word, of 'n goeie uitkoms, soos bepaal met behulp van neuropsigologiese toetse, maar waar daar ook 'n betekenisvolle stygings in chemiese merkers van breinskade was, wel breinskade uitkakel, en of die oefeneffek⁹³⁵ of swak sensitiwiteit van die neuropsigologiese toetse vir die diskrepansie verantwoordelik is. Slade *et al* wys daarop dat, waar die oefeneffek die uitkoms vals verbeter, die effek van uitputting of verveeldheid met die toetse, die uitkoms vals benadeel. Hulle wys verder daarop dat hierdie aspekte van groot belang word indien pasiënte as hulle eie kontroles dien.⁹³⁶ Hulle waarsku ook teen die betroubaarheid van neuropsigologiese toetse in die teenwoordigheid van emosieveranderinge, slaapdeprivasie, pyn en die gebruik van analgetika en sedeermiddels. Indien die biochemiese merkers breinspesifiek is, sal 'n toename in die serumvlakke daarvan dui op subkliniese breinskade (nie met kliniese toetse aantoonbaar nie), eerder as op geen breinskade nie.

Vanninen *et al* het in 'n prospektiewe gekontroleerde studie die QEEG, MRI en neuropsigologiese evaluering gebruik om die neurologiese uitkoms na KVO te bepaal. Hulle het bevind dat EEG-verstadiging in die *tempero-oksipitale en sentro-oksipitale afleidings* (minstens 0,5 Hz of meer in minstens twee kanale) drie maande postoperatief in 11 van die 38 KVO-pasiënte (29%) en in 1 uit 20 (5%) van die kontrolepasiënte voorgekom het ($p = 0,03$). Die postoperatiewe QEEG is gekenmerk deur 'n toename in θ - en δ -aktiwiteit, 'n afname in α -aktiwiteit en 'n afname in die EEG-frekwensie in verskeie kanale. Daar was ook 'n afname in die ratioparameters wat gedui het op 'n afname van EEG-reaktiwiteit. Hierdie veranderings het nie in die kontrolepersone voorgekom nie. Die mees uitgesproke verskil tussen die KVO-pasiënte en die kontroles was die attenuasie van die α -amplitude en 'n afname in die EEG-reaktiwiteit. Die postoperatiewe brein-MRI het in 8 van die 38 (21%) KVO-pasiënte en geen kontrolepasiënte nuwe iskemiese letsels aangetoon ($p = 0,03$). Wat die neuropsigologiese funksie betref het 8 uit die 38 van die KVO-pasiënte (21%) en 1 uit 20 (5%) van die kontrolepasiënte in die individuele toetse na drie maande agteruitgang getoon. Die QEEG-verandering was meestal subklinies en hulle kon nie 'n betekenisvolle korrelasie tussen QEEG-, neuropsigologiese en MRI – veranderings aantoon nie.⁹³⁷

Gugino *et al* kon op grond van die *preoperatiewe QEEG* tussen pasiënte met en sonder preoperatiewe neuropsigologiese disfunksie met 'n sensitiwiteit van 80% en 'n spesifisiteit van 75% onderskei.⁹³⁸ Een week postoperatief was 40,6% van die pasiënte se neuropsigologiese funksie ingekort. Die preoperatiewe QEEG-bevindinge kon die een-week postoperatiewe neuropsigologiese disfunksie met 'n sensitiwiteit van 94,7% en spesifisiteit van 76,9% voorspel. Die preoperatiewe neuropsigologiese funksie kon die een-week postoperatiewe neuropsigologiese funksie met 'n sensitiwiteit van 73,7% en spesifisiteit van 53,8% voorspel. Na drie maande kon die preoperatiewe QEEG (verhoogde δ -aktiwiteit en/of verhoogde relatiewe θ -krag en 'n afname in die gemiddelde α -

frekwensie) die neuropsigologiese disfunksie met 'n sensitiviteit van 77,8% en 'n spesifisiteit van 78,3% voorspel. Die preoperatiewe neurofisiologiese funksie kon die neuropsigologiese uitkoms na drie maande met 'n sensitiviteit van 87% en 'n spesifisiteit van 66,7% voorspel. Die bevindinge van Gugino *et al* dui ook daarop dat pasiënte met preoperatiewe kognitiewe en QEEG-abnormaliteite, 'n groter kans het om postoperatief ook dergelike defekte te toon.⁹³⁹

Larrabee *et al* het bevind dat die QEEG die drie-maande postoperatiewe kognitiewe uitkoms met 'n spesifisiteit van 78,3% en 'n sensitiviteit van 77,8% kon voorspel. Die spesifisiteit en sensitiviteit was een week postoperatief respektiewelik 94,7% en 76,9%.⁹⁴⁰

Daar is in hierdie studie bevind dat daar 'n betekenisvolle korrelasies was tussen die preoperatiewe QEEG- en reaksietydwaardes en die uitkomsparameters ($\Delta\%$) (Tabel 7.8.9). 'n Hoër preoperatiewe β maar 'n laer α en PS het gekorreleer met swakker postoperatiewe reaksietyd ($\Delta RT2\%$), terwyl hoër preoperatiewe piekspektrum (PS1) gekorreleer het met 'n hoër $\Delta Akk1\%$ maar 'n laer $\Delta Akk2\%$. 'n Hoër preoperatiewe akkuraatheid en 'n korter reaksietyd het gekorreleer met 'n beter QEEG-uitkoms ($\Delta\beta\%$, $\Delta\alpha\%$, $\Delta\delta\%$) (Tabel 7.8.9). Dit mag dui op 'n gunstige invloed van premorbiede neurologiese funksie op uitkoms.

Benewens die positiewe korrelasie tussen $\Delta\beta\%$ en $\Delta RT2\%$ (Tabel 7.8.8), was geen korrelasie tussen die individuele QEEG- en RT-uitkomsparameters ($\Delta\%$) aangetoon nie. Die uitkoms van die totale reaksietyd ($\Delta RTKum\%$) het positief gekorreleer het met die uitkoms van die totale akkuraatheid ($\Delta F\%$). Nogtans het 'n swak QEEG-uitkoms (agteruitgang van ≥ 2 toetse met $\geq 20\%$) 'n swak reaksietyduitskoms (agteruitgang in ≥ 2 toetse met $\geq 10\%$) met 'n sensitiviteit en spesifisiteit van onderskeidelik 67,21% en 64,52% voorspel (Tabel 7.7.4). Dit is dus laer as wat in ander studies gevind is en het waarskynlik te doene met die kleiner steekproef van die huidige studie.

Chabot *et al*⁹⁴¹ skryf die *gebrek aan een-tot-een ooreenstemming* tussen die neurofisiologiese (QEEG) en die neuropsigologiese abnormaliteite daaraan toe dat die verlaagde neurofisiologiese funksie nie noodwendig tot 'n afname in neuropsigologiese funksie lei nie, maar eerder op die risiko dui om postoperatief kognitiewe agteruitgang te toon. In daardie studie het die een-week-postoperatiewe verandering in neuropsigologiese funksie die funksie drie maande postoperatief met 'n sensitiviteit van 82,6% en spesifisiteit van 66,7% voorspel. Die QEEG-veranderinge een week postoperatief (toename in δ of θ absolute krag en/of afname in α gemiddelde frekwensie) het die neuropsigologiese funksie drie maande postoperatief met 'n sensitiviteit van 78,3% en 'n spesifisiteit van 100% voorspel. Al die pasiënte wat drie maande postoperatief 'n verlaagde kognitiewe funksie getoon het, het dus ook een week postoperatief EEG-agteruitgang getoon. Die gemiddelde waardes vir die spesifisiteit plus die sensitiviteit was 74,5% vir die neuropsigologiese toetsing en 89,1% vir die QEEG. Die swakker voorspellingswaarde van die een-week-

postoperatiewe neuropsigologiese uitkoms is toegeskrywe aan die invloed van die hospitaalomgewing op die pasiënte asook die oefeneffek; die EEG word nie deur die omgewing en die oefeneffek beïnvloed nie.

Daar was in hierdie studie aangetoon 'n dat swakker preoperatiewe reaksietye en akkuraatheid met hoër NSE-vlakke in bykans ál die bloedmonsters gekorreleer het. Hoe swakker die preoperatiewe reaksietye en akkuraatheid, hoe hoër was enkele S100 β -vlakke. Aangesien *swakker preoperatiewe* neuropsigologiese funksie geassosieer was met verhoogde vrystelling van NSE en S-100 β , ontstaan die vraag of daar nie by pasiënte die (genetiese) predisposisie bestaan om meer gevoelig vir iskemiese skade is nie. Trouens, die laer preoperatiewe reaksietye dui reeds moontlik op onderliggende neurologiese abnormaliteite. Hierdie aspek mag bydra tot swakker en minder voorspelbare korrelasies tussen tipes uitkomsveranderlikes

Sandström *et al* het 'n korrelasie tussen neuropsigologiese uitkoms en S-100 β vanaf 7 uur na KPO aangetoon.[§] Herrmann *et al*⁹⁴² het, wat *neuropsigologiese* toetsing betref, bevind dat die kognitiewe gebiede wat die meeste aangetas is, die van geheue, uitvoerende funksie (*executive function*) en die wakkerheid (aandag, *eenvoudige reaksietyd*) was. Die toetse is preoperatief, 3 dae, 8 dae en 6 maande postoperatief uitgevoer. Die pasiënte met neuropsigologiese versteuring het by geen geleentheid betekenisvol tussen KVO en klepvervangings verskil nie. Dit stem ooreen met wat in hierdie studie bevind is, behalwe by RT1 waar KV beter as KVO gevaar het (Tabel 7.6.2.2). Hulle definisie van neuropsigologiese agteruitgang was 'n verskil van 1,5 standaarddeviasies in meer as 3 uit 5 van die toetsgebiede. Hulle het die verband tussen die merkers S-100 β en NSE en kognitiewe uitkoms ondersoek. Daar was 'n verband tussen kognitiewe agteruitgang na 3 dae en 8 dae en die AOK van NSE. Postoperatiewe delirium het korreleer met die AOK van S-100 β . Die verskillende vrystellingspatrone van die merkers na hartchirurgie (6 ure tot 30 uur) en na hoofbeserings (na 2 dae tot 4 dae) dui volgens die outeurs op 'n verskil in die patogene van die besering. Hierdie bevindinge van Herrmann *et al* ten opsigte van NSE bevindinge stem ooreen met wat in hierdie studie bevind is, naamlik dat hoër NSE-vlakke by meeste veranderinge (behalwe by Δ Akk2% en Δ Akk4%) korreleer het met 'n swakker uitkoms (Tabel 7.8.8). In bogenoemde studie van Herrmann *et al* was S-100 β -vrystelling verhoog by pasiënte wat 3 dae postoperatief agteruitgang getoon het terwyl die AOK van S-100 β nie betekenisvol met agteruitgang na 8 dae korreleer het nie. Laasgenoemde verskil van wat in hierdie studie bevind is, naamlik dat die *hoër* S-100 β -vlakke gekorreleer het met 'n *beter* uitkoms by verskeie reaksietydparameters (Tabel 7.8.8). Jönsson *et al* het ook 'n korrelasie gevind tussen S-100 β -eliminasietyempo (aanduiding van serebrale S-100 β -vrystelling) na 1 tot 4 ure na KPO en die neuropsigologiese uitkoms ($r = 0,39$, $p = 0,0200$).⁹⁴³

[§] Sandström E, Svenmarker S, Karlsson K, Åberg T. S-100 and memory function after cardiac surgery. European Association of Cardiothoracic Surgery Meeting, Praag, 1996. Ongepubliseerd.

Basile *et al* het die verband tussen vrystelling van NSE en S-100 β tydens hartchirurgie met KPO en die neuropsigologiese uitkoms na ses maande nagegaan.⁹⁴⁴ Hulle het egter slegs sestien pasiënte ondersoek. Tydens KPO is daar gebruikgemaak van α -statbloedgashantering, 'n temperatuur van 29°C, veneuse en arteriële filters en retro- sowel as anterograde kardioplegie. Daar was ook gebruik gemaak van aprotinien om bloeding te verminder en daar was intraoperatief outotransfusie toegepas. In daardie studie was daar geen betekenisvolle styging in NSE of S-100 β in die pasiënte wat na ses maande neuropsigologies agteruitgang getoon het nie, in vergelyke met dié waarvan die funksie dieselfde gebly het of verbeter het nie. Daar was egter 'n korrelasie tussen die intra- en postoperatiewe merkervlakke en prestasie in van die toetse na ses maande. Indien die pasiënte weerskante van die gemiddelde ouderdom van 69 jaar stratifiseer is, en die S-100 β -vlakke en die kognitiewe funksie vir ouderdom korreger is, het die beduidendheid ten opsigte van S-100 β -proteïen verdwyn, terwyl NSE betekenisvol gebly het. In die hele groep het die piek-basis-NSE-verskil die beste met die kognitiewe versteuring na ses maande korreleer.

Georgiadis *et al* het aangetoon dat beide *serum-NSE en -S-100 β* binne drie ure na *hartchirurgie* betekenisvol gestyg het en tot die tweede postoperatiewe dag betekenisvol verhoog gebly het. Die narkosetegniek het in daardie studie bestaan uit fentaniel, midasolam en pankuronium. Die NSE was nooit in die simptomatiëse pasiënte verhoog as die S-100 β nie verhoog was nie. Die NSE- en S-100 β -styging gedurende die eerste 24 uur het 'n hoë spesifisiteit en sensitiwiteit behaal ten opsigte van die voorspelling van Graad III-*neurologiese* uitval (beroerte, stupor of koma). 'n Laat styging in S-100 β (15-48 uur) na KPO is volgens hulle, in die afwesigheid van outotransfusie, aanduidend van verdere breinskade.⁹⁴⁵ S-100 β -styging gedurende die eerste 24 uur was egter meer sensitief en spesifiek (ongeveer 90%) om die pasiënte met Graad II *neurologiese* uitval (disoriëntasie, verwardheid, agitاسie of konvulsies) te identifiseer. Verder was S-100 β -vlakke van laer as 1,1 $\mu\text{g.l}^{-1}$ gedurende die eerste dag 97,4% sensitief en spesifiek ten opsigte van Graad I *neurologiese* uitkoms (geen kliniese *neurologiese* uitval). Die feit dat beide die proteïene betekenisvol by al die pasiënte, ongeag die *neurologiese* uitkoms (Graad I, II en III) gestyg het, dui volgens hulle daarop dat hartchirurgie omtrent altyd met breinskade gepaardgaan. Hierdie skade kan klinies onopgemerk bly maar geredelik met behulp van neuropsigologiese toetsing opgespoor word.

Styging in NSE vanaf 2 ure na KPO tot 10 ure na KPO en NKMax het in hierdie studie *negatief* gekorreleer met die QEEG-uitkoms. 'n Styging in NSE gedurende KPO, 20 ure na KPO, 48 ure na KPO, NKMax en AOKNK het egter *positief* met $\Delta\text{Akk}\%2$ en $\Delta\text{Akk}\%4$ gekorreleer. Hierteenoor het NSE gedurende KPO *negatief* gekorreleer met $\Delta\text{Akk}\%1$ en $\Delta\text{RT}\%2$. Dus, hoe hoër die NSE, hoe swakker was die postoperatiewe reaksietyd maar hoe beter die akkuraatheid. (Tabel 7.8.8). Hoër S-100 β -vlakke van 2 ure tot 10 ure na KPO

het *positief* gekorreleer met 'n beter postoperatiewe reaksietye ($\Delta RT1\%$, $\Delta RT2\%$, $\Delta RT3\%$ en $\Delta RT_{Kum}\%$), maar 'n negatiewe verband tussen S1006 en $\Delta\alpha\%$ en tussen S1002 en $\Delta Akk1\%$ (Tabel 7.8.8).

Daar was dus nie 'n duidelike verband tussen NSE-vlakke en reaksietydparameteruitkoms nie, maar 'n hoër NSE-vlakke het duidelik gekorreleer met 'n swakker QEEG-uitkoms. Verder was daar, behalwe vir die negatiewe korrelasie tussen S1006 en $\Delta\alpha\%$ en tussen S1002 en $\Delta Akk1\%$, 'n positiewe korrelasie tussen die S-100 β -vlakke en QEEG- en RT-uitkoms. Die sensitiwiteit en spesifisiteit van S100Max en NKMax om die reaksietyd uitkoms te voorspel (agteruitgang in > 1 toets $\geq 10\%$), was ook swakker as die QEEG (Tabel 7.7.1.4). Die verband tussen die chemiese merkers en neuropsigologiese uitkoms het dus nie duidelik in hierdie studie na vore gekom nie.

Die inkonsekwente bevindinge ten opsigte van die verband tussen verhoogde S-100 β en neuropsigologiese uitkoms wat in die literatuur teëgekome word,⁹⁴⁶ en wat ook in hierdie studie bevind is, kan daaraan toegeskrywe word dat eersgenoemde afkomstig is van witstof⁹⁴⁷ en laasgenoemde dui op grysstofskade.⁹⁴⁸ Verder mag 'n styging in S-100 β dui op wit- of BBS-aantasting, maar mag opsigself 'n beskermende funksie hê. Dié twee ondersoekes mag egter komplementêr wees alhoewel hulle nie noodwendig korreleer nie.⁹⁴⁹

Die verband of die gebrek daaraan tussen NSE- en S-100-vrystelling en die neurokognitiewe uitkoms wat in hierdie studie gevind is (Tabel 7.8.8), stem nie ooreen met die werk van Wimmer-Greinecker *et al* nie.⁹⁵⁰ Hulle het bevind dat die verband tussen neuropsigologiese, wat die verandering in die individuele toetstellings betref, beduidend was, maar nie wat die totale toetstelling betref nie. Hulle het 'n verband tussen NSE-vrystelling en agteruitgang (verandering) in individuele neuropsigologiese toetse gevind. In daardie studie is daar nie deurgaans by die definisie van neurokognitiewe agteruitgang gehou nie, naamlik die aantal toetsgebiede uit 'n totale aantal toetsgebiede wat met 'n bepaalde mate moet verander om deur te gaan as verandering. Hulle verwys ook na *verandering in individuele toetse*.

Anders as wat verwag is, het NSE en S-100 β intraoperatief nie betekenisvol gekorreleer nie. Daar was wel 'n *negatiewe* korrelasie tussen die styging in vroeëre NSE (NK3, NK5 en NK6) en *latere* S-100 β (S1007 en S1008), sowel as tussen vroeëre S-100 β (S1002 en S1003) en latere NSE (NK10). 'n Hoër vroeëre S100 β het dus gepaard gegaan met 'n laer latere NSE, en 'n laer vroeëre S-100 β is geassosieer met 'n hoër latere NSE. daar 'n omgekeerde verband, beide in tyd en konsentrasie, tussen NSE- en S-100 β -vlakke. Daar was dus 'n omgekeerde verband, beide in tyd en konsentrasie, tussen NSE- en S-100 β -vlakke (Tabel 7.8.8). (Tabel 7.8.8).

Alhoewel 'n groot persentasie pasiënte postoperatief 'n mindere of meerder mate van neurologiese agteruitgang toon, is daar ook pasiënte wat 'n verbetering kan toon. Dit mag wees dat die serebrale perfusie na herstel van die hartletsel verbeter as gevolg van die hoër kardiaale uitwerp. Ucles *et al* het aangetoon dat die QEEG en kognitiewe funksie na karotis-endarterektomie verbeter het. Die QEEG-verbetering was opvallend in die frontale gebiede, ongeag die kant wat opereer is. Hierdie outeurs wys egter daarop dat neurobeelding nie 'n korrelasie tussen die graad van serebrale atrofie en bloedvloei in die vernoude karotisarterie kon aantoon nie.⁹⁵¹ Hierdie bevinding bied ook 'n verklaring waarom daar dikwels 'n swak korrelasie tussen die bevindinge van verskillende toetsmodaliteite gevind word.

Die QEEG-uitkoms kon dus die RT-uitkoms redelike sensitief en spesifiek (ongeveer 66%) voorspel, terwyl die voorspellingswaarde van die chemiese merkers vir RT-uitkoms swak was. Daar was egter 'n goeie positiewe korrelasie tussen S-100 β -vlakke en RT-parameteruitkoms, maar 'n negatiewe korrelasie tussen NSE-vlakke en QEEG-veranderinge.

8.2 FAKTORE BENEWENS NARKOSETEGNIEK EN KPO SE INVLOED OP UITKOMS

8.2.1 Biografiese en premorbiede faktore

Hofsté *et al* het delirium en kognitiewe agteruitgang wat na hartchirurgie en hipotermiese (28°C) KPO voorgekom het met behulp van QEEG- en neuropsigologiese toetse ondersoek.⁹⁵² Kognitiewe versteuring is in daardie studie voorspel deur ouderdom bokant 70 jaar, vroue, KPO langer as 2,5 uur en aortaklemmingstyd langer as 70 minute. Postoperatiewe delirium het korreleer met ouderdom bokant 70 jaar, vroue en 'n intraoperatiewe hemoglobienkonsentrasie van minder as 5 g.dl⁻¹.

In Suid-Afrika kom iskemiese hartsiekte hoofsaaklik onder blanke mans voor. Familiële hipercholesterolemie is ook veel meer prevalent onder blankes. Iskemiese hartsiekte kom ook dikwels by Indiërs voor, maar hou meestal verband met diabetes mellitus, wat baie algemeen by dié bevolkingsgroep voorkom. Daar was geen Indiërs by hierdie studie ingesluit nie, aangesien die Indiërpatiënte wat toestemming gegee het, uitgesluit moes word vanweë hoë ouderdom of diabetes mellitus.

Die meerderheid klepprosedures in hierdie studie is op swartes (17/21) en vroue (14/21) uitgevoer. Dit weerspieël waarskynlik die voorkoms van rumatiesiese hartsiekte wat meer dikwels by swartes en iskemiese hartsiekte wat meer algemeen by blankemans voorkom. Geeneen van die pasiënte het 'n gekombineerde prosedure (KVO plus klepvervanging) ondergaan nie.

Die kleppasiënte was meestal skraal en op diuretikumterapie, terwyl die KVO-pasiënte meestal goed gevoed en selde met diuretika behandel was. Die geskooldheid was beter by blankes. Hierdie waarneming kan waarskynlik teruggevoer word na die beskikbaarheid van onderwys aan veral die landelike swartes van Suid-Afrika. Daar was geen korrelasie tussen die ouderdom en geskooldheid nie. Die ras en die geslag van die pasiënte het geen invloed op die uitkoms gehad nie.

Die KVO-pasiënte was betekenisvol ouer en beter gevoed as die klepvervangingspasiënte, terwyl dit nie tussen MK en S verskil het nie. Daar was in hierdie studie 'n positiewe korrelasie tussen ouderdom $\Delta\alpha/\theta\%$. Ouderdom het egter negatief gekorreleer met die uitkoms by die eenvoudige reaksietye ($\Delta RT1\%$, $\Delta Akk1\%$ en $\Delta Akk2\%$) (Tabel 7.8.1). Die positiewe verband tussen ouderdom en QEEG-uitkoms moet geïnterpreteer word in die lig van die betekenisvol hoër ouderdom van die KVO-pasiënte en die beter QEEG-uitkoms na KVO in vergeleke met KV.

Volgens ANCOVA het hoër ouderdom 'n betekenisvolle rol by die uitkoms gespeel, naamlik meestal 'n agteruitgang in die QEEG en reaksietye. Daar was net by $\Delta AAI\%$ en $\Delta Akk2\%$ 'n positiewe verband met ouderdom. Die ander agt uitkomsveranderlikes waar ouderdom 'n betekenisvolle invloed gehad het, het ouderdom die uitkoms benadeel. In die

huidige studie was daar geen verband gevind tussen ouderdom en NSE-vlakke en S-100 β -vlakke en ouderdom nie. Ouderdom was wel by die vergelyking vir AOKNK ingesluit ($p = 0,15$), maar het nie daar 'n betekenisvolle invloed uitgeoefen nie ($p = 0,1090$). Hierdie bevinding bevestig nie die bevindings van Smith *et al* ten opsigte van neuropsigologiese uitkoms en ouderdom nie, naamlik dat enkelveranderlike analise ouderdom as risikofaktor uitgewys het maar dat multiveranderlike analise dit nie kon bevestig nie.⁹⁵³ Die meeste studies is dit egter eens dat ouderdom bo 70 jaar 'n swak uitkoms voorspel.^{954 955}

Die meerderheid pasiënte wat klepvervangings ondergaan het (17/21) was swart. Die liggaamsgrootte (lengte, liggaamsmassa-indeks en liggaamsoppervlakte) van klepvervangingspasiënte was betekenisvol kleiner as die van KVO-pasiënte, terwyl die lengte nie betekenisvol verskil het nie. Die voedingstatus van klepvervangingspasiënte was ook kennelik swakker as die van KVO-pasiënte (Tabel 7.1.4). Dit is ook heel moontlik dat 'n mate van ondervoeding vir 'n geruime tyd by van die pasiënte teenwoordig was. Alhoewel daar by nie een van die pasiënte tekens van spesifieke voedingsgebreksiekte was nie, is dit wel bekend dat hartsiekte *per se* wan- en ondervoeding in die hand kan werk, wat dan 'n invloed op kognitiewe funksie kan hê. Wanvoeding en ondervoeding is ook betrokke by kognitiewe ontwikkeling en funksie. Voedingstatus kan ook die weerstand van organe teen die uitwerking van iskemie kan beïnvloed, aangesien vitamien optree as vryradikaalopruimers. Die invloed wat voedingstatus op die neuropsigologiese uitkoms na chirurgie het, is na my wete nog nie bepaal nie.

Die voedingstatus (LMI) is nie by ANCOVA ingesluit nie; die invloed wat voedingstatus op die uitkoms kon gehad het, is dus nie bepaal nie. Daar was egter in hierdie studie geen betekenisvolle korrelasie tussen liggaamsgrootte (LMI) en enige van die uitkomsveranderlikes gevind nie. Daar word egter aanvaar dat voedingstatus die herstel na enige chirurgie kan beïnvloed, insluitende dié van neurofisiologiese en kognitiewe funksie. Hierdie aspek sal verder ondersoek moet word.

8.2.2 Hemodinamiese faktore en vogbalans

Alle middels wat tydens narkose toegedien word, het die potensiaal om hemodinamiese veranderinge mee te bring. Hierdie hemodinamiese veranderinge *per se* kan serebrale effekte tot gevolg hê, óf die middels kan oor nié-hemodinamiese effekte beskik wat die neurologiese uitkoms mag beïnvloed.

Die Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group en die Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators het die faktore wat breinbesering na hartchirurgie voorspel, nagegaan.⁹⁵⁶ Hierdie faktore sluit in postoperatiewe (dag van chirurgie) kongestiewe hartversaking of miokardiale infarksie, perioperatiewe disritmieë, swak gekontroleerde preoperatiewe hipertensie (sistoliese bloeddruk > 145 mm Hg) en lae kardiaal uitwerpsindroom na KPO. Borger *et al* en Ahlgren *et al* kon nie hipertensie as risikofaktor vir postoperatiewe beroerte na hartchirurgie bevestig nie.^{957 958}

Die verandering in bloeddruk vóór KPO ($\Delta BP1\%$) was by MK 29,5% minder negatief as by S (-12,19% en -17,29%). Hierdie verskil was statisties marginaal betekenisvol ($p = 0,0572$; Wilcoxon rangsomtoets) (Tabel 7.4.1). 'n Dergelike verskil het voorgekom tussen MK en S ten opsigte van AOKBP1. Hierdie verskille was van kliniese belang. Die daling in bloeddruk vóór KPO ($\Delta BP1\%$) by KVO (-17,54%) en KV (-11,95%) was nie statisties betekenisvol nie, maar die verskil van 31,87% was moontlik van kliniese belang. Die bloeddruk vóór KPO het dus by KVO en S meer negatief verander as by MK en by KV en hierdie verskille was moontlik van kliniese belang.

Daar was tydens KPO hemodinamies geen betekenisvolle verskille tussen die MK en S nie. Die verandering in bloeddruk tydens KPO ($\Delta BP2\%$) was statisties marginaal nie-betekenisvol meer negatief by KVO as kleppe ($\Delta BP2\% = -42,49\%$ teenoor $-34,27\%$; $p = 0,0729$, Wilcoxon rangsomtoets). Hierdie verskil van 19,20% wat die bloeddruk tydens KPO by KVO meer as by KV gedaal het is klinies van betekenis. Die area onder die kurwe van bloeddrukverandering en tyd tydens KPO (AOKBP2; $\Delta BP \times \text{tyd}$) was betekenisvol meer negatief by die KVO- as by die kleppasiënte ($-3441,83 \text{ mm Hg}\cdot\text{minute}$ teenoor $-2127,46 \text{ mm Hg}\cdot\text{minute}$; $p = 0,0009$). Die meer negatiewe AOKBP2 by KVO kan hoofsaaklik toegeskrywe word aan die langer tydsduur by KVO as by kleppe (85,57 minute teenoor 69,67 minute; $p = 0,0117$) (Tabel 7.2.2), maar ook aan die statisties grensbetekenisvol meer negatiewe $\Delta BP2\%$ by KVO (Tabel 7.4.4).

Die bloeddrukverandering na KPO ($\Delta BP3\%$) was by KVO statisties marginaal nie-betekenisvol meer negatief as by klepvervangings; die afname was naamlik respektiewelik $-24,38\%$ en $-14,90\%$ ($p = 0,0525$; Wilcoxon rangsomtoets). Die bloeddrukverandering (daling) was by KVO dus 38,88% meer as by KV en is klinies van belang. Daar was geen verskil in $\Delta BP3\%$ en AOKBP3 tussen MK en S nie. Daar was ten opsigte van AOKBP3 geen betekenisvolle verskil tussen MK en S of tussen KVO en KV nie. $\Delta BP3\%$ het negatief gekorreleer met QEEG-verandering (swakker uitkoms by β , δ en α/θ) (Tabel 7.8.4).

Die bloeddruk oor groepe van ongeveer 57 mm Hg tydens hipotermiese KPO was waarskynlik voldoende (Tabelle 7.4.3 en 7.4.4). Die bloeddrukverandering was tydens en na KPO byna betekenisvol meer negatief by KVO- as klepvervangings (Tabelle 7.4.4 en 7.4.6). Daar sou op grond van die meer negatiewe $\Delta BP2\%$ en AOKBP2 verwag word dat breinskade meer algemeen by KVO as by kleppe voorkom. Die QEEG-uitkoms was egter by KVO betekenisvol beter as by KV (Tabel 7.6.1.2). Die daling van die bloeddruk tydens KPO was vir normotermie klinies groter (19,20%) by die KVO's as by KV, omdat $-42,49\%$ duidelik onder die grens van outoregulering van SBV is terwyl $-34,27\%$ op die rand van die serebrale outoreguleringeplate lê – by normotensiewe pasiënte sonder serebrovaskulêre siekte en normale intrakraniale druk. Hierdie aspek is van groot belang omdat die meerderheid

pasiënte met iskemiese hartsiekte waarskynlik ook serebrovaskulêre aantasting het. Pasiënte met klepletsels is blootgestel aan serebrale embolisme. Verder is die outoregulاسie van serebrale bloedvloeى by hipertensiewe pasiënte ontwig. Alhoewel die outoregulاسiekurwe na die behandeling van hipertensie na laer vlakke kan terugskuif, is dit nie seker hoe lank dit neem om te normaliseer nie, en of dit ooit by alle pasiënte volledig normaliseer nie.

Die daling van die bloeddruk tydens KPO was vir normotermie *klinies* groter (19,20%) by die KVO's as by KV, omdat -42,49% duidelik onder die grens van outoregulاسie van SBV is terwyl -34,27% op die rand van die serebrale outoregulاسieplato lê – by normotensiewe pasiënte sonder serebrovaskulêre siekte en normale intrakraniale druk. Hierdie aspek is van groot belang omdat die meerderheid pasiënte met iskemiese hartsiekte waarskynlik ook serebrovaskulêre aantasting het. Pasiënte met klepletsels is blootgestel aan serebrale embolisme. Verder is die outoregulاسie van serebrale bloedvloeى by hipertensiewe pasiënte ontwig. Alhoewel die outoregulاسiekurwe na die behandeling van hipertensie na laer vlakke kan terugskuif, is dit nie seker hoe lank dit neem om te normaliseer nie, en of dit ooit by alle pasiënte volledig normaliseer nie.

Die bloeddruk van ongeveer 57 mm Hg tydens *hipotermiese* KPO was waarskynlik voldoende (Tabelle 7.4.3 en 7.4.4). Hierdie bloeddruk van ongeveer 57 mm Hg tydens KPO mog egter tydens *opwarming* te laag gewees het omdat daar tydens die periode van opwarming sowel as 'n paar uur daarna 'n verhoogde aanvraag na suurstof en glukose deur die brein is. Dit kan daartoe lei dat SBV gedurende daardie tyd nie kan voorsien in die substraataanvraag nie.⁹⁵⁹ Daar moet dus sorg gedra word dat die pasiënt nie tydens hierdie periodes onnodig hipotensief word nie.

'n Hoër preoperatiewe bloeddruk is geassosieer met 'n beter QEEG-uitkoms (α , α/θ en AAI). 'n Hoër bloeddruk vóór KPO (BP1) het gekorreleer met beter $\Delta\theta\%$, terwyl die verandering in bloeddruk voor KPO ($\Delta BP1\%$) negatief gekorreleer het met $\Delta\delta\%$. 'n Hoër $\Delta BP1\%$ het positief gekorreleer met die akkuraatheiduitkoms by RT3 ($\Delta Akk3\%$) en met *hoër* S-100 β -vlakke 10 ure (S1007) en 20 ure na KPO (S1008). 'n Hoër bloeddruk tydens KPO (BP2) het gekorreleer met 'n hoër NSE 20 ure na KPO (NK8) en S-100 β 48 ure na KPO (S10010). 'n Meer positiewe bloeddrukverandering tydens ($\Delta BP2\%$) het gekorreleer met 'n swakker $\Delta\delta\%$ en 'n hoër S1007. 'n Hoër vloeى tydens KPO (QI) het gepaard gegaan met 'n laer AOKNK. 'n Hoër bloeddruk na KPO (BP3) en bloeddrukverandering na KPO ($\Delta BP3\%$) het gekorreleer met 'n laer S-100 β 4 ure na KPO (S1006), swakker QEEG-uitkoms (β , δ en α/θ), maar met 'n beter $\Delta Akk3\%$. 'n Meer positiewe bloeddrukverandering vóór, tydens en ná KPO is dus geassosieer met 'n swakker QEEG-uitkoms maar met 'n beter uitkoms by $\Delta Akk3\%$ (Tabel 7.8.4). Daar moet op gelet word dat daar betekenisvolle verskille ten opsigte van die bloeddrukke tussen KV, KVO, MK en S was: BP1 was betekenisvol en $\Delta BP1\%$ was marginaal nie-betekenisvol hoër by MK as S (p

= 0,0573; Wilcoxon) (Tabel 7.4.1), $\Delta BP2\%$ was marginaal nie-betekenisvol ($p = 0,0729$) meer negatief by KVO as by KV (Tabel 7.4.4), $BP3$ was betekenisvol hoër by MK as S (Tabel 7.4.5) en $\Delta BP3\%$ was marginaal nie-betekenisvol meer negatief by KVO as KV ($p = 0,0525$; Wilcoxon) (Tabel 7.4.6). Daar was dus meestal relatief hoër bloeddrukke by MK as S, relatief laer bloeddrukke by KVO as KV en langer operasietye by KVO as KV. Die bevinding dat KVO en MK meestal, met enkele uitsonderings beter as KV (RT1 swakker by KVO) en S gedoen het, kan miskien hierdie onverwagse korrelasies tussen uitkoms, BP en $\Delta BP\%$ verklaar (beter uitkoms met meer negatiewe $\Delta BP\%$). Die verwantskap tussen bloeddruk en uitkoms is met behulp van ANCOVA nagegaan.

ANCOVA het aangetoon dat 'n hoër bloeddruk voor KPO ($\Delta BP1\%$) en na KPO ($\Delta BP3\%$) korreleer het met 'n swakker uitkoms. Die invloed van die bloeddruk tydens KPO ($\Delta BP2\%$) was nie duidelik uit die regressievergelykings nie. 'n Hoër $\Delta BP2\%$ is geassosieer met 'n laer $\Delta\beta\%$, $\Delta Akk1\%$, en $\Delta\delta\%$ (grens-betekenisvol), maar met 'n beter $\Delta Akk2\%$, $\Delta Akk3\%$ en $\Delta F\%$. $\Delta F\%$ is egter 'n funksie van $\Delta Akk1\%$, $\Delta Akk2\%$, $\Delta Akk3\%$. 'n Hoër $\Delta BP3\%$ het ook 'n negatiewe invloed op die uitkoms gehad, naamlik 'n daling in $\Delta RTKum\%$, $\Delta F\%$ en $\Delta Akk2\%$. By S100Max en AOKS100 was laer met 'n hoër $\Delta BP3\%$. Origens kom dit voor of 'n hoër bloeddruk voor en na KPO moontlik nadelig was, terwyl 'n hoër bloeddruk tydens KPO nie duidelik was nie, maar moontlik voordelig was. (¶7.9, Bylae A). Herrmann *et al* het geen verband tussen die AOK van S-100 β -proteïen en die kardiovaskulêre veranderlikes gevind nie.⁹⁶⁰

Vloei tydens KPO (QI) is nie by ANCOVA ingesluit nie. Die enigste korrelasie met QI was met AOKNK: hoe hoër die vloei, hoe laer was AOKNK. Dit beklemtoon moontlik die aanbeveling van Sungurtekin *et al*, naamlik dat bloeddruk gedurende KPO verhoog moet word deur verhoging in vloei eerder as deur vasokonstriktore.⁹⁶¹ Daar word dikwels gesien dat KPO-tegnoloë eerder vasokonstriktore toedien omdat hulle protokolle volg wat laer vloei (QI) aangee. Vóór en ná KPO word daar ook dikwels van vasotrope en inotrope gebruik gemaak om bloeddruk en kardiaal uitwerp te handhaaf. Dit is egter moontlik dat die gebruik van hierdie middels, soos in die geval van katesjolamiene, benewens hul kardiovaskulêre effekte, ook 'n nadelige uitwerking op die postiskemiese brein kan hê (Sien ¶3.5.5).

Die suurstofsaturasie van bloed vanuit die veneuse kanule is nie gedurende KPO bepaal nie. Analoog aan die effek van die invloed van 'n lae kardiaal uitwerp op die suurstofsaturasie in gemengde veneuse bloed (SvO_2), sou daar verwag word dat 'n lae QI tydens KPO gepaard sou gaan met 'n daling in die SjO_2 . Daar is egter aangetoon dat daar geen verband tussen SvO_2 en SjO_2 bestaan nie.⁹⁶² Dit stem waarskynlik ooreen met die bevindinge, naamlik dat die brein meer afhanklik van perfusiedruk as van vloei is, en dat hantering van hipotensie tydens KPO hanteer moet word deur verhoging in QI en hipertensie deur vasodilatore, eerder as deur verlaging in die QI.

Die vraag oor die geskikte perfusiedruk tydens KPO word in 'n oorsigsartikel deur Arrowsmith *et al* bespreek, en word hier aangehaal.⁹⁶³ Tydens matige hipotermie met α -statbloedgashantering, daal hierdie outoregulasieregense by volwassenes van 60 mm Hg tot 150 mm Hg na 30 mm Hg tot 100 mm Hg.⁹⁶⁴ Kinders kan drukke van so laag as 15 mm Hg verdra.⁹⁶⁵ Newman *et al* het aangetoon dat SBV tydens hipotermie (28 tot 32°C) en normotermie⁹⁶⁶ weinig verander by gemiddelde arteriële bloeddrukke van tussen 51 mm Hg en 75 mm Hg en dat hierdie vermoë tot outoregulاسie nie deur ouderdom beïnvloed word nie.⁹⁶⁷

Dit gebeur egter dikwels dat die bloeddruk tydens KPO tot onder 50 mm Hg daal, en dit in die teenwoordigheid van onderliggende hipertensie en serebrovaskulêre siekte. Sungurtekin *et al* het egter by honde aangetoon dat SBV (en dus CDO₂) verlaag het as die gemiddelde arteriële bloeddruk by 33°C laer as 45 mm Hg gedaal het en dat die plato van die outoregulاسiekurwe tydens KPO by 33°C nie horisontaal is tussen 45 mm Hg en 70 mm Hg nie, maar 'n positiewe helling toon.⁹⁶⁸ Dit dui daarop dat perfusiedruk tydens geringe hipotermie nie laer as 50 mm Hg moet daal nie, veral nie in die ouer pasiënt met vaskulêre ko-morbiditeit nie.⁹⁶⁹ Vloei distaal van ateroovernouing is bowendien drukafhanklik en lae bloeddrukke moet nie voor, tydens of na KPO nie oogluikend aanvaar word nie.

Onder *nie-KPO-toestande* handhaaf outoregulاسie die SBV oor 'n wye omvang van druk; SBV bly konstant tot by 'n gemiddelde bloeddruk van bokant ongeveer 60 mm Hg.⁹⁷⁰ Bloedvloeï in kollaterale en in die penumbra gebied waar outoregulاسie uitgeput is, is egter drukafhanklik. Dit is derhalwe moontlik dat serebrale bloedvloeï tydens insidente wanneer embolisasie plaasvind, drukafhanklik is. Daar is aanvanklik gedink dat outoregulاسie tydens KPO dieselfde eienskappe as onder normale omstandighede het. Hierdie siening was gegrond op die bevindinge van onder meer Govier *et al*,⁹⁷¹ Murkin *et al*⁹⁷² en Brusino *et al*.⁹⁷³ Govier *et al* het bevind dat SBV onafhanklik was van bloeddrukke van 35 mm Hg en 110 mm Hg en van KPO-vloeï van 1,0 tot 2,2 l.min⁻¹.m⁻².⁹⁷⁴ Murkin *et al* het aangetoon dat outoregulاسie by 26°C en perfusiedrukke van ongeveer 25 mm Hg tot 80 mm Hg, intak bly.⁹⁷⁵ Brusino *et al*⁹⁷⁶ het bevind dat SBV van pasiënte tydens KPO by temperature van 21°C en 28°C en 'n perfusiedruk van so laag as 20 mm Hg konstant gebly het.

Plöchl *et al* wys daarop dat bogenoemde getuienis gelei het tot die interpretasie, naamlik dat die outoregulاسiekurwe na links geskuif het; dit het aanleiding gegee het tot die praktyk om lae drukke tydens hipotermiese KPO te aanvaar.⁹⁷⁷ Hulle wys ook daarop dat bogenoemde bevindinge gegrond is op *gepoelde data* van verskillende pasiënte met groot interpatiëntverskille; hierdie beperking in studieontwerp maak dus die gevolgtrekkings ongeldig. Plöchl en medewerkers het derhalwe die probleem onder eksperimentele toestande by honde bekyk.⁹⁷⁸ Hulle het die SBV tydens verskillende perfusiedrukke by 'n bepaalde PaCO₂ (35 mm Hg tot 40 mm Hg), hemoglobienkonsentrasie (7,5 g.dl⁻¹ tot 8 g.dl⁻¹

¹⁾ en temperatuur (33°C) by *dieselfde* hond gemeet. Daar is toe bevind dat SBV onder hierdie omstandighede drukafhanklik word by drukke laer as 50 mm Hg tot 60 mm Hg. By drukke onder 50 mm Hg word die SBV en CDO_2 dus drukafhanklik. Die SBV by drukke van 60 mm Hg en 70 mm Hg het nie betekenisvol verskil nie. Alhoewel die CMRO_2 eers by drukke so laag as 40 mm Hg statisties betekenisvol gedaal het, was dit reeds by 45°C 13% laer as die kontrole, en is as klinies van betekenis beskou. Alhoewel die CDO_2 afneem met daling in SBV, verhoog die suurstofekstraksie sodat overte hipoksie nie intree nie. Die kritiese CDO_2 is daardie punt waar die CMRO_2 van CDO_2 afhanklik word. Plöchl *et al* beveel dus aan dat daar toegesien word dat die perfusiedruk tydens KPO nie laer as 60 mm Hg moet wees nie, veral nie by die kliniese populasie waar outoregulاسie en SBV versteur is vanweë serebrovaskulêre siekte, hipertensie, diabetes, ensovoorts.

Plöchl *et al*⁹⁷⁹ beklemtoon ook die bevinding van Hendriksen *et al*, naamlik dat alhoewel hemoverdunning die reologie gunstig beïnvloed, dit nie die brein vrywaar van iskemie nie. Al skuif die outoregulاسiekurwe boontoe met hemoverdunning, bly die kritiese druk waar SBV drukafhanklik word min of meer dieselfde.⁹⁸⁰

Outoregulاسie onder KPO-toestande is egter versteur met die gevolg dat SBV meer drukafhanklik word. Schwartz het in die bobbejaan aangetoon dat SBV by matige hipotermie (28°C) *afhanklik is van bloeddruk en nie van KPO-vloei nie*. Daar is ook bevind dat SBV by gemiddelde arteriële bloeddrukke van 20 mm Hg tot 60 mm Hg onafhanklik was van pompvloei en dat SBV, by konstante bloeddruk, konstant gebly het by vloei van 0,75 tot 2,2 $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$. SBV was by lae- en volvloei, hoër by hoër perfusiedrukke as by lae drukke.⁹⁸¹

Sungurtekin *et al* het by die hond aangetoon dat by 33°C en by 'n gemiddelde arteriële drukke van tussen 45 mm Hg en 70 mm Hg – beide wat klinies ter sprake is – die vloei by 'n spesifieke druk geen invloed op SBV het nie. By bloeddrukke laer as 45 mm Hg kon 'n redelike normale vloei van 1,8 $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ egter nie die SBV in stand hou nie.⁹⁸² Verder het hulle bevestig wat bevind is deur Newman *et al*,⁹⁸³ naamlik dat die outoregulاسieplate tydens KPO tussen hierdie drukgrense nie horisontaal is nie, maar 'n positiewe helling het; hierdie helling was tydens normotermie steiler (1,78 $\text{ml}\cdot 100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 10\text{ mm Hg}^{-1}$ styging in gemiddelde bloeddruk) as tydens hipotermie (0,86 $\text{ml}\cdot 100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 10\text{ mm Hg}^{-1}$ styging in gemiddelde bloeddruk). Alhoewel die outoregulاسiekurwe tydens KPO by 33°C by die hond nie statisties betekenisvol verskuins het nie, kom dit voor of daar so 'n neiging was.⁹⁸⁴

Anders as Grubenhof *et al*⁹⁸⁵ kon Millar *et al*⁹⁸⁶ geen verband tussen die SjO_2 en gemiddelde arteriële bloeddruk tydens KPO of die vroeë postoperatiewe periode vind nie en kom tot die gevolgtrekking dat outoregulاسie van SBV gedurende hierdie tydperke behoue bly. In hierdie verband moet daar egter onthou word dat die oplosbaarheid van O_2 in bloed tydens hipotermie verhoog en dat die suurstofdissosiasiekurwe na links skuif sodat suurstofinhoud moontlik kan vergoed vir die daling in perfusiedruk.

Alhoewel daar oor die algemeen dus aanvaar word dat hoër perfusiedrukke tydens KPO voordelig vir breinperfusie is, kon Smith *et al* nie retrospektief intraoperatiewe hipotensie met behulp van multiveranderlike-analise as risikofaktor vir neuropsigologiese agteruitgang identifiseer nie.⁹⁸⁷ Gold *et al* het die uitkoms (mortaliteit, kardiaal morbiditeit, permanente neurologiese uitval, kognitiewe komplikasies en lewenskwaliteit) na gewone KPO-perfusiedruk (50 tot 60 mm Hg) en normotensiewe KPO-perfusiedruk (80 tot 100 mm Hg) nagegaan. QI was $1,6 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ tydens hipotermie (28 tot 30°C) en QI van $2,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ sodra daar met opwarming begin is; die α -stat-bloedgashantering is toegepas. Die uitkoms was ten gunste van die hoër perfusiedruk. Die langtermyn (6 maande) neuropsigologiese uitkoms het egter nie betekenisvol verskil nie.⁹⁸⁸

Bogenoemde studie van Gold⁹⁸⁹ het veel kritiek uitgelok. Keats en Slogoff⁹⁹⁰ asook Reves *et al*⁹⁹¹ het kritiek gelewer op die statistiese ontleding naamlik dat die uitkomseindpunte saam gegroepeer is en derhalwe mekaar kon beïnvloed het; afsonderlik het hulle egter nie betekenisvol tussen die groepe verskil nie. Reves *et al* wys ook daarop dat daar te danke aan outoregulاسie, by die KPO-perfusiedrukke wat toegepas is, naamlik van 50 mm Hg tot 100 mm Hg, in elk geval geen verandering in SBV te wagte is nie – self nie by hipotermie, nie-pulserende KPO en by bejaardes nie.

Die studie deur Gold *et al* het veel kritiek uitgelok. Nogtans beklemtoon dit twee belangrike beginsels, naamlik dat serebrale outoregulاسie in die teenwoordigheid van hipertensie skuif en tweedens, dat pasiënte met koronêre vaatsiekte 'n hoë voorkoms van serebrovaskulêre aterosklerose het wat die brein distaal van die letsels drukafhanklik maak vir voldoende perfusie. Dit is dus waarskynlik veiliger om liever te fouteer na die hoër kant as na die laer kant.

Dit kom dus voor of die brein vir oksigenاسie eerder van perfusiedruk as KPO-vloei afhanklik is. Die teenoorgestelde geld egter by die perifere sirkulasie. Gedurende hipotermiese KPO is die bloeddruk minder geneig om te daal as tydens warmer KPO omdat die verlaging in perifere weerstand as gevolg van hemoverdunning, gedemp word deur die vasokonstriksie wat met hipotermie gepaardgaan. Daar is dus tydens warmer KPO meer dikwels maatreëls nodig om hipotensie teen te werk. Dit kan geskied deur die pompvloei te verhoog of deur die toediening van 'n α -agoniste soos fenielefrien. Plöchl *et al* het egter bevind dat perifere DO_2 beter behoue bly deur pompvloei te verhoog as deur die perifere weerstand te verhoog.⁹⁹²

Daar was geen betekenisvolle verskil in die volume vog toegedien en die urienvolumes tussen die MK en S nie. Urienuitskeiding was by kleppe betekenisvol hoër as by KVO (Tabelle 4.3.3 en 7.3.4). Hierdie waarneming word verklaar deur die relatief beter orgaanperfusie wat tydens KPO in hierdie pasiënte aanleiding kon gee tot uitskeiding van

die vagoorlading wat dikwels preoperatief by hierdie pasiënte teenwoordig is, asook as gevolg van die preoperatiewe toediening van diuretika.

Die gebruik van vasokonstriktore om bloeddruk tydens KPO te handhaaf kan nie aanbeveel word nie. Dit kan aanleiding gee tot die steel van bloedvloei vanaf kwesbare perifere weefsel. 'n Groter fraksie van die vloei word na die brein gerig, met die gevolg dat die emboluslading ook kan verhoog. Daar is naamlik by honde aangetoon dat die emboluslading by konstante bloeddruk verhoog as die vloei verlaag word omdat 'n groter gedeelte van die bloed tydens lae vloei die brein bereik.⁹⁹³

Ofskoon dit blyk dat lae bloeddruk tydens KPO eerder met behulp van hoër vloei as met vasokonstriktore herstel moet word, ter wille van die ander vitale organe en om die emboluslading na die brein te beperk, het Boston *et al* eers onlangs in varke die verband aangetoon tussen orgaanperfusie en KPO-vloei, wat gewissel het van $1,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ tot $2,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$.⁹⁹⁴ Hulle het naamlik die deurbloeding van die brein, nier, dunderm, pankreas en skeletspier tydens *normotermiese* KPO by 'n bloeddruk van 65 mm Hg tot 75 mm Hg ondersoek. Hulle het bevind dat orgaanperfusie (uitgesonderd skeletspier) onveranderd was by die hoogste vloei wat nagegaan is ($2,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$); globale DO_2 het egter gedaal. Die globale DO_2 het tussen 'n vloei van $2,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ en $1,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ verder liniër afgeneem. Die globale suurstofverbruik het eers betekenisvol by $1,4 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ afgeneem. Laasgenoemde is reflekteer deur verhoogde suurstofekstraksie met 'n daling in die gemengde veneuse saturasie (SvO_2) tydens KPO. Die suurstoflewering aan die brein- en nier het eers by 'n vloei van $1,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ betekenisvol afgeneem, terwyl suurstoflewering aan skeletspier reeds by 'n vloei van $2,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ met 70% ten opsigte van pre-KPO suurstoflewering gedaal het. In die pankreas en die dunderm het suurstoflewering by 'n vloei van $1,7 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 'n afname in suurstoflewering getoon. Daar het dus vasokonstriksie plaasgevind, eerste in skeletspier, daarna in nie-renale en nie-serebrale viscera, daarna in die nier en laastens in die brein. Daar is dus aangetoon dat daar 'n rangorde van suurstoflewering tydens KPO is. Hierdie verskynsel verklaar die insidensie van 7,7% in nierversaking wat na KPO voorkom.⁹⁹⁵

Die rangorde van perfusievermindering is ook tydens *hipotermiese* KPO (27°C) by verskillende vloei ($1,0 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ tot $1,9 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) by varke nagegaan.⁹⁹⁶ Daar is bevind dat nierbloedvloei tussen vloei van $1,6 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ tot $1,9 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ dieselfde gebly het. Die volgorde waarin bloedvloei verminder het ten gunste van ander organe was eerste die dunderm, dan skeletspier, niere en pankreas en laastens die brein. Hierdie kwesbaarheid van dermparfusie tydens KPO word beskou as 'n oorsaak vir die translokasie van endotoksien gedurende KPO. Die verhoogde perifere vaskulêre weerstand wat met hipotermiese KPO waargeneem word, gaan dus gepaard met perfusieherdistribusie ten gunste van hoofsaaklik die brein, maar iskemie van skeletspier, dunderm en die niere. Hierdie herdistribusie van bloed na die brein benadeel dus nie net die brein deur die emboluslading te vergroot nie, maar het ook iskemie in perifere organe tot gevolg wat nie

net die funksie van daardie organe bedreig nie, maar moontlik ook bydra tot die sistemiese inflammatoriese respons op KPO.

Aangesien DO_2 tydens KPO afneem, bestaan die gevaar dat heelligaam hipoksie kan intree, veral tydens verhoogde VO_2 (opwarming) of hemoverdunningsanemie (lae CaO_2). Dit is derhalwe belangrik om eerder druk te handhaaf met verhoogde vloei as met verhoogde weerstand. Die nadeel van verhoogde vloei is egter dat dit die voglobehoeftes vergroot en hemolise en plaatjieskade vererger.⁹⁹⁷ Hoë vloei om die druk te handhaaf, is tydens hoër temperature waartydens hoër vloei benodig word, van nog groter belang. Dit kan dan aanleiding gee tot vloei in koronêre en pulmonale kollaterale; dit kan chirurgiese blootlegging bemoeilik en kardiotoromie-suigingvolumes vergroot. Die groter kardiotoromiesuiging-volumes lei tot hoër embolusladings.⁹⁹⁸

In hierdie studie is hipotensie tydens KPO hanteer deur QI te verhoog. Wanneer dit oneffektief was, en die weerstand te laag was, is van fenielefrien (PhE) gebruikgemaak. Die korrelasies wat gevind is, dui daarop dat die pomptegnoloë die middel waarskynlik op hierdie wyse gebruik het. Die dosis fenielefrien tydens KPO het naamlik betekenisvol negatief gekorreleer met die bloeddruk tydens KPO (BP2) ($\rho = -0,3731$, $p = 0,0149$) en die weerstandsindeks tydens KPO (RI) ($\rho = -0,4626$, $p = 0,0020$), maar 'n positief met die vloei (QI) ($\rho = 0,5023$, $p = 0,0007$). Daar was 'n positiewe korrelasie (meer skade) gevind tussen die fenielefrienosis en 'n styging in NSE 10 ure (NK10) en 20 ure na KPO (NK8), sowel as in NKMax en AOKNK en 'n negatiewe korrelasie (minder skade) tussen QI en AOKNK (Tabel 7.8.4). Die gebruik van fenielefrien is nie by die ANCOVA ingesluit nie. Dit kom egter voor of die omstandighede wat aanleiding tot die gebruik van die middel gelei het, nadelig kon wees (hipotensie, hoë vloei). Andersyds kon dit, soos katesjolamiene tydens serebrale iskemie, neuronale skade vererger.

Katesjolamiene word omtrent altyd tydens hartchirurgie toegedien. Dit gebeur af en toe dat die pasiënt dit reeds vóór KPO benodig. Meestal word toediening van die middels teen die einde van KPO begin om spening van KPO moontlik te maak, en word daarmee, na gelang van hartfunksie, tot in die postoperatiewe periode voortgegaan. Daar is voorheen aangetoon dat 'n lae kardiaal uitwerp na KPO korreleer met breinskade.⁹⁹⁹ Daar is in hierdie studie nie roetinegelys pulmonale arteriekateters ingeplaas nie. Die hoeveelheid adrenalin wat na KPO benodig is, korreleer waarskynlik gedurende hierdie tydperk moontlik negatief met die kardiaal uitwerp. Daar was in hierdie studie egter geen betekenisvolle korrelasies tussen BP3, SVD3 en adrenalinverbruik aangetoon nie.

Katesjolamiene mag betrokke wees by die uitkoms na serebrale iskemie. Perifere infusie van noradrenalin tydens barbituraat-geïnduseerde iso-elektriese EEG, het by die rot die verlaging van die $CMRO_2$ deur geringe hipotermie omgekeer.¹⁰⁰⁰ Hoffman *et al*¹⁰⁰¹ en Werner *et al*¹⁰⁰² het by rotte aangetoon dat 'n *daling* in perifere en/of sentrale simpatiese tonus deur onderskeidelik toediening van 'n α_2 -agonis en ganglionblokkade die

neurologiese uitkoms na onvolledige hemisfeeriskemie verbeter. Reeker *et al* skryf die beskermende effek van S(+)-ketamien deels toe aan die dosisafhanklike verlaging in die perifere katesjolamienvlakke; in daardie studie is sentrale katesjolamiene nie gemeet nie.¹⁰⁰³

Die totale dosis adrenalien wat in hierdie studie gebruik is, het slegs grensbetekenisvol met enkele van die uitkomsveranderlikes gekorreleer ($\Delta Akk3\%$, NK10) (Tabel 7.8.4). Of die gebruik van adrenalien nadelig is, is nie duidelik in hierdie studie aangetoon nie en sal met groter pasiëntegetalle met behulp van meerveranderlike regressieanalise ondersoek moet word. S-100 β -proteïen word induseer deur β -agoniste en fosfodiësterase-remmers.¹⁰⁰⁴ Nie een van die pasiënte het preoperatief enige β -agoniste of fosfodiësteraseremmers (behalwe kafeïen) gebruik nie.

Dit mag egter wees dat inotrope ter sprake kom by pasiënte met 'n lae kardiaal uitwerp en wat hipotensief kon wees en daarom hoër dosisse katesjolamiene benodig het. Katesjolamiene gaan nie oor die intakte BBS nie maar kan wel toegang verkry waar die BBS lek, soos tydens serebrale iskemie. Daar moet egter nie aangevoer word dat adrenalien of dergelike inotrope na KPO vermy moet word nie, uit vrees vir verergering van breinskade nie. Indien inotrope in die teenwoordigheid van voldoende voorlading benodig word om 'n lae kardiaal uitwerp en gepaardgaande hipotensie te hanteer, moet dit dus nie weerhou word nie. Hierdie aspek moet nog by die mens opgeklar word.

Die gebruik van TNT het gekorreleer met laer S-100 β -vlakke na 10 ure (S1007) en 20 ure na KPO (S1008) (Tabel 7.8.4). Die gliserieltrinitraatdosis verteenwoordig 'n AOK aangesien dit gedurende die fase na KPO toegedien is (Tyd3). Die gliserieltrinitraatdosis het egter nie met Tyd3 korreleer nie, sodat hierdie verband dus hoofsaaklik te wyte was aan die dosis gliserieltrinitraat. Hiervolgens is die gebruik van gliserieltrinitraat geassosieer met laer S1007 en S1008. S1007 en S1008 was betekenisvol verskillend van hulle preoperatiewe waardes ($p < 0,0001$). In die lig van die bevindinge van hierdie studie ten opsigte van S-100 β , en dat slegs S1007 en S1008 (negatief) daarmee gekorreleer het, is die belang van nitrate by neurologiese uitkoms na hartchirurgie onseker (voordelig of nadelig?, sien ¶8.1.4.2).

Die effek wat nitrate op die neurologiese uitkoms mag hê, word moontlik beïnvloed deur betrokkenheid van NO-donors by iskemiese prekondisionering (IP). NMDA-reseptore speel blykbaar 'n belangrike rol. Aktivering van NMDA-reseptore lei tot verhoging van $[Ca^{2+}]_i$ en sintese van nuwe proteïene. 'n Funktionele seinkaskade (*signaling cascade*) is identifiseer en is afhanklik van NMDA-reseptorstimulasie en aktivering van nNOS. NO-donors is ook voldoende om IP dosisafhanklik te induseer.¹⁰⁰⁵

Anders as by die brein, speel iNOS speel 'n belangrike rol in vertraagde IP by die hart.¹⁰⁰⁶ EcNOS speel moontlik 'n rol in vroeë IP in die hart maar is moontlik primêr betrokke by IP

in die onvolwasse maar nie in die volwasse brein nie. In teenstelling hiermee speel nNOS 'n prominente rol in IP van volwasse neurone.¹⁰⁰⁷ Alhoewel die oorsprong van NO mag verskil, aktiveer dit IP en is die finale bemiddelaars moontlik dieselfde.¹⁰⁰⁸

Die moontlikheid bestaan egter dat gliserieltrinitraat neuronale skade kan aanrig, aangesien die nitrate verantwoordelik is vir die vrystelling van NO. NO wat perifere tydens perifere toediening gevorm word, kan moontlik oor 'n beskadigde BBS lek en daar tot neuronale skade aanleiding gee (sien ¶3.5.4 en ¶3.5.5). Die invloed wat die gebruik van nitrate tydens spening van KPO op die neurologiese uitkoms het, is nog nie in die literatuur teengekom nie. NO mag neurobeskermend wees deurdat dit perfusie verbeter¹⁰⁰⁹ en/of plaatjie-aggregasie inhibeer^{1010 1011} of NMDA-reseptore afreguleer.¹⁰¹² Inhibisie van NOS deur N^G -nitro-L-arginien-metielester (L-NAME) vererger die iskemiese skade na rugmurgiskemie, ten spyte van 'n styging in die bloeddruk wat kollaterale bloedvloei tydens iskemie verbeter. NO verbeter dus moontlik spinale bloedvloei tydens iskemie.¹⁰¹³ *Nie-selektiewe inhibisie* van NOS deur N^G -nitro-L-arginien vergroot na fokale iskemie die volume van infarsie by die rot.¹⁰¹⁴ Oorproduksie van NO kan egter infarsievolume vergroot. Die rol wat NO in die patogene van breinhipoksie speel, is dus nog nie opgeklaar nie. Die wenslikheid van nitraattoediening vir die hantering van hipertensie word egter bevestig; in daardie *scenario* gaan die hipertensie waarskynlik gepaardgaan met 'n verhoogde perifere katesjolamienvlak, wat moontlik die gevolg kan wees van 'n onvoldoende narkosevlak. Dit is dus moontlik veiliger om in daardie omstandighede die narkosevlak te verdiep.

Die bevindinge ten opsigte van die invloed van intraoperatiewe bloeddruk was onverwags, aangesien daar algemeen aanvaar word dat 'n hoër intraoperatiewe bloeddruk die uitkoms verbeter. Uit hierdie data blyk dit dus dat 'n hoër bloeddruk voor KPO die uitkoms negatief beïnvloed het, hoër bloeddruk tydens KPO die uitkoms óf nie beïnvloed het nie, óf moontlik kon bevoordeel, dat hoër vloei tydens die uitkoms bevoordeel het, en dat hoër bloeddruk na KPO of geen invloed het nie of die uitkoms benadeel het. Hierdie onduidelikheid spruit uit die regressievergelykings. Daar moet egter onthou word dat kovariate in die geselskap van die ander kovariate gesien moet word; hulle tree dus nie opsigself op nie. Dit is dus moontlik dat van die kovariate se teken (positief of negatief) nie altyd dieselfde in verskillende vergelykings vir verskillende uitkomsveranderlikes is nie.^h Dit was egter duidelik dat 'n hoër $\Delta BP1\%$ die uitkoms benadeel het.

Intraoperatiewe hipertensie is meestal aanduidend van 'n ligte narkosevlak. Dit gaan ook gepaard met hoër adrenalienafskieding. Verder mag die teenwoordigheid van hoër konsentrasies narkosemiddel nie net die brein teen die gevolge van iskemie beskerm nie, maar verlaag dit ook die adrenalienvlakke (stresrespons) wat soos reeds bespreek, die

^h Persoonlike mededeling Dr PJ Becker, Afdeling Biostatistiek, Mediese Navorsingsraad, Pretoria, Suid-Afrika; Prof H Groeneveld, Departement Statistiek, Universiteit van Pretoria, Pretoria, Suid-Afrika.

neurologiese uitkoms mag benadeel. Dit mag verklaar waarom 'n hoër bloeddruk voor en na KPO geassosieer was met 'n swakker uitkoms, en die toediening van isofluraan die uitkoms moontlik verbeter het. Aangesien dit voorkom of sarsiestiltedosisse van die narkosemiddels onnodig is ten einde die brein te beskerm, mag chirurgies voldoende konsentrasies van narkosemiddels bydra tot breinbeskerming. Dit mag veral van belang wees gedurende tye wanneer die emboliese lading hoog is en tydens normotermie. Hierdie omstandighede geld tydens voorbereiding tot KPO met kanulering van die aorta en weer tydens opwarming na hipotermiese KPO en verwydering van die kanules.

Is daar 'n verband tussen bloeddruk, die gebruik van vasokonstriktore en uitkoms? Die effek van vasokonstriktore en die simpatiese senuweestelsel word volledig deur Paulson *et al* bespreek, en word hier aangehaal.¹⁰¹⁵ Die simpatiese senuweestelsel het 'n invloed op die weerstand van die groter serebrale arteries (“invloei-vate”). Verhoogde simpatiese tonus of die toediening van vasokonstriktore verhoog die weerstand in hierdie vate met die gevolg dat vloei distaal afneem. Vloei word dan distaal gehandhaaf deur vasodilatasie (outoregulاسie). Hierdeur word die brein beskerm teen hoë sistemiese bloeddruk, maar skuif die outoregulاسiekurwe na regs. In die afwesigheid van simpatiese stimulasie of denervاسie, skuif die outoregulاسiekurwe na links; die invloeiweerstand is dan ook laer, terwyl die laer grens van outoregulاسie die brein teen iskemie beskerm.

Hierdie invloed van 'n hoë simpatiese tonus en vasokonstriktore, veral α_1 -agoniste, bied 'n verdere verklaring waarom die gebruik van vasokonstriktore nadelig kan wees om bloeddruk te handhaaf. In die teenwoordigheid van hipotensie, word serebrale vasodilatasie reeds ingespan om vloei te behou. Wanneer vasokonstriktore in hierdie omstandighede toegedien word, vind daar invloei-vasokonstriksie plaas wat die vermoë om SBV te handhaaf kan uitput – veral in gebiede waar outoregulاسie reeds ingekort is (ateroom, emboli). Hierdie beginsel mag ook die voordeel van ketamien verklaar, omdat ketamien moontlik die simpatiese tonus verlaag¹⁰¹⁶ en waarom die toediening van simpatomimetika nadelig kan wees.^{1017 1018}

Die benadering om pasiënte met erg ingekorte hartfunksie aan so lae as moontlik dosisse narkosemiddel bloot te stel is derhalwe moontlik nadelig. Die tegniek van die sogenaamde “kardiostabiele narkose” bestaan meestal uit 'n opioïedmonoanesteesie. Opioïede is almal sentraal simpatolities wat dus ook 'n betekenisvolle afname in kardiovaskulêre funksie kan meebring. Hierdie middels verlaag wel die CMRO₂, maar word nie beskou as middels met hoë breinbeskermende potensiaal nie. Die toediening van kardiovaskulêr minder onderdrukkende middels met sinergistiese effek en almal met breinbeskermende potensiaal, is klinies in lae-dosis-kombinasies van groot waarde en die waarde daarvan in die *scenario* van breinbeskerming moet verder ondersoek word.

Wat die effek van ketamien op die inflammatoriese respons op sepsis en trauma betref, het Kawasaki *et al* aangetoon dat ketamien lipopolisaggaried- geïnduseerde produksie van

TNF α , IL-6 en IL-8 onderdruk en rekombinant-mens-TNF-geïnduseerde produksie van IL-6 en IL-8 dosisafhanklik onderdruk¹⁰¹⁹ asook dat dié effek eweveel deur S(+)- en R(-)-ketamien beïnvloed word.¹⁰²⁰ Li *et al* het aangetoon dat ketamien in lipopolisaggaried-gestimuleerde makrofage nitriet- en TNF- α -produksie onderdruk en die ekspressie en aktiwiteit van iNOS inhibeer.¹⁰²¹ Royblat *et al* het bevind dat 'n enkele dosis ketamien 0,25 mg.kg⁻¹ voor KPO die toename van IL-6 gedurende en ná koronêrevatomleiding onderdruk.¹⁰²² Hierdie effek van ketamien mog bydra tot beter hemodinamiese funksie tydens en na KPO met beter behoud van serebrale perfusiedruk. In hierdie studie was daar tydens KPO egter geen betekenisvolle verskil in hemodinamiese parameters tussen MK en S nie. Vóór KPO was die bloeddrukverandering meer positief by MK as by S maar het nie ná KPO verskil nie. Die statisties betekenisvolle verskil voor KPO was egter klinies gering en waarskynlik nie van belang nie (Tabelle 7.4.1, 7.4.3 en 7.4.5). Dit kom dus voor of die nut van die sogenaamde anti-inflammatoriese effek van ketamien, indien enige, nie lê in die hemodinamies effek daarvan nie maar dat die anti-inflammatoriese eienskappe van belang kan wees.

Betekenisvolle kardiovaskulêre veranderlike en wat kan bydra tot die neuropsigologiese uitkoms kom gedurende die postoperatiewe periode voor wanneer die narkosetegniek waarskynlik geen rol meer speel nie. Daar is in hierdie studie geen rekord van postoperatiewe toediening van analgetika en kardiovaskulêre middels soos adrenalien- en vogbehoefte gehou nie, aangesien die kriteria vir toediening gedurende hierdie tydperk wissel en die ondersoeker daar geen inspraak had nie. Hemodinamies belangrike supraventrikulêre tagikardie het, byvoorbeeld na ontslag uit die intensiewesorgeenheid (dag 3 postoperatief) by twee pasiënte voorgekom. Beide hierdie pasiënte het egter goeie QEEG- en reaksietyuitkomst gehad. Daar moet in gedagte gehou word dat tagidisrimieë nie alleen miokardiale iskemie en hipotensie kan meebring nie, maar ook intrakardiale trombose kan bevorder wat die voorkoms van tromboembolisme en serebrale iskemie verhoog. Dieselfde tekortkoming word gevind in vele ander ondersoeke na die neuropsigologiese uitkoms van pasiënte, naamlik gebrek aan postoperatiewe intensiewesorgdata. Al is die intraoperatiewe sorg hoe voortreflik, verloor alle pogings hulle waarde indien daar nie ook in die postoperatiewe periode toegesien word dat die pasiënt nie blootgestel word aan serebrale iskemie nie.

Dit kom dus voor of 'n hoër bloeddruk voor KPO, 'n laer bloeddruk en laer QI tydens en moontlik 'n hoër bloeddruk na KPO, KPO die uitkoms kon *benadeel*. Verder lyk dit of die gebruik van gliserieltrinitraat (moontlik) geassosieer kan wees met 'n beter uitkoms (laer S1007 en S1008). Bloeddruk moet tydens KPO aanvanklik met verhoging in die vloei gehanteer word en nie met vasokonstriktore nie. Dieselfde geld moontlik voor en na KPO wanneer hipotensie eers met die toediening van vog eerder as met vasokonstriktore hanteer moet word. Aandag moet geskenk word aan die effek van die narkosetegniek op die intraoperatiewe hemodinamika en op die hemodinamika in die postoperatiewe periode.

8.2.3 Tipe operasie, chirurgiese tegniek en operasietyd

Ebert *et al* het aangetoon dat pasiënte 'n kleiner risiko loop om na KVO neuropsigologiese agteruitgang te toon as na klepvervanging. Die agteruitgang het na klepvervanging ook langer as na KVO voortgeduur. Verder het hulle aangetoon dat die tipe uitval opvallend in die toetse vir geheue, aanleervermoë en rekenkundige vermoë was.¹⁰²³ Slogoff *et al* het aangetoon dat postoperatiewe serebrale disfunksie tweemaal meer dikwels voorkom na oophartchirurgie as na KVO; die pasiënte in daardie studie het tiopentoon- of diasepamnarkose ontvang.¹⁰²⁴ Die McSPI en die IREF navorsingspanne het ook bevind dat gelyktydige KVO en klepchirurgie 'n besondere hoë risiko inhou.¹⁰²⁵

Die tipe operasie en die chirurgiese tegniek bepaal dikwels tot watter mate die narkosetegniek aangepas moet word. So kan dit byvoorbeeld gebeur dat die onderliggende patologie (koronêre aterosklerose of klepletsels) die mate van miokardiale hibernering of duiseling (*stunning*) beïnvloed. Hierdie verskynsels mag die dosisse van narkosemiddels bepaal en die mate van inotrope en vasotrope ondersteuning wat na KPO benodig word.

Is dit die KPO *per se* (emboli, heropwarmingshipertermie van die brein, ensovoorts) en die tydsduur daarvan wat verantwoordelik vir al die breinskade is, of is die tydperk vóór en ná KPO ook van belang? Serebrale hipoperfusie met $SjO_2 < 50\%$ kom dikwels postoperatief na KVO en hartklepchirurgie voor.^{1026 1027} Hierdie episodes van postoperatiewe hipoperfusie duur dikwels tot sesmaal langer as die tydsduur van hipoperfusie tydens KPO en kan daarom meer nadelig wees.¹⁰²⁸ Hierdie verskynsel van postoperatiewe hipoperfusie is nie vir seker na abdominale aortachirurgie aangetoon nie.¹⁰²⁹ Serebrale iskemie kom dus waarskynlik nie alleen tydens KPO voor nie, maar ook daarna. Dit is derhalwe belangrik om iskemie nie alleen tydens KPO te bekamp nie, maar ook daarvóór en daarná.

Die mate van breinskade word bepaal deur die kans dat serebrale embolisme sal plaasvind, die onderliggende patologie en die tydsduur van die prosedure. Die noue verband tussen die tydsduur van KPO en die styging in beide S-100 β en NSE dui daarop dat die postoperatiewe neurologiese uitval minstens deels te wyte is aan hierdie proses.¹⁰³⁰ Dit stem ooreen met die bevindinge wat in die huidige studie gemaak is; daar is met ANCOVA bevind dat die maksimum S-100 β betekenisvol beïnvloed is deur die tydsduur van KPO (Tyd2) sowel as die tydsduur van die operasie na KPO (Tyd3).

Verkalking van die aorta vererger met ouderdom en dra by tot die emboluslading tydens kanulering van die aorta, asook die vaswerk van die omleiding aan die aorta en die inwerk van die aortaklep. Pasiënte met dergelike patologie loop dus vanweë die patologie *per se* 'n groter risiko om meer iskemiese breinletsels op te doen.

Die hart word gedurende klepchirurgie en tydens die herstel van kongenitale hartletsel geopen. Daar is dus 'n groter kans op lugembolisme wanneer die klem van die aorta af verwyder word. Daar moet dus stappe geneem word om lugembolisme te voorkom.

Chirurgie het dus ook 'n rol te spele by die neurologiese uitkoms. Hulle moet nie net hulle aandag aan die hartprosedure as sulks wy nie, maar ook aan daardie aspekte wat kan bydra tot 'n beter uitkoms.

In al die literatuur wat nagegaan is, is daar in slegs één kliniese studie melding gemaak van die roetine wat gevolg is om embolisasie tydens loslating van die aortaklem te beperk.¹⁰³¹ Die ontlugtingsroetine bestaan uit plasing van die pasiënt in Trendelenburg posisie, ventilasie van die longe om gesekwestreerde lug uit die pulmonale venes na die linkeratrium te verplaas, gedeeltelike klemming van die veneuse kanule sodat die linkerventrikel kan opvul en lug verwyder kan word deur suiging op die *vent*kanule, massering van die hart tydens suiging op die *vent*kanule, sluiting van die *vent*arteriotomie onder bloed, ontlugting van die aorta deur suiging op die kardioplegiekanule of deur 'n naald en laastens, deur ontlugting met behulp van transesofagiële eggokardiografie te bevestig. Dit is opvallend hoe bogenoemde roetine om embolisasie te voorkom van chirurg tot chirurg verskil, en selfs dat daar geen voorsorgmaatreëls geneem word nie!

Dit is nogtans nie 'n uitgemaakte saak dat *lug per se* nadelig is nie. Makro-emboli (soos ter sprake tydens oophartchirurgie) veroorsaak afsluiting van arteries groter as 200 μm . 'n Enkele makro-embolus kan tot opvallende neurologiese uitval soos beroerte lei, terwyl 'n mikro-embolus onopvallende uitval tot gevolg kan hê, behalwe in kwesbare weefsel soos die retina.¹⁰³² Dit mag wees dat gasmikroëmboli slegs tydelike afsluiting veroorsaak (1 tot 2 minute) en dat perfusie herstel word voordat die metaboliese aanvraag toeneem,¹⁰³³ dit is temeer so tydens hipotermie. Soos voorheen gemeld, kan gasmikroëmboli egter aanleiding gee tot mikrovaskulêre afsluiting as gevolg van versteuring van die endoteel.

Partikelêre emboli gee aanleiding tot permanente afsluiting. In 'n studie wat die verband tussen die neurologiese en neuropsigologiese uitkoms en die karotisembolustelling tydens KVO en klepchirurgie ondersoek het, het Neville *et al* egter bevind dat die neuropsigologiese uitkoms na klepchirurgie en KVO nie betekenisvol verskil het nie en dat die neuropsigologiese uitkoms nie verband gehou het met die embolustelling nie. Die klepvervangings het nogtans 'n groter emboluslading gehad. Hierdie bevindinge word daaraan toegeskrywe dat die emboli tydens klepvervangings tot 'n grote mate uit lug bestaan en dus minder skade aanrig as die emboluslading tydens KVO waar 'n groter gedeelte van die emboli uit vastestofemboli bestaan.¹⁰³⁴ Daardie studie het tekortkominge in ontwerp gehad en staan in kontras met meeste ander studies wat aantoon dat die neuropsigologiese uitkoms verband hou met die tipe chirurgie en die emboluslading.^{1035 1036}

Dit is voor die hand liggend dat die tydperk waartydens die brein aan iskemie blootgestel word van belang kan wees. Onomkeerbare breinskade tree na ongeveer agt minute van sirkulatoriese arres by normotermie in en by diephipotermiese sirkulatoriese arres na ongeveer 40 minute. Die tydsduur van KPO hou volgens vorige studies verband met die neurologiese uitkoms; hoe langer die KPO-tyd, hoe groter emboluslading. Die hartletsel

(aterosklerose, klepverkalking, aortaklepperving) kan die operasie kompliseer en het langer KPO-tye tot gevolg.¹⁰³⁷

Brown *et al* het histologie van die breine van pasiënte gedoen wat binne drie weke na KPO gesterwe het. Hulle het ook SCAD's (*small capillary and arteriolar dilatations*) in die mikrosirkulasie aangetoon. Die emboluslading wat histologies aangetoon is, het verband gehou met die tydsduur van KPO; vir elke uur KPO het die emboluslading met 90,5% toegeneem. Hulle het ook bevind dat pasiënte by wie linkerhartkateterisasie na KPO uitgevoer is, se emboluslading hoër was. Dit word toegeskrywe aan die versteuring van ateroom in die aorta en die koronêre vate. Dieselfde navorsers het in een pasiënt by wie tydens KPO retrograde breinperfusie gedoen is, aangetoon dat die emboluslading veel laer was as wat vir die KPO-tye verwag is (21 in plaas van 200).¹⁰³⁸

Rasmussen *et al* het geen korrelasie gevind tussen die tydsduur van KPO en NSE nie, maar wel met die S-100 β -proteïenvlak 24 uur postoperatief.¹⁰³⁹ Die styging in serum-S-100 β -proteïen tydens KVO word onafhanklik deur die tydsduur van KPO en die kruisklemtyd beïnvloed.^{1040 1041} Grocott *et al* het aangetoon dat die emboluslading tydens hartchirurgie korreleer met die piek-S-100 β -proteïen ($r = 0,206$, $p = 0,03$).¹⁰⁴² Daar was naamlik 'n betekenisvolle korrelasie tussen die S-100 β -bloedvlak en die transkraniale dopplerembolustelling tydens kanulering van die aorta, sowel as met die tydsduur van KPO ($r = 0,3340$, $p = 0,0001$), die kruisklemtyd ($r = 0,406$, $p = 0,0001$) en die ouderdom ($r = 0,248$, $p = 0,0018$). Dit stem ooreen met die bevindinge wat in die huidige studie gemaak is; daar is met ANCOVA bevind dat die maksimum S-100 β betekenisvol beïnvloed is deur die tydsduur van KPO (Tyd2) sowel as die tydsduur van die operasie na KPO (Tyd3).

In hierdie studie was die operasietyd vóór (Tyd1) en tydens KPO (Tyd2) langer by KVO (Tabel 7.2.2). Dit kan toegeskrywe word aan die uitdisseksie van *venae en aa mammae internae* by die KVO's en die langer tyd wat dit neem om omleidings te voltooi as wat dit neem om kleppe te vervang. Hierdie aspek het 'n invloed gehad op al die parameters wat direk met tyd verbandhou, naamlik al die areas onder die krommes vir bloeddruk (AOKBP) en temperatuur (AOKT) en totale doserings van ketamien ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}.\text{tyd}$), midasolam ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}.\text{tyd}$), sufentaniel ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}.\text{tyd}$), isofluraan (% x min) adrenalien ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}.\text{tyd}$) en gliserieltrinitraat ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}.\text{tyd}$), asook die AOKNK en AOKS100. Die dosisse van hierdie middels het egter nie tussen KVO en KV verskil nie (Tabel 7.3.2).

Die verband tussen die verskillende operasietye en uitkoms is nagegaan. Daar was 'n *positiewe* korrelasie tussen operasietyd en verandering in van die QEEG-parameters, $\Delta\beta\%$ en $\Delta\text{PS}\%$. Die NSE vanaf die einde van KPO (NK4) tot 30 ure na KPO (NK9) en die AOKNK het *negatief* gekorreleer met totale operasietyd. Langer operasietye het gekorreleer met stygings in S-100 β vanaf opwarming (S1003) tot 30 ure na KPO (S1009), S100Max en die AOKS100.

Postoperatiewe NSE-vlakke was betekenisvol *laer* by KVO as by KV en S-100 β -vlakke by 30 en 48 ure na KPO (S1009 en S10010) was betekenisvol *hoër* by KVO as by KV (Tabel 7.7.4). Die QEEG-uitkoms was ook betekenisvol beter by KVO as KV (Tabel 7.6.1.2). Aangesien operasietye betekenisvol langer by KVO as KV was, maar KVO by bykans al die QEEG-parameters en die veranderinge in NSE beter as die KV gedoen het (Tabelle 7.6.1.2 en 7.7.2), is hierdie onderskeidelik positiewe en negatiewe korrelasie met operasietye, moontlik tot 'n betekenisvolle mate terug te voere na die *tipe operasie* eerder as die operasietye.

Die werklike bydrae van operasietyd by uitkoms is met behulp van analise van kovariansie ondersoek (§7.9). Tyd1 het volgens ANCOVA 'n negatiewe invloed gehad op Δ RT1%, Δ RT3% op Δ Akk4% (grens beduidend, $p = 0,0630$). Tyd2 het 'n negatiewe invloed gehad op $\Delta\alpha\%$, Δ PS%, Δ Akk2% en Δ Akk4%, terwyl laer Tyd2 geassosieer was met 'n styging in S100Max en AOKS100. Die invloed van Tyd2 het egter volgens ANCOVA negatief met NKMax korreleer, naamlik hoe langer Tyd2, hoe laer was NKMax. Soos reeds bespreek, is hierdie bevinding waarskynlik 'n wiskundige effek, naamlik dat NKMax in die geselskap van die operasie, die narkosetegniek en interaksie tussen die narkosetegniek en die operasie, 'n negatiewe invloed gehad het. Tyd2 was in elk geval die enigste verklarende veranderlike wat, benewens die narkosetegniek en die tipe chirurgie, 'n betekenisvolle invloed ($p \geq 0,05$) op NKMax gehad het. Die tydsduur van die operasie na KPO (Tyd3) het 'n negatiewe invloed gehad op Δ RT2%, Δ RTKum% en Δ Akk4%. 'n Langer Tyd3 is ook geassosieer met 'n styging in S100Max en AOKS100 (§7.9, Bylae A).

Verskeie studies het aangetoon dat die neuropsigologiese en EEG-uitkoms sowel as die styging in chemiese breinmerkers by klepvervangings dui op erger breinskade as by KVO. Herrmann *et al* het die verband tussen chemiese merkers van breinskade en neuropsigologiese uitkoms vergelyk.¹⁰⁴³ Hulle vergelyk die uitkoms tussen groepe (KVO en klepvervangings) ten opsigte van afsonderlike *toetstellings* en van die verandering in die *totale tellings*. Hulle maak egter nie spesifiek melding van wat hulle as 'n betekenisvolle verandering beskou nie. Verder word daar nie gemeld of en hoe daar vir hemolise by die bepaling van NSE korreger is nie. Hulle het bevind dat daar nie 'n betekenisvolle verskil tussen KVO en KV ten opsigte van die S-100 β -AOK was nie, maar dat klepvervangings hoër NSE-vlakke tot gevolg gehad het. In daardie studie het klepvervangings 6 maande postoperatief 'n groter agteruitgang in kognitiewe funksie getoon. Daar was 'n swak korrelasie ($r = -0,44$; $p = 0,0184$) tussen die kognitiewe agteruitgang en die AOK van S-100 β . Indien die groepe egter geskei is, was daar net by die KV, maar nie vir die KVO's nie 'n betekenisvolle verskil aantoonbaar. Soortgelyke bevindinge is ook in hierdie studie aangetoon (Tabel 7.7.2).

Herrmann *et al*¹⁰⁴⁴ het in 'n latere studie gevind dat die kognitiewe gebiede wat die meeste aangetas is, die was van geheue, uitvoerende funksie (executive function) en die

wakkerheid (aandag, *eenvoudige reaksietyd*). Die toetse is preoperatief en weer 3 dae, 8 dae en 6 maande postoperatief uitgevoer. Die pasiënte met neuropsigologiese versteuring het by geen geleentheid betekenisvol tussen KVO's en KV verskil nie. Die NSE-vrystelling was hoër by KV as by KVO-pasiënte en het verband gehou met preoperatiewe kognitiewe funksie.

In hierdie studie het kleppasiënte ten opsigte van die QEEG 'n swakker uitkoms gehad. KVO-pasiënte het by $\Delta\alpha\%$, $\Delta\theta\%$, $\Delta\alpha/\theta\%$ en by $\Delta PS\%$ 'n beter uitkoms as KV gehad (Tabelle 7.6.1.2). Volgens die kriterium van 'n swak QEEG-uitkoms (> 1 parameter, agteruitgang $\geq 20\%$) het 38,1% van KVO-pasiënte en 90,5% van pasiënte na KV agteruitgegaan ($p < 0,001$; Fisher se eksakte toets). Die aantal kleppe het korreleer met agteruitgang in QEEG-veranderlikes, terwyl die aantal omleidings korreleer het met agteruitgang in van die reaksietydparameters. Met ANCOVA is daar aangetoon dat $\Delta\theta\%$ ($p < 0,001$) en $\Delta\alpha/\theta\%$ ($p = 0,0009$) betekenisvol gunstig na KVO was.

Die reaksietydresultate was nie betekenisvol verskillend tussen KVO en klepvervanging nie, behalwe by reaksietyd 1 ($\Delta RT1$, $\Delta RT1\%$) en $RTK_{um}2$ waar die kleppe beter gevaar het. Die beter uitkoms van $\Delta RT1\%$ by kleppe hou waarskynlik verband met die laer ouderdom van die kleppasiënte. $\Delta Akk2\%$ was die enigste uitkomsveranderlike wat volgens ANCOVA moontlik deur die tipe chirurgie beïnvloed is; $\Delta Akk2\%$ is marginaal nie-betekenisvol nadelig deur KV beïnvloed. Met die kriteria vir agteruitgang in reaksietye, naamlik dat minstens twee veranderlikes met minstens 20% verlaag, was daar agteruitgang by 5/17 (29,41%) van KVO's en 4/19 (21,05%) van kleppasiënte. Hierdie uitkoms het duidelik nie verskil nie ($p = 0,4230$; Fisher se eksakte toets). Met die strengere 10%-kriterium het die uitkoms tussen KVO's en kleppe ook nie statisties betekenisvol verskil nie; hiervolgens het 9/17 (52,94%) van KVO's en 9/19 (42,11%) van kleppasiënte agteruitgang getoon ($p = 0,3670$; Fisher se eksakte toets). Hierdie bevinding van globale agteruitgang in reaksietye bevestig in hierdie studie met slegs een neuropsigologiese toets, nie vorige bevindinge nie, naamlik dat die neuropsigologiese uitkoms na KVO gunstiger as na klepvervanging is. Die QEEG-uitkoms was egter by kleppe swakker as KVO en bevestig vorige studies.

KV het 'n swakker NSE-uitkoms gehad. NSE het nie intraoperatief nie, maar wel vanaf 10 uur tot 30 uur na KPO betekenisvolle hoër vlakke by KV as KVO bereik. Verder was die AOKNK ook betekenisvol hoër by KV (Tabelle 7.7.1.1 en 7.7.1.2). Aangesien die vryhemoglobien op geen stadium betekenisvol tussen KVO en KV verskil het nie, kan die verskil in NSE-vlakke ook nie aan hemolise toegeskrywe word nie. Die urienuitskeiding was slegs tydens KPO by KV betekenisvol hoër by KV as by KVO (Tabel 7.3.4), wat sou kon bydra tot die hoër NSE-vlakke. Die hematokrit tydens KPO en vryhemoglobien tydens en na KPO, het egter nie betekenisvol tussen KV en KVO verskil nie (Tabelle 7.5.4 en 7.7.2.2). Die hoër NSE-vlakke by KV vanaf 10 uur tot 30 uur na KPO is dus waarskynlik nie te wyte aan die verhoogde urienuitskeiding tydens KPO nie. Met ANCOVA is daar

aangetoon dat KVO 'n betekenisvolle gunstiger invloed op AOKNK gehad het ($p = 0,0040$, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).

S-100 β het nie betekenisvol tussen KVO en KV verskil nie. Die S-100 β -proteïen was by 30 uur ($p = 0,0149$) en 48 uur na KPO ($p = 0,0463$) statistiese betekenisvol, maar klinies nie-betekenisvol hoër by KVO as by KV, omdat die vlakke laer as $0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$ was en dus binne normale perke. Die AOKS100 het nie betekenisvol tussen kleppe en KVO verskil nie ($p = 0,6519$) (Tabel 7.7.1.4). Verder het S1009 en S100110 nie meer betekenisvol van die preoperatiewe waardes verskil nie.

Die aantal omleidings en klepvervangings het met van die uitkomsveranderlikes gekorreleer. Die aantal omleidings tydens KVO het positief gekorreleer met die QEEG-uitkoms en KV (aantal omleidings = 0) met agteruitgang in die QEEG. Die aantal omleidings het negatief gekorreleer met die styging in NSE 10 ure (NK7) en 20 ure na KPO (NK8), sowel as net die AOK van NSE. Dit was net by die eenvoudige reaksietyd ($\Delta\text{RT1\%}$) waar KV 'n beter uitkoms gehad het. Oor die algemeen was die uitkoms na KVO dus beter as na KV (Tabel 7.8.3).

Wanneer die bevindinge van Georgiadis *et al* ten opsigte van die styging in S-100 β en NSE en die verband met neurologiese uitkoms na hartchirurgie hier toegepas word, kan die pasiënte verdeel word in dié met 'n goeie en dié met 'n ongunstige uitkoms. Daar is naamlik bevind dat 86% van pasiënte wat die eerste postoperatiewe dag 'n NSE-vlak van minder as $20 \mu\text{g.l}^{-1}$ en 97,4% van pasiënte wat 'n S-100 β -vlak van minder as $1,1 \mu\text{g.l}^{-1}$ gehad het, geen neurologiese komplikasies getoon het nie.¹⁰⁴⁵ In die huidige studie is die hoogste vlakke van die merkers teen die einde van KPO bereik (NK4 en S1004). Volgens die NSE-kriterium ($\text{NK} \geq 20 \mu\text{g.l}^{-1}$) het 1/21 (4,8%) van KVO en 5/21 (23,8%) van KV. Alhoewel hierdie verskil nie statisties betekenisvol was nie ($p = 0,1840$; Fisher se eksakte toets), was die NSE-uitkoms na KV swakker as na KVO (Tabel 7.7.2). Volgens die S-100 β -styging het 14/21 (66,7%) van KVO en 12/21 (57,1%) van KV 'n gekompliseerde neurologiese uitkoms gehad, wat nie verskil het nie ($p = 0,7510$; Fisher se eksakte toets). Dit stem nie ooreen met die ander bevindinge van Georgiadis *et al* nie. Hulle het naamlik bevind dat die styging in NSE nie betekenisvol tussen KVO en kleppe verskil het nie. Soos bo bespreek, dui die bevindinge in hierdie studie daarop dat 'n styging in S-100 β nie noodwendig met 'n swak neurologiese uitkoms verband hou nie.

Vorige studies het nie aandag gegee aan die belang van die tydsduur vóór en ná KPO, nóg aan die postoperatiewe periode gegee nie. Hemodinamiese labiliteit kenmerk die vroeë postoperatiewe tydperk en kan ook die uitkoms beïnvloed. Dit is die gevolg van die onderliggende hartletsel, die behandeling daarvan, bloeding, opwarming, ensovoorts. Hemodinamies belangrike supraventrikulêre tagikardie het na ontslag uit die intensiewesorgeenheid (dag 3 postoperatief) by twee KVO-pasiënte voorgekom. Beide hierdie pasiënte het nogtans 'n gunstige QEEG- en reaksietyduitskomste gehad. Daar moet

in gedagte gehou word dat tagidisrimieë nie alleen miokardiale iskemie en hipotensie kan meebring nie, maar ook intrakardiale trombose kan bevorder wat die voorkoms van tromboembolisme en serebrale iskemie verhoog.

Hierdie studie bevestig dus vorige studies, naamlik dat pasiënte wat klepvervangings ondergaan het, 'n swakker neurologiese uitkoms gehad het as die wat KVO ondergaan het en dat langer operasietye, ongeag die tipe operasie, gepaard gaan met 'n swakker uitkoms. Die chirurgie het dus 'n duidelike invloed op die uitkoms gehad. Die vraag moet dus gevra word of die narkosetegniek hierdie verskil in uitkoms tussen chirurgiese prosedures en die postoperatiewe verloop kan uitwis.

8.2.4 Perfusietegniek

Daar word algemeen aanvaar dat KPO 'n groot rol speel by die neurologiese komplikasies wat na hartchirurgie voorkom, en dat hartchirurgie wat sonder KPO uitgevoer word, minder neurologiese letsels tot gevolg het. Aangesien ongeveer 60% van emboli na brein plaasvind tydens hantering van die hart en die aorta,¹⁰⁴⁶ is die pomp nie die hoofbron van emboli nie. Daar kan nogtans aanvaar word dat KPO *per se* wel bydra tot orgaanskade, veral van die brein.

Benewens die hoër emboluslading gedurende KPO-prosedures, is die kanulering van die vena cava superior 'n verdere faktor wat serebrale perfusie benadeel. Aavramides en Murkin het aangetoon dat hantering van die hart in die teenwoordigheid van 'n veneuse kanule, die vena cava superior kan afsluit. Die druk in die interne jugulêre vena verhoog dan, met die gevolg dat die serebrale perfusiedruk daal. Die SBV neem dus af.¹⁰⁴⁷ Indien die hart en aorta minder hanteer word, soos tydens KPO-lose KVO (“*off-pump*”), is die emboluslading laer en die neuropsigologiese uitkoms *moontlik* beter.¹⁰⁴⁸

Of vermyding van KPO werklik bydra tot 'n beter uitkoms is nog geensins duidelik nie. KPO-lose KVO is ten spyte van gunstiger neurologiese uitkoms^{1049 1050} geassosieer met 'n tweemaal hoër (alhoewel nie statisties betekenisvol nie) mortaliteit en 'n viervoudige toename in die aantal heroperasies¹⁰⁵¹, minder omleidings^{1052 1053} (wat kan dui op 'n laer graad van aterosklerotiese siekte, insluitende serebrovaskulêre aantasting) en 'n toename in die terugkeer van angina pectoris na een jaar. Laasgenoemde mag dui op onvolledige hervaskularisasie in die KPO-lose groep.¹⁰⁵⁴

Taggart *et al* het die invloed van KPO op kognitiewe uitkoms ondersoek. Hulle het neuropsigologiese toetse uitgevoer op pasiënte wat KVO met of sonder KPO ondergaan het. Die kognitiewe uitkoms was *dieselfde*. Hulle stel voor dat KPO nie alléén vir neurologiese skade verantwoordelik is nie en dat die rol wat *nie-spesifieke faktore van die operasies asook die bepaalde narkosetegniek speel, verdere ondersoek verg*.¹⁰⁵⁵ Daardie studie het egter heelwat tekortkominge gehad, naamlik dat dit nie blind was nie, die nie-KPO-groep minder ernstige koronêre vaatsiekte gehad het en dat die operasies wat met

behulp van KPO uitgevoer is, langer geduur het en dat dieselfde narkosetegniek *voor* KPO gebruik is.¹⁰⁵⁶ Verder het die KPO-groep tydens KPO ook propofol $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{uur}^{-1}$ ontvang, wat moontlik die brein kon beskerm. Dit kon moontlik verantwoordelik wees vir die verbetering van die uitkoms in die KPO-groep, wat die verskil tussen die KPO- en die nie-KPO nie-betekenisvol gemaak het. Svennevig stel ook voor dat verdere studies nodig is voordat daar met sekerheid aanvaar kan word dat KPO-lose hartchirurgie minder komplikasies tot gevolg het.¹⁰⁵⁷

Behalwe bogenoemde werk van Taggart *et al* is daar nie in die literatuur werk teëgekomp wat spesifiek handel oor watter narkosetegniek tydens KPO-lose prosedures gebruik word nie, en die effek daarvan op die neurologiese uitkoms. Daar word egter vermoed dat die tegniek verskil van dié wat tydens KPO-prosedures toegepas word. Alhoewel 'n hoofsaaklik damp-, opioïed- of ander intraveneuse narkosetegniek by beide operasietegnieke toegepas kan word, vermoed ek dat daar tydens KPO-prosedures meer gesteun word op intraveneuse tegnieke, terwyl daar vir nie-KPO tegnieke gebruikgemaak word van hoofsaaklik damp- gebaseerde tegnieke.

Die blote verskil in narkosetegniek mag bydra tot die verskil in neurologiese uitkoms. Wanneer 'n opioïed-monoanestesia byvoorbeeld gebruik word, is daar 'n groter moontlikheid dat die pasiënt postoperatief geventileer sal word, terwyl 'n hoofsaaklik dampnarkosetegniek ekstubasie in die teater moontlik maak. Hierdie narkosetegnieke het dus 'n invloed op die postoperatiewe verloop – insluitende die hemodinamiese funksie en blootstelling van die brein aan narkosemiddels in die postoperatiewe periode. Of hierdie aspek van belang is by die verskil in neurologiese uitkoms tussen prosedures wat met of sonder KPO uitgevoer word, is na my wete nog nie ondersoek nie.

Daar is aangetoon dat postoperatiewe kognitiewe disfunksie verband hou met die SjO_2 tydens opwarming na hipotermiese KPO.¹⁰⁵⁸ Daardie pasiënte wat serebrale veneuse desaturasie getoon het ($\text{SjO}_2 < 50\%$), was van die aanvang van opwarming af verskillend van dié wat nie desatureer het nie. Dit mag daarop dui dat die wanbalans van serebrale suurstoflewering / aanvraag eerder te wyte was aan emboli as aan globale iskemie. Die meganisme van breinskade wat na KPO voordoën, is dus waarskynlik die gevolg van mikro- en makro-emboli (lug, ateroomplaak, vet, pompkomponente) wat aanleiding gee tot enkele of veelvuldige areas van iskemie. Embolisasie van ateromateuse materiaal veroorsaak permanente serebrale vatafsluiting en is waarskynlik die hoofsaak van beroertes na KPO. Dit is belangrik dat daar tydens opwarming 'n voldoende CDO_2 (Hkt, druk, vloei) en lae CMRO_2 (voldoende narkosevlak) gehandhaaf word.

Wanneer daar van intraveneuse tegnieke gebruikgemaak word, is opwarming en spening van KPO, kardiovaskulêr gesproke, minder afhanklik van inotrope ondersteuning omdat die hart na KPO steeds onderworpe is aan herperfusiebesering, en derhalwe heel vatbaar vir die negatiewe inotrope en vasodilatoriese effekte van dampe is. Ek vind dit dus makliker om

gedurende opwarming 'n voldoende vlak van narkose te handhaaf met behulp van 'n intraveneuse tegniek as met 'n damp. Om hemodinamiese ooraktiwiteit tydens opwarming met behulp van vasodilatore of byvoorbeeld β -blokkers te tem, is na my mening nie aan te beveel nie.

Die beter neurologiese uitkoms met die gebruik van heparien- bedekte KPO-stelle word nie net toegeskrywe aan die verlaging in die emboluslading nie, maar ook aan 'n verlaging in die aktivering van komplement en die sistemiese inflammatoriese reaksie wat deur die heparien teweeggebring word.¹⁰⁵⁹ Die gebruik van heparien- gebonde KPO-stelle¹⁰⁶⁰ het gepaard gegaan met 'n verlaging in die vrystelling van S-100 β -vlakke en verbetering in die neurologiese en psigologiese uitkoms.

Die dosis heparien voor kanulering van die aorta aanbeveel word, is meestal as die 3 tot 4 mg.kg⁻¹. Daar word ook meestal aanbeveel dat die ACT minstens 400 sekonde moet wees voor die aanvang van KPO. In die huidige studie is pasiënte gehepariniseer met 'n aanvangsdosis van minstens 5 mg.kg⁻¹ (500 IE.kg⁻¹). Die ACT voor aanvang van KPO by KV was 790 sekonde tot 1136 sekonde en by KVO 830 sekonde tot 1125 sekonde by klepvervangings (95%VI; p = 0,8930). Die ACT voor aanvang van KPO was dus meer as dubbeld die aanbevole waarde. Die redenasie hieragter was dat beter blokkade van aktivering van onder andere protrombien nie net die emboluslading behoort te verlaag nie, maar ook die stollingsfaktorverbruik wat met verhoogde trombienvlakke gepaardgaan, te demp.

Die hantering van antikoagulasie mag dus 'n invloed hê op die neurologiese uitkoms. In hierdie studie kon daar egter geen korrelasie tussen die ACT tydens KPO en enige van die uitkomsveranderlikes gevind word nie. Na my wete is die verband van die hepariëndosis, of dan wel die ACT, en die neurologiese uitkoms nog nie by die mens ondersoek nie. Daar is egter in hierdie studie geen verband tussen enige van die uitkomsparameters en die ACT gevind nie. Dit spreek natuurlik vanself dat stolling van die KPO-stelsel katastrofale neurologiese gevolge het.

Veelvuldige vet-emboli word tydens sternotomie in die regteratrium gevind.¹⁰⁶¹ Sternotomie veroorsaak dus toevoeging van vetdruppels tot die KPO-reservoir deur die veneuse kanule sowel as die kardiotoemiesuiging in die perikardium. In vergeleke met torakotomie het sternotomie hoër vetkontaminasie van bloed tot gevolg.¹⁰⁶² Vet wat via die kardiotoemiesuiging en veneuse kanule in die KPO-reservoir beland, word deur nóg veneuse, nóg arteriële filters verwyder.¹⁰⁶³ Selherwinning van kardiotoemiebloed kan wel die vet-emboluslading verlaag en sodoende die neurologiese uitkoms verbeter.¹⁰⁶⁴

Die gebruik van aprotinien (Trasylo[®], Bayer) kan die volume van kardiotoemiesuiging by pasiënte wat KVO ondergaan het, verminder. Daar was ook 'n opvallende verskil in die voorkoms van beroerte na die toediening van aprotinien tydens KVO.¹⁰⁶⁵ ¹⁰⁶⁶ Die

vermindering van kardiemiesuigingvolume mag opsigself bydra tot die beter neurologiese uitkoms, omdat die emboluslading verlaag; dit mag dus 'n indirekte effek van aprotinien wees wat bydra tot die beter uitkoms. Aprotinien kon egter ook, benewens sy effek op kardiemiesuigingvolume ook op tree as multipotente proteaseremmer. Aktivering van bloedproteasekaskades tydens KPO mag bydra tot selskade.¹⁰⁶⁷

Aprotinien het ook 'n invloed op die postiskemiese reaksie van weefsel, insluitende die brein. Die effek van aprotinien op die herstel van breinenergiemetabolisme na hipotermiese sirkulatoriese arres is ondersoek. Die herstel van serebrale ATP en intrasellulêre pH tydens die aanvanklike 30 minute van herperfusie by varke was betekenisvol spoediger in die aprotiniengroep as by die kontrolegroep.¹⁰⁶⁸

In die huidige studie is dieselfde KPO-tegniek by al die pasiënte toegepas. Hulle was dus, wat die KPO-faktore betref, aan dieselfde emboluslading blootgestel. Kardiemiesuigingbloed wat na spening van KPO in die reservoir oorgebly het, is ook hertransfuseer sonder om die bloed met behulp van 'n selherwinner (*cell saver*) te was. Die gebruik van selherwinning maak die bepaling van intraoperatiewe chemiese merkers natuurlik onmoontlik aangesien heelwat van die merkers moontlik uitgewas sal word; die postoperatiewe merkervlakke sal egter heel waarskynlik nie beïnvloed word nie. Hierdie aspek moet egter verder ondersoek word.

8.2.5 Metaboliese faktore

Daar word dikwels na die komponente van narkose verwys, naamlik slaap, analgesie en spierverslapping. Die belangrikste komponent word egter selde of ooit genoem: homeostase. Dit is voor die hand liggend dat die gebrek aan homeostase die ander drie komponente totaal nutteloos maak. Die brein is besonder kwesbaar vir homeostatiese ontwrigting aangesien dit so 'n hoë suurstofverbruik het en afhanklik is van 'n metaboliese milieu wat binne eng grense geleë is. Op sy beurt het die brein 'n ingrypende invloed op ekstraserebrale homeostase via sy neuro-endokriene funksie, en natuurlik ook die invloed wat neurokognitiewe funksie en gedrag op die voortbestaan van die organisme in sy omgewing het. Kardiopulmonale omleiding is waarskynlik die ingrypendste aanslag op die fisiologie – in die besonder dié van die brein. Daar word in die volgende paar paragrawe gefokus op van die homeostatiese elemente wat tydens KPO ter sprake is.

8.2.5.1 Temperatuur

Daar bestaan in die literatuur nie 'n duidelike definisie van hipotermie nie. Daar word soms in reekse aangedui dat KPO by normotermie plaasgevind het, maar dan word na “normotermie” as temperature bo 35°C verwys. Alhoewel daar hieroor verskille tussen die Emory ($\geq 35^\circ$)¹⁰⁶⁹ en die Totonto (33°C tot 37°C)¹⁰⁷⁰ studies was, is die 2°C tot 4°C koeler temperatuur beklemtoon.¹⁰⁷¹ Dieselfde probleem met terminologie duik op in die studie van Heyer *et al* wat ook na “geringe” (34°C) en “matige” hipotermiese KPO (28°C) geen neuropsigologiese verskil kon aantoon nie.¹⁰⁷² Vir die doel van hierdie bespreking word

hipertermie beskou as $temperature > 37,5^{\circ}\text{C}$, normotermie as 35°C tot $37,5^{\circ}\text{C}$, geringe hipotermie as 33°C tot 35°C , matige hipotermie as 24°C tot 33°C , hipotermie as 18°C tot 24°C en diehipotermie as $temperature \leq 18^{\circ}\text{C}$.

Die verlaging in CMRO_2 wat met hipotermie gepaard gaan, veroorsaak dat suurstofekstraksie verlaag met die gevolg dat die arterio-jugulêre veneuse suurstofkonsentrasieverskil $[\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2]$ verklein. 'n Styging in die $\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ (daling van die SjO_2) dui op verhoogde suurstofekstraksie en word waargeneem tydens opwarming na hipotermie. Styging in die $\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$, met ander woorde serebrale veneuse desaturasie ($\text{SjO}_2 < 50\%$) word geassosieer met 'n swakker korttermyn neuropsigologiese uitkoms.^{1073 1074} Robson *et al* kon egter nie 'n verband tussen intraoperatiewe desaturasie ($\text{SjO}_2 < 50\%$) en neuropsigologiese uitkoms na drie maande aantoon nie. Hulle het bevind dat die driemaande-uitkoms eerder bepaal is deur die preoperatiewe funksie.¹⁰⁷⁵

In die huidige studie is beide sentrale (nasofarinks, T_s) en perifere temperatuur (handpalm, T_p) gemeet. T_s was oor groepe voor KPO (T_1) $35,71^{\circ}\text{C}$ tot $36,01^{\circ}\text{C}$, tydens KPO (T_2) $31,73^{\circ}\text{C}$ tot $32,71^{\circ}\text{C}$ en na KPO (T_3) $36,08^{\circ}\text{C}$ tot $36,40^{\circ}\text{C}$ (95%VI). T_1 en T_3 sou dus oor groepe kon deurgaan as normotermie ($> 35^{\circ}\text{C}$) en T_2 kan beskou word as matige hipotermie.

T_1 was by MK betekenisvol laer as by S ($35,61^{\circ}\text{C}$ teenoor $36,10^{\circ}\text{C}$; $p = 0,0009$). Die belang van hierdie verskil van $0,51^{\circ}\text{C}$ in T_1 tussen MK en S is moontlik van belang, alhoewel nie een van die twee temperature die drempel van geringe hipotermie (35°C) bereik het nie. Daar kan nogtans aanvaar word dat hierdie geringe verskil in temperatuur tog gepaardgegaan het met 'n afname in die CMRO_2 , en derhalwe 'n geringe mate van beskerming kon verleen. T_2 het nie betekenisvol tussen MK en S verskil nie, waarskynlik omdat die pasiënte aktief afgekoel is.

T_3 was by die MK-pasiënte betekenisvol hoër as die S-pasiënte ($36,40^{\circ}\text{C}$ teenoor $36,08^{\circ}\text{C}$; $p = 0,0445$). Hierdie statisties betekenisvolle verskil van $0,32^{\circ}\text{C}$ tussen MK en S is moontlik nie van kliniese belang nie, en heelwat hoër as die beskermingsdrempel van ongeveer 35°C . Die sentrale temperatuur voor oorplasing na die intensiewesorgeenheid (T_4) was statisties marginaal nie-betekenisvol hoër by die MK as by S-pasiënte ($36,23^{\circ}\text{C}$ teenoor $35,93^{\circ}\text{C}$; $p = 0,0555$). Die gering verlaagde T_3 en T_4 was waarskynlik van weinig beskermende waarde. Die kliniese belang van die verskille in T_3 en T_4 tussen MK en S van ongeveer 0,3 is waarskynlik nie van veel kliniese waarde nie, alhoewel dit nie uitgesluit kan word nie. Die invloed wat sulke geringe temperatuurveranderinge op die neurologiese uitkoms het, sal heel sensitiewe en spesifieke meetmetodes en groot steekproewe benodig.

Daar is onverwags bevind dat die temperatuurbeheer by die narkosetegnieke verskil het. $T_s\text{-}p_1$, $T_s\text{-}p_2$, $T_s\text{-}p_3$ en $T_s\text{-}p_4$ was deurgaans betekenisvol laer by MK as by S (Tabel 7.5.1,

Figuur 7.5.1). Die temperature en Ts-p het op geen stadium betekenisvol tussen KVO's en KV verskil nie (Tabel 7.5.2).

In hierdie studie het geeneen van die uitkomstparameters met die sentrale temperatuur vóór KPO (T1) gekorreleer nie. Die Ts-p voor KPO (Ts-p1) het negatief gekorreleer met $\Delta\text{Akk}4\%$, terwyl Ts-p tydens KPO (Ts-p2) ook negatief gekorreleer het met reaksietydveranderinge ($\Delta\text{RT}2\%$ en $\Delta\text{Akk}4\%$). Ts-p teen die einde van chirurgie (Ts-p4) het ook negatief gekorreleer met $\Delta\text{Akk}2\%$. Die temperatuur tydens KPO (T2), Ts-p2, die temperatuur na KPO (T3), sowel as die temperatuur teen die einde van chirurgie (T4) het negatief gekorreleer met die styging in S-100 β -vlakke vanaf voltooiing van opwarming tydens KPO (T3) tot 20 ure na KPO (S1008), S100Max en/of AOKS100 (Tabel 7.8.5).

Geeneen van die sentrale temperature, op enige stadium van die operasie, het dus betekenisvol met enigeen van die QEEG- of RT-uitkomstparameters gekorreleer nie. Laer sentrale temperature het gekorreleer het met hoër S-100 β -vlakke. Dit is anders as wat verwag is, naamlik dat laer sentrale temperature intraoperatief met 'n beter uitkoms sou korreleer. Verder was laer Ts-p-waardes geassosieer met 'n beter RT-uitkoms en met hoër S-100 β -vlakke Die assosiasie tussen Ts-p en uitkoms is nog nie voorheen teëgekome nie en sal verder ondersoek moet word.

Ts-p1 het nie betekenisvol gekorreleer met die bloeddruk voor KPO (BP1) nie. BP1 het egter betekenisvol negatief gekorreleer het met Ts-p3 ($\rho = -0,5705$, $p = 0,0001$) en Ts-p4 ($\rho = -0,4979$, $p = 0,0008$). Anders as vóór KPO, was daar wel 'n negatiewe korrelasie tussen bloeddruk tydens KPO (BP2) en Ts-p2 ($\rho = -0,3979$, $p = 0,0091$) en tussen bloeddruk na KPO (BP3) en Ts-p3 ($\rho = -0,4659$, $p = 0,0019$); 'n hoër bloeddruk tydens en ná KPO het dus gepaardgegaan met 'n laer Ts-p. Ts-p2 het wel tydens KPO betekenisvol gekorreleer met die vloeï-indeks (QI) ($\rho = 0,3454$, $p = 0,0250$) en met die totale perifere weerstand (RI) ($\rho = -0,4501$, $p = 0,0028$). Dus, hoe hoër die vloei en hoe laer die weerstand, hoe groter was Ts-p2. BP2 het egter ook gekorreleer met QI ($\rho = -0,4673$, $p = 0,0018$) en met RI ($\rho = 0,7478$, $p < 0,0001$). Dus, hoe laer die bloeddruk, hoe hoër was die vloei (soos te wagte), en hoe hoër die weerstand, hoe hoër was die bloeddruk. Alhoewel kardiaal indeks nie bepaal is nie, was die bloeddruk, voor en na KPO, by MK betekenisvol hoër as S maar het op geen stadium betekenisvol tussen KVO en KV verskil nie (Tabelle 7.4.1 tot 7.4.6). Die BP1 het egter gekorreleer met die gebruik van isofluraan ($\rho = 0,4420$, $p = 0,0217$).

Die verandering in hematokrit tydens KPO ($\Delta\text{Hkt}2\%$) het nie met Ts-p2 gekorreleer nie, maar wel betekenisvol positief gekorreleer met Ts-p3 ($\rho = 0,4713$, $p = 0,0016$) en Ts-p4 ($\rho = 0,3435$, $p = 0,0259$). Dus, hoe laer die hematokrit tydens (en na KPO), hoe laer was die Ts-p. Ts-p2 het met geeneen van die suur-basisparameters tydens KPO gekorreleer nie. Die gebruik van isofluraan (Iso%min) het negatief gekorreleer met Ts-p2 ($\rho = -0,3560$, $p = 0,0206$) en Ts-p3 ($\rho = -0,3185$, $p = 0,0398$). Iso%min het wel betekenisvol gekorreleer met

BP1 ($\rho = 0,4976$, $p = 0,0008$), maar nie met BP2 of BP3 nie. Ts-p3 en Ts-p4 het nie met die gebruik van TNT of adrenalien gekorreleer nie. Die gebruik van $MgSO_4$ tydens KPO het negatief gekorreleer met beide T2 ($\rho = -0,4435$, $p = 0,0033$) en Ts-p2 ($\rho = -0,3107$, $p = 0,0452$). Dus, hoe hoër die gebruik van $MgSO_4$, hoe laer was die temperatuur en die Ts-p. Die $MgSO_4$ -dosis het egter positief gekorreleer met BP2. Verder was Ts-p deurgaans betekenisvol laer by MK as by S, maar Hkt2 was ook by MK laer as by S (Tabelle 7.5.1 en 7.5.3). Die faktore wat Ts-p bepaal sal nie verder hier bespreek word nie; dit is 'n studie opsigself. Dit kom egter voor of Ts-p tot 'n groot mate bepaal word deur die bloeddruk, die hematokrit en die narkosetegniek.

Die sentrale temperatuur en Ts-p word dus multifaktoriaal beïnvloed en die invloed daarvan op neurologiese uitkoms is met ANCOVA nagegaan (Bylae A): Dit kom egter voor of 'n hoër T1 moontlik 'n betekenisvolle positiewe invloed gehad het op $\Delta AAI\%$ en $\Delta F\%$ (in 2 uit die 3 vergelykings positief). Ts-p2 was in al 5 vergelykings negatief en laer Ts-p2 is dus moontlik geassosieer met 'n beter uitkoms by $\Delta\theta\%$, $\Delta PS\%$, $\Delta Akk1\%$, $\Delta RT2\%$ en $\Delta Akk2\%$. T3 was by 4 uit die 5 vergelykings positief en hoër waardes is dus met 'n gunstige uitkoms geassosieer by $\Delta\beta\%$, $\Delta PS\%$, $\Delta Akk1\%$ en S100Max. In teenstelling met Ts-p2 was Ts-p3 in al drie vergelykings waar dit voorgekom het, positief en groter verskille tussen sentrale en perifere temperatuur na KPO, is dus moontlik met 'n beter uitkoms by $\Delta PS\%$ en $\Delta Akk1\%$ geassosieer. Ts-p1 en T2 was in 2 uit die 4 vergelykings positief en invloed is dus onduidelik.

ANCOVA dui dus op daarop dat die invloed van temperatuur onduidelik was:

- Die invloed van temperatuur voor KPO (T1) en tydens (T2) KPO was *onduidelik*.
- 'n Hoër T3 was moontlik voordelig.
- Die invloed van sentraal-perifere temperatuurverskil vóór KPO (Ts-p1) was onduidelik.
- 'n Kleiner sentraal-perifere temperatuurverskil tydens KPO (Ts-p2) was moontlik voordelig.
- 'n Groter sentraal-perifere temperatuurverskil na KPO (Ts-p3) was moontlik voordelig.

Waarom sou hoër temperatuur voor en na KPO voordelig wees? Daar was vóór KPO geen verband tussen bloeddruk (BP1) en T1 of Ts-p1 nie. Opwarming gaan ná KPO gepaard met vasodilasie en gevolglik 'n hoër vogbehoefte. Wanneer die pasiënt dus na KPO geresussiteer word ten einde hierdie volumes aan te vul, mag dit wees dat die opwarmingshipotensie wat in die intensiewesorgeenheid plaasvind tot 'n groot mate uitgeskakel sal word. Hierdie aspek beklemtoon moontlik die belang van die opwarmingstrategie na hipotermiese KPO.

Die betekenis van die gunstige invloed van 'n laer Ts-p2 op die uitkoms mag gevind word in die korrelasie tussen Ts-p2 en BP2; hoe hoër BP2, hoe laer was Ts-p2 ($\rho = -0,4112$, $p = 0,0339$). Hierdie korrelasies dui moontlik daarop dat hoër bloeddrukke tydens KPO beter orgaanperfusie (insluitende die brein) verseker met gevolglik 'n daling in Ts-p2.

Die sterk negatiewe korrelasie tussen die verandering in Ts-p en die verandering in die perifere temperatuur vanaf spening van KPO tot voor oorplasing na die intensiewesorgeenheid (hoe meer positief die verandering in perifere temperatuur, hoe laer was die Ts-p; $r = -0,9536$, $p < 0,0001$; Pearson) en die gebrek aan korrelasie tussen verandering in sentrale temperatuur en die verandering in Ts-p, kan dus daarop dui die afname in Ts-p die gevolg was van 'n toename in die perifere temperatuur, en nie 'n afname in die sentrale temperatuur nie. Die negatiewe korrelasie tussen T3 en Ts-p3 ($\rho = -0,4203$, $p = 0,0229$) mag daarop dui dat die afname in Ts-p na KPO bloot die gevolg was van beide perifere en sentrale opwarming, maar dat opwarming perifeer groter as sentraal was. Dit is eintlik wat na KPO te wag is en wat waarskynlik gedurende hierdie tydperk tot hipotensie bydra (opwarmingshipotensie).

Die beter uitkoms wat met 'n hoër Ts-p3 geassosieer word, kan dus nie op grond van die verband tussen perifere en die sentrale temperatuur en die bloeddruk tydens en na KPO verklaar word nie. Die betekenis van die positiewe invloed van 'n toename in Ts-p3 sal ondersoek moet word.

Die verskil in temperature wat in hierdie studie gevind is, kan op die oog af nie aan die dosis isofluraan, TNT en BP1 toegeskrywe word nie, aangesien die isofluraandosis nie betekenisvolle tussen MK en S verskil het nie (Tabel 7.3.1). Hierdie aspek sal egter statisties verder ondersoek word. Anders as die ander intraveneuse narkosemiddels, onderdruk ketamien nie die simpatiese aktiwiteit in spier tydens natriumnitroprussiedhipotensie nie. Dit dui daarop dat die sentrale baroreseptorrespons goed tydens ketamiennarkose behoue bly.¹⁰⁷⁶ Nogtans styg die plasmakatesjolamiene. Hierdie effek van ketamien word toegeskrywe aan die middel se inhibisie van die heropname of metabolisme van die katesjolamiene wat dan kardiovaskulêre stimulasie veroorsaak. Laasgenoemde veroorsaak dan baroreseptorbemiddelde inhibisie van die simpatiese uitvloei.¹⁰⁷⁷ Reeker *et al* skryf die brein-beskerende effek van S(+)-ketamine deels toe aan die dosis-afhanklike verlaging in die perifere katesjolamienvlakke; in daardie studie is sentrale katesjolamiene nie gemeet nie maar hierdie effek kan moontlik bydra tot die effek van ketamien op temperatuurregulering en hitteherdistribusie wat hier waargeneem is.¹⁰⁷⁸

Nie alleen word die liggaam se reaksie op temperatuur-veranderinge gewysig nie, maar word waarskynlik inisieer deur die verskuiwing van die temperatuursetpunt in die hipotalamus. Narkosemiddels onderdruk die termoregulerings-vasokonstriksie, met die gevolg dat hitte van af sentraal na perifeer versprei (Ts-p daal). Hoe meer die

onderdrukking, hoe kleiner word Ts-p. Hierdie aspek word volledig deur Sessler bespreek.¹⁰⁷⁹ Die verskil in temperatuurbeheer tussen MK en S is nog nie in die literatuur teengekom nie.

Termoreguleringsvasokonstriksie word bemiddel deur die simpatiese senuweestelsel; 'n hoë simpatiese tonus, soos wat voorkom tydens lae kardiaal uitwerp, bevorder ook perifere vasokonstriksie en 'n toename in die verskil tussen perifere en sentrale temperatuur. Hierdie verskynsel is moontlik in hierdie studie bevestig, naamlik dat 'n hoër bloeddruk geassosieer was met 'n laer Ts-p. Die verskil tussen die perifere en die sentrale temperatuur kan 'n aanduiding van die kardiaal uitwerp en/of hartversaking na hartchirurgie gee.¹⁰⁸⁰ Joly en Weil het gevind dat 'n groottoontemperatuur van $< 34^{\circ}\text{C}$ en 'n kern-groottoon-temperatuurverskil van $> 2^{\circ}\text{C}$ na hartchirurgie dui op hipovolemie en/of 'n hartversaking.¹⁰⁸¹ Indien hierdie kriteria op die huidige studie toegepas word, was 4/21 van die MK-groep gevasokonstrikteer, terwyl 15/26 van S gevasokonstrikteer was ($p = 0,0016$; Fisher se eksakte toets). Alle opiate is sentraal simpatolities, terwyl ketamien die simpatiese tonus perifeer demp. Bensodiasepiene onderdruk ook die vasokonstriktoriese meganisme van termoregulering.

Die effek van ketamien kan moontlik ook gesoek word in die rol van NMDA-reseptore in termoregulering. NMDA-reseptorbemiddelde neurotoksisiteit word geassosieer met die oorproduksie van NO deur aktivering van nNOS in die brein.^{1082 1083} NO is ook betrokke by verskeie fisiologiese prosesse wat betrokke by termoregulering is, byvoorbeeld verslapping van vaskulêre gladdespier, verhoogde bruinvettermogenese en neuro-endokriene funksie.^{1084 1085 1086 1087}

Opioïedligande en -reseptore is betrokke by termoregulering; hulle kan hipotermie of hipertermie veroorsaak deur verskeie sentrale en/of perifere meganismes. In die rot veroorsaak μ -reseptorstimulasie hipertermie en κ -reseptorstimulasie hipotermie.¹⁰⁸⁸ Opioïede, maar veral petidien demp die bewerasie van hipotermie.¹⁰⁸⁹ Morfien het komplekse effekte op termoregulering.^{1090 1091} Beide NMDA-reseptore en NO mag betrokke wees by die hipotermiese effek van morfien. Morfien stimuleer die vrystelling van NO, verhoog die biosintese van NOS en verander die sentrale NOS-aktiwiteit via opioïedreseptore.^{1092 1093} Daarom is dit moontlik dat beide NOS-inhibisie en NMDA-reseptorblokkade die hipotermiese effek van morfien beïnvloed.

Die kompeterende NMDA-reseptorantagonis LY 235959 versterk die analgetiese en hipotermiese effek van morfien in beide morfientolerante en nie-tolerante muise.¹⁰⁹⁴ Ulugol *et al* het aangetoon dat NMDA-reseptorblokkade (ketamien) en NOS-inhibisie 'n hipotermiese effek het, dat daar 'n verband tussen NO en NMDA-reseptore bestaan en dat die NMDA-NO-baan moontlik betrokke is by die hipotermiese effek van morfien. Laasgenoemde effek is soortgelyk aan NMDA en NO se onderdrukking van morfientoleransie en morfienonttrekking.¹⁰⁹⁵

Aangesien geringe tot matige hipotermie dikwels tydens narkose waargeneem word, moet die vraag gevra word of die moontlike brein-beskerende effek van die narkosemiddels deur hulle effek op liggaamstemperatuur beïnvloed word. Onder eksperimentele omstandighede is dit moontlik om die $CMRO_2$ -verlagende effek en die hipotermiese effek van middels te skei. Die behoud van normotermie tydens KPO vereis aktiewe opwarming; dan behou die narkosemiddels waarskynlik hulle $CMRO_2$ -verlagende effek terwyl hulle hipotermiese effek geattenuer word.

Die voordeel van hipotermiese of normotermiese (warm) kardioplegie en/of KPO ten opsigte van neurologiese en kognitiewe uitkoms is nog onduidelik. Sommige studies kon geen betekenisvolle verskil aantoon nie,^{1096 1097} terwyl ander bevind het dat die insidensie van neurologiese komplikasies na warm KPO verhoog het.¹⁰⁹⁸ Alhoewel Baker *et al* nie 'n verskil in die voorkoms van beroerte na hipotermiese en normotermiese KPO kon aantoon nie, het verwardheid betekenisvol meer dikwels gedurende die postoperatiewe periode by die normotermiese groep voorgekom.¹⁰⁹⁹

Sedert dit bekend geraak het dat hipotermie nie nodig is vir voldoende miokardiale beskerming nie, het die vraag of sistemiese of serebrale hipotermie nodig of wenslik is, opnuut opgeduik.¹¹⁰⁰ Beide Cook¹¹⁰¹ en McLean en Wong¹¹⁰² is van mening dat, wat die voorkoming van beroerte en neuropsigologiese uitkoms betref, geringe hipotermie (nasofarinkstemperatuur van 33°C tot 35°C) waarskynlik voldoende is; dit kan die brein teen *verbygaande* iskemie beskerm. Dit is onseker of hierdie tegniek van geringe hipotermie voldoende is om die brein van hoë-risiko-groepe te beskerm. Dit is ook onseker of studies wat hierdie vraag wil antwoord, gedoen sal word.¹¹⁰³ Hipotermie kan onder andere die brein beskerm danksy die $CMRO_2$ -verlagende effek. Hipotermie van 33°C rem egter tydens iskemie ook die iskemiegeïnduseerde vrystelling van glutamaat en ophoping dopamien.¹¹⁰⁴

Die vraag moet gevra word of outoregulاسie tydens hipotermie intak bly en of daar ander faktore is wat CDO_2 en $CMRO_2$ tydens hipotermie versteur. Normale outoregulاسie verdwyn byvoorbeeld by babas tydens diehipotermiese sirkulatoriese arres ($\leq 20^\circ\text{C}$).¹¹⁰⁵ By matige hipotermie ($> 28^\circ\text{C}$) is die CDO_2 hoër as die $CMRO_2$.¹¹⁰⁶ By laer temperature word daar egter 'n punt bereik ($< 24^\circ\text{C}$) waar dié voordeel begin verdwyn as gevolg van vasokonstriksie en versteurde outoregulاسie.¹¹⁰⁷

Na aanleiding hiervan het Stump *et al* honde ingespuut met polistireenmikrosfere met 'n deursnit van 100 μm . Een groep honde het die sferes tydens normotermiese KPO, en die ander groep tydens hipotermiese (27°C) KPO ontvang. Die emboluslading na die brein en die serebrale infarksiegroottes is daarna bepaal. Die emboluslading in die hipotermiese groep was 50% laer. Die infarkties in die normotermiese groep was vyf- tot tienmaal groter as dié by die hipotermiese groep. Verder was die infarkties in die normotermiese

groep goed omskewe in teenstelling met die swakker omskewe infarkties by die hipotermiese honde. Areas met eindarteries (die hippokampus en basale ganglia) was erger aangetas as areas met digte kapillêre netwerke. Hipotermie verlaag dus die emboluslading en infarktiesgrootte.¹¹⁰⁸ Dieselfde bevindinge is gemaak deur Jones *et al*¹¹⁰⁹ en Cook *et al*.¹¹¹⁰ By die mens behoort hipotermiese KPO dus ook van waarde te wees, onder andere deurdat dit die emboluslading verlaag en hipotermie neurobeskermend is.¹¹¹¹

Die beskerming wat geringe hipotermie by 34°C en matige hipotermie by 27°C bied is moontlik dieselfde. Daarom kan dit wees dat slegs geringe temperatuurveranderinge in breintemperatuur die uitkoms kan verander.¹¹¹² Die voordeel van KPO met geringe hipotermie van 2° tot 3°C of hipotermiese KPO by 28°C tot 30°C is net van waarde in die teenwoordigheid van verbygaande iskemie.¹¹¹³ Die neuropsigologiese uitkoms na hipotermie van 32°C was beter as na perfusie by 37°C terwyl perfusie by 28°C geen voordeel bo 32°C gebied het nie.¹¹¹⁴ Dit kom dus voor of perfusietemperature van ongeveer 32° laag genoeg is.

Cook *et al* het S_jO₂ tydens normotermiese (37°C) en hipotermiese (27°C) KPO nagegaan.¹¹¹⁵ Hulle het bevind dat die S_jO₂ in die normotermiese groep gedurende die eerste 20 minute van KPO gedaal het en weer teen 60 minute van KPO normaliseer het. Die hipotermiese groep het slegs tydens opwarming 'n daling in S_jO₂ getoon. Tydens die daling in S_jO₂ het die globale CMRO₂ en CDO₂ onveranderd gebly, ten spyte van 'n 30% daling in die hematokrit. Hierdie aanvanklike desaturasie in die normotermiese groep is dus toegeskrywe aan die verhoogde breintemperatuur van ongeveer 2°C tydens aktiewe opwarming om normotermiese KPO te bewerkstellig.¹¹¹⁶ Die globale suurstofbalans is gehandhaaf danksy die behoud van outoregulasie van SBV tydens normotermiese¹¹¹⁷ en hipotermiese KPO,¹¹¹⁸ insluitende die reaksie op PaCO₂.¹¹¹⁹ Daar is voorgestel dat die verandering in breinfisiologie wat tydens normotermiese KPO *per se* intree, die gevolg is van hemoverdunning en toename in breintemperatuur.¹¹²⁰ Hulle voel ook dat serebrale suurstofbalans tydens normotermiese KPO goed verdra word in die afwesigheid van diabetes mellitus en serebrovaskulêre siekte.

Engelman en medewerkers kon geen neuropsigologiese of neurologiese verskil na normotermiese (kerntemperatuur 35°C tot 36°C), geringe (kerntemperatuur 32°C tot 33°C) en matige hipotermiese (kerntemperatuur 23°C tot 28°C) KPO aantoon nie.¹¹²¹ Hierdie temperature is bewerkstellig deur perfusietemperature van onderskeidelik 37°C, 32°C en 20°C. In die hipotermiese groepe was die gradiënt tussen die arteriële en veneuse kanule nooit meer as 10°C nie. By opwarming is die gradiënt tussen die arteriële en veneuse kanule ook minder as 10°C met 'n maksimum van 39°C. Hulle wys daarop dat aktiewe opwarming om normotermie te verseker asook opwarming ná hipotermie met perfusietemperature bo 37°C, die gunstige effek van hipotermiese KPO kan uitskakel. By die normotermiese groep was die vloei hoër (2,5 tot 3,0 l.min⁻¹.m⁻²) as wat algemeen as

veilig en voldoende by normotermie aanvaar word ($2,2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Daar was egter geen verskil in die neurologiese uitkoms tussen die drie groepe nie.

Daar is eksperimenteel aangetoon dat geringe hipotermie tydens iskemie die neurologiese uitkoms verbeter.^{1122 1123 1124 1125} Alhoewel hipotermie die brein teen hipoksie mag beskerm, is pasiënte nog normotermies ten tyde van episodes wanneer embolisme plaasvind, naamlik tydens kanulering, kruisklemming, ontklemming en dekanulering van die aorta. Busto *et al* het by die rot aangetoon dat histopatologiese aantoonbare skade selde na iskemie by 30° tot 31°C volg; by 33°C was daar selskade aantoonbaar, by 36°C was erge skade aantoonbaar en by 39°C was daar erge uitgebreide skade. Die uitputting van ATP was egter by die verskillende temperature dieselfde.¹¹²⁶ Geringe hipo- en hipertermie kan dus van belang wees: geringe hipotermie bied vir kort periodes van iskemie beskerming terwyl die geringe graad van hipertermie wat tydens opwarming ter sprake is, nadelig is.¹¹²⁷

Dit gebeur dikwels dat die nasofarinkstemperatuur tydens afkoeling 36°C is, terwyl dit in die hitte-uitruiler so laag as 20°C kan wees. Verder gaan KPO ten tyde van afkoeling dikwels gepaard met erge hipotensie. Die breintemperatuur is dus, tot tyd en wyl daar ekwilibrasie van temperature plaasgevind het, blootgestel aan 'n temperatuur en bloeddruk wat neig in die rigting van die toestande wat tydens diephipotermiese sirkulatoriese arres geld. Op hierdie stadium word die α -statbloedgasstrategie meestal gevolg, terwyl daar tydens toestande van lae vloei en erge serebrale hipotermie eerder van die pH-statstrategie gebruik gemaak moes word. Hierdie gebeure is waarskynlik van korte duur en dus moontlik slegs 'n teoretiese moontlikheid. Nogtans kom hierdie toestand, anders as tydens streng gekontroleerde eksperimentele toestande, tog in die kliniese *scenario* voor en verdien aandag.

Nathan *et al*¹¹²⁸ het aangetoon dat indien pasiënte na hipotermiese KPO van 32°C voor spening van KPO, tot óf 34°C óf 37°C verwarm word, die onderskeie temperature by aankoms in die intensiewesorgeenheid $33,6\pm 0,5^\circ\text{C}$ en $35,3\pm 0,6^\circ\text{C}$ was; beide groepe was dus hipotermies. Die narkosetegniek word nie gemeld nie. Benewens neurokognitiewe uitkoms was daar geen verskil in die komplikasiesyfer nie. Die kognitiewe uitkoms in die geringe hipotermiese groep was betekenisvol beter as die normotermiese groep. Die swakker uitkoms van die normotermiese groep mag toegeskrywe word aan die serebrale hipertermie wat tydens opwarming tot 37°C plaasgevind het. Die pompoksigenator is by laasgenoemde groep tot 38°C verwarm. In die huidige studie is die temperatuur van die oksigenator tydens opwarming tot hoogstens 38°C verhoog en is opwarming in elk geval gestaak sodra die veneuse temperatuur 37°C bereik het.

Kaukinen *et al* het bevind dat KPO *per se* – hetsy normotermiese ($36,8\pm 0,4^\circ\text{C}$) of hipotermies ($28,2\pm 0,5^\circ\text{C}$) – nie SSV-CK-BB of -NSE verhoog nie.¹¹²⁹ By die pasiënte sonder major neurologiese uitval was die SSV-CK-BB en SSV-NSE in die normo- of

hipotermiese groep dieselfde. Die kognitiewe agteruitgang was dieselfde in beide groepe. Daar was 'n verband tussen die styging in die SSV-merkers en kognitiewe agteruitgang in die normotermiese groep, maar nie in die hipotermiese groep nie. Die outeurs interpreteer hierdie bevinding as 'n mate van beskerming wat hipotermie bied. Die narkosetegniek het bestaan uit midasolam en fentaniël. Verder is die bloeddruk tydens normotermiese KPO gehou tussen 70 mm Hg en 90 mm Hg met behulp van noradrenalin en gliserieltrinitraat en in die hipotermiese groep is die bloeddruk gehou tussen 60 mm Hg en 80 mm Hg. Die hematokrit in die normotermiese groep was hoër as 28% en in die hipotermiese groep hoër as 20%. Hulle hantering van bloeddruk tydens KPO kan nie aanbeveel word nie. Soos reeds bespreek moet hipotensie tydens KPO eerder hanteer te word met verhoging in vloei en nie deur die toediening van vasokonstriktore nie, aangesien die gebruik van katesjolamiene soos noradrenalin ook die neurologiese uitkoms benadeel.¹¹³⁰ Hipertensie tydens KPO moet ook eerder met narkosemiddels as suiwer vasodilatore hanteer word.

Cook evalueer 'n paar studies wat onder andere handel oor die neurologiese uitkoms na KPO.¹¹³¹ Hy bespreek die studie van die The Warm Heart Investigators (die Toronto studie)¹¹³² wat aangetoon het dat die voorkoms van beroerte na warm (33°C tot 37°C) of koue (25°C tot 30°C) KPO dieselfde was. Verder verwys Cook na die studie deur Martin *et al* (die Emory studie)¹¹³³ wat ondersoek ingestel het na die miokardiale effekte van warm kardioplegie in die teenwoordigheid van sistemiese normotermie. Laasgenoemde studie is egter voor voltooiing beëindig weens die hoë voorkoms van beroerte of enkefalopatie in die normotermiese KPO-groep. Die insidensie in die warm groep was drievoudig hoër naamlik 4,5% van 493 pasiënte in vergeleke met 1,4% van 508 pasiënte in die hipotermiese groep.

Guyton *et al*¹¹³⁴ het ook uitgewys dat die Toronto studie¹¹³⁵ (waar die neurologiese uitkoms by die warm en die koue KPO dieselfde was), minder vroue, minder pasiënte ouer as 70 jaar en minder opvolgoperasies (*redo operations*) bevat het. Verder is daar by 94% van pasiënte in die Toronto studie slegs anterograde kardioplegie gebruik, in teenstelling met die Emory pasiënte wat ook retrograde kardioplegie ontvang het. Die hantering van die aorta¹¹³⁶ en die retrograde kardioplegie kon bydra tot 'n hoër emboluslading in die Emory pasiënte.^{1137 1138 1139} Ten laaste wys Guyton *et al* daarop dat die warm groep in die Toronto studie (33°C tot 37°C) koeler was as die warm / normotermiese groep in die Emory studie ($\geq 35^\circ$).¹¹⁴⁰

Mora *et al*¹¹⁴¹ het neuropsigologiese evaluering in 'n subgroep van 109 van die 1001 pasiënte van die Emory studie¹¹⁴² gedoen. In die normotermiese groep (wat aktief tot 35°C verwarm is), was die voorkoms van postoperatiewe beroerte betekenisvol hoër as in die hipotermiese (28°C) groep. Alhoewel neuropsigologiese agteruitgang in beide groepe voorgekom het, was daar 5 tot 7 dae postoperatief in die hipotermiese groep 'n neiging, alhoewel nie statisties betekenisvol nie, tot beter prestasie in sommige van die neuropsigologiese toetse.¹¹⁴³ In subgroepe van pasiënte van die Toronto studie kon Wong

*et al*¹¹⁴⁴ en McLean *et al*¹¹⁴⁵ nie aantoon dat KPO-temperatuur bydra tot die neurokognitiewe uitkoms nie.¹¹⁴⁶

Daar was dus na die Emory en die Toronto studie 'n verskuiwing van warm na geringe of matige hipotermie. Die temperatuur is toegelaat om spontaan te daal tot koel tot lou (*tepid*) hipotermie van 32° tot 34°C en word deur Cook beskou as 'n goeie middeweg; by hierdie temperatuur word die voordele van hipotermie behou, terwyl die gevaar van hipertermie vermy word omdat opwarming met meer verdrag kan geskied.¹¹⁴⁷

Een van die tekortkominge in die literatuur wat handel oor KPO is die versuim van navorsers om melding van die afkoelings- en opwarmingstrategie te maak asook van hulle definisie van hipotermie. Dit is 'n belangrike aspek van KPO aangesien daar dikwels uit die oog verloor word dat die brein, synde die voordeel van perfusie te geniet, ook die gouste aan temperatuur aanpassings in die hitteuitruiler blootgestel word. Narkotiseurs skenk (hopelik) tydens KPO aandag aan die temperatuur, en daar word meestal aanvaar dat hipotermie van waarde is. Hoeveel narkotiseurs gee egter tydens opwarming aandag aan die temperatuur in die hitteuitruiler, die oksigenator en die pasiënt? Dit kom dikwels voor of die hele span betrokke by KPO (narkotiseur, chirurg en KPO-tegnoloog) die fase van opwarming so gou as wat moontlik is verby wil kry. Tog is dit juis die fase wat al die goeie optrede tydens hipotermiese KPO, ongedaan kan maak.

Die skade wat tydens hipertermie aangerig word, tree reeds by geringe temperatuurverhoging van 38°C tot 39°C in. Die geringe verandering in temperatuur verhoog die CMRO₂ en die vrystelling van glutamaat en vertraag die herstel van energiemetabolisme.¹¹⁴⁸ Die grootte van breininfarksies neem toe wanneer besering by hoër temperature plaasvind.¹¹⁴⁹ Pasiënte wat na beroerte koors ontwikkel, het 'n swakker uitkoms gehad en daar is aangetoon dat die verhoogde temperatuur *per se* bygedra het tot die swakker uitkoms; dit was nie 'n epifenomeen van ander patologie wat die uitkoms verswak het nie.¹¹⁵⁰

Indien daar gedurende KPO orgaaniskemie is (lae vloei, anemie, embolisme), sal opwarming ongetwyfeld aanleiding gee tot relatiewe suurstofgebrek / hipoksie. Die tydperk van opwarming moet dus met omsigtigheid hanteer word. Wanneer pasiënte warm gemaak word na hipotermiese KPO, word dikwels gesien dat nasofaringiële temperatuur verhoog word tot 39°C. Dit beteken dat die breintemperatuur veel hoër kan wees as die nasofarinks, omdat die verskil tussen nasofarinks- en breintemperatuur tydens aktiewe opwarming tot 7°C kan wees.¹¹⁵¹ Tydens opwarming vanaf 28°C het Cook *et al* 'n piek-brein-nasofarinks-temperatuurgradiënt van gemiddeld 4,9°C aangetoon. Hierdie verskil is waargeneem 7,4 minute nadat met opwarming begin is. By al die pasiënte is breintemperature van hoër as 38°C bereik en by 50% van hulle was daar aanduidings van oksigenasiestres (SjO₂ < 50%).¹¹⁵²

Shaaban Ali *et al* het ook bevind dat 'n daling in die SjO_2 , veral tydens opwarming na hipotermiese KPO plaasvind. Hulle beveel aan dat opwarming stadig geskied, met handhawing van die bloeddruk bokant 60 mm Hg, verhoging van die PaO_2 , verhoging van die vloei, verhoging van die CaO_2 deur verhoging in die hematokrit en verlagings van die $CMRO_2$ deur die toediening van narkosemiddels.¹¹⁵³

Die opwarmingstempo is blykbaar nie belangrik nie. Von Knobelsdorff¹¹⁵⁴ *et al* en Cook *et al*¹¹⁵⁵ het aangetoon dat vinnige en stadige opwarming dieselfde mate van SjO_2 -daling tot gevolg gehad het, maar dat desaturasie eerder te doen het met die temperatuur in die jugulêre vena.

Daar word ook dikwels uit die oog verloor dat ander vitale organe aan dieselfde prosesse as die brein blootgestel word. Tydens opwarming, verhoog alle organe se suurstofverbruik. Die ander vitale organe se drempel voordat iskemiese skade onomkeerbaar word, is egter heelwat hoër. Soos vroeër bespreek, tree iskemie van skeletspier en die dermkanaal heel vroeg tydens laeperfusietoestande in. Hierdie iskemie dra opsigself by tot die inflammatoriese prosesse wat met KPO gepaardgaan. Bowendien kan die herperfusie van warm iskemiese weefsel ook aanleiding gee tot kardiovaskulêre labiliteit (vergelyk ontkenning van die aorta na herstel van aortaletsel). Hipotermiese KPO is dus waarskynlik nie alleen vir die brein voordelig nie. 'n Bespreking van hierdie aspek val buite die grense van hierdie bespreking.

Dit is dus belangrik om in alle omstandighede waar die moontlikheid van serebrale iskemie bestaan (insluitende KPO), te waak teen serebrale hipertermie. Dit sluit KPO in, maar ook opwarming na hipotermiese KPO omdat die $CMRO_2$ verhoog en embolisme gedurende hierdie tyd toeneem.

Selektiewe breinafkoeling sal dit moontlik maak om serebrale perfusie en hipotermie te handhaaf met behoud van sistemiese normotermie. Hierdie tegnieke sluit in selektiewe konveksie-afkoeling van die kop en selektiewe koue breinperfusie.^{1156 1157 1158} Dit mag dus die voordele van normotermiese KPO behou terwyl die brein die voordeel van hipotermie kan benut. Hierdie tegnieke mag egter die aorta aan meer manipulasie blootstel wat die risiko op embolisme verhoog. Selektiewe afkoeling bring egter mee dat die breintemperatuur deurgaans moniteer moet word, omdat breintemperature wat bereik word so laag kan daal sodat daar van bloedgasstrategie moet verander word vanweë die lae SBV wat by lae temperature ter sprake is. Die nadeel van selektiewe sistemiese normotermie mag meebring dat ander vitale organe tydens hipoperfusietydperke aan normotermie blootgestel word en beskadig kan word.

Hipotermie beïnvloed bloedstolling. Bloedprodukbenodigdhede na normo- en hipotermiese KPO verskil egter nie.¹¹⁵⁹ Fibrinolitiese aktiwiteit neem egter tydens KPO by hoër

temperature toe.¹¹⁶⁰ Die gebruik van aprotinien mag hier van waarde wees. Die impak wat hierdie aspek op die neurologiese uitkoms het is nie spesifiek nagevors nie.

Die tydperke weerskante van KPO kan ook die neurologiese uitkoms beïnvloed. Moontlik het dit te make daarmee dat beide hierdie tydperke gepaardgaan met hemodinamiese labiliteit (hipotensie, hipertensie, disritmieë, die toediening van katesjolamiene, nitrate en protamiensulfaat). Verder is die pasiënt gedurende hierdie tydperke normotermies, of slegs gering hipotermies. Die gemiddelde temperatuur gedurende Tyd1 en Tyd3 was oor groepe 36,08°C tot 36,40°C (95% VI), sodat serebrale iskemie gedurende hierdie tydperk waarskynlik 'n groter impak sou hê. Die minimum temperatuur wat tydens hierdie ondersoek voor oorplasing opgeteken is, was 35,00°C. Aangesien geringe hipotermie van 2°C tot 3°C wel teen die gevolge van iskemie kan beskerm,^{1161 1162} is die waarde van 'n temperatuur van hoër as 35°C dus waarskynlik van weinig waarde.

Die temperatuur na aankoms in die intensiewesorgeenheid, sou kon deurgaans as geringe hipotermie, naamlik ongeveer 34°C en is moontlik laag genoeg om die brein te beskerm. Pasiënte word egter heel dikwels na opname in die eenheid aktief verwarm. Sonder aktiewe verwarming neem dit ongeveer sewe ure vir die pasiënte om normotermies te word. Hierdie verwarmingsperiode gaan dikwels gepaard met verhoogde behoefte aan kardiiovaskulêre ondersteuning (vog, inotrope en vasotrope). Verder is die narkosemiddels wat moontlik die brein kon beskerm, teen daardie tyd in veel laer konsentrasies teenwoordig as wat intraoperatief die geval was. Dit is dus voor die hand liggend dat 'n pasiënt wat blootgestel word aan hoër temperature, hoër suurstofverbruik en kardiiovaskulêre labiliteit die gevaar loop om iskemiese breinskade op te doen.

Die waarde van postiskemiese hipotermie word betwyfel (sien ¶3.8.2.15). Friedman *et al* het naamlik onlangs aangetoon dat intra-iskemiese, maar nie postiskemiese hipotermie nie, die nie-selektiewe afregulering van AMPA- en NMDA-reseptorgeen-ekspressie na globale iskemie in hippokampus voorkom.¹¹⁶³

Peters *et al* kon ook nie die waarde van postiskemiese hipotermie aantoon nie.¹¹⁶⁴ Hulle het aangetoon dat hipotermie die glutamaatopname deur onbeskadigde selle gerem het en so ekstrasellulêre glutamaatkonsentrasies kan verhoog. 'n Bykomende probleem van hipotermie waarop Peters *et al* wys, is dat opwarming na hipotermie herperfusieskade mag vererger.¹¹⁶⁵ Hulle kon egter nie 'n nadelige effek van opwarming van astrosietkulture van 28°C na 37°C aantoon nie. Verder werp hulle bevindinge ook lig op die molekulêre meganismes waarop hipotermie die iskemiese brein kan bevoordeel. Aangesien dit uit daardie *in vitro* studie blyk dat hipotermie glutamaatopname rem, is hulle van mening dat die bevordering van glutamaatopname wat tydens hipotermie *in situ* waargeneem is,^{1166 1167} berus op 'n indirekte effek. Hulle resultate dui op die vermoë van hipotermie om glutamaattransport teen die oksidante te beskerm.

Die assosiasie tussen temperatuur en uitkoms wat in hierdie studie gevind is (ANCOVA), was onverwags. Die bevindinge in hierdie studie, naamlik dat laer temperature voor en na KPO geassosieer is met 'n swakker uitkoms was, en verder, dat die invloed van die temperatuur tydens KPO nie duidelik was nie, dui moontlik daarop dat hipotermie nie noodwendig die uitkoms verbeter het nie. Het dit te doene met die gelyktydige teenwoordigheid van hipotermie plus farmakologiese middels? Dit mag wees dat farmakologiese breinbeskermingsmaatreëls die nut van hipotermie negeer; of anders gestel, hipotermie bied opsigself beter beskerming as in kombinasie met middels wat ook 'n invloed het op die CMRO₂ en die beheer van die fluks van oordragstowwe soos glutamaat en dopamien.

Die verklaring vir bogenoemde moet in die meganisme van hipotermiese breinbeskerming gesoek word. Popovic *et al* het *in vitro* by die rothippokampus aangetoon dat neurondood berus op aktivering van glutamaatreseptore. Verder kom hulle tot die gevolgtrekking dat die narkosemiddels isofluraan, tiopentoon en die NMDA-antagonis MK801 (by normotermie) dieselfde mate van beskerming verleen as geringe hipotermie van 34°C.¹¹⁶⁸ Moontlik beklemtoon hierdie bevindinge die werk van Lesser, Koorn *et al* wat ook gevind het dat die effek van hipotermiese en farmakologiese beskerming geskei moet word.¹¹⁶⁹

Hipotermie opsigself demp die ophoping van glutamaat en dopamien deurdat dit die vrystelling daarvan demp maar die heropname van die stowwe intak laat. Hierdie bevindinge is deur Lesser, Koorn *et al* bevestig. Hulle het egter ook, onverwags bevind dat die toevoeging van die narkosemiddels etomidaat of tiopentoon, wat opsigself ook oor brein-beskerende eienskappe beskik, tydens hipotermie, die effekte van hipotermie teengaan. Hulle het naamlik bevind dat etomidaat en tiopentoon tydens *normotermiese* iskemie dopamienophoping verlaag het, *maar* betekenisvol *hoër* konsentrasies glutamaat tot gevolg gehad het. Tydens *hipotermiese* iskemie het etomidaat en tiopentoon die dopamienverlagende effek van hipotermie uitgeskakel.

Hulle bied die volgende verklarings aan vir die glutamaattoename tydens *etomidaat of tiopental plus normotermie*: eerstens, dat in hulle model van onvolledige iskemie, is SBV nie verminder tot zero nie, met die gevolg dat daar nog genoeg energie was sodat aminosuurvrystelling steeds kon voortgaan. Tweedens, dat toevoeging van die metabolisemeverlagende middels die tydperk tot depolarisasie verleng het. Derdens, dat die onderdrukking van metabolisme deur etomidaat en tiopentoon nie slegs inmeng met aktiewe heropnameprosesse voor terminale depolarisasie nie, maar ook met passiewe heropname ná terminale depolarisasie. Andersins het hulle nie 'n verklaring vir hierdie verskynsels nie. Hulle stel voor dat, alhoewel daar teoretiese gronde bestaan vir die praktyk om metabolisemeverlagende middels met hipotermie te kombineer, die kombinasie die voordelige effek van hipotermie kan teengaan en dan kan aanleiding gee tot die ophoping van neurotoksiene, veral in die teenwoordigheid van iskemie.¹¹⁷⁰

Bogenoemde mag verklaar waarom daar dikwels by die gebruik van verskillende narkosetegnieke, nie 'n verskil in neuropsigologiese uitkoms aangetoon word nie; die hipotermie bied dus moontlik reeds maksimale beskerming, óf die middels is by hipotermie ewe voordelig of nadelig.

Die studie van Lesser, Koorn *et al*¹¹⁷¹ en van Popovic *et al*¹¹⁷² verleen 'n nuwe dimensie aan die benadering tot breinbeskermingsmaatreëls, wat nog nie in die literatuur gevind word nie – allermens in kliniese ondersoeke. Dit laat ook die vraag ontstaan of farmakologiese breinbeskermingsmaatreëls postoperatief (of op die gebied van neurochirurgie en neurotrauma) in die teenwoordigheid van hipotermie nuttig of wenslik is. Hierdie vraag is na my wete nog nie opgeklaar nie. In hierdie studie kon die toevoeging van narkosemiddels tot hipotermie moontlik die uitkoms beïnvloed word.

Opsommend is daar bevind dat die temperatuurbeheer by die narkosetegnieke verskil het. Ts-p1, Ts-p2, Ts-p3 en Ts-p4 was deurgaans betekenisvol laer by MK as by S. Die assosiasie van Ts-p en neurologiese uitkoms is nog nie voorheen teëgekomen nie en sal verder ondersoek moet word. Die *invloed van temperatuur vóór en tydens KPO was onduidelik*, maar 'n hoër sentrale temperatuur ná KPO kon moontlik eerder 'n gunstige invloed hê, 'n kleiner sentraal-perifere temperatuurverskil tydens KPO was moontlik voordelig, en 'n groter sentraal-perifere temperatuurverskil na KPO was moontlik voordelig. Dit kom uit die literatuur voor of matige hipotermie van 32°C tot 34°C tydens KPO voldoende is. Streng normotermie (met gepaardgaande opwarming en serebrale hipertermie), kan nie aanbeveel word nie. Opwarming na hipotermiese KPO moet geleidelik geskied om serebrale hipertermie te voorkom. Serebrale hipertermie tydens opwarming maak enige maatreëls, wat getref word om die brein teen iskemie te beskerm, moontlik so te sê nutteloos.¹¹⁷³ Beide hipotermie (<24°C) en hipertermie (>37,5°C) moet dus vermy word.¹¹⁷⁴ Laastens, is die gesamentlike effek van hipotermie en farmakologiese middels op die uitkoms na breiniskemie nog nie opgeklaar nie.

8.2.5.2 Suur-basisbalans

CO₂ is 'n kragtige serebrale vasodilator. SBV daal met 1 ml.100 g⁻¹.min⁻¹ vir elke mm Hg daling in PaCO₂.¹¹⁷⁵ Hierdie verandering geld by normotermie, maar aangesien die serebrale vate hul reaktiwiteit teenoor CO₂ tydens hipotermie behou, mag hipokapnie tydens KPO ook SBV laat daal. SBV daal wanneer die perfusiedruk tot onder die outoregulasiegrens daal. Hipokapnie kan dus serebrale iskemie in die teenwoordigheid van hipotensie vererger. Hipokapnie mag dus in die *scenario* waar die kans op breiniskemie hoog is, bydra tot 'n verdere afname in SBV. Daar moet egter ook in gedagte gehou word, dat serebrale vasodilasie die intrakraniale bloedvolume, en dus die intrakraniale druk laat toeneem, met die gevolg dat die serebrale perfusiedruk (gemiddelde arteriële bloeddruk – intrakraniale druk) laat daal; die teenoorgestelde geld tydens hipokapnie.

Die PaCO₂ voor KPO (PaCO₂1) was by MK laer as by S, naamlik 33,30 mm Hg teenoor 34,31 mm Hg. Hierdie verskil was nie statisties betekenisvol nie. Die SBV neem vir elke mm Hg styging in die PaCO₂ met ongeveer 1 ml.100 g⁻¹.min⁻¹ toe; die verskil in SBV was dus maar ongeveer 1 ml.100 g⁻¹.min⁻¹ tot 2 ml.100 g⁻¹.min⁻¹. Die verskil in globale SBV tussen MK en S was dus ongeveer 3% en dus waarskynlik nie van kliniese belang nie.

Die mediane en minimum PaCO₂ tydens KPO (PaCO₂2 en PaCO₂2min) was by KVO statisties betekenisvol hoër as by die kleppe, naamlik onderskeidelik 34,37 mm Hg en 32,69 mm Hg ($p = 0,0487$) en 32,37 mm Hg teenoor 30,90 mm Hg ($p = 0,0286$, Wilcoxon rangsomtoets) (Tabel 7.5.4). ANCOVA het aangetoon dat selfs hierdie oënskynlik klinies onbelangrike verskille, moontlik tog 'n verskil aan die uitkoms kon maak (sien later). Die PaCO₂min het nie tussen MK en S verskil nie, en so ook nie die PaCO₂max tussen MK en S of tussen KVO en KV nie (Tabelle 7.5.3 en 7.5.4).

Hierdie beter uitkoms met 'n hoër 'n PaCO₂ tydens KPO is ook bevind deur Çamsi *et al.* Hulle het die vrystelling van S-100β tydens hartchirurgie by kinders nagegaan. Daar was by daardie pasiënte ook 'n negatiewe korrelasie tussen die AOK van S-100β en die PaCO₂ tydens KPO.¹¹⁷⁶ Die standaardbasisoormaat tydens KPO (SBE2) het nie 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad nie. Geeneen van die biochemiese verklarende parameters het met S100β-stygings gekorreleer nie.

Daar is in hierdie studie bevind dat hoër pH's, hoër basisoormate en laer PaCO₂'s tydens KPO met hoër NSE-vlakke 20 ure (NK8) en 30 ure na KPO (NK9), sowel as met die AOKNK gekorreleer het (Tabel 7.8.7). Dit kom dus voor of 'n alkalose die uitkoms benadeel het, of dat 'n asidose die uitkoms bevoordeel het. 'n Asidose is abnormaal en word meestal deur omstandighede veroorsaak wat homeostase ontwig, hetsy metabolies (perfusie, glukosebeheer) of respiratories. Natuurlik kom daar onder hierdie omstandighede vele kaskades ter sprake wat betrokke is by die patofisiologie van homeostatiese faling. Daar word dan dikwels aanvaar dat 'n asidose *per se* die hooforsaak van 'n swak uitkoms is. Maar is dit werklik so, of is die hoër H⁺-ioonkonsentrasie dalk net 'n minder skuldige omstande of hoogstens 'n merker van die onderliggende patologie, of is dit dalk voordelig? Is dit nie die rede waarom die van kardiovaskulêre ineenstorting versleg sodra die pH met bikarbonaat herstel word nie? Aangesien hoofsaaklik die postoperatiewe NSE-vlakke (NK8 en NK9) negatief met die PaCO₂ korreleer het, is die moontlikheid van 'n kinetiese effek van die pH uitgesluit.

Hipokapnie mag serebrale vasokonstriksie veroorsaak en so die emboluslading verlaag. Hipokapnie kan egter ook serebrale bloedvloei verlaag en in die teenwoordigheid van emboli iskemie vererger. Hierdie verband is statisties waargeneem by PaCO₂'s wat tydens KPO ter sprake was, naamlik 33,53 mm Hg (minimum = 27,5 mm Hg, maksimum = 39,7 mm Hg, 95% VI = 32,66 mm Hg tot 34,39 mm Hg). Indien hierdie syfers beskou word, mog die verskille wat tussen KVO en KV waargeneem is, wel 'n verskil aan die uitkoms

gemaak het (PaCO_2 onderskeidelik 32,72 mm Hg en 30,90 mm Hg; $p = 0,0286$, Wilcoxon rangsomtoets). Die NSE-vlakke was egter by klepvervangings hoër. Dit mag wees dat die groter emboluslading by KV, in die teenwoordigheid van vasokonstriksie nadelig was en bygedra het tot die styging in NSE.

Daar moet egter op gelet word dat nie alleen 'n lae PaCO_2 tydens KPO met 'n styging in die postoperatiewe NSE en S-100 β tydens KPO (S1003) gekorreleer het nie, maar ook 'n hoër KPO-pH en -basisoormaat. Onthou, serebrale vasodilatasie word deur SSV- H^+ -ione en nie deur CO_2 *per se* veroorsaak word nie. Verder word 'n hoër SSV-pH vanweë hipokapnie oor ure herstel (gebuffer deur bikarbonaat). Dit is dus moontlik dat die alkalose 'n effek gehad het op die opruiming van die chemiese merkers, veral NSE.

Die verband tussen PaCO_2 tydens KPO is dus met behulp van ANCOVA nagegaan (Bylae A). Daar is bevind dat 'n laer PaCO_2 tydens KPO betekenisvol geassosieer was met 'n voordelige effek, naamlik ten opsigte van $\Delta\text{B}\%$, $\Delta\delta\%$, $\Delta\text{PS}\%$, $\Delta\text{Akk}2\%$ en $\Delta\text{RT}4\%$. Anders as wat verwag is, het ANCOVA nie die PaCO_2 tydens KPO 'n betekenisvolle effek op NK bevind nie. Die PaCO_2 en pH tydens KPO was egter betekenisvol hoër by klepvervangings as by KVO (Tabel 7.5.4). Die korrelasie tussen die suur-basisbalans en die merkers kan dus eerder terug te voer na die betekenisvolle korrelasie tussen klepvervanging en onderskeidelik PaCO_2 , minimum PaCO_2 en maksimum pH tydens KPO (onderskeidelik was $\rho = -0,3229$, $p = 0,0426$; $\rho = -0,3806$, $p = 0,00159$; $\rho = 0,2832$, $p = 0,0767$).

Die kombinasie van hipotermie en hipokapnie kan 'n betekenisvolle daling in SBV meebring. Hierdie gesamentlike effek is deur Cook *et al* nagegaan.¹¹⁷⁷ Hulle het aangetoon dat hipokapnie tydens normotermie die emboluslading by die vark met 60%, en tydens hipotermie (28°C) met slegs 45% verlaag. 'n Temperatuurdaling van 10°C *per se* laat egter ook die SBV met 40% tot 60% daal. Daar sou dus verwag word dat die emboluslading tot dieselfde mate sou daal, naamlik 60% in plaas van 45%. Daardie bevinding mag daarop dui dat die hipotermie reeds serebrale vasokonstriksie veroorsaak en derhalwe die effek van hipokapnie van minder belang maak. Die verlaging van die emboluslading was egter in die hipotermiese hipokapniese groep minder as wat verwag is ten opsigte van die normotermiese groep. Daar is aangevoer dat die vasodilatasie in die normotermiese groep hoër vloei geverg het ten einde die gemiddelde arteriële bloeddruk te handhaaf. Die vloei tydens hipotermie was ongeveer 40% laer. Met laer vloei gaan 'n groter gedeelte van die vloei na die brein, sodat die relatiewe emboluslading verhoog. By dieselfde vloei en bloeddruk behoort 'n laer PaCO_2 dus 'n laer emboluslading tot gevolg te hê en mag dus die uitkoms verbeter.

Plöchl *et al* kon die afname in emboluslading met hipokapnie wat hulle eksperimenteel in varke aangetoon het,¹¹⁷⁸ nie by die mens statisties betekenisvol bevestig nie.¹¹⁷⁹ Hulle voer aan dat die verskil in bevindinge toegeskrywe kan word aan die interindividuele verskille

van pasiënte, die kliniese opset waar daar nie rigied by 'n eksperimentele protokol gehou kan word nie, die kleiner verskil in PaCO₂ tussen die hipo- en normokapniese groep pasiënte (30 mm Hg tot 32 mm Hg teenoor 40 mm Hg tot 42 mm Hg) teenoor dié in die eksperimentele model (25 mm Hg tot 30 mm Hg teenoor 50 mm Hg tot 55 mm Hg) en die metode waarmee die emboluslading by die pasiënte bepaal is (transkraniale doppler) in plaas van spektrofluorometrie. Na aanleiding van hierdie tekortkominge is hulle van mening dat daar tog 'n afname in die emboluslading was en toegepas moet word tydens periodes wanneer die embolisasierisiko hoog is.

In kommentaar op laasgenoemde kliniese studie wys Blauth daarop dat hipokapnie nie sonder gevaar is nie.¹¹⁸⁰ Hy verwys na die werk van Nevin *et al* wat aangetoon het dat hipokapnie direk vóór en ná die *aanvang van KPO* geassosieer was met 'n swakker neurologiese uitkoms.¹¹⁸¹ Die verklaring van die swakker uitkoms met hipokapnie rondom die aanvang van KPO kan moontlik lê in die minder effektiewe breinafkoeling in die teenwoordigheid van hipokapniegeïnduseerde serebrale vasokonstriksie. Dit is dus van groot belang om gedurende die tydperk voor KPO toe te sien dat die PaCO₂ binne normale perke bly, en eers na aanvang van KPO 'n laer PaCO₂ te aanvaar – maar let wel, nie hipokapnie nie. PaCO₂ moet dus tydens KPO by die onderste grens van die normale waardes gehandhaaf word; hiperkapnie is onaanvaarbaar.

By die interpretasie van die intraoperatiewe PaCO₂ is dit belangrik om te weet wat die preoperatiewe PaCO₂ was, aangesien die SSV-pH normaal is as gevolg van die buffereffek van SSV-bikarbonaat. Dit beteken dat pasiënte waarvan die preoperatiewe PaCO₂ hoog is (chroniese obstruktiwede lugwegsiekte, gekompenseerde metaboliese alkalose), by normale intraoperatiewe PaCO₂, erge serebrale vasokonstriksie kan ontwikkel as gevolg van die relatiewe respiratoriese alkalose. Dit kan dan die neurologiese uitkoms benadeel. In hierdie studie het al die preoperatiewe PaCO₂'s binne normale perke vir die hoogte bo seespieël van Pretoria geval (ongeveer 32 mm Hg tot 42 mm Hg).

Wat is die interaksie tussen PaCO₂, bloeddruk en serebrale bloedvloei? Hierdie onderwerp word volledig deur Paulson *et al* bespreek.¹¹⁸² Serebrale outoregulاسie verwys na die plato waar SBV konstant bly, ten spyte van veranderinge in bloeddruk; by normotensiewe mense is die ondergrens van die plato ongeveer 50 mm Hg en die boonste grens 150 mm Hg. Wanneer die bloeddruk laer as ongeveer 50 mm Hg daal, volg iskemie omdat die vloei dan liniêr met druk afneem; wanneer die bloeddruk bokant 150 mm Hg styg, neem vloei liniêr toe met druk en breinedeem en bloeding kan intree.

Verder beïnvloed die vlak van serebrale bloedvloei die outoregulاسie; by hoë vloei verkort die outoregulاسieplato, en by lae vloei verwyd die plato. Serebrale vasodilatore (insluitende narkosedampe en CO₂) en vasokonstriktore beïnvloed dus die eienskappe van hierdie — -vormige kurwe. Vasodilatore verhoog serebrale bloedvloei sodat die kurwe na bo skuif. Die ondergrens van outoregulاسie bly min of meer konstant, maar die bogrens verlaag; die

plato verkort dus met die gevolg dat die brein by hoër drukke aan ontoepaslike hoë vloei blootgestel word. Dieselfde gebeur met hiperkapnie, omdat CO₂ 'n kragtige serebrale vasodilator is.

Die teenoorgestelde gebeur met serebrale vasokonstriksie. Dan verlaag serebrale bloedvloei, maar die ondergrens van outoregulering verlaag effens, terwyl die boegrens verhoog; die outoreguleringplato verleng dus. Dieselfde gebeur tydens hipokapnie. Die brein word derhalwe beskerm teen lae en hoë vloei by onderskeidelik lae en hoë bloeddrukke. Hierdie verskynsel kan ook verklaar waarom hipokapnie van waarde mag wees; nie alleen is outoregulering oor wyer bloeddrukgrense effektief nie, maar kan ook die emboluslading verlaag.

Die periode voor KPO gaan gepaard met kardiovaskulêre veranderinge (episodes van hipotensie) en 'n hoë emboluslading as gevolg van kanulering van die aorta. BP1 was by MK statisties betekenisvol hoër as by S, naamlik 84,52 mm Hg teenoor 76,71 mm Hg ($p = 0,0421$). BP1 by MK was dus ongeveer 11% hoër as by S, maar steeds waarskynlik binne outoreguleringgrense, terwyl die PaCO₂1 by MK gering laer (nie statisties betekenisvol) as by S was. Hierdie verskille in BP1 en PaCO₂1 kon dus moontlik 'n klinies betekenisvolle hoër SBV by MK tot gevolg gehad het indien verskille van hierdie grootte wel voorgekom het. PaCO₂1 het nie tussen KVO's en KV verskil nie. Hierdie meganisme mag ook die waarneming in hierdie studie verklaar, naamlik dat die uitkoms blykbaar deur 'n meer negatiewe bloeddrukverandering bevoordeel is (korrelasies Tabel 7.8.4, ¶7.9.4, Bylae A).

Die neurologiese uitkoms na α -stat- of pH-stat-bloedgashantering is ondersoek. Dit wil voorkom of, anders as by diehipotermiese arres, waar die pH-stat-metode beter neurologiese uitkoms gehad het die, α -stat-metode by geringe of matige hipotermie, 'n beter neurologiese en neuropsigologiese uitkoms tot gevolg gehad het.^{1183 1184 1185} Kirshbom *et al* het by varkies met aorta-pulmonale aftakking (en gevolglik verminderde breinperfusie) aangetoon dat die pH-stat-metode beter serebrale beskerming gee tydens diehipotermiese sirkulatoriese arres, terwyl die studie ook suggereer dat dié metode nadelig kan wees in pasiënte met abnormale basislynbreinperfusie aangesien die pH-stat-metode herdistribusie van kortikale na subkortikale gebiede verskuif.¹¹⁸⁶ Daardie studie stem ooreen met die bevindinge van Aoki *et al*, naamlik dat in vergeleke met α -stat, die pH-statstrategie tydens diehipotermiese KPO met sirkulatoriese arres in onvolwasse diere (varkies), beter serebrale herstel tot gevolg gehad het. Hulle skryf die beter uitkoms ook toe aan beter breinafkoeling deur die verhoogde bloedvloei na subkortikale areas, beter suurstoflewering, vermindering van herperfusieskade sowel as 'n alkaliese verskuiwing in die intrasellulêre pH met hipotermie ten spyte van 'n stabiele bloed-pH.¹¹⁸⁷

Die beter uitkoms met α -stat by geringe en matige hipotermie, met ander woorde, 'n laer PaCO₂ (nié hipokapnie nie) in vergeleke met die pH-stat-metode stem ooreen met hierdie bevinding, naamlik dat 'n laer PaCO₂ die uitkoms bevoordeel, maar dat hiperkapnie die

neurologiese uitkoms benadeel. Dit blyk dus dat beide hipo- en hiperkapnie vermy moet word.

Die narkosetegniek het dus nie 'n betekenisvolle invloed op die suur-basisbalans uitgeoefen nie. Hierdie studie bevestig ook vorige studies, naamlik dat die neurologiese uitkoms beter is met laer PaCO₂'s as hoër PaCO₂'s tydens KPO. Hipokapnie moet egter altyd vermy word. Verder mag die verband tussen bloeddruk- en CO₂-hantering die uitkoms beïnvloed, naamlik 'n dat 'n laer bloeddruk beter by 'n laer PaCO₂ minder serebrale iskemie tot gevolg het. Dit is voor die hand liggend dat die narkosetegniek die bloeddrukveranderinge tydens chirurgie beïnvloed, en derhalwe ook die uitkoms in die teenwoordigheid van hipo-, normo- of hiperkapnie.

8.2.5.3 Hematokrit

Daar is 'n verband tussen intraoperatiewe beroerte by pasiënte ouer as 70 jaar en die laagste hematokrit tydens KPO, naamlik 'n toename in die insidensie van intraoperatiewe beroerte en 'n daling in die hematokrit.¹¹⁸⁸

Sungurtekin *et al* het by die mens aangetoon dat serebrale oksigenasie by 27°C, in die teenwoordigheid van 'n stabiele gemiddelde arteriële bloeddruk (ongeveer 66 mm Hg) en PaCO₂ (ongeveer 35 mm Hg), onafhanklik was van die hematokrit by hemoglobienvlakke tussen ongeveer 6,2 g.dl⁻¹ en 8,5 g.dl⁻¹¹¹⁸⁹ en by normotermie tussen 8,1 g.dl⁻¹ en 11 g.dl⁻¹.¹¹⁹⁰ Hipotermie gaan gepaard met 'n daling in die P₅₀. Nogtans het S_jO₂ nie onder 70% gedaal nie, wat daarop dui dat CMRO₂ minstens 90% van die voorspelde was.¹¹⁹¹ Dit beteken dat globale serebrale oksigenasie selfs by 'n hemoglobienkonsentrasie van 6,2 g.dl⁻¹ (Hkt van ongeveer 18,6%) by 27°C voldoende is.

Hierdie “veilige” hematokrit geld egter tydens hipotermie, 'n bloeddruk van 65 mm Hg en in die afwesigheid van serebrovaskulêre siekte. Die hemoglobien van 6,2 g.dl⁻¹ mag egter tydens opwarming onvoldoende wees. By hierdie hemoglobien en 'n bloeddruk van 65 mm Hg was die CDO₂ meer as tweemaal die CMRO₂, sodat serebrale oksigenasie waarskynlik tydens opwarming gehandhaaf is. Tog is dit waarskynlik veiliger om nie hierdie lae hemoglobien-konsentrasie te tolereer sodra die pasiënt warmgemaak word nie, allermins by pasiënte waar die moontlikheid van serebrovaskulêre siekte bestaan (die meerderheid van KVO-pasiënte).

Die hematokrit tydens KPO (Hkt₂), minimum hematokrit gedurende KPO (Hkt_{2min}) was by MK betekenisvol laer as by S (24,15 ± 4,48% teenoor 27,74 ± 3,96%; p = 0,0088). Die verandering (%) van preoperatiewe hematokrit na Hkt_{2min} (ΔHkt₂%) was ook meer negatief by MK as S (-42,90% teenoor -34,99; p = 0,0001) (Tabel 7.5.3 en Figuur 7.5.2). Die Hkt_{2min} was 24,69% by KV en 27,20% by KVO (p = 0,0749) (Tabelle 7.5.3 en 7.5.4).

Die laer Hkt2 by MK het waarskynlik nie die uitkoms nadelig beïnvloed nie, aangesien serebrale suurstofbalans tydens KPO voldoende was by 'n temperatuur van $32,38 \pm 1,97^{\circ}\text{C}$ (Tabel 7.5.1), Hkt2min van $24,15 \pm 4,48\%$ (Tabel 7.5.3) en bloeddruk tydens KPO van $56,75 \pm 5,65$ mm Hg by MK (Tabel 7.4.3).

Die laagste hematokrit tydens KPO in hierdie studie was 0,17 en het voorgekom in 'n MK-pasiënt wat 'n klep ontvang het. Hierdie pasiënt het, wat betref die QEEG, reaksietye en NSE, 'n gunstige uitkoms gehad; die S100max was egter $> 1,1 \mu\text{g.l}^{-1}$ wat volgens die bevindinge van Georgiadis se bevindinge, 'n swak uitkoms voorspel het¹¹⁹².

Die minimum hematokrit tydens KPO het in hierdie studie met geeneen van die uitkomsveranderlikes gekorreleer nie. Die hematokritte was by MK betekenisvol laer as by KVO, terwyl die NSE-vlakke by klepvervangings hoër as by KVO was. Analise van kovariansie moes dus uitgevoer word om die invloed van die hematokrit op uitkoms te bepaal. Volgens ANCOVA het 'n hoër Hkt2min betekenisvolle negatiewe invloed op Akk2% gehad. Hierdie was die enigste uitkomsveranderlike waar 'n hoër hematokrit 'n negatiewe invloed gehad het. Hoe dit ook al sy, kom dit voor of die hematokrit, by die waardes wat by hierdie ondersoek ter sprake was (0,25 tot 0,26, 95% VI en 0,17 tot 0,34, minimum tot maksimum) nie die uitkoms beïnvloed het nie.

Dit mag wees dat pasiënte met hoër hematokritte ook betekenisvolle onderliggende longsiekte gehad het, asook vetsugtig was. Daar was egter geen korrelasie tussen LMI en preoperatiewe hematokrit nie. Die KVO-pasiënte se preoperatiewe hematokritte was betekenisvol hoër as die pasiënte wat klepveranging ondergaan het (44,43% teenoor 40,43%; $p = 0,0123$). Die KVO pasiënte se LMI was $28,98 \text{ kg.m}^{-2}$ en by KV $24,94 \text{ kg.m}^{-2}$ ($p = 0,0106$). Hulle was ook heelwat ouer met waarskynlik meer serebrale aterosklerose. Hemoverdunning sou dus by die hematokritte wat hier ter sprake was, voordelig wees.

Die betekenisvolle laer hematokrit gedurende KPO by MK as by S was onverwags. Die volume Ringer laktaat vóór KPO (Tyd1) toegedien, het nie betekenisvol by die twee groepe verskil nie (Tabel 7.3.3). Die urienuitskeiding m^{-2} vóór KPO (U1.m^{-2}) was marginaal nie-betekenisvol minder by MK as S ($329 \pm 88,84 \text{ ml.m}^{-2}$ teenoor $602 \pm 151,43 \text{ ml.m}^{-2}$; $p = 0,0910$ Wilcoxon rangsomtoets); hierdie verskil is egter moontlik van kliniese belang. Gedurende die ander fases van die operasie was die vogbalans by MK en S dieselfde. Die bloeddruk voor KVO (BP1) was by MK betekenisvol hoër as S ($84,52$ mm Hg teenoor $76,71$ mm Hg; $p = 0,0421$). Gedurende KPO het die hemodinamika nie tussen die groepe verskil nie (Tabel 7.4.1). Die verskil in hematokrit lê dus onwaarskynlik in die vogbalans en die hemodinamika. Indien vog gedurende KPO vanweë 'n kapillêre lek na die interstisium of na intrasellulêr beweeg het (derdespasieverlies of inflammatoriese reaksie op KPO), sou daar hemokonsentrasie plaasgevind het, met styging in die hematokrit.

Die KPO-tyd was by KVO langer as by kleppe (85,57 minute teenoor 69,67 minute; $p = 0,0120$). KPO gaan altyd gepaard met meganiese rooibloedseltrauma; die vryhemoglobien was egter ook teen die einde van KPO nie hoër by KVO nie. Andersyds sou verwag word dat die meganiese kleppe meer rooibloedselskade sou veroorsaak en gevolglik postoperatief hoër vryhemoglobienvlakke veroorsaak. Benewens die hemoglobien by 4 ure na KPO wat byna betekenisvol hoër by kleppe was, was daar geen betekenisvolle verskil nie (Tabel 7.7.2.2). Serumhemoglobien het ook nooit betekenisvol tussen MK en S verskil nie (Tabel 7.7.2.1). Daar was dus geen betekenisvolle verskil in die graad van hemolise wat by die groepe MK en S of tussen die tipes operasies voorgekom het nie. Die bydrae wat hemolise tot die hoër NK by kleppe gelever het, was derhalwe nie van groot belang nie. Aangesien die vogbalans, nóg die vryhemoglobien tussen MK en S verskil het nie, kan die verskil in hematokrit tydens KPO tussen MK en S kan dus nie aan hemolise of vogbalans toegeskrywe word nie (Tabelle 7.3.3 en 7.7.2.1).

Die verklaring hiervoor kan miskien gesoek word in die effek van ketamien op die inflammatoriese respons op sepsis en trauma (sien 8.2.4). Ketamien onderdruk die produksie van $\text{TNF}\alpha$, IL-6 en IL-8 en die ekspressie en aktiwiteit van iNOS in lipopolisaggaried gestimuleerde makrofage.^{1193 1194} 'n Klein dosis ketamien ($0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) voor KPO onderdruk die toename van IL-6 gedurende en na koronêrevatomleiding¹¹⁹⁵ Hierdie invloed op die inflammatoriese reaksie deur ketamien mag moontlik die hoër BP1 en laer hematokrit verklaar, naamlik behoud van intravaskulêre volume met hemoverdunning. Die serumalbumien was na aanvang van KPO statisties betekenisvol laer by MK en S ($19,20 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ teenoor $20,65 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$; $p = 0,0413$); hierdie verskil is egter nie klinies van belang nie. Die serumalbumien in die res van die bloedmonsters het nie betekenisvol verskil nie (data nie getabelleer nie). Hierdie aspek sal verder ondersoek moet word.

Daar bestaan tans die neiging om laer hematokritte as voorheen te aanvaar, omdat dit betwyfel word of die oorlewing van ander eindorgane verbeter, al sou hematokrit verhoog. Dit het waarskynlik te make met die vloeie-eienskappe van donorbloedselle na transfusie in die mikrosirkulasie. Daar word derhalwe by pasiënte sonder serebrovaskulêre siekte en koronêre vaatsiekte, nie bloed getransfuseer nie, alvorens die hematokrit by normotermie tot onder 18% tot 24% daal nie; by pasiënte met eindorgaaniskemie word rooibloedselle toegedien sodra die hematokrit onder 24% tot 27% daal. Wat die hematokrit tydens KPO betref, word daar aanbeveel dat hematokritte van laer as ongeveer 20% nie tolereer moet word nie – veral nie by normotermie nie.

Uit hierdie studie blyk dit dus dat die narkosetegniek 'n betekenisvolle invloed op die Hkt tydens KPO gehad het. Dit lyk egter of die Hkt nie van groot belang was nie, of dat 'n laer hematokrit moontlik 'n positiewe invloed op die uitkoms gehad het. Daar was egter per protokol bepaal dat die hematokrit aangevul moet wanneer dit onder 22% gedaal het. Dit mag verklaar waarom die hematokrit nie hier 'n duidelike invloed gehad het nie, omdat

daar deurentyd gepoog is om bo die (sogenaamde) minimum veiligheidsgrens te bly – veral tydens opwarming.

8.2.5.4 Glukose

Diabetes is 'n onafhanklike risikofaktor vir beroerte na hartchirurgie.^{1196 1197} Kadoi *et al* het met behulp van SjO_2 -meting aangetoon dat diabete tydens normotermiese KPO ($> 35^\circ C$) met perfusiedrukke van tussen 50 en 80 mm Hg blootgestel word aan serebrale iskemie terwyl hulle nie tydens hipotermiese KPO ($32^\circ C$) desatureer het nie ($SjO_2 < 50\%$). Die SjO_2 het nóg tydens normotermiese nóg hipotermiese KPO betekenisvol by kontrolepasiënte verander.¹¹⁹⁸ Daardie bevindinge dui op versteurde outoregulاسie by diabete en mag verklaar waarom diabete 'n hoër risiko loop om postoperatief neurologiese disfunksie te toon.

Ten einde desaturاسie by diabete te voorkom, moet hulle tydens KPO afgekoel word en die perfusiedruk aan die hoë kant gehandhaaf word. Die versteurde outoregulاسie by diabete mag ook dui op die versteuring van die normale herdistribusierangorde wat tydens lae vloei aan die brein vloei voorrang gee.^{1199 1200} Hierdie rangorde van vloei word waarskynlik onder andere deur 'n intakte simpatiese senuweestelsel en 'n normale endoteel bemiddel; die angiopatie en neuropatie wat by diabete voorkom, mag dus bydra tot die versteurde serebrale bloedvloei wat tydens KPO by diabete voorkom, al is hulle op daardie stadium normoglukemies.

Craver *et al*¹²⁰¹ het daarop gewys dat die warm kardiopolegie in die Emory studie, 5% glukose bevat het en dat dit hoër bloedglukosevlakke tot gevolg gehad het. Meerveranderlike analise (*multivariate analysis*) kon egter nie bloedglukose as voorspeller van 'n swakker neurologiese uitkoms identifiseer nie. Geen studie kon egter bloedglukose in die kliniese KPO-scenario verbind met neurologiese uitkoms nie.¹²⁰² Die pasiëntprofiel van die Emory en die Toronto studies verskil: Daar was meer diabete in die Emory studie (26%) as in die Toronto studie (6%).

Daar word lank reeds geglo dat hiperglukemie neurologiese uitkoms na serebrale hipoksie verswak. Hierdie standpunt word egter nie deur die werk van Siesjø *et al*¹²⁰³ en Smith *et al*¹²⁰⁴ gesteun nie. In hierdie studie was daar geen betekenisvolle verskil in die glukosekonsentrasie tussen MK en S of tussen KVO en MK gedurende KPO nie. Die glukosekonsentrasie tydens KPO is nie by ANCOVA ingesluit nie. Daar was egter geen betekenisvolle korrelاسie (Spearman) tussen die glukosekonsentrasie en enige van die uitkomsveranderlikes gevind nie. Daar moet egter in gedagte gehou word dat die glukosekonsentrasie tydens hierdie studie aktief tussen 5 mM en 10 mM gehou is. Die hoogste bloedglukose wat tydens KPO aangeteken is was by pasiënt Nr 25 (Groep S); dit was 12,7 mM en daar is 25 E insulien intraveneus toegedien wat die glukose na 9,2 mM laat daal het.

Hiperglukemie word waarskynlik deur faktore veroorsaak wat opsigself nadelig op die uitkoms kan inwerk, byvoorbeeld hoë katesjolamienvlakke. Benewens die moontlike neurologiese nadele wat hiperglukemie inhou, is dit nadelig vir die water- en elektrolietbalans. Daar moet dus nogtans toegesien word dat normoglukemie intraoperatief gehandhaaf word. Al kom hardnekkige insulienweerstand tydens KPO voor, word daar in ons eenheid insulien toegedien totdat die glukose tot onder 10 mM gedaal het.

8.2.5.5 Die toediening van magnesiumsulfaat

Magnesium mag die brein beskerm teen die gevolge van iskemie. Magnesium is die fisiologiese kalsiumkanaalblokker by beide VGCC's en ligand- sensitiewe kalsiumkanale.¹²⁰⁵ Dit tree tydens iskemie op as remmer van kalsiuminfluks.¹²⁰⁶ Die voordelige effek van magnesium word ook aan sy NMDA- blokkerende effek toegeskrywe.¹²⁰⁷

Nelson en Grether het retrospektief aangetoon dat laegeboortemassababas wat *in utero* aan MgSO₄ blootgestel was, 'n laer insidensie van serebrale parese gehad het as dié wat nie aan magnesium blootgestel was nie.¹²⁰⁸ Toediening van MgSO₄ na akute beroerte het die neurologiese uitkoms na dertig dae grens-betekenisvol verbeter.¹²⁰⁹

In hierdie studie het die groepe MK en S eweveel magnesium ontvang. KV het egter groter dosisse MgSO₄ as KVO ontvang. Die hoër dosisse by KV kan daaraan toegeskrywe word dat die kleppasiënte, vanweë die preoperatiewe gebruik van diuretika dikwels hipokalemies, en waarskynlik ook hipomagnesemies was. In ons eenheid word daar vir elke 20 mmol KCl bykomend ook ongeveer 1 g MgSO₄ toegedien, omdat hipokalemie en hipomagnesemie dikwels saam voorkom (Tabel 7.3.2). Dit mag verklaar waarom KV meer MgSO₄ ontvang het.

Die toediening van MgSO₄ het positief gekorreleer met 'n styging van S100, S100B en AOKNK, sowel as met stygings in S100Max en AOKS100. Dit het nie betekenisvol gekorreleer met enige van die QEEG- of RT-veranderings nie (Tabel 7.8.4). Aangesien die dosis MgSO₄ hoër was by KV as by KVO (Tabel 7.3.2), is die bydraes van hierdie veranderlikes met behulp van ANCOVA ondersoek, wat die negatiewe invloed van MgSO₄ bevestig het, naamlik op $\Delta\delta\%$, $\Delta RT_{Kum}\%$ en $\Delta RT4\%$ (¶7.9, Bylae A).

Hierdie teenstrydigheid, naamlik dat magnesium geassosieer was met 'n negatiewe uitkoms, het moontlik ook te make met die nut van breinbeskermingsmaatreëls by hipo- en normotermie. As die effek van temperatuur op die glutamaathuishouding in gedagte gehou word, kan daar verwag word dat magnesium tydens hipotermiese KPO (soos in hierdie studie) anders sou optree as by normotermie. Dit stem moontlik ooreen met die onverwagse bevindinge van Lesser, Koorn *et al* ten opsigte van etomidat, tiopentoon en hipotermie.¹²¹⁰

Wat die patofisiologie van breinskade wat aan KPO *per se* toegeskrywe kan word ook al is, is dit duidelik dat dit altyd onderlê word deur absolute of relatiewe iskemie. Verder is die interaksie tussen iskemie, temperatuur en farmakologiese breinbeskerming nie volledig bekend nie. Alhoewel al die faktore nie klinkklaar bewese is om van belang by neurologiese en neuropsigologiese uitkoms te wees nie, is dit duidelik dat die probleem multifaktorieel is, dat die faktore mekaar onderling versterk en dat hierdie faktore nie oogluikend toelaat moet word om op te tree nie.

8.2.6 Opsomming van die verband tussen die narkosetegniek en metaboliese veranderlikes tydens KPO

Dit kom voor of die gebruik van gliserieltrinitraat (moontlik) geassosieer kan wees met 'n beter uitkoms (laer S-100 β). Bloeddruk moet tydens KPO met verhoging in die vloei gehanteer word en nie met vasokonstriktore nie. Dieselfde geld moontlik voor en na KPO wanneer hipotensie eerder met die toediening van vog en inotrope, as met vasokonstriktore gehanteer moet word. Aandag moet geskenk word aan die effek van die narkosetegniek op die hemodinamika en op die hemodinamika in die postoperatiewe periode.

Hierdie studie bevestig vorige studies, naamlik dat pasiënte wat klepvervangings ondergaan het, 'n swakker neurologiese uitkoms gehad het as die wat KVO ondergaan het en dat langer operasietye, ongeag die tipe operasie, gepaard gaan met 'n swakker uitkoms. Hierdie studie bevestig verder die bevindinge van vorige studies, naamlik dat hartklepveranging (oophartchirurgie) neurologies meer riskant as KVO is. Die chirurgie het dus 'n duidelike invloed op die uitkoms gehad. Die vraag moet dus gevra word of die narkosetegniek hierdie verskil in uitkoms tussen chirurgiese prosedures en die verskil in postoperatiewe verloop kan uitwis.

Die literatuur is nie nagegaan oor watter narkosetegniek tydens KPO-lose prosedures gebruik word nie. Daar word egter vermoed dat die tegniek verskil van dié wat tydens KPO-prosedures toegepas word. Alhoewel 'n hoofsaaklik damp-, opioïed- of ander intraveneuse narkosetegniek by beide operasietegnieke toegepas kan word, word daar vermoed dat daar tydens KPO-prosedures meer gesteun word op intraveneuse tegnieke, terwyl daar tydens nie-KPO tegnieke hoofsaaklik van damp- gebaseerde tegnieke gebruikgemaak word. Die blote verskil in narkosetegniek mag bydra tot die verskil in neurologiese uitkoms.

Daar is bevind dat die temperatuurbeheer by die narkosetegnieke verskil het. Ts-p1, Ts-p2, Ts-p3 en Ts-p4 was deurgaans betekenisvol laer by MK as by S. Die assosiasie van Ts-p en neurologiese uitkoms is nog nie voorheen teëgekom nie en sal verder ondersoek moet word. Die gesamentlike effek van hipotermie en farmakologiese middele op die uitkoms na breiniskemie is nog nie opgeklaar nie.

Die narkosetegniek het geen betekenisvolle invloed op die suur-basisbalans uitgeoefen nie. Dit is voor die hand liggend dat die narkosetegniek die bloeddrukveranderinge tydens chirurgie beïnvloed, en derhalwe ook die uitkoms in teenwoordigheid van hipo-, normo- of hiperkapnie.

Uit hierdie studie blyk dit dat die narkosetegniek 'n betekenisvolle invloed op die Hkt tydens KPO gehad het; die Hkt was tydens KPO by MK betekenisvol laer. Dit kom dus voor of die hematokrit, by die waardes wat by hierdie ondersoek ter sprake was (0,25 tot 0,26, 95% VI en 0,17 tot 0,34, minimum tot maksimum) nie die uitkoms beïnvloed het nie.

Die narkosetegniek het nie ten opsigte van glukemiese beheer verskil nie. Alhoewel die invloed wat hiperglukemie *per se* nie duidelik is nie, is dit voor die hand liggend dat die hiperglukemie waarskynlik veroorsaak word deur faktore wat opsigself nadelig op die uitkoms kan inwerk, byvoorbeeld hoë katesjolamienvlakke.

Die gebruik van $MgSO_4$ het gekorreleer met 'n *styging* in NK7, NK8 en AOKNK, sowel as met stygings in S100Max en AOKS100. Dit het nie betekenisvol gekorreleer met enige van die QEEG- of RT-veranderinge nie (Tabel 7.8.4). Met ANCOVA is bevind die gebruik van magnesium 'n negatiewe invloed op $\Delta\delta\%$, $\Delta RTKum\%$, $\Delta Akk4\%$ en $\Delta RT4\%$ gehad het (Bylae A).

8.2.7 Opsomming en aanbevelings oor veilige KPO-tegniek

Matige hipotermie van ongeveer 32°C.

Vermyn hipertermie tydens opwarming met maksimum invloedstemperatuur van 37,5°C.

Vermyn aktiewe postoperatiewe opwarming.

Monitering: Nasofarinkstemperatuur, arteriële kanuletemperatuur, arteriële en veneuse temperatuur (gemeng veneus, veneuse kanule, V. Jugularis interna)

α -stat-bloedgasbeheer.

Vermyn hipokapnie direk voor KPO en hou en handhaaf $PaCO_2$ tydens KPO by laag-normale vlakke; vermyn hiperkapnie.

Vermyn hiperglukemie.

Handhaaf hematokrit van ongeveer 20% tot 24%, maar hoër in die teenwoordigheid van serebrovaskulêre siekte en diabeete, en tydens opwarming.

Perfusiedruk tydens hipotermie van minstens 50 mm Hg by normotensiewe pasiënte en hoër by hipertensiewe pasiënte en by diabeete; vermyn hipertensie.

Perfusie tydens hipotermie van 2,2 $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ tot 2,5 $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ met verhoging tydens opwarming.

Vermyn die toediening van vasokonstriktore om bloeddruk tydens KPO te handhaaf, maar verhoog die vloei.

Vermyn skielike bloeddrukveranderinge.

Vermy hipertensie in die pre-KPO-, KPO- en post-KPO-periodes asook postoperatief.

Voorkom serebrale embolisme deur KPO met membraanoksigenator, veneuse plus arteriële filters en die gebruik van selherwinning om die vetpartikels te verwyder.

Die chirurg moet die aorta so min moontlik hanteer, en sorg dra dat hantering van die hart nie die vena cava superior afsluit nie.

Narkotiseurs, chirurge en KPO-tegnoloë moet alle ontlugtingsmaatreëls nougeset toepas.

Vermy aktiewe opwarming in die postoperatiewe periode.

8.3 DIE NARKOSETEGNIEK

Twee narkosetegnieke is vergelyk, naamlik sufentaniël en midasolam plus ketamien. Daar is aanduidings dat die gebruik van midasolam plus ketamien tydens *hipotermiese* KPO met die gebruik van 'n membraanoksigenator en 'n arteriële filter voordeliger as sufentaniël mag wees. Hierdie bevinding ten opsigte van die narkosetegnieke MK of S is nog nie by die mens in die literatuur teengekom nie en bevestig die alternatiewe hipotese naamlik dat die narkosetegniek, benewens die tipe prosedure, 'n invloed op die uitkoms na hartchirurgie met behulp van KPO mag uitoefen. Verder is daar aangetoon dat die narkosetegniek opsigself van die metaboliese parameters (temperatuurbeheer en hematokrit) betekenisvol beïnvloed het, wat op hulle beurt die uitkoms kon beïnvloed het (§8.2).

Alhoewel daar in hierdie studie statisties betekenisvolle verskille tussen die narkosetegnieke by van die uitkomsveranderlikes gevind is, was van die verskille nie klinies indrukwekkend nie, met ander woorde die verskille was minder as ongeveer 15%. Daar is egter wel 'n sterk moontlikheid dat die narkosetegniek – *in die teenwoordigheid van ander perioperatiewe kovariate* – 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms kon hê. Om 'n klinkklare antwoord hierop te kry, sal egter 'n heelwat groter steekproef benodig word as wat in hierdie steekproef beskikbaar was.

Volgens die afsnypunt vir 'n ongunstige uitkoms, naamlik agteruitgang van minstens 20% in minstens twee van die EEG-parameters, het 61,9% van die MK, en 66,7% van S agteruitgang getoon ($p = 0.5000$; Fisher se eksakte toets). Met behulp van ANCOVA het daar by die QEEG egter betekenisvolle verskille tussen MK en S na vore getree.

Daar was 'n betekenisvolle invloed van die narkosetegniek op die QEEG. Sufentaniël het by $\Delta PS\%$ 14,36% beter as MK gevaar ($p = 0,036$; ANCOVA). Hierdie verskil is van grens-kliniese belang, maar soos vroeër bespreek is (§8.1.2), is die betekenis van 'n verandering in die piekspektrum moeilik om te interpreteer. Midasolam plus ketamien het by $\Delta\theta\%$ 18,04% beter as S gevaar het ($p = 0,0120$; ANCOVA). Hierdie verskil was beide statisties en klinies betekenisvol. Daar was by $\Delta AAI\%$ 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkosetegniek en die chirurgie ($p = 0,0570$; ANCOVA). Die uitkoms by KVO wat MK ontvang het, was klinies ook betekenisvol beter as KVO wat S ontvang het (1,27% teenoor $-25,17\%$). Die verskil van 4,34% tussen die uitkoms by KV met MK of S (onderskeidelik $-25,74\%$ by S en $-30,08\%$ by MK) was egter nie van kliniese betekenis nie. KVO het dus ten opsigte van $\Delta AAI\%$ 26,44% beter met MK as S gedoen, terwyl die narkosetegniek nie 'n verskil aan KV gemaak het nie (Figuur 7.9.2). Dit kom dus voor of MK, behalwe by $\Delta PS\%$ waar S 'n beter uitkoms gehad het, nooit betekenisvol swakker as S gevaar het nie, maar wel beter by $\Delta\theta\%$ en by die interaksie by $\Delta AAI\%$.

Daar was dus 'n invloed van die narkosetegniek by die QEEG-uitkoms sigbaar. Dit lyk asof MK, behalwe by $\Delta PS\%$ waar S 'n beter uitkoms gehad het, nooit betekenisvol swakker as S gevaar het nie, maar wel beter by $\Delta \theta\%$ en by die interaksie by $\Delta AAI\%$.

Die verskille in reaksietye wat tussen MK en S voorgekom het, het veral by die akkuraathede voorgekom het, en wel by die komplekse reaksietye ($\Delta Akk3\%$ en $\Delta Akk4\%$). $\Delta Akk3\%$ was by MK as S 34,06% beter wat statisties en klinies betekenisvol is ($p = 0,010$; ANCOVA). MK was by $\Delta RT4\%$ beter as S ($p = 0,0213$; Wilcoxon rangsomtoets; Tabel 7.6.2.1). MK het postoperatief kumulatief 14,86% minder foute ($\Delta F\%$) as S gemaak ($p = 0,0020$; ANCOVA) (Tabel A7, Bylae A). Wanneer agteruitgang in reaksietyd gedefinieer is as 'n agteruitgang van minstens 20% in minstens twee van die agt reaksietydparameters (4 reaksietye en 4 akkuraathede), het 9/36 (25%) dus versleg; 3/18 (16,67%) van MK en 6/18 (33,33%) S. Alhoewel hierdie verskil klinies van belang is, het die verskil nie statistiese beduidendheid bereik nie ($p = 0,2220$; Fisher se eksakte toets). Wanneer die strengere kriterium vir 'n swak reaksietyduitskoms egter toegepas is (agteruitgang van > 1 veranderlike met minstens 10%), was daar in totaal by 47,22% pasiënte agteruitgang; 27,78% van MK en 66,67% van S ($p = 0,0220$; Fisher se eksakte toets). MK het dus ten opsigte van die reaksietyduitskoms beide klinies en statisties 'n beter uitkoms as S gehad. Hierdie beter uitkoms met MK is deur ANCOVA bevestig.

Met ANCOVA was MK by $\Delta Akk3\%$ steeds betekenisvol beter as S ($p = 0,0100$; ANCOVA) en by $\Delta F\%$ was MK steeds beter 14,85% as S ($p = 0,0020$; ANCOVA). Daar was by $\Delta RT2\%$ 'n interaksie ($p = 0,0260$; ANCOVA) met KVO wat met MK 14,68% as met S gedoen het, terwyl KV met S (slegs) 4,48% beter as met MK gedoen het. By $\Delta Akk4\%$ het ANCOVA gedui op 'n interaksie ($p = 0,0450$; ANCOVA, Figuur 7.9.4); hier was daar geen klinies betekenisvolle verskil by KVO tussen MK of S nie (respektiewelik -14,89% en -12,73%). Die interaksie by $\Delta Akk4\%$ het daarop gedui dat KV klinies hoogs betekenisvol beter met MK as met S gedoen het (respektiewelik +12,97% en -37,21%).

Die beter uitkomstes by reaksietye 3 en 4 moet egter nie sonder voorbehoud aanvaar word nie, aangesien die aantal pasiënte wat in staat was om hierdie toetse uit te voer en te begryp, onderskeidelik slegs 33 en 30 was. 'n Groter aantal proefpersone was egter weens omstandighede buite die ondersoeker se beheer nie moontlik nie, en laat 'n leemte in die interpretasie van die klein aantal reaksietyddata. Die kans op 'n Tipe II fout bestaan dus. Nogtans dui die bevindinge daarop dat MK by die reaksietye 'n beter of nie betekenisvol swakker uitkoms as S gehad het (ANCOVA, Tabel 7.9.2).

Die chemiese merkers by die verskillende tye tydens KPO het nie onderskei tussen die narkosetegnieke nie (Tabel 7.7.1.3). Wanneer die bevindinge van Georgiadis *et al* as kriteria vir 'n goeie uitkoms toegepas word ('n maksimum NSE-vlak van minder as $20 \mu\text{g.l}^{-1}$ en 'n maksimum S-100 β -vlak van minder as $1,1 \mu\text{g.l}^{-1}$ op die dag van chirurgie),¹²¹¹ het

die NSE-styging (NKMax) nie tussen MK en S verskil nie. Volgens S-100 β (S100Max) het MK egter 'n beter uitkoms as S gehad ($p = 0,0250$; Fisher se eksakte toets). Was die uitkoms met MK ten opsigte van die S-100 β -uitkoms dus beter? Na aanleiding van die positiewe korrelasies wat in hierdie studie tussen enkele S-100 β -stygings (S1003 en S1009) en van die QEEG- en RT-veranderlikes gevind is, is dit nie seker of S-100 β noodwendig op 'n swak uitkoms dui nie. Nogtans kom dit voor of MK die proses wat S-100 β vrygestel het, attenuer het.

Met ANCOVA was daar 'n interaksie by S100Max ($p = 0,018$) en AOKS100 ($p = 0,004$) (Tabelle 7.9.1 en 7.9.7, Figure 7.9.5 en 7.9.6). Hiervolgens het KVO beter gedoen met S, terwyl KV beter met MK gedoen het (Figuur 7.9.5). Wanneer die kriterium van $\geq 1,1 \mu\text{g.l}^{-1}$ as afsnypunt vir 'n swak uitkoms gebruik word, het KVO by S100Max beter met S as met MK gedoen. KV het met beide MK en S 'n ongunstige uitkoms gehad, maar nogtans beter met MK gedoen. By S100Max het die tydsduur van KPO en die tydsduur na KPO 'n betekenisvolle invloed gehad. Hiervolgens het die langer tydsduur van KPO die uitkoms benadeel. Die interaksies by S100Max en AOKS100 is nie voorheen teëgekomp nie en sal ondersoek moet word. In elk geval het die betekenis van S-100 β (voordelig óf nadelig) nie in hierdie studie duidelik na vore gekom nie.

Die gebruik van isofluraan het gekorreleer met 'n beter $\Delta\beta\%$ en $\Delta\theta\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$. Die gebruik van isofluraan het positief gekorreleer met 'n verhoging van S-100 β 10 ure (S1007) en 20 ure na KPO (S1008) maar negatief korreleer met die NSE 48 uur na KPO (NK10) (Tabel 7.8.2). ANCOVA het egter aangetoon dat die gebruik van isofluraan by verskeie QEEG- sowel as RT-parameters 'n gunstige invloed gehad het. Van die agt parameters waar 'n betekenisvolle invloed voordelig was, was daar net een waar dit 'n negatiewe invloed gehad het, naamlik by $\Delta\text{Akk}2\%$.

Die huidige studie bevestig eintlik aspekte van die bevindinge van beide Nussmeier *et al*,¹²¹² naamlik dat die narkosetegniek 'n verskil gemaak het (by klepchirurgie) en dié van Zaiden *et al*,¹²¹³ naamlik dat die narkosetegniek geen verskil maak aan die uitkoms nie (by KVO). Nussmeier *et al* het aan pasiënte vir oophartchirurgie (kleppe) natriumtiopentoon toegedien en aangetoon dat die insidensie van beroerte minder voorgekom het as by die kontrolegroep. In daardie reeks was daar gebruik gemaak van borreloksigenators, *normotermie* en geen arteriële filters is gebruik nie. Daardie pasiënte is dus blootgestel aan fokale en globale serebrale iskemie.¹²¹⁴

In teenstelling hiermee het Zaiden *et al* natriumtiopentoon aan pasiënte vir *toehartchirurgie* (koronêrevatomleiding) toegedien. Daar was gebruik gemaak van membraanoksigenators, *hipotermie* en arteriële filters. Hulle kon geen afname in die insidensie van beroerte in die tiopentoongroep aantoon nie.¹²¹⁵ Die eindpunt in beide hierdie studies was dus die slegste *scenario*, naamlik beroerte en nie neuropsigologiese uitkoms nie.

Miskien wys die werk van Zaiden reeds daarop dat die belangrikste wyse van breinbeskerming tydens hartchirurgie nie soseer lê in 'n doeltreffende farmakologiese middel wat die effekte van iskemie verhoed nie, maar eerder in die verlaging in die emboluslading en die benutting van *ander effekte van hipotermie*, anders as die verlaging in CMRO₂. Verder het beide groepe natriumtiopentoon gebruik maar by verskillende temperature. Soos reeds voorheen bespreek, kon dit ook 'n invloed op die uitkoms gehad het. (Sien ¶8.2.5.1) Hoe dit ook al sy, mag die werk van beide Zaiden en Nussmeier, soos wat uit die enkele interaksies tussen groepe en tipes operasie wat in die huidige studie blyk, *suggereer dat bepaalde prosedures beter vaar met sekere narkosetegnieke.*

Die studies van onder andere Nussmeier en van Zaiden waarna hierbo verwys is, het gebreke in die ondersoek na die nut van die narkosetegniek by neurologiese of neuropsigologiese uitkoms na hartchirurgie na vore laat kom. Studies wat van dieselfde narkosetegniek gebruik maak, maar by verskillende temperature uitgevoer is, kan nie vergelyk word nie. Verder verskil die definisie in verskillende studies ten opsigte van wat 'n swak uitkoms is. Hierdie definisies kan helder omlyn wees, soos byvoorbeeld “dood” of “beroerte” of berus op kliniese irrelevante definisies, soos byvoorbeeld “'n agteruitgang van een standaardafwyking”. Hierdie aspekte maak vergelyking tussen studies moeilik, en sal aandag moet geniet, net soos wat die geval was met die konsensuskonferensie oor neuropsigologiese studies.¹²¹⁶

Die veel teenstrydige bevindinge in die literatuur ten opsigte van breinbeskermende maatreëls mag lê in een of meer van die volgende en sal bespreek word:

1. *In vitro* en *in vivo* studies en eksperimentele dierestudies en kliniese studies kan verskillende antwoorde oplewer as gevolg van verskillende protokolle. Verder mag die spesie en genetiese faktore die sukses van bepaalde maatreëls beïnvloed. Dit is onder kliniese omstandighede onmoontlik om rigiede eksperimentele protokolle toe te pas.
2. Die verskillende isomere van middels het verskillende effekte.
3. Die middels kan inherent neurotoksies wees, ten spyte van voordele soos verlaging die van CMRO₂ en NMDA-reseptor-antagonisme.
4. Breinbeskerming benodig waarskynlik nie die konsentrasies van middels en grade van hipotermie wat sarsiestilte van die EEG teweegbring nie. Hierteenoor is die konsentrasies van middels wat in selkulture en diere gebruik word, dikwels heelwat hoër as wat klinies ter sprake is.
5. Daar is sekere terapeutiese vensters waartydens die middels toegedien moet word.
6. Kombinasies van middels mag die neurobeskermende of neurotoksiese potensiaal onderling beïnvloed.
7. Die beskermende effek van middels kan deur liggaamstemperatuur beïnvloed word.
8. Daar mag moontlik interaksies tussen die tipe operasie en die narkosetegniek bestaan.

9. Nie-narkosemiddels mag 'n invloed hê.

Die verlaging in $CMRO_2$ wat deur narkosemiddels en hipotermie teweeggebring word, kan die brein tydens en na iskemie beskerm, bloot as gevolg van die verlaagde suurstofaanvraag of as gevolg van die gepaardgaande outoregulasiebemiddelde vasokonstriksie. Hierdie vasokonstriksie kan die brein beskerm omdat dit die emboluslading verlaag. Sufentaniël veroorsaak, afhangende van die dosis, geen verandering nie of 'n afname in die $CMRO_2$ en serebrale bloedvloei. By die mens veroorsaak 'n induksiedosis van sufentaniël $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 'n verlaging van die $CMRO_2$ van 22% maar afname in serebrale bloedvloei van 29%. Die koppeling tussen SBV en metabolisme sowel as die reaktiwiteit teenoor CO_2 word nie versteur nie.¹²¹⁷ Sufentaniël $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ tot $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ gevolg deur $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{uur}^{-1}$ tot $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{uur}^{-1}$ in kombinasie met laggas is vergelyk met isofluraan 0,75% plus laggas: die $CMRO_2$ en serebrale bloedvloei was onderskeidelik 44% en 31% laer in die sufentaniëlgroep.¹²¹⁸

Wat is die verband tussen $CMRO_2$ -verlaging, sarsiestilte van die EEG en neurologiese uitkoms na serebrale iskemie? Newman *et al* het bevind dat beide sufentaniël en sufentaniël plus sarsiestiltedosisse¹ dosis propofol, die $CMRO_2$, SBV en CDO_2 tydens KPO (voor afkoeling, tydens hipotermie en na opwarming) verlaag het. Die verlaging in hierdie parameters was betekenisvol meer in die propofolgroep. Hulle stel voor dat die verlaging in SBV mag bydra tot breinbeskerming omdat dit die emboluslading verlaag.¹²¹⁹ Roach *et al* kon geen verskil in breindisfunksie na die gebruik van sufentaniël of sufentaniël plus propofol aantoon nie.¹²²⁰

Die nut van sarsiestilte duik weer op in die bevinding van Souter *et al*, naamlik dat propofol by sarsiestiltedosisse tydens opwarming, nie die daling in SjO_2 tot onderkant 50% verhoed het nie.¹²²¹ Hierdie bevinding laat die vraag ontstaan of verlaging van die $CMRO_2$, soos aangedui deur sarsiestilte, enigsins van waarde is om die brein tydens kwesbare periodes te beskerm. Daar moet ook gevra word of middels by hierdie dosering nie die vloei/metabolisme-verhouding versteur nie, of in der daad onder sekere omstandighede, soos tydens hipotermie,¹²²² moontlik neurotoksies is nie.^{1223 1224}

Lavine *et al* het bevind dat intraveneuse breinbeskerming met propofol, etomidaat en pentobarbital tydens klemming van die *a. Cerebri media* tydens serebrale aneurismechirurgie by die mens, meer effektief was om nuwe infarkties te voorkom as in die pasiënte wat slegs isofluraan ontvang het. Al hierdie middels was toegedien in doserings wat sarsiestilte bewerkstellig het. Die gemiddelde tydsduur van klemming waarna die intraveneuse middels geen nuwe infarkties voorkom het nie, was betekenisvol langer, naamlik $13,6 \pm 10,6$ minute, in vergelyke met $3,9 \pm 2,2$ minute by die isofluraangroep. Hierdie outeurs stel dus voor dat klemming van die *a. Cerebri media* beperk moet word tot hoogstens tien minute.¹²²⁵ Let egter op die groot standaarddeviasie

by die klemtye waarna nuwe infarkties nie meer wat voorkom is nie, naamlik 10,6 minute; daar was dus ongeveer 16% van die pasiënte wat teen ongeveer 3 minute reeds infarkties kon begin opdoen het. Sarsiestilte kan dus nie breinbeskerming waarborg nie, en is die beskermende meganisme wat propofol verleen, nie slegs toeskryfbaar aan die verlaging van die CMRO₂ nie.¹²²⁶

Die tydperk waartydens die brein tydens KVO potensieel iskemies kan wees, is waarskynlik veel langer as tien minute. Die aard van iskemie wat tydens KPO ter sprake is, is waarskynlik eerder intermitterend, en nie ononderbroke soos wanneer 'n klemmetjie aan die *a. cerebri media* geplaas word nie. Dit mag moontlik van belang wees, omdat iskemie na vooraf blootstelling aan iskemie, moontlik iskemiese prekondisionering tot gevolg kan hê. Of dit wel die geval by KPO is, is na my wete nog nie ondersoek nie.

Die kardiovaskulêre onderdrukking wat sarsiestiltedosisse van die inhalante soos isofluraan (meer as 1,5 MAK by normotermie¹²²⁷) is van só 'n aard, dat dit dikwels nie bruikbaar tydens hartchirurgie is nie. Isofluraan kan wel tydens KPO toegedien word. Die EEG en die konsentrasie isofluraan (F_E) is nie tydens KPO gemoniteer nie. Dit is egter onwaarskynlik dat die middel op enige stadium teen sarsiestilte-konsentrasies toegedien is. Dit is meestal toegedien wanneer die KPO-technoloog geoordeel het dat die pasiënt se narkosevlak te lig was. In ons eenheid maak ons tydens KPO eerder van narkosemiddels as vasodilatore gebruik om hipertensie te beheer. Meestal was isofluraan kortstondig toegedien teen verdampersinstellings van 1% tot 2%. Dit was ook hierdie konsentrasies wat aangeteken is en gebruik is om die dosis isofluraan (iso%/min) te bereken. Die konsentrasie wat in die oksigenator was, is egter nie gemeet nie, sodat die iso%/min waarskynlik laer was as wat uit die berekeninge geblyk het.

Wanneer die tekortkoming van studies in aggeneem word, naamlik dat die sarsie/stilte-ratio en isofluraankonsentrasie tydens KPO dikwels nie gemeet word nie, dui hierdie studie daarop dat isofluraan kan bydra tot 'n beter neurologiese uitkoms, en dat sarsiestiltedosisse nie daarvoor benodig word nie.

Die beskermende effek van die narkosedampe is moontlik deels te danke aan die verlaging in sentrale en perifere simpatiese tonus.¹²²⁸ Verder het Kawaguchi *et al* bevind dat isofluraan se beskermende effek veral sigbaar was in kortikale gebiede waar selektiewe neuronale nekrose (SNN) voorgekom het.¹²²⁹ Soos reeds bespreek, is SNN 'n nie-akute proses wat voorkom in areas waar iskemie minder ernstig is¹²³⁰ en verloop oor tot maande na die iskemie.¹²³¹ Isofluraan mag dus beskerm teen SNN maar nie teen nekrose nie. Hulle spekuleer dat isofluraan spreidende onderdrukking, soos die wat voorkom by iskemiese depolarisasies na fokale iskemie, onderdruk.

ⁱ Sarsie-stiltedosisse = *Burst suppression dosages*

Die werk van Back *et al* dui daarop dat iskemiese depolarisasies tydens fokale iskemie nie bydra tot die infarksievolume nie maar wel tot SNN.¹²³² MK801¹²³³ en isofluraan¹²³⁴ se attenuering van SNN in areas van minder ernstige iskemie is dus te danke aan hulle vermoë om iskemiese depolarisasies te demp.¹²³⁵ Middels se vermoë om infarksie te vertraag maar nie voorkom nie, mag dui dat daar 'n terapeutiese venster is waartydens die middels van meer nut is.

Die betekenis van elektrofisiologiese veranderinge wat die middels op die brein het, word gekompliseer deur die bevinding dat pasiënte ná KPO laer dosisse narkosemiddels nodig as daarvoor. Lundell *et al* het byvoorbeeld aangetoon dat die MAK van isofluraan na KPO by die mens met ongeveer 25% daal.¹²³⁶ Hulle skryf dit toe aan die KPO-verwante breinskade en gepaardgaande breinedeem, wat daarvoor bekend is om die dosis narkosemiddels, wat 'n bepaalde mate van onderdrukking veroorsaak, te verlaag. Hierdie aspek mag van groot praktiese belang wees, want terwyl daar 'n sekere konsentrasie middels nodig word om die brein teen 'n bepaalde aanslag te beskerm, is die behoefte verlaag vanweë die proses waarteen dit moet beskerm. Indien dit dus tydens die tydperk van verlaagde behoefte in relatiewe oormaat toegedien word, lei dit tot erge kardiovaskulêre onderdrukking. Dieselfde kom voor in gesonde pasiënte wat aan hoë konsentrasies narkosemiddels blootgestel word. Hierdie verhoogde farmakodinamiese gevoeligheid kom voor te midde van farmakokinetiese veranderinge wat tydens en na hartchirurgie ter sprake is. ANCOVA het gedui op 'n betekenisvolle gunstige invloed van isofluraan, naamlik ten opsigte $\Delta\beta\%$, $\Delta\delta\%$, $\Delta\text{PS}\%$, $\Delta\text{Akk}2\%$, $\Delta\text{RT}3\%$, $\Delta\text{RT}4\%$, $\Delta\text{Akk}4\%$ en $\Delta\text{RT}2\%$ (grens-beduidend; $p = 0,0560$).

Die EEG en die konsentrasie isofluraan (F_E) tydens KPO is nie gemoniteer is nie. Dit is egter onwaarskynlik dat die middel op enige stadium teen sarsiestiltekoncentrasies toegedien is. Dit is meestal toegedien wanneer die KPO-tegnoloog geoordeel het dat die pasiënt se narkosevlak te lig was. In ons eenheid maak ons tydens KPO eerder van narkosemiddels as vasodilatore gebruik om hipertensie te beheer. Meestal was isofluraan kortstondig toegedien teen verdamperstellings van 1% tot 2%. Dit was ook hierdie konsentrasies wat aangeteken is en gebruik is om die dosis isofluraan (iso%min) te bereken. Die konsentrasie wat in die oksigenator was is egter nie gemeet nie, sodat die iso%min waarskynlik laer was as wat uit die berekeninge geblyk het.

Die onvermoë van sufentaniël nóg propofol plus sufentaniël om die brein tydens klepvervangingsoperasies te beskerm,¹²³⁷ kan geleë wees in die beweerde neurotoksisiteit van opioïede of van propofol, ten spyte van hulle ander gunstige effekte, byvoorbeeld die verlaging van die CMRO_2 en blokkade van die NMDA-reseptor. Verder kan die blokkade van glutamaatreseptore op sigself nie slegs voordelige effekte hê nie. Ketamien verhoog, byvoorbeeld die CMRG in die limbiese sisteem¹²³⁸ en kan moontlik deur sy non-kompetatiewe NMDA-reseptorblokkade heropname van glutamaat strem. Hierdie effek

van propofol op NMDA-reseptore mag, soos in die geval van ketamien, die beskermende effek teengaan.¹²³⁹

Beide sufentaniël en ketamien is moontlik neurotoksies.^{1240 1241 1242} Die bydrae wat die opioïede tot die kognitiewe uitkoms lewer, is onseker omdat die opioïede by rotte dosisafhanklik neurondegenerasie kan veroorsaak,^{1243 1244 1245} vryradikale kan vorm,¹²⁴⁶ die brein mag beskerm (verlaagde CMRO₂ of nonkompeterende NMDA-antagonisme),¹²⁴⁷ óf geen blywende effek op neurone het nie.¹²⁴⁸ Daar is onlangs bevind dat die neurondegenerasie by striatumneuronkulture wat blootgestel is aan MIV-1 Tat (1-72)-proteïen (*HIV-1 Tat (1-72)-protein*) sinergisties bevorder word deur opioïede, en dat opioïedreseptore daarby betrokke is. Toediening van opioïede aan MIV-pasiënte kan dus die MIV-demensie verhaas. Die neuroglia is nie deur morfien beïnvloed nie.¹²⁴⁹ Die moontlikheid bestaan dus dat die breindegenerasie van pasiënte wat besmet is met MIV (tot ongeveer 30% van pasiënte in sekere dele van Suid-Afrika), nie alleen deur iskemie vererger kan word nie, maar ook deur 'n opioïednarkosetegniek.

Chinev *et al* het bevind dat droperidol en fentaniël lipiedperoksidasie by die rotlewer veroorsaak. In kombinasie met laggas verminder hulle egter die laggasgeïnduseerde lipiedperoksidasie in die long. Hulle is van mening dat die radikale wat tydens die metabolisme van fentaniël en droperidol vorm, mag bind aan die radikale wat tydens die een-elektronreduksie van laggas vorm. So 'n reaksie sal die vryradikaalkonsentrasie verlaag en gevolglik lipiedperoksidasie verlaag.¹²⁵⁰ Hierdie interaksie mag verklaar waarom daar geen verskil in neuropsigologiese uitkoms was tussen die narkosetegnieke sufentaniël en sufentaniël plus propofol (antioksidant) nie.¹²⁵¹ Die vraag moet dus gevra word tot welke mate die derivate van fentaniël bydra tot vryradikaalproduksie en lipiedperoksidasie tydens *laggasvrye* narkosetegnieke, naamlik tydens prosedures waar laggas meestal vermy word, soos tydens hartchirurgie. In die huidige studie was nie van laggas gebruikgemaak nie.

Sinz *et al* het ook bevind dat fentaniël by die rot neurotoksies is. Hulle het ook aangetoon dat naloksoon en laggas en die antikonvulsante fenitoïen en midasolam die brein teen fentaniëlgeïnduseerde skade beskerm.¹²⁵² In die huidige studie het beide groepe midasolam ongeveer 0,2 mg/kg 2 uur voor induksie oraal ontvang. Met die kort eliminasiehalflewe van midasolam van 1,7 tot 2,6 uur¹²⁵³ word hierdie moontlike beskermende waarde van die middel by die sufentaniëlgroep in hierdie studie betwyfel, tensy die lae konsentrasie midasolam wat nog teenwoordig was, die brein teen die moontlike toksiese effekte van die opioïed beskerm het.

Ketamien en midasolam oefen 'n invloed op die ekstrasellulêre glutamaat uit. Rasemiese ketamien en midasolam inhibeer tydens iskemie die omgekeerde glutamaattransport in gekloonde mensglia-GLI-1-porters. Hierdie neurobeskermende effek word deels daaraan toegeskrywe.¹²⁵⁴ Die outeurs wys egter op die tekortkominge van die studie, naamlik dat

bevindinge *in vivo* anders as in hierdie *in vitro* studie mag wees, dat hulle studie na slegs een van die moontlike vyf glutamaatporters gefokus het, en derdens dat die konsentrasies van ketamien en midasolam wat die omgekeerde transport in hierdie porters inhibeer het, in veel hoër konsentrasies teenwoordig was as wat klinies gebruik word.

Benewens die metaboliese effekte van narkosemiddels en hipotermie, het hulle ook 'n invloed op die BBS *per se*. Selfs geringe onderbreking van die BBS, hetsy deur iskemie, hipertensie, konvulsies, trauma, inflammasie of hiperosmolare oplossings, kan die brein blootstel aan sirkulerende neurotoksiene, hormone en elektroliete met gevolglike ontwrigting van homeostase. Die invloed van isofluraan en pentobarbital op die onderbreking van die BBS is deur Chi *et al* ondersoek. Hulle het bevind dat *in vitro* beskadiging van die BBS deur hipertoniëse mannitol, deur hipotermie (32°C), isofluraan en pentobarbital attenuer is. Die beskerming van die BBS was by beide hipo- en normotermie beter met isofluraan as met pentobarbital.¹²⁵⁵ Alhoewel matige hipotermie die BBS beskerm, vererger die hipotermie (20°C) onderbreking van die BBS tydens hipertensie¹²⁵⁶ en konvulsies.¹²⁵⁷

Verhoogde deurlatendheid van die BBS is voordelig by pasiënte met breintumore, omdat die oordrag van chemoterapeutika na die tumore bevorder word. Soos reeds genoem het die keuse van narkosetegniek 'n invloed op hierdie oordrag. Remsen *et al* het bevind dat oordrag tydens isofluraan/N₂O-narkose beter was as met isofluraan/O₂ en dat geringe hipokapnie oordrag oor die BBS bevorder het.¹²⁵⁸

Morfien beskerm die BBS teen die ontwrigting deur hipertoniëse mannitol.¹²⁵⁹ Fentaniël het egter *in vitro* geen invloed op die deurlatendheid van die BBS nie¹²⁶⁰ of verlaag die oordrag van klein hidrofiele molekule oor die BBS.¹²⁶¹ Ketamien verlaag ook die deurlatendheid van die BBS.¹²⁶²

Die integriteit van die BBS beïnvloed ook die deurlatendheid vir geneesmiddels. Verder het die samestelling van die brein (meestal lipiede) 'n invloed op die serebrale kinetika van brein. Bouw *et al* het aangetoon dat die konsentrasie van morfien in die brein hoër was in die omgewing van besering as in normale brein. Verder het hulle aangetoon dat die halflewe van morfien in normale en beseerde brein langer is as wat verwag sou word op grond van die plasmahalflewe.¹²⁶³ Daar bestaan ook porters wat vir die aktiewe opname van opioïede deur die BBS. Fentaniëltransport oor die BBS geskied aktief deur middel van 'n P-glikoproteïen.¹²⁶⁴

Hierdie bevindinge mag daarop dui dat die meganisme van beskerming van narkosemiddels kan berus op 'n addisionele meganisme, naamlik beskerming van die BBS teen ontwrigting deur ongunstige faktore. Hierdie effek beskerm dan die brein teen die substansie wat nie oor die normale BBS kan beweeg nie en mag ook 'n invloed hê op die vlakke van merkers van BBS-oorsprong, soos S-100β.

Chiraliteit word in kliniese medisyne van al groter belang. Dit kom voor of die S(+)-isomeer van ketamien beter beskerm as rasemiese ketamien. Daar is aangetoon dat S(+)-ketamien in rothippokamuskulture, in vergeleke met rasemiese ketamien, besering na glutamaatblootstelling of aksonstraneksie meer attenuer het en die energiestatus van neurone en morfologiese herstel van aksone beter behou het.¹²⁶⁵ Reeker *et al* het aangetoon dat 'n hoë dosis S(+)-ketamien (1 mg/kg/min) na onvolledige serebrale iskemie by die rot 'n dosisafhanklike verbetering in die neurologiese uitkoms teweeggebring het.¹²⁶⁶ Hulle is ook van mening dat die dosisafhanklike effek dui op 'n reseptorbemiddelde effek. Die R(-)-isomeer beskik nie oor neurobeskermende eienskappe nie. Die breinbeskermende effek van rasemiese ketamien is dus waarskynlik te danke aan die S(+)-isomeer.¹²⁶⁷

Proescholdt *et al* het *in vivo* by die rot aangetoon dat die sistemiese toediening van 'n hoë dosis S(+)-ketamien (60 mg/kg en 90 mg/kg) 15 minute na globale voorbreiniskemie 'n positiewe effek op serebrale suurstofsaturasie en kortikale neurondood gehad het. Die S(+)-isomeer het beter beskerm as die R(-)-isomeer. Verder het die hoë dosisse geen toksisiteit getoon nie. Die beskerming in die hippokampus was minder opvallend as in die voorbreinkorteks. Die outeurs skryf dit toe aan die lang iskemiese tyd van 15 minute; die hippokampus is besonder gevoelig vir iskemie en sou dus minder gunstig op die toediening van S(+)-ketamien gereageer het.¹²⁶⁸

Glutamaat en wysiging van die NMDA-reseptor is tydens iskemie by iskemiese prekondisionering (IP) in die brein betrokke.¹²⁶⁹ Daar is aangetoon dat S(+)-ketamien, ten minste wat die rothart betref, gunstiger effekte op iskemiese prekondisionering het.¹²⁷⁰ Daar kon geen literatuur opgespoor word oor die effek van ketamien of sy isomere op IP in die brein nie. Indien hierdie effek van rasemiese ketamien wel ook vir die brein geld, sou dit beter wees om, net soos in die geval van die hart, die S(+)-isomeer, eerder as rasemiese ketamien te gebruik by pasiënte wat die gevaar van miokard- of breiniskemie loop, te gebruik.^{1271 1272}

Word IP bevorder deur die hipotensie wat dikwels in die tydperk vóór KPO voorkom, sowel as die intermitterende aard van iskemie wat tydens KPO voorkom, en wat is die invloed van sufentaniël, midasolam en ketamien op IP in die brein? Hierdie vrae moet nog beantwoord word.

Die dosisse en isomere van middels wat die brein beskerm is van belang. Die dosisse S(+)-ketamien nodig vir breinbeskerming in eksperimentele breiniskemie is heel hoog (meer as 90 mg/kg).¹²⁷³ Middels se waarde by breinbeskerming by die mens word bepaal by dosisse wat voldoende is om chirurgiese stimuli te onderdruk; dit word trouens as die primêre doel van narkose beskou. Die dosisse wat benodig word vir breinbeskerming is egter waarskynlik veel hoër en het moontlik nuwe-effekte wat die gebruik daarvan, veral in die teenwoordigheid van kardiovaskulêre disfunksie, ongewens maak. Eerstens is hierdie hoër

dosisse nie by die mens getoets nie, en mag ook verklaar waarom die beskermende effek van middels wat *in vitro* en *in vivo* in diere aangetoon is, nie by die mens bevestig is nie. Tweedens is die effek van S(+)-ketamien as breinbeskermer na my wete nog nie by die mens bevestig nie. Dieselfde geld vir ander middels wat tans slegs as rasemiese mengsels beskikbaar is. S(+)-ketamien sal hopelik een of ander tyd bemark word, en sal die nut daarvan ten opsigte van NMDA-antagonis en IP by die mens evalueer kan word. Trouens, rasemiese mengsels in narkosepraktyk is eerder die reël as die uitsondering. Dit geld ook vir die opioïede. Na my wete is die effek van opioïedisomere op die uitkoms na iskemie nog nie eers eksperimenteel bepaal nie.

Tseng *et al* het by honde aangetoon dat hipotermiese arres aanleiding gee tot verhoogde serebrale glutamaat en aspartaat asook van die koagonis glisien. Die glutamaat stimuleer glutamaatreseptore met gevolglike instroom van kalsium. Die verhoogde $[Ca^{2+}]_i$ stimuleer NOS met die vorming van NO wat tot die neurologiese skade bydra. Hierdie eksitotoksiteit begin tydens hipotermiese arres, maar gaan vir tot 20 uur na die arres voort.¹²⁷⁴ Betekenisvolle kardiovaskulêre veranderlikes kom gedurende die postoperatiewe periode voor. Hierdie periode word gekenmerk deur kardiovaskulêre labiliteit, byvoorbeeld as gevolg van bloeding, ontwaking en herwinning van normale liggaamstemperatuur. Dit kan bydra tot 'n ongunstige neuropsigologiese uitkoms. Teen daardie tyd speel die narkosetegniek waarskynlik geen rol meer speel nie.

In die afwesigheid van hipotermie mag farmakologiese maatreëls juis in die postiskemiese tydperk van waarde wees. Daar is *in vitro* in kuikenembriobrein aangetoon dat die toediening van ketamien, self 15 minute na die aanvang van herstel, nog vir 20 uur na hipoksie sellulêre integriteit en sellulêre ATP-vlakke verbeter het.¹²⁷⁵

Die konsentrasies ketamien¹²⁷⁶ en propofol¹²⁷⁷ wat moontlik die brein kan beskerm, kom by klinies relevante konsentrasies voor. In die huidige studie is die toediening van die narkosemiddels gestaak sodra die sternum gesluit is. Daar was dus gedurende die aanvanklike tydperk in die intensiewesorgeenheid moontlik narkosemiddelkonsentrasies teenwoordig wat die brein gedurende daardie aanvanklike periode van kardiovaskulêre labiliteit teen serebrale hipoksie kon beskerm. Dit mag dus van waarde wees om voort te gaan met die toediening die middels totdat die moontlikheid van serebrale iskemie afgeneem het.

Postoperatiewe toediening van narkosemiddels kan egter opsigself aanleiding gee tot kardiovaskulêre labiliteit en verlengde intubasie en ventilasie. Die vraag bly egter, teen watter dosis, en hoe hierdie voortgesette toediening van narkosemiddels die hemodinamika en ekstubasietyd gaan beïnvloed. Indien slegs klein subsederende dosis vir hierdie doel voldoende is, mag dit dalk hemodinamiese stabiliteit behou en nie ekstubasie vertraag nie. Hierdie aspek moet nog by die mens ondersoek word.

Daar is in hierdie studie geen rekord van postoperatiewe toediening van analgetika en kardiovaskulêre middels soos adrenalien- en vogbehoefte gehou nie, aangesien die kriteria vir toediening gedurende daardie tydperk wissel van chirurg tot chirurg en die ondersoeker daar geen inspraak had nie. Dieselfde tekortkoming word by vele ander ondersoeke na die neuropsigologiese uitkoms van pasiënte gevind, naamlik dat daar nie melding van die postoperatiewe sorg en komplikasies gemaak word nie.

Daar is in hierdie bespreking dikwels melding gemaak van maatreëls wat die neurologiese uitkoms na breiniskemie mag verbeter: eendersyds farmakologiese maatreëls en andersyds, hipotermie. Dit het egter na vore gekom dat hierdie twee entiteite nie in isolasie gesien moet word nie. Daar word opnuut verwys na die werk van Popovic *et al*¹²⁷⁸ en van Lesser *et al*,¹²⁷⁹ naamlik dat daar 'n interaksie mag bestaan tussen iskemie, hipotermie en die effekte van narkosemiddels. Hierdie aspek mag ook verklaar dat daar aangetoon is (soos ook in hierdie studie), dat 'n "warmer" (lees *geringe hipotermie*) temperatuur moontlik voordelig was hipotermie (< ongeveer 32°C) en as normotermie (lees *serebrale hipertermie*).

Dit kom dus voor of die narkosetegniek wel 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad het (QEEG, reaksietye en chemiese merkers), en dat midasolam plus ketamien by aldie die uitkomsparameters voordele bo sufentaniel kon inhou. Daar was ook interaksies tussen die narkosetegnieke en die chirurgie aangetoon wat nagegaan sal moet word. Wanneer die tekortkoming van studies inaggeneem word, naamlik dat die sarsie/stilte-ratio en isofluraankonsentrasie tydens KPO dikwels nie gemeet word nie, dui hierdie studie daarop dat isofluraan kan bydra tot 'n beter neurologiese uitkoms, en dat sarsiestiltedosisse nie daarvoor benodig word nie. Die effek van die narkosetegniek berus moontlik nie alleen op hul metaboliese effek op neurone nie, maar ook op direkte neurotoksisiteit en op hul invloed op die integriteit van die BBS. Die postoperatiewe verloop lewer waarskynlik 'n belangrike bydrae tot die neuropsigologiese uitkoms. Dit laat die moontlikheid ontstaan dat die toediening van breinbeskermende middels juis in die postoperatiewe periode van waarde kan wees.

8.4 OPSOMMING VAN DIE BEVINDINGE EN VAN DIE VERBAND TUSSEN VERKLARENDE EN UITKOMSVERRANDERLIKES (ρ OF ANCOVA)

Daar was postoperatief geen growwe neurologiese uitval aangetoon nie. Daar was ook geen vertraagde ontwaking nie en geen delirium is rapporteer nie. Dit kom voor of die narkosetegniek wel 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad het (QEEG, reaksietye en chemiese merkers), en dat midasolam plus ketamien by aldie die uitkomsparameters moontlik voordele bo sufentaniël kon inhou. Daar is in hierdie studie ook bevind dat pasiënte wat KV ondergaan het, 'n swakker uitkoms gehad het as die KVO-pasiënte.

Isofluraan het bygedra tot 'n beter neurologiese uitkoms, en sarsiestiltedosisse was nie daarvoor benodig nie. Die effek van die narkosetegniek berus ook moontlik nie alleen op hul metaboliese effek op neurone nie, maar ook op direkte neurotoksisiteit en op hul invloed op die integriteit van die BBS.

Ras en geslag het geen invloed op die uitkoms gehad nie. Hoër ouderdom is geassosieer met 'n ongunstiger uitkoms. 'n Laer liggaamsmassa het nie die uitkoms beïnvloed nie. Geletterdheid het gekorreleer met 'n beter uitkoms.

Langer operasietye het die uitkoms benadeel, ongeag die tipe operasie. Die invloed van die sentrale temperatuur vóór, tydens en ná KPO was ten opsigte van die QEEG- en RT-veranderlikes onduidelik. Die S-100 β vlakke het egter negatief gekorreleer met die sentrale temperatuur tydens KPO en met laer Ts-p-waardes; dit is onduidelik wat die betekenis daarvan is. Die rol van Ts-p1 was ook onseker maar moontlik voordelig. 'n Laer Ts-p tydens KPO is geassosieer met 'n beter uitkoms, terwyl 'n hoër Ts-p ná KPO voordelig was.

'n Laer bloeddruk voor KPO, en moontlik na KPO is geassosieer met 'n beter uitkoms. Die invloed van bloeddruk tydens KPO was nie duidelik nie, maar 'n hoër bloeddruk en hoër QI tydens KPO mag die uitkoms bevoordeel. Die gebruik van gliserieltrinitraat was moontlik voordelig (laer S-100 β dus voordelig óf nadelig) en MgSO₄ was moontlik geassosieer met 'n swakker uitkoms.

'n Laer PaCO₂ tydens KPO het die uitkoms bevoordeel, maar hiperkapnie het die neurologiese uitkoms benadeel. 'n Laer PaCO₂ is deurgaans geassosieer met 'n beter QEEG- en RT-uitkoms. Die laagste hematokrit tydens KPO het, by die waardes wat voorgekom het (> 17%), nie 'n duidelike invloed gehad het nie. Die glukosekonsentrasie tydens KPO het met geen uitkomsparameter gekorreleer nie.

Die opvallendste QEEG-agteruitgang was waargeneem in 'n toename in laer frekwensies (relatiewe θ en δ). Die reaksietye het meer verleng as wat die akkuraatheid afgeneem het.

NSE en S-100 β was tydens en na KPO verhoog en die styging het moontlik gekorreleer met 'n swakker uitkoms. Die verhoging van NSE was nie net aan hemolise te wyte nie.

Daar was oor groepe by 47,22% 'n ongunstige reaksieuitkoms was (>1 toets agteruitgang $\geq 10\%$). By die QEEG was daar agteruitgang (>1 toets agteruitgang $\geq 20\%$) by 64,3% van die pasiënte. Volgens die S-100 β uitkoms (S100Max > 1,1 $\mu\text{g/l}$) was daar 'n swak uitkoms by ongeveer 61,9% van pasiënte, en volgens die NSE (NKMax > 20 $\mu\text{g/l}$), 'n ongunstige uitkoms by 14,5%. Soos elders bespreek, het die verband tussen S-100 β en uitkoms egter nie in hierdie studie duidelik na vore gekom nie.

Die sensitiwiteit en spesifisiteit van QEEG-uitkoms (agteruitgang van > 1 $\geq 20\%$) om reaksieuitkoms (agteruitgang van > 1 $\geq 10\%$) te voorspel was onderskeidelik 67,21% en 64,52%. Die S-100 β -uitkoms (S-100 β eerste 24 uur > 1,1 $\mu\text{g/l}$) en NSE-uitkoms (NSE eerste 24 uur > 20 $\mu\text{g/l}$) was minder sensitief en spesifiek om reaksieuitkoms te voorspel, naamlik 62,01% en 59,33% vir S100Max en 53,59% en 55,32% vir NKMax. Verder was die QEEG redelik sensitief (> 60%) om S100Max en NKMax te voorspel, maar die spesifisiteit was swak (<40%).

Daar was betekenisvolle interaksies tussen die chirurgie en die narkosetegnieke. By $\Delta\text{Akk}4\%$ en KV beter met MK gedoen terwyl die tegniek nie ten opsigte van KVO 'n groot verskil gemaak het nie. $\Delta\text{AAI}\%$ was by KVO beter met MK as met S, maar KV het nie klinies ten opsigte van MK en S verskil nie. Die styging van S100 was betekenisvol hoër by KVO wat MK ontvang het terwyl die by KV hoër was met S. KVO het dus ten opsigte van die maksimum S100 β -vlakke en AOKS100 beter met sufentaniël gedoen, terwyl KV beter gedoen het met midasolam plus ketamien. Hierdie interaksies is nog nie in die literatuur teëgekome nie en sal verder ondersoek moet word. In hierdie studie het die betekenis van S-100 β nie duidelik geblyk nie, omdat hoër vlakke moontlik geassosieer was met 'n beter uitkoms by van die veranderlikes.