

**ONDERSOEK NA DIE INVLOED VAN DIE NARKOSETEGNIEK  
(KETAMIEN PLUS MIDASOLAM TEENOOR SUFENTANIEL)  
OP BREINSKADE TYDENS HARTOPERASIES BY DIE MENS**

deur

**Francois Jacobus Smith**

Studentenommer: 07807309

Voorgelê ter gedeeltelike vervulling van die vereistes vir die graad

**MEDICINAE DOCTOR**

in die Fakulteit Gesondheidswetenskappe

Skool vir Geneeskunde

Departement Anesthesiologie

Universiteit van Pretoria

Pretoria

Republiek van Suid-Afrika

**Promotor:** Professor JM Hugo

**Medepromotor:** Professor WJH Vermaak

Professor PR Bartel

**April 2003**

## VERKLARING

**Ondersoek na die invloed van die narkosetegniek (ketamien plus midasolam teenoor sufentaniel) op breinskade tydens hartoperasies by die mens**

deur

**Francois Jacobus Smith**

Studentenommer: 07807309

Voorgelê ter gedeeltelike vervulling van die vereistes vir die graad

**MEDICINAE DOCTOR**

in die Fakulteit Gesondheidswetenskappe

Skool vir Geneeskunde

Departement Anesthesiologie

Universiteit van Pretoria

Pretoria

Republiek van Suid-Afrika

**Promotor:** Professor JM Hugo

**Medepromotors:** Professor WJH Vermaak, Professor PR Bartel

Hiermee word verklaar dat bogenoemde navorsing deur myself uitgevoer is, en dat hierdie werkstuk deur myself voorberei is. Hierdie werk is nog nie voorheen vir enige graad voorgelê nie.

Geteken te Pretoria op 11 April 2003.

FJ Smith

**OPGEDRA AAN  
MY OUERS, VOOROUERS, LEERMEESTERS EN STUDENTE**

**“...Toe het die Here God ’n diep slaap oor die mens laat kom,  
sodat hy vas geslaap het...”**

GENESIS 2:21

## INHOUD

<b>OPSOMMING</b>	viii
<b>SUMMARY</b>	x
<b>DANKBETUIGINGS</b>	xii
<b>LYS VAN AFKORTINGS</b>	xiii
<b>HOOFSTUK 1 INLEIDING</b>	1
<b>HOOFSTUK 2 DOEL</b>	3
<b>HOOFSTUK 3 LITERATUUROORSIG</b>	4
3.1 <b>EPIDEMIOLOGIE</b>	4
3.1.1 Premorbiede neurofisiologiese en -psigologiese funksie	5
3.1.2 Onderliggende siekte	5
3.1.3 Oorerflikheidsfaktore	6
3.2 <b>TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETEGNIEK</b>	7
3.3 <b>DIE NARKOSETEGNIEN EN BREINSKADE</b>	7
3.4 <b>HANDHAWING VAN SEREBRALE HOMEOSTASE</b>	9
3.4.1 Serebrale bloedvloei	9
3.4.2 Serebrale energieproduksie en handhawing van energie substrate	10
3.4.3 Neuron-ioonhomeostase	11
3.4.4 Kalsium en normale selfunksie	12
3.5 <b>PATOFISIOLOGIE VAN SEREBRALE ISKEMIE</b>	13
3.5.1 Iskemiegeïnduseerde homeostaseversteuring	13
3.5.2 Sellulêre asidose	13
3.5.3 erlies van transmembraan-ioonhomeostase	13
3.5.4 Die neuron-iskemiekaskade	14
3.5.5 Die rol van eksitatoriese aminosure, dopamien en stikstofmonoksied	17
3.5.6 Neuro-elektriese reaksie op hipoksie	21
3.6 <b>PATOFISIOLOGIE VAN HARTCHIRURGIE-GEASSOSIEERDE BREINSKADE</b>	22
3.7 <b>METING VAN SEREBRALE SUURSTOFBALANS</b>	24
3.7.1 Naby-infrarooispektroskopie	24
3.7.2 Suurstofsaturasie in die jugulêre bulbus	25
3.7.3 Neuro-elektrofisiologiese monitoring van breinmetabolisme	26
3.7.3.1 Die elektroënkefalogram (EEG) en prosessering daarvan	26
3.7.3.2 Ontlokte potensiale	26
3.7.3.3 Nuwer moniteringsmetodes	27
3.8 <b>KARDIOPULMONALE OMLEIDING EN DIE BREIN</b>	28
3.8.1 Tydsduur	28
3.8.2 Perfusiedruk, en -patroon tydens KPO	28
3.8.3 Temperatuurstrategie tydens KPO: afkoeling en opwarming	30
3.8.4 Hematokrit	32
3.8.5 Metaboliese beheer	32
3.8.6 Tipe oksigenator, filters, ontlugting en selherwinning	34
3.8.7 Ouderdom en ander premorbiede faktore	35
3.9 <b>SEREBRALE EFFEKTE VAN NARKOSE- EN NARKOSEVERWANTE MIDDELS</b>	37
3.9.1 Die inhalante	37
3.9.2 Die intraveneuse narkosemiddels	38
3.9.2.1 Die barbiturate	39
3.9.2.2 Etomidaat	40
3.9.2.3 Propofol	40
3.9.2.4 Die opioïede en opioïedantagoniste	40
3.9.2.5 Ketamien	41
3.9.2.6 Die bensodiasepiene	45
3.9.3 Serebrale effekte van narkoseverwante middels	45
3.9.3.1 Lignokaien	45
3.9.3.2 Die skeletspierverslappers	45
3.9.3.3 Die vasodilatore en -konstriktore	45
3.9.3.4 Magnesium en ander kalsiumantagoniste	45
3.9.3.5 Die katesjolamiene	46
3.9.3.6 Die $\alpha_2$ -agoniste	46
3.10 <b>MODALITEITE VAN BREINBESKERMING</b>	47
3.10.1 Vermindering van die CMRO <sub>2</sub> en CMRG deur narkosemiddels	48
3.10.1.1 Die inhalante	48
3.10.1.2 Die barbutirate	48
3.10.1.3 Etomidaat	50
3.10.1.4 Propofol	50

3.10.1.5	Die opioïede en opioïedantagoniste	51
3.10.1.6	Die NMDA-reseptorantagoniste	51
3.10.1.7	Die bensodiasepiene	51
3.10.1.8	Hipotermie	52
3.10.2	Demping van die kaskades wat volg op iskemie	52
3.10.2.1	Die inhalante	52
3.10.2.2	Barbiturate	53
3.10.2.3	Etomidaat	53
3.10.2.4	Propofol	53
3.10.2.5	Opioïede	53
3.10.2.6	Ketamien	54
3.10.2.7	Midasolam	54
3.10.2.8	Hipotermie	54
3.10.2.9	Glisienantagoniste	55
3.10.2.10	Antagoniste van endogene poli-amiene	55
3.10.2.11	Behoud van proteïenkinase C-aktiwiteit	55
3.10.2.12	Allopurinol	56
3.10.2.13	Proteaseremmers	56
3.10.2.14	Vryradikaalopruimers en remmers van vryradikaalproduksie	56
3.10.2.15	Dempers van die inflammatoriese reaksie na iskemie	60
3.10.3	Iskemiese prekondisionering	61
3.10.4	Nuwe konsepte in breinbeskerming	65
<b>3.11</b>	<b>VOORKOMING VAN ISKEMIESE NEURONSKADE BY DIE MENS</b>	<b>66</b>
<b>3.12</b>	<b>METING VAN BREINSKADE</b>	<b>67</b>
3.12.1	Neurofisiologiese evaluering	67
3.12.1.1	Die QEEG	67
3.12.1.2	Ontlokte potensiale	69
3.12.2	Neurologiese en neuropsigologiese toetsing	70
3.12.3	Biochemiese merkers breiniskemie	71
3.12.3.1	Biochemiese merkers van neuronskade	71
3.12.3.2	Merkers van vryradikaalproduksie	77
<b>HOOFSTUK 4 HIPOTESE</b>		<b>79</b>
<b>4.1</b>	<b>NULHIPOTESE</b>	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>ALTERNATIEWE HIPOTESE</b>	<b>79</b>
<b>HOOFSTUK 5 STUDIEONTWERP, PASIËNTE EN METODEDES</b>		<b>80</b>
<b>5.1</b>	<b>TIPE STUDIE</b>	<b>80</b>
<b>5.2</b>	<b>PASIËNTE</b>	<b>80</b>
<b>5.3</b>	<b>UITSLUITINGSKRITERIA</b>	<b>80</b>
<b>5.4</b>	<b>NARKOSETEGNIEK</b>	<b>80</b>
<b>5.5</b>	<b>INTERVENSIES EN METING</b>	<b>81</b>
5.5.1	Neurofisiologies	81
5.5.1.1	QEEG	81
5.5.1.2	Reaksietyd	83
5.5.2	Biochemiese meting	84
<b>HOOFSTUK 6 STATISTIEK</b>		<b>86</b>
<b>HOOFSTUK 7 RESULTATE EN STATISTIESE ANALISE</b>		<b>88</b>
<b>7.1</b>	<b>BIOGRAFIESE DATA</b>	<b>88</b>
<b>7.2</b>	<b>TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETYD</b>	<b>90</b>
<b>7.3</b>	<b>DIE NARKOSETEGNIEK, KARDIOVASKULÊRE ONDERSTEUNING EN VOGBALANS</b>	<b>91</b>
<b>7.4</b>	<b>HEMODINAMIESE VERANDERLIKES</b>	<b>95</b>
<b>7.5</b>	<b>METABOLIESE FAKTORE</b>	<b>99</b>
<b>7.6</b>	<b>NEUROFISIOLOGIESE BEVINDINGE</b>	<b>106</b>
7.6.1	QEEG-bevindinge	106
7.6.1.1	QEEG-uitkoms by MK, S, KVO en KV	112
7.6.1.2	QEEG-uitkoms oor groepe	112
7.6.2	Reaksietye	113
7.6.3	Reaksietyduitskomste	127
7.6.3.1	Reaksietyduitskomste by MK, S, KVO en KV	127
7.6.3.2	Verandering in reaksietydveranderlikes oor groepe	127

<b>7.7</b>	<b>Chemiese merkers van breinskade</b>	<b>130</b>
7.7.1	Styging in chemiese merkers	130
7.7.2	Hemolise en NSE	136
7.7.3	Uitkoms volgens die chemiese merkers	140
7.7.4	Die sensitiwiteit en spesifisiteit van reaksietyd ten opsigte van die QEEG en chemiese merkeruitkoms	141
<b>7.8</b>	<b>KORRELASIES TUSSEN VERKLARENDE EN UITKOMSV ERANDERLIKES</b>	<b>142</b>
<b>7.9</b>	<b>ANALISE VAN KOVARIANSIE (ANCOVA)</b>	<b>152</b>
7.9.1	Die vernaamste bevindinge by die uitkomsveranderlikes sonder inagneming van kovariate	152
7.9.2	Die vernaamste bevindinge ten opsigte van die verklarende veranderlikes	152
7.9.3	Bepaling van die invloed van verklarende veranderlikes (ANCOVA)	153
7.9.4	Die bydrae van kovariate	160
7.9.5	Opsomming van bevindings met ANCOVA	162
<b>7.10</b>	<b>HOOFBEVINDINGE</b>	<b>163</b>
7.10.1	Pre- en intraoperatiewe veranderlikes	163
7.10.2	Die QEEG	163
7.10.3	Reaksietye	163
7.10.4	Chemiese merkers	164
	<b>HOOFSTUK 8 BESPREGING</b>	<b>165</b>
<b>8.1</b>	<b>METING VAN UITKOMS</b>	<b>166</b>
8.1.1	Kliniese -uitkoms	171
8.1.2	QEEG-bevindinge	172
8.1.3	Reaksietyd	175
8.1.4	Chemiese merkers en breinskade	180
8.1.4.1	Neuron- spesifieke enolase	180
8.1.4.2	S-100 $\beta$ -proteïen	182
8.1.5	Die verband tussen uitkomsveranderlikes	186
<b>8.2</b>	<b>FAKTORE BENEWENS NARKOSETEGNIEK EN KPO SE INVLOED OP UITKOMS</b>	<b>192</b>
8.2.1	Biografiese en premorbiede faktore	192
8.2.2	Hemodinamiese faktore en vogbalans	193
8.2.3	Tipe operasie, chirurgiese tegniek en operasietyd	206
8.2.4	Perfusietegniek	212
8.2.5	Metaboliese faktore	215
8.2.5.1	Temperatuur	215
8.2.5.2	Suur-basisbalans	229
8.2.5.3	Hematokrit	234
8.2.5.4	Glukose	237
8.2.5.5	Die toediening van magnesiumsulfaat	238
8.2.6	Opsomming van die verband tussen die narkosetegniek en metaboliese veranderlikes tydens KPO	239
8.2.7	Opsomming en aanbevelings oor veilige KPO-tegniek	240
<b>8.3</b>	<b>DIE NARKOSETEGNIEK</b>	<b>242</b>
<b>8.4</b>	<b>OPSOMMING VAN DIE VERBAND TUSSEN VERKLARENDE EN UITKOMSV ERANDERLIKES</b>	<b>254</b>
	<b>HOOFSTUK 9 GEVOLGTREKKING, TEKORTKOMINGE EN BYDRAE</b>	<b>256</b>
	<b>BYLAES</b>	<b>260</b>
	<b>BYLAE A ANALISE VAN KOVARIASIE</b>	<b>260</b>
	<b>VERWYSINGS</b>	<b>278</b>

**OPSOMMING****ONDERSOEK NA DIE INVLOED VAN DIE NARKOSETEGNIEK (KETAMIEN PLUS MIDASOLAM TEENOOR SUFENTANIEL) OP BREINSKADE TYDENS HARTOPERASIES BY DIE MENS****Deur Francois Jacobus Smith**

Voorgelê ter gedeeltelike vervulling aan 'n deel van die vereistes vir die graad **MEDICINAE DOCTOR** in die Departement Anesthesiologie, Fakulteit Gesondheidswetenskappe, Universiteit van Pretoria.

**Promotor:** Professor JM Hugo

**Medepromotors:** Professor JWH Vermaak, Professor PR Bartel

**Inleiding**

Neuropsigologiese disfunksie na hartchirurgie met kardiopulmonale omleiding (KPO) word toegeskrywe aan breiniskemie as gevolg van, onder andere hipotensie, serebrale hipertermie, serebrale embolisme, interaksie tussen farmakologiese metodes en hipotermie tydens iskemie en neurotoksisiteit van narkosemiddels.

**Doel**

Ondersoek na die invloed van die narkosetegniese midasolam plus ketamien (MK) of sufentaniël (S) op die kwantitatiewe EEG (QEEG), reaktietyd (RT), serum-neuron-spesifieke enolase (NSE), en  $-S-100\beta$ -proteïen na KPO by die mens.

**Pasiënte en metodes**

Die steekproef het bestaan uit 'n totaal van 42 pasiënte geskeduleer vir elektiewe koronêrevatomleiding (KVO) of klepvervanging (KV). Al die pasiënte was nie beskikbaar vir al die postoperatiewe toetse nie. Die pasiënte is lukraak verdeel in 2 groepe MK en S.

**Narkosetegniese:** S of MK en isofluraan wanneer nodig.

**KPO-tegniese:**  $30^{\circ}\text{C}$ , membraanoksigenasie, 'n  $40\ \mu\text{m}$  filter in die arteriële kanule en  $\alpha$ -stat-bloedgashantering, bloeddruk van 50 tot 70 mm Hg en hematokrit  $> 22\%$ , aktiewe verwarming voor spening tot 'n nasofarinkstemperatuur van hoogstens  $37,5^{\circ}\text{C}$ .

**QEEG en RT** is 1 tot 2 dae preoperatief en 5 tot 6 dae postoperatief bepaal.

**Serum-NSE en  $-S-100\beta$ -proteïen** is preoperatief, twee minute na instelling van KPO, na opwarming tot  $37^{\circ}\text{C}$ , net voor die einde van KPO en 2, 4, 10, 20, 30, en 48 uur na KPO bepaal.

**Resultate**

**QEEG:** Daar was veral 'n toename in die stadige golfaktiwiteit (relatiewe  $\theta$  en  $\delta$ ). Die QEEG-uitkoms was by KVO beter as by KV ( $p < 0,001$ ), maar nie verskillend tussen MK



en S nie ( $p = 0,5000$ ). MK was by  $\Delta\theta\%$  beter as S ( $p = 0,0120$ ). KVO was by  $\Delta\theta\%$  ( $p = 0,0010$ ),  $\Delta\alpha/\theta\%$  ( $p = 0,0090$ ) en  $\Delta PS\%$  ( $p = 0,0025$ ) beter as KV.

**Reaksietyd:** Daar was betekenisvolle agteruitgang by 5/18 (27,78%) van MK en 12/18 (66,67%) van S ( $p = 0,0220$ ). Die akkuraatheidverandering by sekwenstiële reaksietyd 1 ( $p = 0,0100$ ), en sekwenstiële reaksietyd 2 ( $p = 0,0970$ ) en die kumulatiewe akkuraatheid was beter met MK as S ( $p = 0,0020$ ).

**Chemiese merkers:** Oor groepe was daar 'n swak NSE-uitkoms by 14,8%, en 'n swak S-100 $\beta$ -uitkoms by 61,9% van pasiënte. In groepe was daar 'n swak NSE-uitkoms by 14,8% MK, 14,8% S ( $p = 1,0000$ ), 4,8% van KVO en 23,8% van KV ( $p = 0,1840$ ). In groepe was daar 'n swak S-100 $\beta$ -uitkoms by 42,9% van MK maar 81,0% van S ( $p = 0,0250$ ), en 66,7% van KVO en 57,1% van KV ( $p = 0,7510$ ). KVO het volgens die area onder die kurwe van gekorrigeerde NSE 'n beter uitkoms as KV gehad ( $p = 0,0040$ ). By die maksimum S-100 $\beta$ -vlak ( $p = 0,0180$ ) en die area onder kurwe van S-100 $\beta$  ( $p = 0,0040$ ) was daar 'n interaksie met MK beter vir KV en S beter vir KVO.

#### **Gevolgtrekking, tekortkominge, betekenis en bydrae**

Geen vergelykende kliniese studie oor die invloed van S en MK op die neurologiese uitkoms na KPO is in die literatuur teëgekome nie. In soverre dit breinskade aangaan was die uitkoms moontlik beter met MK as S, en KVO beter as KV; daar was 'n interaksies tussen narkosetegniek en tipe operasie.

## SUMMARY

### **The influence of the anaesthetic technique (ketamine plus midazolam versus sufentanil) on brain damage during cardiac surgery in humans**

By Francois Jacobus Smith

Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree MEDICINAE DOCTOR in the Departement Anesthesiology, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria.

Promoter: Professor JM Hugo

Associate promoters: Professor JWH Vermaak, Professor PR Bartel

#### **Introduction**

The neuropsychological deterioration after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass (CPB), is ascribed to brain ischaemia caused by, amongst others, hypotension, cerebral hyperthermia, cerebral embolism, interaction between pharmacological methods and hypothermia during ischaemia, and the directly neurotoxic of anaesthetic drugs.

#### **Aim**

To investigate the effect of the anaesthetic techniques midazolam plus ketamine (MK) or sufentanil (S) on the quantitative EEG (QEEG), reaction time (RT), serum neuron specific enolase (NSE), and serum S-100 $\beta$  protein after cardiac surgery involving CPB in humans.

#### **Patients and methods**

The sample consisted of a total of 42 patients scheduled for elective coronary artery bypass (CABG) or valve replacement (VR). All patients were not available for all the postoperative tests. Patients were allocated randomly to group MK or S.

**Anaesthetic technique:** S or MK. Isoflurane was administered when necessary.

**CPB technique:** 30°C, membrane oxygenation, a 40  $\mu$ m filter in the arterial cannula and  $\alpha$ -stat-blood gas management, blood pressure of 50 to 70 mm Hg and a haematocrit > 22%. Patients were weaned from CPB when nasopharyngeal temperature reached a maximum of 37,5°C.

**QEEG and RT** was performed 1 to 2 days preoperatively and 5 to 6 days postoperatively.

**Serum-NSE and –S-100 $\beta$  protein** were measured preoperatively, 2 minutes after going on CPB, after rewarming to 37°C, just before the end of CPB and 2, 4, 10, 20, 30, and 48 hours after CPB.

#### **Results**

**QEEG:** The most noticeable finding was an increase in slow wave activity (relative  $\theta$  and  $\delta$ ). The QEEG outcome was better after CABG than after VR ( $p < 0,001$ ), but not different between MK and S ( $p = 0,5000$ ).  $\Delta\theta\%$  was better with MK than S ( $p = 0,0120$ ).  $\Delta\theta\%$  ( $p = 0,0010$ ),  $\Delta\alpha/\theta\%$  ( $p = 0,0090$ ) and  $\Delta PS\%$  ( $p = 0,0025$ ) was better after CABG than VR.

**Reaction time:** There was a significant deterioration in 5/18 (27,78%) of MK and 12/18 (66,67%) of S ( $p = 0,0220$ ). The change in accuracy in sequential reaction time 1 ( $p = 0,0100$ ), and sequential reaction time 2 ( $p = 0,0970$ ) and the cumulative accuracy was better with MK than S ( $p = 0,0020$ ).

**Chemical markers:** Over groups 14,8% of patients had a poor NSE and 61,9% a poor S-100 $\beta$  outcome. Within groups a poor NSE outcome was found in 14,8% of MK and 14,8% of S ( $p = 1,0000$ ), and 4,8% of CABG but 23,8% of VR ( $p = 0,1840$ ). Within groups as adverse S-100 $\beta$  outcome was found in 42,9% of MK but 81,0% van S ( $p = 0,0250$ ; Fisher's exact test), and 66,7% of CABG and 57,1% of KV ( $p = 0,7510$ ). According to area under the curve of corrected NSE, CABG had a better outcome than VR ( $p = 0,0040$ ). According to both maximum S-100 $\beta$  level and the area under the curve of S-100 $\beta$ , an interaction occurred between the anaesthetic technique and the procedure, with VR doing better with MK while CABG did significantly better with S ( $p = 0,0180$  en  $0,0040$  respectively).

#### **Conclusion, shortcomings, significance and contribution**

This study has shown that, in as far as brain damage is concerned, the outcome was probably better with MK than with S, and CABG better than VR. An interaction was found between the anaesthetic technique and the type of operation.

**DANKBETUIGINGS**

Ten eerste, my opregte dank aan al die pasiënte wat aan die proef deelgeneem het.

My hartlike dank aan Professor JM Hugo wat ingewillig het om as promotor op te tree. Sy advies, nuttige kritiek en ondersteuning was van groot waarde. My waardering vir die geduld en skerp oog waarmee hy die manuskrip geredigeer het.

My dank aan Professor JWH Vermaak vir sy raad en ondersteuning tydens die voorbereiding van die protokol sowel as die ondersteuning van die Departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria vir die bepaling van die chemiese merkers.

Die hulp, advies en urelange bystand van Professor Peter Bartel en sy tegnoloë van die Departement Neurofisiologie, Universiteit van Pretoria, sowel as die Jobse geduld en insigte van Dr PJ Becker van die Eenheid vir Biostatistiek, Mediese Navorsingsraad, was onontbeerlik vir die uitvoering en interpretasie van hierdie studie. Hulle ondersteuning word hoog op prys gestel. Die raad van Prof H Groeneveld van die Departement Statistiek, Universiteit van Pretoria word waardeer.

Die vriendelikheid, hulp en geduld van Ingrid Bornman en haar medetegnoloë van die Departement Chemiese Patologie, wat die chemiese merkers bepaal het, word opreg waardeer.

Aan die verpleegkundiges van Saal 12 en Saal 12 Intensief, my dank vir die tydige en ontydige hulp met die werwing van proefpersone, versameling en versending van bloedmonsters, en motivering van pasiënte om die neuropsigologiese en –fisiologiese opvolgondersoeke te ondergaan.

Aan die tegnoloë en die Chirurge van die Departement Kardiorakale Chirurgie vir hulle geduld en hulp om tydens operasies te hou by die vasgestelde protokol en vir die versameling van bloedmonsters.

Die kundigheid, geduld en vriendelikheid van *al* die personeel van die Mediese Biblioteek, Universiteit van Pretoria, veral dié van Mylene Oosthuizen en Susan Scheepers, vir die verkryging van literatuur.

Die hulp van die sekretaresses van die Departement Anesthesiologie word waardeer: Anna Wedderspoon, Hettie Steyn en Ronel Botha.

Die belangstelling en aanmoediging deur my familie word waardeer.

Hartlik dank aan my kollegas van die Departement Anesthesiologie, Universiteit van Pretoria, vir hulle begrip en die geleentheid wat hulle my gebied het om die studie uit te voer en op te skrywe. Die ekstra werkslas wat hulle in die teater gedra het, het nie ongesiens verbygegaan nie.

En dan die belangrikste: *Soli Deo Gloria*.

## AFKORTINGS

$\Delta\beta$ , $\Delta\beta\%$ , $\Delta\alpha$ , $\Delta\alpha\%$ , $\Delta\delta$ , $\Delta\delta\%$ , $\Delta\theta$ , $\Delta\theta\%$	Verandering en % verandering in relatiewe $\beta$ , $\alpha$ , $\delta$ , $\theta$
$\Delta\alpha/\theta$ en $\Delta\alpha/\theta\%$	Verandering en % verandering $\alpha/\theta$
$\beta$ , $\alpha$ , $\delta$ , $\theta$	Relatiewe $\beta$ -, $\alpha$ -, $\delta$ -, $\theta$ -amplitude (%)
$\alpha/\theta$	$\alpha/\theta$ -verhouding
$\Delta AAI$ en $\Delta AAI\%$	Verandering en % verandering AAI
$\Delta Akk1\%$ tot $\Delta Akk4\%$	Verandering akkuraatheid RT1 tot RT4 %
$\Delta BP1\%$ tot $\Delta BP4\%$	% verandering tov preoperatiewe bloeddruk gedurende Tyd 1 tot 3 en einde van chirurgie
$\Delta F$	Verandering in F
$\Delta F\%$	Verandering in akkuraatheid %
$\Delta Hkt2\%$	Persentasie-afname van Hkt0 na die minimum Hkt tydens KPO
$\Delta PS$ en $\Delta PS\%$	Verandering en % verandering PS
$\Delta RT1$ tot $\Delta RT4$	Verandering RT1 tot RT4
$\Delta RT1\%$ tot $\Delta RT4\%$	Verandering RT1 tot RT4 %
$\Delta RTKum\%$	% verandering in kumulatiewe reaksietyd
$\Delta RTKum\%$	Verandering in RTKum %
$\Delta RTx\%$	Die verandering in 'n reaksietydparameter, byvoorbeeld $\Delta RT1\%$
$[Ca^{2+}]$	Ekstrasellulêre $Ca^{2+}$ -konsentrasie
$[Ca^{2+}]_i$	Intrasellulêre $Ca^{2+}$ -konsentrasie
$[Cl^-]_i$	Intrasellulêre chloriedkonsentrasie
$[H^+]_i$	Intrasellulêre $H^+$ -konsentrasie
$[K^+]_e$	Ekstrasellulêre $K^+$ -konsentrasie
$[K^+]_i$	Intrasellulêre $K^+$ -konsentrasie van
$[Na^+]_e$	Ekstrasellulêre natriumkonsentrasie
$[Na^+]_i$	Intrasellulêre natriumkonsentrasie
95% VI (95% confidence interval)	95% vertrouensinterval (95% VI) (95% confidence interval)
AAI	$\alpha$ -attenuasie-indeks
ADNF	Aktiwiteit-afhanklike neurotrofiese faktor
ADP	Adenosindifosfaat
AG	Aangepaste gemiddeld (ANCOVA)
AMP	Adenosienmonofosfaat
AMPA- of kwiskwalaat	$\alpha$ -amino-3-hidroksie-5-metiel-4-isoksasool-propionaat
ANCOVA	Analise van kovariansie
AOKBP1 tot AOKBP3	Tyd1 x $\Delta BP1\%$ tot Tyd3 x $\Delta BP3\%$
AOKNK	Area onder die kurwe NK
AOKS100	Area onder die kurwe S-100 $\beta$
AOKT1, AOKT2 en AOKT3	Areas onder die kurwes van temperatuur teenoor tyd voor, tydens en na KPO ( $^{\circ}C \cdot min$ ).
ApoE4-alleel	ApoE-epsilon-4-alleel
ATP	Adosientrifosfaat
BBS	Bloed-breinskans
BDNF	Brein- afgeleide neurotrofiese faktor
BL1+3	Volume/kg heelbloed toegedien gedurende Tyd1 plus Tyd3
BP1 tot BP4	Bloeddruk gedurende Tyd 1 tot 3 en einde van chirurgie
C(a-j)DO <sub>2</sub>	Arteriojugulêre suurstofkonsentrasieverskil
CaO <sub>2</sub>	Arteriële suurstofkonsentrasie
CDO <sub>2</sub>	Serebrale suurstoflewering (CDO <sub>2</sub> )
cGMP	Intrasellulêre sikliese guanosienmonofosfaat
CK-BB	BB-kreatienkinase-iso-ensiem

CMRG	Serebrale glukoseverbruik
CMRO <sub>2</sub>	Serebrale suurstofverbruik
CNQX	6-siano-7-nitrokwinoksalien-2,3-dieen
CTP	Sitidientrifosfaat
CytOx	Geoksideerde sitochroom a,a <sub>3</sub>
DAG	Diasielgliserol
DHPG	3,5-dihidroksi-feniëlgliësin
EAA	Eksitatoriese aminosure
ecNOS	Konstitutiewe NOS
ERK	Ekstrasellulêr gereguleerde kinase
F1 en F2	Totale aantal foute pre- en postoperatief
FFT	Vinnige Fourier transformasie ( <i>fast Fourier transformation</i> )
GABA	Gamma-aminobottersuur
GDNF	Glia- afgeleide neurotrofiese faktor
GKS	Glasgow komaskaal
Gl2	Bloedglukose tydens KPO
Gl2max	Maksimum glukose tydens KPO
GOS	Glasgow Outcome Score
HbO <sub>2</sub> , Hb, HbT	Geoksigeneerde, gedeoksigeneerde en totale hemoglobien
Hkt	Hematokrit.
Hkt0	Preoperatiewe hematokrit
Hkt2	Hematokrit tydens KPO
IL-1ra.	1β-reseptorantagonis.
IL-6	Interleukien- 6
IL-8	Interleukien--8
iNOS	Induseerbare NOS
IP	Iskemiese prekondisionering
IP <sub>3</sub>	Inositoltrifosfaat
Iso%min	Totale isofluraandosis % x minute
Iso%min2	Isofluraandosis tydens KPO % x minute
ISS	Injury Severity Score
ITP	Inositoltrifosfaat
Jaar	Ouderdom
Koll1+3	Volume kolloïed gedurende Tyd1 plus Tyd3
KPO	Koronêrevatomleiding
KV	Klepvervanging
LAP	Leusienaminopeptidase
LC	Locus coeruleus
LDH	Laktaatdehidrogenase
Lj	Jugulêre laktaat (Lj)
LMI	Liggaamsmassaindeks
L-NAME	Nitro-L-arginienmetielester
LO	Liggaamsoppervlakte
MAK	Minimum alveolêre konsentrasie
MBP	Miëlien- basiese proteïen
MEK	Mitogeen- geaktiveerde proteïenkinase
MgluR	Metabotrofiese glutamaatreseptor
MRI	Magnetiese resonansbeelding
NarkoseXChirurgie	Interaksies tussen narkosetegniek en die chirurgie (ANCOVA)
NF-κB	Nukleêre faktor κB
NGF	Senuweegroefaktor
NIRS	Naby infrarooispektroskopie
NK1 tot NK10	Gekorrigeerde NSE op tydstipie 1 tot 10
NMDA	N-metiel-D-aspartaat

nNOS	Neuronale NOS
NO	Stikstofmonoksied
NO <sup>+</sup>	Nitrosoniumione
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Peroksinitrietioon
NOS	Stikstofmonoksiedsintase
Nox	NO-vryradikaal
NPBFe	Nie-proteïengebonde yster
NSE	Neuron- spesifieke enolase
O <sup>-</sup>	Superoksied
OH <sup>-</sup>	Hidroksielradikaal
PaCO <sub>2</sub>	Arteriële CO <sub>2</sub> -spanning
PaCO <sub>2</sub> 2	PaCO <sub>2</sub> tydens KPO
PaCO <sub>2</sub> 2max	Maksimum PaCO <sub>2</sub> tydens KPO
PaCO <sub>2</sub> 2min	Minimum PaCO <sub>2</sub> tydens KPO
PAF	Plaatjieaktiveringsfaktor
PARP	Poli-(adenosien-5'-difosforibose)-polimerase
PCO <sub>2</sub> ET1	Eindgety-CO <sub>2</sub> vóór KPO
PCr	Fosfokreatien
pH2	pH tydens KPO
pH2max en pH2min	Maksimum en minimum pH tydens KPO
PhE	Fenielefrien µg/kg
P <sub>i</sub>	Anorganiese fosfaat
PIP	Fosfatidielinositolfosfaat
PKC	Proteïenkinase C
Pr	Probability to remove (ANCOVA)
PS	Piekspektrum
QEEG	Kwantitatiewe EEG
QI	Vloei-indeks tydens KPO
R <sup>2</sup>	Korrelasiekoëffisiënt (by ANCOVA)
R̂ <sup>2</sup>	Korrelasiekoëffisiënt aangepas vir steekproef-grootte
RAS	p21 <sup>RAS</sup>
RI	Perifere vaskulêre weerstandsindeks (dyne.s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )
RT	Reaksietyd
RT1	Eenvoudige reaksietyd ( <i>Simple reaction time</i> ).
RT11 tot RT41	Reaksietye 1 tot 4 preoperatief
RT12 tot RT42	Reaksietye 1 tot 4 postoperatief
RT1Akk1 tot RT4Akk1	RT1 tot RT4 akkuraatheid preoperatief
RT1Akk2 tot RT4Akk2	RT1 tot RT4 akkuraatheid postoperatief
RT1Inv1 tot RT4Inv1	RT1 tot RT4 ongeldig preoperatief
RT1Inv2 tot RT4Inv2	RT1 tot RT4 ongeldig postoperatief
RT1Mis1 tot RT4Mis1	RT1 tot RT4 gemis preoperatief
RT1Mis2 tot RT4Mis2	RT1 tot RT4 gemis postoperatief
RT2	Komplekse reaksietyd ( <i>Complex reaction time</i> )
RT3	Sekwensiële reaksietyd 1 ( <i>Sequential reaction time 1</i> )
RT4	Sekwensiële reaksietyd 2 ( <i>Sequential reaction time 2</i> )
RTKum1 en RTKum2	Kumulatiewe RT pre en postoperatief
S-100β	β fraksie van S-100-proteïen,
S1001 tot S10010	S-1001β op tydstippe 1 tot10
sarsiestilte ( <i>burst suppression</i> )	Sarsiestilte ( <i>burst suppression</i> )
SBE2	Standaardbasisoormaat tydens KPO
SBV	Serebrale bloedvloei
SCAD	Klein kapillêre en arteriolêre dilatasie
SD	Standaardafwyking
SE	Standaardfout
SICAM	Oplosbare intrasellulêre adhesiemolekule-1

SjO <sub>2</sub>	Jugulêre bulbus
Skool	Jare opleiding
SNN	Selektiewe neuronale nekrose
SOD	Superoksieddismutase
SSS	Sentrale senuweestelsel
SSR	Sarsie/stilte-ratio
SSV	Serebrospinale vog
SVD1 en SVD3	Sentrale veneuse druk voor en na KPO
SvO <sub>2</sub>	Gemengde veneuse saturasie
T1 tot T4	Temperatuur tydens Tyd1, Tyd2, Tyd3, einde van chirurgie
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TNT	Gliserieltrinitraat
Tp	Perifere temperatuur (handpalm)
Ts	Kerntemperatuur (nasofarinks)
Ts-p1, Ts-p2, Ts-p3 en Ts-p4	Die verskil tussen Ts en Tp gedurende Tyd1 tot Tyd4
Tyd1 tot Tyd 3, Tydklem en Tydtotaal	Tydsduur vóór KPO, tydens KPO, klemtyd van die aorta, na KPO en totale tydsduur
U1, U1/m <sup>2</sup> , U2, U2/m <sup>2</sup> , U3, U3/m <sup>2</sup> , UT, UT/m <sup>2</sup>	Urienvolumes, volume/liggaamsoppervlakte gedurende Tyd1, Tyd2, Tyd3 en totaal per m <sup>2</sup> liggaamsoppervlakte
UTP	Uridientrifosfaat
Vog1	Totaal vog gedurende Tyd1
VGCC	Spannings- geaktiveerde Ca <sup>2+</sup> -kanale (voltage gated/sensitive)
VSOSK	Volume- sensitiewe organiese anioonkanale
x1	Grootte van 'n preoperatiewe parameter, byvoorbeeld $\beta$ 1
XDH	Xantiendehidrogenase
XO	Xantienoksidase
Xr1+3	Totale volume kristalloïed gedurende Tyd1 plus Tyd 3