

**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

OPSOMMING	viii
SUMMARY	x
DANKBETUIGINGS	xii
LYS VAN AFKORTINGS	xiii
HOOFSTUK 1 INLEIDING	1
HOOFSTUK 2 DOEL	3
HOOFSTUK 3 LITERATUUROORSIG	4
3.1 EPIDEMIOLOGIE	4
3.1.1 Premorbiede neurofisiologiese en -psigologiese funksie	5
3.1.2 Onderliggende siekte	5
3.1.3 Oorerflikheidsfaktore	6
3.2 TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETEGNIEK	7
3.3 DIE NARKOSETEGNIEK EN BREINSKADE	7
3.4 HANDHAWING VAN SEREBRALE HOMEOSTASE	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 PATOFISIOLOGIE VAN SEREBRALE ISKEMIE	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 PATOFISIOLOGIE VAN HARTCHIRURGIE-GEASSOSIEERDE BREINSKADE	22
3.7 METING VAN SEREBRALE SUURSTOFBALANS	24
3.7.1 Naby-infrarooispektroskopie	24
3.7.2 Suurstofsaturasie in die jugulêre bulbus	25
3.7.3 Neuro-elektrofisiologiese monitering 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 KARDIOPULMONALE OMLEIDING EN DIE BREIN	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 SEREBRALE EFFEKTE VAN NARKOSE- EN NARKOSEVERWANTE MIDDELS	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 Lignokaiën	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 α_2 -agoniste	46
3.10 MODALITEITE VAN BREINBESKERMING	47
3.10.1 Vermindering van die CMRO ₂ 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
3.11	VOORKOMING VAN ISKEMIESE NEURONSKADE BY DIE MENS	66
3.12	METING VAN BREINSKADE	67
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
HOOFSTUK 4 HIPOTESE		79
4.1	NULHIPOTESE	79
4.2	ALTERNATIEWE HIPOTESE	79
HOOFSTUK 5 STUDIEONTWERP, PASIËNTE EN METODEDES		80
5.1	TIPE STUDIE	80
5.2	PASIËNTE	80
5.3	UITSLUITINGSKRITERIA	80
5.4	NARKOSETEGNIEK	80
5.5	INTERVENSIES EN METING	81
5.5.1	Neurofisiologies	81
5.5.1.1	QEEG	81
5.5.1.2	Reaksietyd	83
5.5.2	Biochemiese meting	84
HOOFSTUK 6 STATISTIEK		86
HOOFSTUK 7 RESULTATE EN STATISTIESE ANALISE		88
7.1	BIOGRAFIESE DATA	88
7.2	TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETYD	90
7.3	DIE NARKOSETEGNIEK, KARDIOVASKULÊRE ONDERSTEUNING EN VOGBALANS	91
7.4	HEMODINAMIESE VERANDERLIKES	95
7.5	METABOLIESE FAKTORE	99
7.6	NEUROFISIOLOGIESE BEVINDINGE	106
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

7.7	Chemiese merkers van breinskade	130
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
7.8	KORRELASIES TUSSEN VERKLARENDE EN UITKOMSV ERANDERLIKES	142
7.9	ANALISE VAN KOVARIANSIE (ANCOVA)	152
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
7.10	HOOFBEVINDINGE	163
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
	HOOFSTUK 8 BESPREGING	165
8.1	METING VAN UITKOMS	166
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 β -proteïen	182
8.1.5	Die verband tussen uitkomsveranderlikes	186
8.2	FAKTORE BENEWENS NARKOSETEGNIEK EN KPO SE INVLOED OP UITKOMS	192
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
8.3	DIE NARKOSETEGNIEK	242
8.4	OPSOMMING VAN DIE VERBAND TUSSEN VERKLARENDE EN UITKOMSV ERANDERLIKES	254
	HOOFSTUK 9 GEVOLGTREKKING, TEKORTKOMINGE EN BYDRAE	256
	BYLAES	260
	BYLAE A ANALISE VAN KOVARIASIE	260
	VERWYSINGS	278

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 α -S-100 β -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°C, membraanoksigenasie, 'n 40 μ m filter in die arteriële kanule en α -stat-bloedgashantering, bloeddruk van 50 tot 70 mm Hg en hematokrit > 22%, aktiewe verwarming voor spening tot 'n nasofarinkstemperatuur van hoogstens 37,5°C.

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

Serum-NSE en α -S-100 β -proteïen is preoperatief, twee minute na instelling van KPO, na opwarming tot 37°C, net voor die einde van KPO en 2, 4, 10, 20, 30, en 48 uur na KPO bepaal.

Resultate

QEEG: Daar was veral 'n toename in die stadige golfaktiwiteit (relatiewe θ en δ). 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 sekweniële reaksietyd 1 ($p = 0,0100$), en sekweniële 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 β -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 β -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 β -vlak ($p = 0,0180$) en die area onder kurwe van S-100 β ($p = 0,0040$) 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 β 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 μ m filter in the arterial cannula and α -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 β 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 θ and δ). 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 β 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 β 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 β level and the area under the curve of S-100 β , 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 werkswas 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 β , α , δ , θ
$\Delta\alpha/\theta$ en $\Delta\alpha/\theta\%$	Verandering en % verandering α/θ
β , α , δ , θ	Relatiewe β -, α -, δ -, θ -amplitude (%)
α/θ	α/θ -verhouding
ΔAAI 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
ΔF	Verandering in F
$\Delta F\%$	Verandering in akkuraatheid %
$\Delta Hkt2\%$	Persentasie-afname van Hkt0 na die minimum Hkt tydens KPO
ΔPS 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	α -attenuasie-indeks
ADNF	Aktiwiteit-afhanklike neurotrofiese faktor
ADP	Adenosindifosfaat
AG	Aangepaste gemiddeld (ANCOVA)
AMP	Adenosienmonofosfaat
AMPA- of kwiskwalaat	α -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 β
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 ₂	Arteriojugulêre suurstofkonsentrasieverskil
CaO ₂	Arteriële suurstofkonsentrasie
CDO ₂	Serebrale suurstoflewering (CDO ₂)
cGMP	Intrasellulêre sikliese guanosienmonofosfaat
CK-BB	BB-kreatienkinase-iso-ensiem

CMRG	Serebrale glukoseverbruik
CMRO ₂	Serebrale suurstofverbruik
CNQX	6-siano-7-nitrokwinoksalien-2,3-dieen
CTP	Sitidientrifosfaat
CytOx	Geoksideerde sitochroom a,a ₃
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
GI2	Bloedglukose tydens KPO
GI2max	Maksimum glukose tydens KPO
GOS	Glasgow Outcome Score
HbO ₂ , 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 ₃	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 ⁺	Nitrosoniumione
NO ₃ ⁻	Peroksinitrietioon
NOS	Stikstofmonoksiedsintase
Nox	NO-vryradikaal
NPBFe	Nie-proteïengebonde yster
NSE	Neuron- spesifieke enolase
O ⁻	Superoksied
OH ⁻	Hidroksielradikaal
PaCO ₂	Arteriële CO ₂ -spanning
PaCO ₂ 2	PaCO ₂ tydens KPO
PaCO ₂ 2max	Maksimum PaCO ₂ tydens KPO
PaCO ₂ 2min	Minimum PaCO ₂ tydens KPO
PAF	Plaatjieaktiveringsfaktor
PARP	Poli-(adenosien-5'-difosforibose)-polimerase
PCO ₂ ET1	Eindgety-CO ₂ vóór KPO
PCr	Fosfokreatien
pH2	pH tydens KPO
pH2max en pH2min	Maksimum en minimum pH tydens KPO
PhE	Fenielefrien µg/kg
P _i	Anorganiese fosfaat
PIP	Fosfatidielinositolfosfaat
PKC	Proteïenkinase C
Pr	Probability to remove (ANCOVA)
PS	Piekspektrum
QEEG	Kwantitatiewe EEG
QI	Vloei-indeks tydens KPO
R ²	Korrelasiekoëffisiënt (by ANCOVA)
\hat{R}^2	Korrelasiekoëffisiënt aangepas vir steekproef-grootte
RAS	p21 ^{RAS}
RI	Perifere vaskulêre weerstandsindeks (dyne.s/cm ⁵ /m ²)
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 ₂	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 ₂	Gemengde veneuse saturasie
T1 tot T4	Temperatuur tydens Tyd1, Tyd2, Tyd3, einde van chirurgie
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
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 ² , U2, U2/m ² , U3, U3/m ² , UT, UT/m ²	Urienvolumes, volume/liggaamsoppervlakte gedurende Tyd1, Tyd2, Tyd3 en totaal per m ² liggaamsoppervlakte
UTP	Uridientrifosfaat
Vog1	Totaal vog gedurende Tyd1
VGCC	Spannings- geaktiveerde Ca ²⁺ -kanale (voltage gated/sensitive)
VSOSK	Volume- sensitiewe organiese anioonkanale
x1	Grootte van 'n preoperatiewe parameter, byvoorbeeld β 1
XDH	Xantiendehidrogenase
XO	Xantienoksidase
Xr1+3	Totale volume kristalloïed gedurende Tyd1 plus Tyd 3

HOOFSTUK 1

INLEIDING

WASHINGTON – Call it brain fog, that loss of memory and thinking ability that strikes tens of thousands of patients after open-heart surgery, and sometimes other big operations, every year...Patients suffer significant drops in mental sharpness which can last not just months but years...As surgery...has become increasingly successful, aftershocks such as a muddled brain draw more concern...Untill current drug studies are done...Dr Mark Newman, anaesthesiology chairman at Duke University...advises patients to ask their anaesthesiologists about a step believed to lower brain risk – rewarming their cooled-down bodies more slowly than usual after the operation is done. – AP.^a Hierdie berig werp lig op die probleem, naamlik die oorsaak, die impak en die hantering daarvan.

Neuropsigologiese disfunksie kom vroeg na hartchirurgie by 40%¹ tot 79% van pasiënte voor.² Dit kan wissel van beroertes in 1,5% tot 5%,^{3 4} tot subtiele neurologiese uitval. Hierdie disfunksie verbeter gelukkig sodat die voorkoms van neuropsigologiese disfunksie na 3 maande tot 6 maande na ongeveer 10%^{5 6} tot 28% verminder.⁷ Hierdie laat veranderinge word gekenmerk deur neuropsigologiese agteruitgang in die afwesigheid van diskrete infarksie of fokale neurologiese tekens. Alhoewel die manifestasies van serebrale iskemie verbygaande kan wees, kan dit lei tot persisterende afname in leervermoë en geheue, beroerte en self die dood.⁸ Die neurologiese uitkoms is nie net vir die pasiënt se lewensgehalte van belang nie, maar ook ten opsigte van die langtermynversorging en die koste daaraan verbonde.

Die neurologiese komplikasies na hartchirurgie word grotendeels aan die effekte van kardiopulmonale omleiding (KPO) toegeskrywe. Shaw *et al* het die neurologiese komplikasies na hart- en nie-hartchirurgie nagegaan. Die operasies het min of meer ewe lank geduur, die narkosetegnieke was eenders en die postoperatiewe verblyf in die intensiewesorgeenheid was dieselfde. Daar is bevind dat hartchirurgie meer dikwels en ernstiger komplikasies tot gevolg gehad het. Hierdie komplikasies kon nie met ander risikofaktore verbind word nie. Trouens, die nie-hartchirurgiepasiënte het meer risikofaktore wat betref serebrovaskulêre siekte gehad.⁹ Kilo *et al* het aangetoon dat kognitiewe funksie sewe dae na koronêrevatomleiding (KVO) betekenisvol swakker was. Hulle het met behulp van meervoudige regressieanalise aangetoon dat KPO die enigste voorspeller van 'n ongunstige kognitiewe uitkoms was; pasiënte waarvan die KVO sonder KPO uitgevoer is, se postoperatiewe kognitiewe funksie was in daardie studie beter.¹⁰

Die narkosetegniek het 'n diepgaande invloed op serebrale homeostase. Die primêre doel van algemene narkose is die daarstelling van pynlose bewussynsverlies met behoud van

^a Doctors study ways to protect memory loss after major ops. The Straits Times, Singapore: Wednesday, November 6, 2002, 18.

homeostase te midde van verstourings wat teweeggebring word deur onderliggende patologie, die chirurgie en die narkosetegniek.

Daar bestaan 'n koppeling tussen bewussynsonderdrukking en breinmetabolisme. Alhoewel die doel van die algemene narkosemiddel dié van bewussynsverlies is, is dit veral die invloed wat hierdie middels op breinmetabolisme, breinperfusie en metabolisme-perfusiekoppeling het, wat hulle die potensiaal gee om die brein te beskerm wanneer die metabolisme der mate ontwig word dat onomkeerbare skade kan intree. Daar moet egter bepaal word of die hoofbeskerende effek van narkosemiddels die van verlaagde suurstofverbruik is, en of die beskerming lê in hulle effekte op metabolisme in die algemeen en op hulle vermoë om skadelike kaskades wat op iskemie volg, te demp.

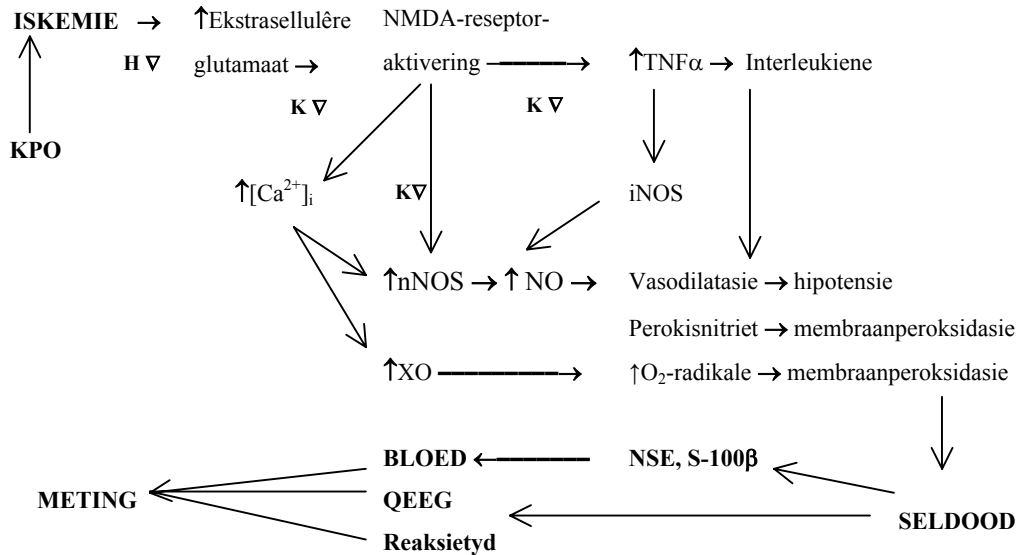
Die neuropsigologiese agteruitgang na hartchirurgie word onder andere toegeskrywe aan intraoperatiewe breiniskemie, insluitende hipotensie, embolisme en serebrale hipertermie tydens KPO, asook embolisme tydens hantering van die aorta. Breinskade kan aangetoon word deur meting van proteïene wat deur die brein vrygestel word, asook deur neurofisiologiese (kwantitatiewe elektroënsefalografie, QEEG) en neuropsigologiese evaluering (reaksietyd). Die identifisering van breinskade is nie net van diagnostiese belang nie, maar ook van prognostiese belang. Hierdie metodes moet by die mens evalueer word ten einde te bepaal of hulle aangewend kan word om breinskade tydens 'n iskemiese aanslag te beperk.

In teenstelling met die kardiaale uitkoms na KVO waar die primêre narkosetegniek nie van belang is nie,¹¹ is die invloed of veiligheid van verskillende narkose- en perfusietegnieke ten opsigte van breinskade tydens hartchirurgie nog nie opgeklaar nie. Ten spyte van vele *eksperimentele bevindinge* wat aangedui het dat daar wel narkosemiddels is wat die brein teen iskemie geïnduseerde skade beskerm, het daar van sodanige studies by die mens onder *kliniese toestande* nog weinig tereggekom.

HOOFSTUK 2

DOEL

Vergelyking van twee narkosetegnieke vir hartchirurgie tydens KPO by die mens, naamlik sufentaniel (S) en ketamien plus midasolam (MK), ten opsigte van biochemiese merkers van serebrale iskemie en van verandering in die QEEG en reaksietyd (Figuur 2.1).



Figuur 2.1: Skematiese voorstelling van patofisiologie, terapie en meting

KPO = kardiopulmonale omleiding, H = Hipotermie, K= Ketamien, NMDA = N-metiel-D-aspartaat, $\text{TNF}\alpha$ = tumornekrosefaktor α , $[\text{Ca}^{2+}]_i$ = intrasellulêre kalsiumkonsentrasie, NO = stikstofmonoksied, iNOS en nNOS = induseerbare en neuronale stikstofmonoksiedsintase, XO = xantienoksidase, NSE = Neuron- spesifieke enolase, S-100 β = β fraksie van S-100-proteïen, K ∇ = deur ketamien geïnhibeer, \downarrow = afname, \uparrow = toename

HOOFSTUK 3

LITERATUUROORSIG

Ten einde die probleem van breinskade wat op hartchirurgie volg, te ondersoek, moet daar gekyk word na die voorkoms van die probleem, die normale serebrale homeostase en die ontwrigting daarvan. Verder moet nagegaan word watter effekte narkose- en narkoseverwante middels op breinhomeostase het, en of hierdie middels van enige waarde is om die brein tydens en/of na iskemie by die mens te beskerm. In hierdie afdeling word daar 'n bondige oorsig oor die patofisiologie en modaliteite gegee wat moontlik van belang is, of kan word by breinbeskerming. Alhoewel die meeste van die middels wat hier bespreek sal word nie in hierdie studie ter sprake kom nie, word hulle nogtans behandel omdat dit lig mag werp op gebreke in die huidige stand van kennis, met spesifieke verwysing na aspekte van narkose- en KPO-tegnieke wat nog nie opgeklaar is nie. Verder word daar gepoog om aan te dui dat daar eintlik, wat kliniese navorsing betref, nog veel te doene is. Daar moet naamlik gelet word op die klemverskuiwing wat daar waarskynlik moet kom om iskemiese skade te bekamp, naamlik deur weg te beweeg vanaf narkosemiddel- en KPO- gebaseerde tegnieke [verlaging van die serebrale tempo van suurstofverbruik ($CMRO_2$)] na voorkoming en bekamping van die kaskades wat verantwoordelik is vir die besering wat tydens iskemie intree. Die verdere doel van hierdie oorsig is om aan die leser die problematiek wat by *kliniese navorsing* op hierdie gebied bestaan, uit te wys. Hopelik sal hierdie beskeie poging navorsers wys op die gebreke in die skryf van navorsingsprotokolle in hierdie navorsingsveld.

3.1 EPIDEMIOLOGIE

Die mortaliteit wat na KPO direk aan hartversaking toegeskrywe kan word, is 0,5% tot 5%.¹² Sedert die ingebruikstelling van KPO in 1954,¹³ het die insidensie van neurologiese uitval as doodsoorsaak egter toegeneem van 7,2% tot 19,6%.¹⁴ Gill en Murkin het bevind dat die insidensie van neuropsigologiese disfunksie na KPO wissel van 33% tot 83%.¹⁵ In 35% van gevalle persister die neuropsigologiese uitval vir minstens twaalf maande.¹⁶ Die insidensie van neurologiese uitval soos hemiplegie of beroerte is na hartchirurgie 2% tot 3% en styg eksponensieel na die ouderdom van 70 jaar.¹⁷ Die gunstige uitkoms van hartchirurgie mag dus benadeel word deur die postoperatiewe neurologiese of neuropsigologiese disfunksie.

Selnes *et al*¹⁸ lewer kommentaar op 'n studie deur Newman *et al*¹⁹ oor kognitiewe agteruitgang na KVO. Die aard van serebrale komplikasies na KVO wissel en sluit in neurologiese, psigiatriese en kognitiewe veranderinge, naamlik beroerte, postoperatiewe delirium, korttermyn kognitiewe en moontlik langtermyn kognitiewe verandering. Beroerte is die ernstigste komplikasie en kom in prospektiewe studies na 1,5% tot 5,2% KVO's voor. Delirium kom na 10% tot 30% van KVO's voor en mag verband hou met die narkosetegniek. Postoperatiewe delirium kom meer voor in pasiënte met 'n geskiedenis

van beroerte.²⁰ Identifisering van faktore wat op postoperatiewe beroerte mag dui, het tot dusver gefokus op kardiovaskulêrverwante faktore soos hipertensie, ouderdom, diabetes mellitus en vaskulêre siekte.

Newman *et al* het aangetoon dat laat kognitiewe verandering tot 5 jaar postoperatief voorkom. Daar is bevind dat daar by 53% van pasiënte by ontslag, by 36% na 6 weke en by 24% na 6 maande kognitiewe agteruitgang teenwoordig was; na 5 jaar het 42% onder die basislyn presteer. Daar was dus 'n trifasiese kognitiewe verandering: 'n vroeë agteruitgang, gevolg deur 'n verbetering en 'n laat agteruitgang. Hulle het 'n verband gevind tussen die vroeë en die laat verandering; pasiënte wat postoperatief geen kognitiewe agteruitgang getoon het nie, het ook na 5 jaar bo die basislyn funksioneer. Hierdie verband het gegeld selfs nadat biografiese veranderlikes soos ouderdom, onderwyspeil, basislyntelling en ander kovariate in die multiveranderlike model in aanmerking geneem is. Daar was dus 'n moontlike kousale verband tussen die laat agteruitgang en die chirurgiese prosedure.²¹

Die groot variasie in die voorkoms van neurokognitiewe uitkoms na hartchirurgie kan toegeskrywe word aan die verskillende meetmetodes, die aantal metodes wat gebruik word, die tydstip waarop die toetse uitgevoer word, die bevolking (byvoorbeeld, jonger gesonder Europeërs of ouer sieker Amerikaners) en die definisie van “betekenisvolle verandering”.²² Verder moet in gedagte gehou word dat die prestasie in van die neuropsigologiese toetse sterk beïnvloed word deur kultuur en geletterdheid.

Daar is verskeie risikofaktore wat verband hou met die voorkoms van neurologiese en neuropsigologiese uitkoms na hartchirurgie.

3.1.1 Premorbiede neurofisiologiese en –psigologiese funksie

Gugino *et al* het bevind dat pasiënte met preoperatiewe kognitiewe en QEEG-abnormaliteite, 'n groter kans het om postoperatief ook dergelike defekte te toon.²³ Newman *et al* het bevind dat daar 'n verband was tussen laat veranderinge en die onderwyspeil.²⁴ Wat onderwyspeil betref, word gepostuleer dat 'n hoër onderwyspeil “beskerm” teen kognitiewe agteruitgang omdat die onderliggende reserwe kompenseer vir die verlies.²⁵

3.1.2 Onderliggende siekte

Risikofaktore om tydens hartchirurgie beroerte op te doen, sluit in ouderdom, aterosklerose van die opstygende aorta, patologie van die karotis arteries, diabetes mellitus, hipertensie, tydsduur van KPO en perioperatiewe hipotensie. McKhann *et al* het na meervoudige logistiese regressie-analise faktore wat beroerte na koronêre vasomleiding voorspel identifiseer en sluit in: ouderdom ≥ 65 jaar ($p < 0,01$), vorige beroerte ($p < 0,001$), hipertensie ($p < 0,01$), diabetes mellitus ($p < 0,01$), 'n karotis-bruit ($p < 0,001$) en KPO-tyd ($p < 0,001$).²⁶ Die outeurs wys daarop dat hierdie risikofaktore nie in isolasie gesien moet

word nie, omdat die teenwoordigheid van die faktore mekaar se invloed onderling versterk. So, byvoorbeeld is die kans gering dat 'n sewentigjarige pasiënt sonder ander risikofaktore, beroerte sal kry. Hierdie siening word bevestig deur die retrospektiewe studie van Smith *et al* ten opsigte van neuropsigologiese uitkoms en ouderdom: enkelveranderlike-analise het ouderdom as risikofaktor uitgewys maar multiveranderlike analise kon dit nie bevestig nie,^{27 28} en Ahlgren *et al*²⁹ kon nie hipertensie as risikofaktor vir postoperatiewe beroerte na hartchirurgie bevestig nie. Diabetes is ook deur ander outeurs as onafhanklike risikofaktor vir beroerte na hartchirurgie geïdentifiseer.^{30 31}

Serebrovaskulêre siekte is 'n onafhanklike risikofaktor vir neurologiese komplikasies.³² Die faktore wat verband hou met kognitiewe agteruitgang is ondersoek in mans in die ouderdomsgroep 71 tot 93 jaar. Daar was geen verband met vorige miokardiale infarkisie en vorige KVO nie, maar wel met vorige beroerte. Die swakker uitkoms in ouer pasiënte word dus toegeskrywe aan die hoër insidensie van serebrovaskulêre siekte.³³

Die Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group en die Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators het die faktore wat na hartchirurgie op breinbesering dui, nagegaan.³⁴ Daar is bevind dat die volgende faktore 'n betekenisvolle bydrae lewer: proksimale aorta-aterosklerose, intrakardiale vegetasie en trombi, intermitterende kruisklem van die aorta, geskiedenis van miokardiale infarkisie of infektiewe endokarditis, postoperatiewe (dag van chirurgie) kongestiewe hartversaking of miokardiale infarkisie, geskiedenis van alkoholmisbruik, perioperatiewe disritmieë, swak gekontroleerde preoperatiewe hipertensie (sistoliese bloeddruk > 145 mm Hg), en laekardiale uitwerpsindroom na KPO.

Kognitiewe disfunksie (2 SD onder die basislynfunksie) is vir tot 2 jaar na nie-kardiale chirurgie by bejaarde pasiënte aangetoon.³⁵ Dit bly egter onduidelik of een van die faktore, naamlik hantering van die aorta tydens KVO met die gevolglike emboluslading, vyf jaar later steeds bydra tot kognitiewe agteruitgang.

3.1.3 Oorerflikheidsfaktore

Die verloop van postoperatiewe kognitiewe agteruitgang kan wissel. Dit kan staties bly, verbeter of vererger. Die “laat agteruitgang” kan die gevolg wees van veroudering. Newman en Reves skryf dit ook toe aan die progressie van onderliggende siekte (byvoorbeeld Alzheimer siekte), sekondêre verlies van beskadigde weefsel as gevolg van iskemiegeprogrammeerde seldood (apoptose) of die gebrek aan neuronherstelmeganismes wat geassosieer is met apolipoproteïengenotipe.³⁶ Die teenwoordigheid van die ApoE-ε-4-alleel (ApoE4-alleel) word impliseer by die swak uitkoms na breinbesering, insluitende die herstel van neuropsigologiese funksie na hartchirurgie.³⁷

Die ApoE4-alleel is een van die algemene polimorfismes van die geen by die mens wat apolipoproteïen E (ApoE) encodeer. 'n Vergrote inflammatoriese reaksie word met die

teenwoordigheid van die ApoE4-alleel geassosieer.^{38 39} ApoE speel 'n belangrike rol in die afregulering van die sistemiese en sentrale senuweestelsel- inflammatoriese reaksie. Die inflammatoriese reaksie in die sentrale senuweestelsel gaan gepaard met die aktivering van gliaselle met die vorming van reaktiewe suurstofvryradikale, glutamaat en ander neurotoksiese bemiddelaars wat mag bydra tot breinbesering. Pasiënte met die ApoE4-alleel het tydens KPO laer vlakke van die anti-inflammatoriese interleukien-1 β -reseptorantagonis (IL-1ra). Dit lei tot 'n ongeopponeerde pro-inflammatoriese respons op KPO wat na hartchirurgie by hierdie pasiënte tot 'n swakker neurologiese uitkoms mag bydra.⁴⁰

3.2 TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETEGNIEK

Alhoewel verskeie onderliggende toestande tot die neurologiese en neuropsigologiese uitkoms bydra, word KPO met die gepaardgaande ontwigting van serebrale perfusie ook blameer vir die postoperatiewe neuropsigologiese disfunksie. Pasiënte wat intrakardiale chirurgie ondergaan, loop 'n hoë risiko om breinskade op te doen.⁴¹ Pasiënte wat beide KVO en klepvervanging ondergaan, se kans op breinskade is besonder hoog. (Sien ook ¶3.8)

Daar word algemeen aanvaar dat KPO bydra tot neurologiese komplikasies na hartchirurgie is. Daar is tans 'n neiging om sekere chirurgiese hartprosedures sonder KPO uit te voer. Dit is egter nie 'n uitgemaakte saak dat hierdie pasiënte 'n gunstiger neurologiese uitkoms het nie, aangesien die sogenaamde pomplose prosedures nie noodwendig embolisasie van ateroom en lug na die brein uitskakel nie, en omdat hierdie prosedures ook met betekenisvolle hemodinamiese ontwigting kan gepaardgaan. Verder is hierdie pasiënte tydens hierdie prosedures normotermies en is daar dus geen sprake van breinbeskerming nie. Die narkosetegnieke vir hierdie prosedures verskil ook, in dié sin, dat die vlak van narkose óf ligter is, óf dat kardiovaskulêre ondersteuning meer dikwels benodig word. *Chirurg- en narkotiseurkollegas wat beweer dat hulle hierdie prosedures sonder hemodinamiese labiliteit kan uitvoer, doen óf nie volledige hervaskularisasie nie, óf hulle praat nie die waarheid nie!*

3.3 DIE NARKOSETEGNIEK EN BREINSKADE

Benewens neuronskade wat die gevolg is van hipoperfusie, bestaan die moontlikheid dat narkosemiddels as sulks ook neurotoksies kan wees en derhalwe tot kognitiewe uitval kan bydra. Die moontlikheid dat narkosemiddels langtermynverandering teweeg kan bring, word in 'n oorsigartikel deur Zacny *et al* bespreek.⁴² Hulle haal werk aan wat daarop dui dat, alhoewel daar kort na chirurgie neuropsigologiese disfunksie voorkom, hierdie veranderinge binne 'n week verdwyn; dit geld vir beide jong en bejaarde pasiënte. Die werk wat aangehaal word, val egter buite die hartchirurgiescenario en is nie vergelykend nie.

Fentaniel en droperidol kan moontlik sitotoksies wees, terwyl laggas, midasolam, fenitoïen en naloksoon moontlik teen hierdie toksisiteit kan beskerm.^{43 44} Propofol kan ook die neurotoksiteit van glutamaat potensieer.⁴⁵ Ketamien gee na toediening aan rotte aanleiding tot die ontstaan van ketamienvryradikale.⁴⁶ Die effek daarvan op die brein is egter nog nie ondersoek nie.

Kofke *et al* het aangetoon dat hoë dosisse van die opioïede fentaniel, alfentaniel en sufentaniel neuron degenerasie in die limbiese sisteem van die rot veroorsaak.⁴⁷ Hulle data dui ook daarop dat temperatuur, glukose en neurotransmitters (noradrenalin en asetiëcholien) betrokke is by die opioïed-geïnduseerde neurotoksiteit. Die neurotoksiteit van opioïede word nie bemiddel deur opioïedreseptore nie, maar het moontlik te doen met dubbelbindings in die struktuur.⁴⁸

Charchaflich, Cotrell en Kass het die effek van fentaniel *in vitro* in rothippokampusnippies ondersoek. Die hippokampus is besonder gevoelig vir anoksie en is dig bevolk deur opioïedreseptore. Hulle het egter aangetoon dat fentaniel in kliniese konsentrasies nóg neurotoksies is nóg die brein beskerm teen anoksiese breinskade.⁴⁹ Die outeurs kom tot die gevolgtrekking dat dit veilig is om fentaniel te gebruik in omstandighede waar die moontlikheid van iskemie of anoksie bestaan. In teenstelling met die bevindinge van Kofke *et al*,⁵⁰ het Chio en Viseskul aangetoon dat opioïede en nie-opioïed-enantiomere (metadoon, morfien, fentaniel, kodeïen, petidien, deksstrometorfaan en naltreksoon) in kortikale selkulture NMDA-reseptore selektief nonkompetitief inhibeer en so die selle beskerm teen die neurotoksiteit van NMDA. Hierdie beskermende effek was dosisafhanklik, nie bemiddel deur konvensionele opioïedreseptore nie en is nie antagoneer deur naloksoon nie.⁵¹ Die bydrae wat die opioïede tot die kognitiewe uitkoms lewer, is dus onseker omdat die opioïede by rotte dosisafhanklik neuron degenerasie kan veroorsaak,^{52 53 54} vryradikale kan vorm,⁵⁵ die brein mag beskerm (verlaagde CMRO₂ of nonkompeterende NMDA-antagonisme)⁵⁶ óf geen blywende effek op neurone het nie.

Alhoewel daar veel studies is wat die beskermende of skadelike effek van verskeie middels by diere en selkulture aangetoon het, is daar tot dusver weinig kliniese vergelykende studies by die mens uitgevoer. Die waarde, indien enige, wat die narkosetegniek by die mens speel, moet dus opgeklar word.

3.4 HANDHAWING VAN SEREBRALE HOMEOSTASE

In hierdie afdeling word begrippe behandel wat lateraan weer ter sprake kom. Die fisiologie en patofisiologie van serebrale homeostase (§3.4) en die patofisiologie van serebrale iskemie (§3.5) word breedvoerig deur Russel en Biebuyck⁵⁷ bespreek en word onder andere aangehaal.

Die brein is verantwoordelik vir ongeveer 20% van die liggaamsuurstofverbruik.⁵⁸ Die serebrale suurstofverbruik ($CMRO_2$) kan bepaal word deur die meting van die arterio-jugulêre veneuse suurstofverskil en van die serebrale bloedvloei. Die $CMRO_2$ gee slegs 'n aanduiding van globale suurstofverbruik; die $CMRO_2$ kan dus normaal wees in die teenwoordigheid van fokale anoksie. Die normale $CMRO_2$ in volwassenes is 3,0 tot 3,5 ml/100 g/minuut ($1,3 \mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{minuut}^{-1}$ tot $1,6 \mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{minuut}^{-1}$). Dit is hoër by kinders en laer by neonate.^{59 60}

Die voorsiening van substraat aan die brein word bepaal deur die serebrale bloedvloei (SBV) en die konsentrasie van substraat in die arteriële bloed. Wat hier van kardinale belang is, is die arteriële suurstofkonsentrasie (CaO_2) en die bloedglukose. Die SBV word bepaal deur die gemiddelde arteriële bloeddruk, die serebrale vaskulêre weerstand, die viskositeit (hematokrit), intrakraniale druk, serebrale suurstofverbruik (outoregulاسie) en arteriële CO_2 -spanning ($PaCO_2$). Die $CMRO_2$ word tydens narkose (met of sonder KPO) bepaal deur die diepte van narkose en die temperatuur. Serebrale suurstoflewering (CDO_2) word op sy beurt bepaal deur SBV en CaO_2 , terwyl CaO_2 bepaal word deur PaO_2 , pH (PCO_2) en hematokrit. Die serebrale suurstofbalans word dus bepaal deur die $CMRO_2$ en CDO_2 . Al hierdie faktore beïnvloed mekaar onderling en het 'n invloed op die postoperatiewe neurologiese uitkoms.

3.4.1 Serebrale bloedvloei

Die karotissirkulasie voorsien ongeveer 80% van die brein van bloed en die vertebrobasillêre stelsel die res. Die bloedvloei deur die grysstof is ongeveer viermaal hoër as dié van die witstof.^{61 62 63} Die gemiddelde SBV by die wakker normotermiese volwasse mens is ongeveer $50 \text{ ml}\cdot 100 \text{ g}^{-1}\cdot\text{minuut}^{-1}$. Prekapillêre anastomoses kom in die brein voor, maar is onvoldoende om te kompenseer indien 'n serebrale arterie sou afsluit.⁶⁴

Die perfusie van afsonderlike breinkompartemente hou verband met die metaboliese aktiwiteit. Hierdie verband of koppeling word bewerkstellig deur die eienskap van organe, en by uitstek die brein, om hul eie bloedvloei te reguleer na gelang van die behoefte en die suurstofinhoud van die bloed. Dit staan bekend as outoregulاسie.^{65 66} By normotensiewe persone bly SBV tydens normotermie tussen gemiddelde arteriële bloeddrukke van tussen van 60 mm Hg en 150 mm Hg konstant.⁶⁷ In die teenwoordigheid van neuronskade, hetsy vanweë trauma, neoplasie, vaskulêre iskemie, retraktoriskemie of die aanwending van 'n

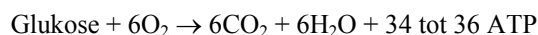
aneurismeklemmetjie, word outoregulasiekoppeling van metabolisme en bloedvloei versteur en word die perfusie slegs van druk afhanklik.⁶⁸

3.4.2 Serebrale energieproduksie en handhawing van energie substrate

Die brein se primêre energiebron is die aëroë metabolisme van glukose. Die volwasse brein benodig daaglik ongeveer 120 g glukose.⁶⁹ Die brein kan egter tydens uithongering ketone as substraat gebruik. Suurstof vir oksidatiewe fosforilering word voorsien deur passiewe diffusie van suurstof vanuit die bloed. Glukose word deur die brein opgeneem deur middel van spesifieke insulien- onafhanklike membraan- gebonde draers.⁷⁰ Die spesifisiteit van stowwe wat die bloed-breinskans (BBS) kruis, is by die normale brein beperk tot glukose, ketone en laktaat. Hierdie spesifisiteit word deur patologiese prosesse gewysig sodat die deurlaatbaarheid van die BBS toeneem.

ATP is essensieel vir die handhawing van selfunksie, naamlik handhawing van transmembraanioongradiënte, energie vir biosintese van onder meer neurosekretoriese verbindings en die vrystelling en heropname van oordragstowwe. Sewentig persent van die ATP word aangewend vir die handhawing van transmembraanioongradiënte. Veertig persent van die energie word gebruik vir selonderhoud en 60% vir impulsoordrag (elektrofisiologiese funksie). Aangesien glukosemetabolisme suurstof verbruik ($O_2 + \text{glukose} \rightarrow H_2O + CO_2 + \text{ATP}$), is die $CMRO_2$ en serebrale tempo van glukoseverbruik (CMRG) gekoppel, behalwe tydens hipoksie, hipoglukemie en hiperkapnie; dan weerspieël die CMRG nie die ware metaboliese tempo nie.

Intrasellulêr vind glikolise en oksidasie plaas waartydens glukose aëroë metaboliseer word tot CO_2 , water en ATP.



Dertig mol ATP is afkomstig van oksidatiewe fosforilering in die mitochondria, en 6 mol ATP vanaf 2 mol NADP tydens glikolise (anaëroë) in die sitosol. Tydens anaëroë toestande word slegs 2 mol ATP per mol glukose gevorm. Vyf en negentig persent van die glukose word oksidatief gemetaboliseer tot ATP. In normale breinselle word minder as 4% omgesit na laktaat. Laktaat lewer maar 1% van die ATP-opbrengs van 11 tot 28 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{minuut}^{-1}$. Hierdie ATP-opbrengs is twee- tot viermaal hoër as dié van die miokardium.⁷¹ Die ATP-konsentrasie word beheer deur die volgende buffersisteme:⁷²

Fosfokreatien + $ADP + H^+ \rightarrow ATP + \text{kreatien}$, bemiddel deur kreatienfosfokinase (CK),

$2ADP \rightarrow ATP + AMP$ en

$2ATP \rightarrow ATP + AMP$, bemiddel deur adenilaatkinase

3.4.3 Neuron-ioonhomeostase

Selmembraanintegriteit verseker elektriese funksie en handhawing van neuronaktiwiteit. Die neuronmembraan bestaan uit 'n dubbele lipiedlaag waarin daar komponente voorkom wat selffunksie en selstabiliteit handhaaf. Hierdie komponente sluit in die membraanpompe (byvoorbeeld die Na^+ - K^+ -ATPase), ioonselektiewe kanale (vir Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} en Cl^-), spannings sensitiewe (*voltage sensitive*) kanale en ensieme (byvoorbeeld adenilaatsiklase).

ATP is noodsaaklik vir die handhawing van biosintetiese funksies; hierdeur word fisiologiese orde gehandhaaf. Dit sluit in osmotiese aktiwiteit, transport van ione oor membrane teen 'n konsentrasiegradiënt, en aksoplasmiese transport (intracellulêre vervoer) van molekule.⁷³ Neuronimpulsoordrag is nodig vir kommunikasie en handhawing van die funksionele integriteit van die sentrale senuweestelsel (SSS).⁷⁴ Ongeveer 60% van die ATP word benut vir die handhawing van transmembraan- elektriese en iongradiënte en ongeveer 40% vir instandhouding van die selstruktuur.

Selffunksie berus op die ongelyke verspreiding van ione oor die selmembraan. Verlies van hierdie homeostase gee aanleiding tot kaskades van ioonbewegings wat selontwrigting en seldood veroorsaak. Handhawing van die natrium- en kaliumgradiënte oor die selmembraan verbruik 'n groot gedeelte van die ATP: membraan- gebonde ATP-ase word geaktiveer wanneer natrium en kalium tydens depolarisasie saam met hulle elektrochemiese gradiënte oor die membraan beweeg. 'n Afname in die neuronale ATP lei tot 'n toename van ADP en anorganiese fosfaat (P_i), wat op hulle beurt ATP-sintese stimuleer. Laasgenoemde gaan gepaard met die verbruik van suurstof en glukose.

Daar is 'n koppeling tussen elektrochemiese (passiewe) en energie-afhanklike (aktiewe) ioonflukse oor selmembrane. Die transmembraanpotensiaal van -60mV word gegenereer deur die aktiewe uitpomp van 3Na^+ in ruil vir 2K^+ ; 1Ca^{2+} word ook geruil vir 2H^+ .⁷⁵ Hierdie aktiewe transport lei tot 'n ekstrasellulêre natriumkonsentrasie ($[\text{Na}^+]_e$) van tienmaal hoër as die intracellulêre natriumkonsentrasie ($[\text{Na}^+]_i$), die ekstrasellulêre Ca^{2+} -konsentrasie ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) van tienduizendmaal hoër as intracellulêre Ca^{2+} -konsentrasie ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) en die intracellulêre K^+ -konsentrasie ($[\text{K}^+]_i$) van veertigmaal hoër as die ekstrasellulêre K^+ -konsentrasie ($[\text{K}^+]_e$). K^+ diffundeer voortdurend na ekstrasellulêr en Na^+ tot 'n minder mate na intracellulêr. K^+ is daarom die primêre onderhouer van die membraanpotensiaal, en was dit nie vir die inwaartse diffusie van Na^+ nie, sou die membraanpotensiaal selfs meer negatief gewees het.⁷⁶ Die Na^+ -gradiënt verskaf die dryf vir die uitruil van Ca^{2+} en H^+ ; vir elke 3Na^+ word 1Ca^{2+} en 1H^+ uitgepomp. Hierdie proses is dus sekondêr aktief. Hierdie twee uitruilings verlaag die $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en die intracellulêre waterstofioonkonsentrasie ($[\text{H}^+]_i$).

Anione se verspreiding oor die selmembraan word ook beheer. Chloriedione kruis membrane passief. Die $[\text{Cl}^-]_e$ is tienmaal hoër as die intracellulêre chloriedkonsentrasie ($[\text{Cl}^-]_i$). Die $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -uitruiling genereer egter 'n lading wat gebalanseer word deur die ekstrasellulêre beweging van anione soos Cl^- saam met 'n ekstra Na^+ . Hierdie uitwaartse

ioonfluks veroorsaak 'n osmotiese gradiënt, sodat water passief uitwaarts beweeg. Bikarbonaatione lek na ekstrasellulêr en H^+ -ione na intrasellulêr. Die verlies van HCO_3^- en die gepaardgaande wins aan H^+ , word gebalanseer deur die Cl^-/HCO_3^- -uitruiling.

Die handhawing van transmembraan ioongradiënte en funksionele homeostase, voldoende energesubstrate, naamlik ATP, ADP, kreatien, fosfokreatien (PCr) en ander nukleosiedtrifosfate soos sitidientrifosfaat (CTP) en uridientrifosfaat (UTP).

3.4.4 Kalsium en normale selfunksie

Kalsium is teenwoordig in plasmamembrane, mitochondria en die endoplasmiese retikulum. Die $[Ca^{2+}]_i$ word beheer deur die Ca^{2+} -uitruilsisteem (wat indirek afhanklik is van die Na^+/K^+ -ATPase) en die kalmodulienbevattende Ca^{2+} -ATPase. Beide hierdie meganismes is verantwoordelik vir verwydering van Ca^{2+} uit die sitosol uit.⁷⁷ Energie-afhanklike vervoer van Ca^{2+} uit die mitochondria uit geskied deur die Na^+/Ca^{2+} -uitruiling en oor die binnemembraan deur die Ca^{2+}/H^+ -uitruiling. Natrium wat tydens depolarisasie die sel binnetree, maak dus die beweging van Ca^{2+} vanuit die mitochondria moontlik⁷⁸. Hoë $[Na^+]_i$ inhibeer die mitochondriale opname van Ca^{2+} .⁷⁹ $[Ca^{2+}]_i$ speel 'n rol by ensiemaktivering (adenilaatsiklase, fosfolipase A en C), ensieminhibisie (heksokinase in die glikolisebaan)⁸⁰ en ensiembeheer van aktien-miosienkruisbinding.⁸¹

Kalsium gaan die sel binne deur spannings-geaktiveerde/sensitiewe Ca^{2+} -kanale (*voltage gated/sensitive calcium channels*, VGCC), kationkanale by eksitatoriese sinapse, asook deur vrystelling uit intrasellulêre store. Kalsiumpompe en -uitruiling kan die $[Ca^{2+}]_i$ laat styg of daal. Kalsium kan ook gesekwestreer word in, en vrygestel word uit die endoplasmiese retikulum. Membraanproteïene en sitosolproteïene [proteïenkinase C, kalmodulien en kalpaïen (*calpain*)] word beheer deur fosfatidielinositolfosfaat (PIP), inositoltrifosfaat (IP_3) en diasielgliserol (DAG).⁸²

3.5 PATOFISIOLOGIE VAN SEREBRALE ISKEMIE

Wat ook al die patologie (trauma, maligniteit, retraktorbesering, tydelike vaskulêre klemming, ensovoorts), die finale gemeenskaplike pad is dié van weefselhipoksie met gevolglike versteuring van sellulêre homeostase en elektriese aktiwiteit.

3.5.1 Iskemie- geïnduseerde homeostaseversteuring

Die beperkte energiereserwes en hoë energieverbruik maak die brein besonder kwesbaar vir suurstof- en glukosegebrek. Met dreigende energie-uitputting sal die selle ATP-vlakke probeer handhaaf, naamlik 'n klein hoeveelheid fosfokreatien (PCr), versnelde glikolise (elke oksidatiewe stap word versnel deur 'n reduktiewe stap) en staking van spontane elektriese aktiwiteit. Alhoewel glikolise tot vyfvoudig kan toeneem, tree energie-uitputting steeds in. By neonate en sekere diere kan die ATP vir langer periodes gehandhaaf word.^{83 84}

Die uitputting van substraat en die verlaagde sintese van ATP en ander nukleotiedtrifosfate lei tot die aktivering van verskeie kaskades van selmetabolismedisfunksie; eerstens anaërobe glikolise (wat tot en met pirovaat en laktaat nie afhanklik van suurstof is nie) met die verlies van transmembraan-ioonhomeostase (as gevolg van die gebrek aan nukleotiedtrifosfate) en tweedens, verandering in selstruktuur.⁸⁵

3.5.2 Sellulêre asidose

Daar is 'n kritiese perfusiedrempel waaronder daar 'n wanbalans tussen glikolise en oksidatiewe fosforilering ontstaan. Dit gee aanleiding tot verskillende grade van disfunksie: ionhomeostase bly nog behoue by serebrale perfusietempo's waarby beide intra- en ekstrasellulêre asidose reeds teenwoordig is. Funksionele onderdrukking tree in vóór ATP-veranderinge, gevolg deur Na⁺-pompfaling.^{86 87} Weefselhipoksie versteur ATP-, water- en CO₂-produksie vanaf pirovaat deur die mitochondria en pirovaatdehidrogenase. Pirovaat word dan gereduseer tot laktaat.⁸⁸ Die mate van laktaatasidose word bepaal deur die graad van ATP-uitputting en die beskikbaarheid van glukose en glikogeen; lae ATP-vlakke gee aanleiding tot anaërobe metabolisme van die glukose wat beskikbaar is en gevolglik verhoogde laktaatproduksie.

3.5.3 Verlies van transmembraan-ioonhomeostase

Die normale serebrale bloedvloeï is ongeveer 50 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹. Sellulêre transmembraan-ioonhomeostase gaan verlore by 10 tot 12 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹ (die sogenaamde kritiese serebrale perfusie).^{89 90} Die kritiese serebrale vloeï hang af van die duur van iskemie; vir tydelike iskemie is dit in die omgewing van 10 tot 12 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹ maar as iskemie permanent intree, is die kritiese bloedvloeï hoër, naamlik 17 tot 18 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹.⁹¹ Daar moet egter in gedagte gehou word dat hierdie kritiese bloedvloeï geld in die teenwoordigheid van 'n normale CaO₂.

Ioonhomeostase faal sodra ATP benede 50% van die normale vlak daal.⁹² Gedurende iskemie is daar verlies van normale iongradiënte omdat ione passief oor membrane begin lek en omdat die energie-afhanklike ioonpompe nie meer kan tredhou met die handhawing van ioonhomeostase nie. Ioonbeweging word dan suiwer konsentrasie afhanklik: Na^+ , Ca^{2+} en Cl^- beweeg dan na intrasellulêr en K^+ na ekstrasellulêr. Onbeheerde Na^+ , Ca^{2+} - en Cl^- -influks gee aanleiding tot osmotiese swelling, vroeë selskade en vertraagde seldood.⁹³

94 95 96

Kalsium beweeg tydens iskemie na intrasellulêr deur VGCC's en agonis- geaktiveerde membraankanale (glutamaat, NMDA). Kalsium word egter ook vrygestel uit intrasellulêre store in die endoplasmiese retikulum en mitochondria. Verder verander die sekwestrasie van Ca^{2+} in selorganelle en binding aan kalmodulien en kalsibindien (*calcbindin*).^{97 98 99 100} Daar is ook omkering van Na^+ - Ca^{2+} -uitruiling¹⁰¹ en die aktivering van nie-selektiewe ioonkonduktansie.¹⁰² Ophoping van kalsium in mitochondria kan die deurlaatbaarheidsoorgangsporrie (*permeability transition pore*) laat open,¹⁰³ wat lei tot mitochondriondisfunksie. Dit mag aanleiding gee tot apoptotiese seldood.¹⁰⁴

Die normale funksie van Ca^{2+} as ensieminhiveerder (heksokinase) en ensiemaktiveerder (Ca^{2+} -ATPase, adenilaatsiklase, fosfolipase A en C) bly tydens iskemie behoue en kan dan bydra tot die patofisiologiese biochemiese veranderinge wat tot seldood lei.¹⁰⁵ Aangesien neuronskade as gevolg van iskemiese, ekssitotoksiese en anoksiese aanslae deels bemiddel word deur 'n styging in die $[\text{Ca}^{2+}]_i$,¹⁰⁶ word 'n toename in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ *per se* beskou as aanwyser van neuronskade.¹⁰⁷

3.5.4 Die neuron-iskemiekaskade

Die styging in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ gaan gepaard met aktivering van lipases, proteases (met beskadiging van selmembrane, reseptore en intrasellulêre transportsisteme), endonukleases en proteïenkinases.^{108 109} Kalsium en reseptoragoniste aktiveer fosfolipase A_2 en C. Dit gee aanleiding tot hidrolise van fosfolipiede, lisofosfolipiede en vryvetsure soos aragidoonsuur.¹¹⁰ Fosfolipase C verander fosfatidielinositolbifosfaat na DAG ('n reaksie wat ook aragidoonsuur oplewer) en inositoltrifosfaat (IP_3), wat weer Ca^{2+} uit intrasellulêre store vrystel. Die lisofosfolipiede en vryvetsure tree op as membraandetergente en ionofore.¹¹¹ Die aragidoonsuur veroorsaak vasoparalise en lekkasie van die BBS. Die verhoogde $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aktiveer ook xantienoksidase,¹¹² met die vorming van suurstofvryradikale. Benewens die vorming van suurstofvryradikale, is xantien en xantienoksidase ook verantwoordelik vir die vrystelling van glutamaat tydens hipoksie. Hierdie glutamaat dra by tot N-metiel-D-aspartaatreseptorbemiddelde skade.¹¹³

Aragidoonsuur akkumuleer tydens iskemie en tydens herperfusie word dit oksideer tot die eikosanoïede, naamlik die prostaglandiene en tromboksane, deur siklo-oksigenase en tot die leukotriëne deur lipoksigenase.¹¹⁴ Hierdie eikosanoïede dra by tot selskade-kaskades, tree

op as tweede boodskappers by sinapse en veroorsaak vasokonstriksie en verhoogde vaskulêre deurlaatbaarheid.

Beroerte gaan by die mens gepaard met 'n inflammatoriese reaksie. Die serebrale vaskulêre afsluiting word vererger deur infiltrasie deur neutrofiel wat bydra tot die neuronskade.^{115 116 117 118} Plaatjieaktiveringsfaktor (PAF) word vervaardig vanaf onaktiewe lisoplaattjiefaktor onder die invloed van asetieltransferase. Dit is pro-inflammatories, aktiveer plaatjies en leukosiete en bevorder verklewing van leukosiete aan endoteel.¹¹⁹ PAF bevorder tydens breiniskemie vryvetsuurakkumulاسie. Die teenwoordigheid van die vryvetsure vererger die vernietigende aktiwiteit van die aragidoonsuurkaskade. Plaatjies klewe aan beskadigde endoteel ten spyte van behandeling met middels wat plaatjie-aggregasie inhibeer, naamlik heparien, prostasiklien en indometasien.¹²⁰

Nukleêre faktor κ B (NF- κ B) is 'n induseerbare transkripsiefaktor wat nodig is vir die transkripsie van verskeie gene, insluitende dié wat die pro-inflammatoriese sitokiene tumornekrosefaktor- α (TNF- α), interleukien 6 (IL-6) en interleukien 8 (IL-8) enkodeer.¹²¹ Sellulêre ekspressie van NF- κ B neem tydens breintrauma en -iskemie toe.¹²² Dit mag die gevolg wees van die trauma- en iskemiegeïnduseerde vrystelling van glutamaat, wat op sy beurt neuronale NF- κ B-ekspressie bevorder.¹²³ NF- κ B word ook induseer deur endotoksiene. Die pro-inflammatoriese sitokiene is neurotoksies op verskeie meganismes: Hulle werf lokale inflammatoriese selle, bevorder produksie van suurstofvryradikale, miëlienverlies en die produksie van stikstofmonoksied (NO).^{124 125}

Pleines *et al* bespreek die siening, naamlik dat inflammatoriese gebeure na breinbesering bydra tot die patofisiologie van sekondêre breinbesering.¹²⁶ Daar is aangetoon dat verskeie sitokiene na traumatiese breinbesering in die serebrospinale vog (SSV) en bloed vrygestel word¹²⁷ en dat die vlakke van oplosbare intrasellulêre adhesiemolekule-1 (sICAM) in SSV verbandhou met BBS-disfunksie en breinskade. Ekstravasasie van leukosiete word bemiddel deur sICAM-1 en word op die endoteel deur pro-inflammatoriese bemiddelaars opreguleer.¹²⁸ Selherkenning wat deur sICAM-1 bemiddel word, is Ca^{2+} -afhanklik en mag reguleer word deur S-100 β -proteïen. Laasgenoemde is 'n Ca^{2+} -bindende proteïen, word deur glia vervaardig en is betrokke by die brein se Ca^{2+} -homeostase.^{129 130} 'n Funktionele verband is aangetoon tussen S-100 β , seladhesie en IL-6.¹³¹ IL-6 is 'n multifunksionele inflammatoriese sitokien wat styg by pasiënte met traumatiese breinbesering en mag bydra tot weefselherstel en -regenerasie.^{132 133}

Tydens KPO word periodes van iskemie gevolg deur herperfusie met oksidatiewe stres en heroksigenasie-herperfusieskade. Aktivering van neutrofiel en die vrystelling van yster vanuit hemoglobien tydens KPO dra grootliks by tot die vorming van hoogs nadelige vryradikale soos die hidroksielradikaal (OH^{\cdot}).¹³⁴ Verder gaan dit gepaard met aberrante ATP-metabolisme en die ophoping van die purienmetaboliete xantien en hipoxantien.¹³⁵

Xantienoksidase (XO) word tydens beide hipoksiese¹³⁶ en hiperoksiese toestande¹³⁷ in plaas van xantiendehidrogenase (XDH) gevorm. In nie-iskemiese selle word hipoxantien verander na xantien en xantien na uraat deur die ensiem XDH; tydens hierdie reaksies word NADH ook gevorm. Gedurende iskemie verhoog die $[Ca^{2+}]_i$ wat aanleiding gee tot die aktivering van proteases. Hierdie proteases aktiveer XO. Tydens oksidasie van hipoxantien en xantien lewer die XO-bemiddelde oksidasie superoksied ($O_2^{\cdot -}$) in plaas van NADH op.^{138 139} Tydens herperfusie vind daar 'n skielike toename van weefsel- PO_2 plaas gevolg deur die vorming van suurstofvryradikale. Vryradikale kan egter ook by lae weefsel- PO_2 produseer word.¹⁴⁰ $O_2^{\cdot -}$ vorm tydens iskemie wanneer NADH, H^+ , laktaat en xantien toeneem. XO is die belangrikste bron van $O_2^{\cdot -}$.¹⁴¹ Waterstofperoksied (H_2O_2) en $OH^{\cdot -}$ ontstaan ook. Besering deur vryradikale benodig self die vorming van vryradikale, sowel as die aktivering van proteïengebonde yster. Die yster tree op as katalis vir die vryradikaalvorming.¹⁴²

Benewens die vorming van suurstofvryradikale, is xantien en XO tydens hipoksie ook verantwoordelik vir die vrystelling van glutamaat. Hierdie glutamaat dra by tot NMDA-reseptorbemiddelde skade.¹⁴³

Die meganismes van besering deur vryradikale bestaan uit die volgende agtereenvolgende stappe: Verhoogde Ca^{2+} -influx, liposomale ensiemvrystelling, verhoogde sel- en organelmembraan-deurlaatbaarheid, mitochondrionafbraak, verminderde ATP-sintese, aminosuuroksidasie, proteïenvernietiging en verhoogde fosfolipaseaktiwiteit.^{144 145}

NO is betrokke by die vorming van vryradikale wat veral die endoteel betrek. NO veroorsaak vasodilatasie na aktivering deur Ca^{2+} en reduksie van NADP.¹⁴⁶ NO word vernietig deur $O_2^{\cdot -}$. NO kan ook reageer met $O_2^{\cdot -}$ met die vorming van die peroksinitrietioon ($NO_3^{\cdot -}$) wat op sy beurt by 'n lae pH afbreek na $OH^{\cdot -}$ en NO_2 . Hierdie vryradikale beskadig selmembrane.¹⁴⁷

By die mens stem neuronskade wat na iskemie voorkom ooreen met dié wat eksperimenteel by diere gevind word.^{148 149 150} Die piramidale selle van die hippocampus-CA1 is, net soos die Purkinje selle in die derde en vyfde lae van die neokorteks, selektief kwesbaar vir iskemie.¹⁵¹ Kirino het die hippocampus-CA1 van die Mongoolse nagmuis (*girbil*, *Meriones unguiculatus*) gebruik as model vir breiniskemie en -infarsie en het aangetoon dat die piramidale selle na 'n kort periode van iskemie / herperfusie geleidelik beskadig word tot op 'n punt van vertraagde neurondood.¹⁵² Op die eerste en tweede dae na iskemie / herperfusie was daar geen histopatologiese veranderings in die piramidale selle nie. Degenerasie het egter op die derde of vierde dag ingetree. Hierdie vertraagde neurondood word tans toegeskrywe aan apoptose (geprogrammeerde seldood).^{153 154 155 156}

In hulle artikel oor die neurobeskerende effek van isofluraan wys Kawaguchi *et al* op ander aspekte van die patofisiologie van serebrale iskemie, naamlik vroeë en laat iskemiese

skade en selektiewe neuronale nekrose (SNN) en infarksie (pannekrose).¹⁵⁷ Infarksie word gekenmerk deur weefselnekrose waarby al die neurone, gliaselle en endoteelselle in die letsel betrokke is en is 'n snelverlopende proses. Daarteenoor is SNN 'n nie-akute proses en kom voor in areas waar iskemie minder ernstig was¹⁵⁸ en verloop oor tot maande.¹⁵⁹ Daar is tot 48 uur na fokale iskemie 'n vertraagde progressie van besering. Hierdie vertraagde neuron dood word ook deur Du *et al* aan apoptose toegeskrywe.¹⁶⁰ Daar is 'n behoefte aan middels wat hierdie laat veranderinge kan voorkom.

3.5.5 Die rol van eksitatoriese aminosure, dopamien en stikstofmonoksied

Daar kom tydens iskemie groot hoeveelhede oordragstowwe in die ekstrasellulêre ruimte voor. Dit sluit in serotonien, dopamien en sy metaboliete, sowel as die eksitatoriese aminosure glutamaat, aspartaat en glisien.^{161 162 163 164} Glutamaat is die hoofeksiterende neurotransmitter in die brein en is betrokke by waarneming (kognisie), geheue, beweging en sensasie. Oorstimulasie deur die eksitatoriese aminosure (EAA) aspartaat en glutamaat gee aanleiding tot neuron skade en staan bekend as eksitotoksisiteit.¹⁶⁵

Daar is twee tipes glutamaatreseptore, naamlik die metabotrofiëse postsinaptiese reseptore wat aan G-proteïen gekoppel is en die ionotrofiëse reseptore wat direk aan ionkanale gekoppel is. Hierdie ionotrofe reseptore sluit in NMDA-, α -amino-3-hidroksie-5-metiel-4-isoksasool-propionaat- (AMPA- of kwiskwalaat-) en kaïnaatreseptore. Die NMDA-reseptore is geleë op die spanning- sensitiewe kalsiumkanale (*voltage sensitive calcium channels*, VGCC's) wat deurlatend is vir beide monovalente ione (Na^+ - en K^+ -ione) sowel as Ca^{2+} -ione. Die kaïnaatreseptor is deurlatend vir Na^+ -, K^+ - en H^+ -ione. Aspartaat werk slegs in op NMDA-reseptore.

NMDA-reseptore is teenwoordig in lae 3, 5 en 6 van die serebrale korteks, die talamus, *corpus striatum* en die Purkinje en granulêre lae van die serebellum. Areas soos die hippokampus wat sensitief is vir iskemie beskik oor hoë konsentrasies NMDA-reseptore. AMPA-reseptore kom in die diepkorteks, talamus, *corpus striatum* en hippokampus voor. Kaïnaatreseptore is slegs in die hippokampus aangetoon.¹⁶⁶

Die styging in ekstrasellulêre glutamaat aktiveer die NMDA- en AMPA-reseptore met 'n gevolglike toename in die intrasellulêre Ca^{2+} wat dan kaskades stimuleer wat tot seldood lei.^{167 168} Verhoogde ekstrasellulêre konsentrasies glutamaat is die gevolg van abnormale vrystelling en/of verlaagde heropname.^{169 170 171} Die teenwoordigheid van glisien is 'n absolute voorvereiste vir NMDA-reseptoraktivering (koagonisme).^{172 173}

Die heropname van glutamaat deur die senuwee-eindes word streng beheer omdat mikromolare ekstrasellulêre konsentrasies daarvan neurotoksies is.¹⁷⁴ Sakai *et al* wys in hulle studie oor die invloed van narkosemiddels (ketamien en midasolam) op die belang van glutamaatporters by die beheer van ekstrasellulêre glutamaat.¹⁷⁵ Glutamaatporters kom wyd verspreid in die sentrale senuweestelsel voor en is verantwoordelik vir die handhawing

van glutamaatkonsentrasies by vlakke wat nie neurotoksies is nie. Die belangrikste glutamaatporter en wat die wydste voorkom is die GLT-1-glutamaatporter. Dit speel 'n belangrike rol in die opruiming van glutamaat uit die sinaptiese spleet in die serebrum.¹⁷⁶
¹⁷⁷ ¹⁷⁸ Wanneer elektrochemiese gradiënte, soos tydens hipoksie versteur word, keer transport deur die porters om met die gevolg dat glutamaat in die ekstrasellulêre vog gestort word (*omgekeerde opname*).¹⁷⁹ ¹⁸⁰ ¹⁸¹

Die opname van 'n glutamaatanioon deur 'n glutamaatporters gaan gepaard met die ko-transport van twee of drie Na⁺-ione na intrasellulêr en die kontra-transport van een K⁺-ioon na ekstrasellulêr en die ko-transport van óf een H⁺-ioon óf die kontra-transport van een OH⁻-anioon. Dit lei tot die inwaartse beweging van 'n paar positiewe ladings per glutamaatanioon wat inwaarts beweeg. Tydens omgekeerde opname is daar twee of drie Na⁺-ione en een glutamaatanioon wat die sel verlaat en een K⁺-ioon wat inwaarts beweeg; een OH⁻-anioon beweeg inwaarts of een H⁺-ioon verlaat die sel. Daar is tydens omgekeerde opname dus 'n netto uitwaartse beweging van positiewe lading. Die presinaptiese vrystelling en heropname van glutamaat is ATP- en Ca²⁺-afhanklik. Die hoë-affiniteit-heropname van glutamaat uit die sinaptiese spleet deur hierdie energie-afhanklike 2Na⁺/glutamaat-ko-porter word gedryf deur die Na⁺-gradiënt en 'n volgehoue membraanpotensiaal.¹⁸²

Die aktiewe heropname van glutamaat, sekondêr tot die Na⁺-gradiënt en 'n volgehoue membraanpotensiaal is meer sensitief vir oksidatiewe besering as gefasiliteerde oordrag soos dié wat glukoseoordrag bemiddel.¹⁸³ Al is terminale depolarisasie nodig om glutamaat vry te stel, is die hooforsaak van die glutamaatophoping tydens iskemie eerder verlaagde energie-afhanklike opname as energie-afhanklike vrystelling.¹⁸⁴ ¹⁸⁵

Astrosiete is die volopste sel in die brein en disfunksie van hierdie nie-neuronale selle mag 'n belangrike bydrae lewer tot onvermoë van die beseerde brein om ekstrasellulêre glutamaatkonsentrasies te beheer. Die opruiming van glutamaat deur astrosiete is belangrik by normale glutaminerge (glutamaterge, *glutamatergic*) oordrag en om die neurone te beskerm teen ekssitotoksiteit.¹⁸⁶ ¹⁸⁷ Dit blyk ook uit die waarneming dat onderdrukking van neuronale aktiwiteit tydens barbituraatkoma (sarsiestilte^b deur tiopentoon) selde daarin slaag om die ekstrasellulêre glutamaatkonsentrasie in die postiskemiese brein te normaliseer.¹⁸⁸ Astrosiete stel ook glutamaat vry deur volume- sensitiewe organiese anioonkanale (VSOSK). Hierdie kanale is sensitief vir 'n toename in selvolume en open wanneer die sel swel na iskemiese breinskade.¹⁸⁹ Oksidatiewe stres veroorsaak ontwrigting van die sel se osmotiese beheer van selvolume met gevolglike aktivering van die VSOSK's.¹⁹⁰

Die ekssitotoksiese teorie van iskemie stel voor dat iskemie aanleiding gee tot verhoogde vrystelling en verlaagde heropname van glutamaat en dopamien.¹⁹¹ In hulle studie oor die

interaksie tussen etomidaat, tiopentoon en temperatuur op die ekstrasellulêre ophoping van dopamien en glutamaat, haal Lesser, Koorn *et al* literatuur aan wat handel oor hierdie iskemieverwante verskynsels.¹⁹² Volgens Attwell *et al* volg die vrystelling van dopamien in die ekstrasellulêre ruimte op terminale depolarisasie van die neurone en is nie afhanklik van ATP nie.¹⁹³ Terminale depolarisasie is dus nodig en voldoende om aanleiding te gee tot die ophoping van neurotoksiese dopamien. Anders as dopamien, is die vrystelling en heropname van glutamaat afhanklik van ATP en Ca^{2+} . Soos reeds genoem, is terminale depolarisasie nodig om glutamaat vry te stel, maar is die hooforsaak van die glutamaatophoping tydens iskemie eerder verlaagde energie-afhanklike opname deur astrosiete as energie-afhanklike vrystelling.¹⁹⁴ ¹⁹⁵ Hieruit volg dat die ophoping van glutamaat tydens iskemie afhanklik is van die *tydsduur* van iskemie, terwyl die ophoping van dopamien afhanklik is van die *graad* van iskemie.¹⁹⁶

Die groot toename in ekstrasellulêre katesjolamiene tydens globale breiniskemie keer na herperfusie terug na basale waardes.¹⁹⁷ Die noradrenalin wat tydens iskemie in die hippokampus voorkom, hou nie verband met die verhoogde katesjolamiene wat tydens breiniskemie in die perifere bloed gevind word nie. Indien die bloedbreinskans tydens verbygaande iskemie intak bly, is dit onwaarskynlik dat hoë plasmakatesjolamienvlakke 'n invloed het op die verhoogde noradrenalienvlakke wat tydens iskemie in die brein waargeneem word.¹⁹⁸ Daar is egter aangetoon dat die BBS na KPO meer deurlatend is sodat katesjolamiene die brein kan bereik en postiskemiese neuronale skade kan vererger.¹⁹⁹

200

Die eksiterende effek van die EAA word beheer deur die inhiberende effek van verhoogde K^+ -konduktansie met hiperpolarisasie, verhoogde Cl^- -konduktansie wat die membraanpotensiaal fikseer (*fix*) en oordragstowwe soos γ -aminobotersuur (GABA) wat kanaalgebonde reseptore aktiveer of adenosien en noradrenalin wat Ca^{2+} -kanale wysig. Volgehoue stimulasie deur die EAA verwyder Mg^{2+} -ione. Mg^{2+} -ione blokkeer die NMDA-kanale en hou die kanale oop.

NO word vervaardig vanaf L-arginien deur die werking van die ensiem stikstofmonoksiedsintase (NOS). Daar is drie isoforms van hierdie ensiem, naamlik twee konstitutiewe vorms en 'n induseerbare vorm. Die konstitutiewe vorms kom onderskeidelik voor in vaskulêre endoteel (eNOS) en dwarsdeur die sentrale senuweestelsel maar veral in die serebellum en die rugmurg (nNOS). Beide hierdie konstitutiewe vorms is kalsium- en kalmodulienafhanklik, en word geaktiveer deur 'n styging in $[\text{Ca}^{2+}]_i$.²⁰¹ Kalsiumonafhanklike NOS kom voor in endoteel, vaskulêre gladde spier en geaktiveerde neutrofiel en staan bekend as induseerbare NOS (iNOS).

Induseerbare NOS kom nie onder normale toestande tot uitdrukking nie en moet deur *de novo* proteïensintese gevorm word. Hierdie proteïensintese word tydens inflammatoriese

^b Sarsiestilte = *burst suppression*

en infektiewe toestande deur sitokiene en endotoksiene geïnduseer. Induseerbare NOS het die produksie van groot hoeveelhede NO tot gevolg. Hierdie groot hoeveelhede het antimikrobiese effekte en is betrokke by die vernietiging van tumorselle.²⁰² Benewens die effek op vaskulêre gladdespier (vasodilatasie) tree NO op as neurotransmitter wat betrokke is by EAA-bemiddelde neurotoksisiteit, bewussyn, leervermoë en geheue.^{203 204}

Hipoksie veroorsaak serebrale vasodilatasie wat waarskynlik veroorsaak word deur hipoksiebemiddelde vrystelling van NO en adenosien. Die vrystelling van dié twee substansie en die gevolglike piale arteriolêre vasodilatasie is geheel en al afhanklik van aksiepotensiale in die perivaskulêre senuwees. Nitro-L-arginienmetielester (L-NAME) en MK-801 blokkeer die effekte van onderskeidelik NOS en NMDA. Hierdie blokkers het soortgelyke effekte op hipoksiese serebrale vasodilatasie wat daarop dui dat die NO-afhanklike vasodilatasie tot 'n groot mate afhang van NMDA-reseptoraktivering²⁰⁵. Oormatige vorming van NO mag verantwoordelik wees vir die NMDA-bemiddelde neurotoksisiteit wat mag bydra tot die simptomatologie van beroertes en neurodegeneratiewe siektes. Verder mag die groot hoeveelhede NO vervaardig deur iNOS in mikroglia na aanvanklike stimulasie deur sitokiene, selskade veroorsaak.²⁰⁶ Plöchl *et al* het, deur die blokkade van NOS met behulp van L-NAME, aangetoon dat die serebrale vasodilatasie wat tydens hemoverdunning plaasvind, nie primêr van NO afhanklik is nie.²⁰⁷

Tseng *et al*²⁰⁸ het by honde aangetoon dat hipotermiese arres aanleiding gee tot verhoogde serebrale glutamaat en aspartaat asook van die koagonis glisien. Glutamaat stimuleer glutamaatreseptore met gevolglike instroom van Ca^{2+} wat NOS aktiveer met die gevolglike vorming van NO. Die NO is verantwoordelik vir die neurologiese skade. Hierdie ekssitotoksisiteit begin tydens hipotermiese arres, maar gaan vir tot 20 uur na die arres voort. Hulle stel voor dat voortgegaan moet word met breinbeskermingsmaatreëls tot lank nadat die iskemiese aanslag verdwyn het. Hierdie outeurs kon egter nie 'n betekenisvolle styging in die aminosure tydens die hipotermiese KPO aantoon wat die sirkulatoriese arres voorafgegaan het nie en kom tot die gevolgtrekking dat die styging hoofsaaklik te wyte was aan die sirkulatoriese arres en nie die hipotermiese KPO nie.

NO kan egter, afhangende van die redokstoestand, neurobeskermend of -vernietigend wees. Nitrosoniumione (NO^+) kan neurobeskermend wees deurdat dit reageer met sulfhidriël-groepe op die NMDA-reseptor, terwyl NO neurovernietigend is as dit verbind met $O^{\cdot-}$ om NO_3^- te vorm. Peroksinitriete is neurotoksies deurdat hulle lipiedperoksidase en oksidasie van sulfhidriël-groepe veroorsaak.²⁰⁹

NO beskadig ook DNS deur basisdeaminering en die aktivering van poli-(adenosien-5'-difosforibose)-polimerase (PARP). PARP is verantwoordelik vir die herstel van beskadigde DNA. Aktivering van PARP kan aanleiding gee tot progressiewe uitputting van sellulêre adenosien met progressiewe uitputting van ATP en seldood.²¹⁰

Alhoewel endoteelbemiddelde vasodilasie as gevolg van NO in die brein, net soos in die hart, tydens iskemie en herperfusie voordelig kan wees, kan dit dus ook nadelig wees. Daar is naamlik aangetoon dat nNOS (kalsium- en kalmodulienafhanklik) deur hipotermiese sirkulatoriese arres geïnduseer word, terwyl die kalsiumafhanklike endoteliale (eNOS) (kalsium- en kalmodulienafhanklik)²¹¹ en iNOS (kalsiumonafhanklik) nie beïnvloed word deur hipotermiese sirkulatoriese arres nie. Verder is aangetoon dat *inhibisie van nNOS na hipotermiese sirkulatoriese arres* aanleiding gee tot die *afname in apoptose en nekrose*.²¹²
²¹³ Inhibisie van nNOS deur 17477AR (toegedien tot 24 uur na sirkulatoriese arres) verminder beide apoptose en nekrose met 'n verbetering van die neurologiese uitkoms na hipotermiese sirkulatoriese arres.²¹⁴

Toediening van die selektiewe nNOS-blokker 7-nitroindasool, het na afsluiting van die *a. cerebri media* betekenisvol kleiner infarksie volumes tot gevolg gehad.²¹⁵ Verder is aangetoon dat nNOS-gebrekkige muise na vaskulêre afsluiting veel kleiner infarkties as normale muise gehad het; as die eNOS egter in die mutante geblokeer is, het die infarkties vergroot.²¹⁶ Dit kom dus voor of nNOS iskemiese skade vererger terwyl eNOS beskermend optree. Daar is aangetoon dat NO wat tydens aktivering van NMDA-reseptore vrykom, nNOS bemiddel is en nie die gevolg is van 'n direkte vaskulêre effek nie.²¹⁷ Inhibisie van die R1-subeenheid van die NMDA-reseptor na afsluiting van die *a. cerebri media* voorkom die neurotoksisiteit van NMDA en verklein die infarksie volumes.²¹⁸ Hierdie bevindinge dui dus daarop dat NMDA-reseptorblokkade iskemiese breinskade verminder, onder andere deur inhibisie van nNOS. Lin *et al* kom tot die gevolgtrekking dat die NMDA-reseptorantagonis ketamien tydens iskemie vrystelling van NO in die serebrale korteks voorkom. Dit is daarom moontlik dat ketamien van nut kan wees tydens die akute stadia van iskemie of minstens oorweeg moet word in pasiënt met iskemiese breinsiekte.²¹⁹ Hieroor is daar tans nie eenstemmigheid in die literatuur nie omdat die studies nie altyd dieselfde isoforms ondersoek nie, en omdat die konsentrasies van ketamien nie ooreenstem nie.

3.5.6 Neuro-elektriese reaksie op hipoksie

Daar is 'n korrelasie tussen die EEG, ontlokte potensiale, serebrale bloedvloeï en die sellulêre respons op neuronskade. Wanneer serebrale bloedvloeï met 50-60% daal, is daar veranderinge in die serebrale kortikale aktiwiteit.²²⁰ By 40% van die normale serebrale bloedvloeï verlaag die EEG-amplitude en ontlokte kortikale response word onderdruk.²²¹ ²²² Serebrale bloedvloeï van 40% van normaal stem ooreen met 'n bloedvloeï van ongeveer 20 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹ en 'n arteriële suurstofsaturasie van ongeveer 60%. Wanneer bloedvloeï tot hierdie vlak daal, vind sel- en mitochondrionswelling plaas. By 25% tot 30% van die normale bloedvloeï (ongeveer 15 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹) word die EEG isoëlektries. Die selle is egter nog lewensvatbaar. Die ATP- en CrP-konsentrasies is dan ongeveer 50% van normaal. By 20% van normale vloeï (10 ml.100 g⁻¹.minuut⁻¹) faal membraan-ioonhomeostase en seldood tree in. Die neuro-elektriese, biochemiese en ionaktiwiteitveranderinge vind gelyktydig plaas. Netsoos wat eksiterende aminosure die

Ca²⁺-fluks beïnvloed, so verklaar die hiperpolarisasie van postsinaptiese membrane en sinaptiese blokkade die snelle verlies van EEG-aktiwiteit tydens anoksie.^{223 224}

3.6 PATOFISIOLOGIE VAN HARTCHIRURGIE-GEASSOSIEERDE BREIN-SKADE

Die oorsaak van neuropsigiatriese disfunksie na KPO is nog nie opgeklaar nie, maar die moontlikhede is waarskynlik multifaktoriaal, naamlik serebrale hipoperfusie as gevolg van hipotensie, gebrekkige outoregulering, nie-pulserende perfusie, mikro- en makroëmbolieë (gas, vet en partikelêr) en postoperatiewe gebeure. Verder mag die werking van die verskillende bemiddelaars van die inflammatoriese response na iskemie ook 'n rol speel; hierdie interaksies is kompleks en mag voordelig of nadelig wees. Daar is ook eksperimenteel aangetoon dat antagonisme van bepaalde mediators, byvoorbeeld die inflammatoriese sitokiene of die prostaglandiene, toepassing in die voorkoming van breinskade tydens en na iskemie mag vind. Hierdie pogings is nog ver van kliniese toepassing af, juis omdat al die mediators nie noodwendig nadelig is nie, en as gevolg van die oorvleueling van effekte.²²⁵

Selnes *et al*²²⁶ wys daarop dat KVO-pasiënte reeds preoperatief onderliggende serebrovaskulêre siekte met stil serebrale iskemie kon hê. Daar is met behulp van magnetiese-resonansbeelding (MRI) aangetoon dat daar by hierdie pasiënte reeds witstofveranderinge (leukoaraiose) voorkom²²⁷ en dat leukoaraiose gepaard gaan met kognitiewe versteuring.²²⁸

Pasiënte wat meer onlangs beroerte gehad het, se nuwe beroertes is geassosieer met die herverskyning of verergering van die vorige letsels, terwyl pasiënte wat lank vantevore beroertes gehad het nuwe fokale letsels opgedoen.²²⁹

Geheuefunksies word verrig in die mediale temporale lob terwyl rekenkundige vermoë geleë is in die frontale (sentrale uitvoerende) en die temporale assosiasiefunksie.²³⁰ 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.²³¹

Die oorsprong²³² en invloed van emboli op kognitiewe uitkoms²³³ word breedvoerig deur Stump *et al* bespreek. Die neurologiese uitkoms hou verband met die aantal emboli wat tydens hartchirurgie brein toe gaan.^{234 235} Embolisme kom veral voor tydens kanulering en dekanulering van die aorta, aanvang van KPO, hervatting van ventrikulêre uitwerp na ontklemming van die aorta. Stump *et al* het die tydstippe wanneer embolisme tydens hartchirurgie voorkom ultrasonografies nagegaan. Hulle het bevind dat 60% van emboli waargeneem word tydens hantering van die hart en aorta, maar dat een derde van emboli nie verband gehou het met enige optrede van die chirurg, KPO-tegnoloog of narkotiseur nie.²³⁶ Die handelinge wat geassosieer is met emboli kan gewysig word ten einde die

emboluslading te verminder; die vraag bly egter wat gedoen kan word om “stil” embolisme te verminder.

Die grootte van die emboli kan wissel: makroëmboli veroorsaak afsluiting van arteries groter as 200 μm , terwyl mikroëmboli klein arteries, arterioli en kapillêre afsluit. 'n Enkele makroëmbolus kan tot opvallende neurologiese uitval soos beroerte lei, terwyl 'n mikroëmbolus onopvallende uitval tot gevolg kan hê, behalwe in kwesbare weefsel soos die retina.²³⁷ Wydverspreide neurologiese of neuropsigologiese skade is waarskynlik die gevolg van globale hipoperfusie of wyd verspreide mikroëmbolisme.

Die mikroëmboli kan bestaan uit plaatjie-aggregate, chilomikrone, lug, fosfolipiedoorblyfsels van rooibloedselle, perfusiekanulefragmente, silikon-antiskuummateriaal, vet en handskoenpoeier. Vet kan ook na die pasiënt terugkeer via die kardiotosiesuiging.

Degeneratiewe serebrale vaskulêre veranderinge kom by pasiënte voor wat kort voor hul dood aan KPO blootgestel was. Daar is 'n olierige materiaal in die afferente mikrosirkulasie aangetoon. Hierdie eksogene materiaal is klein kapillêre en arteriële dilatases (*small capillary and arteriolar dilatations, SCAD's*) genoem.²³⁸ Dit kom voor of die vetemboluslading (SCAD's) met die gebruik van kardiotosiesuiging verband hou.^{239 240}

Teoreties behoort gas-emboli die breinmikrosirkulasie te beskadig. Gas-mikroëmboli kan direk versteuring van die vaskulêre endoteel veroorsaak. Dit gee aanleiding tot onderbreking van die bloedbreinskans²⁴¹ sowel as die vermoë van die endoteel om vaskulêre tonus te beheer.²⁴² Lugemboli gee ook aanleiding tot komplementaktivering, leukosietaggregasie, plaatjie-adhesie en- aggregasie en fibrienneerlegging in die mikrosirkulasie.^{243 244 245} By honde wat by 28°C aan gasembolisme blootgestel was, het die gas-emboli *per se* nie globale of regionale breinperfusie of metabolisme benadeel nie.²⁴⁶ Dit mag wees dat gasmikroëmboli slegs tydelike afsluiting veroorsaak (1 tot 2 minute) en dat perfusie herstel word voordat die metaboliese aanvraag toeneem;²⁴⁷ dit is temeer so tydens hipotermie. Soos voorheen gemeld, kan gasmikroëmboli egter aanleiding gee tot mikrovaskulêre afsluiting as gevolg van versteuring van die endoteel. Anders as gas wat slegs tydelike afsluiting veroorsaak, gee partikelêre emboli aanleiding tot permanente afsluiting.

3.7 METING VAN SEREBRALE SUURSTOFBALANS

Die doel van serebrale monitering is die bepaling van serebrale homeostase. Alhoewel die CDO_2 en $CMRO_2$ afsonderlik gemeet kan word, kan die een en/of die ander binne “normale perke wees” terwyl daar eintlik reeds ontwinging van homeostase plaasgevind het. Daar moet dus altyd in gedagte gehou word, dat al die faktore wat CDO_2 verander, naamlik perfusie, CaO_2 , bloedglukose en narkosemiddels, kan aanleiding gee tot ’n verskuiwing van die kritiese CDO_2 , waar $CMRO_2$ afhanklik word van CDO_2 .

Suurstof en glukose is die primêre substrate vir breinmetabolisme. Normaalweg is metabolisme van die substraat en bloedvloei gekoppel. Hierdie koppeling word versteur onder die invloed van narkosemiddels, temperatuurveranderinge en patologiese prosesse. Die $CMRO_2$ en bloedvloei kan indirek bepaal word deur meting van die substraat en die bloedvloei. Anders as in proefdiere word daar by die mens staatgemaak op indirekte meting.

Die vernaamste beperking van moniteringsmetodes in soverre dit die brein aan aangaan, is dat al die metodes wat klinies beskikbaar is, slegs *beperkte* areas van die brein moniteer; meting van substraattoevoer deur, byvoorbeeld serebrale oksimetrie, transkraniale doppler en naby infrarooispektroskopie (NIRS), is slegs tot afgebakende breinareas beperk, terwyl monitering van suurstofverbruik (suurstofekstraksie) deur meting van suurstofsaturasie in die jugulêre bulbus (SjO_2) slegs globale suurstofbalans meet maar nie regionale suurstofbalans kan identifiseer nie. Elektro fisiologiese metodes (EEG, ontlokte potensiale) is ook bruikbaar in monitering van breinmetabolisme. Van die metodes wat kliniese belofte inhou is NIRS, SjO_2 , die EEG en ontlokte potensiale.

3.7.1 Naby-infrarooispektroskopie

NIRS is nie-indringend en verskaf inligting ten opsigte van die vaskulêre oksigenasie (verandering in die geoksigeneerde, gedeoksigeneerde en totale hemoglobien) sowel as oor sellulêre oksigenasie (geoksideerde sitochroom a,a_3 CytOx, die laaste ensiem in die respiratoriese ketting). Nollert *et al* het aangetoon dat NIRS, veral ’n afname in die CytOx-sein, korreleer met ’n afname in serebrale hoë-energiefosfaat en ’n hoë sensitiwiteit het om histologiese skade te voorspel. Dit kan ook neuropsigologiese uitkoms na KPO voorspel. Die CytOx-sein-moniteringsmetode van serebrale oksigenasie hou belofte in vir die intaroperatiewe monitering van serebrale oksigenasie.²⁴⁸ Dit maak NIRS nie net ’n handige intraoperatiewe diagnostiese instrument nie, maar maak dit ook moontlik om te reageer op dalings van die CytOx-sein.

Die beperkinge van NIRS is die onvermoë om tussen arteriële en veneuse bloed te onderskei, ekstrakraniale kontaminasie van die spektroskopieseine, probleme by die identifisering van die optiese padlengte, algoritme probleme en laastens die beperkte area met ’n radius van 6 cm tot 8 cm wat dit dophou. Hopelik sal hierdie ’n monitor verder

ontwikkel word om die beperkings te oorkom en wat nie net die katastrofe monitor nie, maar wat dit ook moontlik maak om op te tree wanneer die brein die risiko loop om iskemies te word.

3.7.2 Suurstofsaturasie in die jugulêre bulbus (SjO₂)

Die suurstofbalans van die brein kan bepaal word deur die meting van die SjO₂. Desaturasie kan die gevolg wees van abnormale SBV/metabolisme-koppeling (CDO₂/CMRO₂-verhouding). Dit kan die gevolg wees van hipoperfusie (embolisme, vasokonstriksie, hipotensie), versteurde outoregulasie (diabetes, hipertensie, serebrovaskulêre siekte, hiperkapnie), anemie, lae SaO₂ of verhoogde aanvraag (opwarming tydens KPO). Analooq aan gemengde veneuse saturasie (SvO₂) dui 'n daling in die SjO₂ ook op 'n afname in die CDO₂/CMRO₂-verhouding. Die SjO₂ tydens KPO en in die postoperatiewe periode mag, benewens deur PaCO₂, ook deur die narkosetegniek beïnvloed word.²⁴⁹

Die monitering van SjO₂ word volledig deur Shaaban Ali *et al* behandel en word hier aangehaal.²⁵⁰ Die normale SjO₂ wissel van 55% tot 75% en dui op die balans tussen die CDO₂ en CMRO₂. 'n Daling in die SjO₂ tot onder 50% dui op gebrekkige CDO₂. Die normale arterio-jugulêre suurstofkonsentrasie-verskil [C(a-j)DO₂] is 40 ml.l⁻¹ tot 90 ml.l⁻¹. Wanneer die C(a-j)DO₂ bokant 80 ml.l⁻¹ tot 90 ml.l⁻¹ styg, dui dit op dreigende serebrale hipoksie; in die afwesigheid van anemie en hipoksemie dui 'n stygende C(a-j)DO₂ op globale iskemie.

Alhoewel SjO₂ slegs dui op globale hipoksie en regionale hipoksie dus nie identifiseer word nie, is SjO₂ 'n handige monitor om dreigende serebrale hipoksie te identifiseer. Croughwell *et al*²⁵¹ en Newman *et al*²⁵² het aangetoon dat 'n daling in die SjO₂ tot onderkant 50% tydens opwarming na hipotermiese KPO geassosieer word met postoperatiewe neurologiese disfunksie. Hulle het ook aangetoon dat daar 'n assosiasie was tussen suurstofwanbalans voordat daar met opwarming begin is, naamlik 'n laer SBV en hoër CMRO₂. Desaturasie kom ook meer dikwels voor by pasiënte met preoperatiewe klein serebrale infarke²⁵³ en by diabeete.²⁵⁴

SjO₂ en jugulêre laktaat (Lj) is onafhanklike aanwysers van serebrale iskemie.²⁵⁵ Alhoewel 'n lae SjO₂ en hoë Lj onafhanklik dui op serebrale hipoperfusie, kon Millar *et al* geen resiproke verband tussen hierdie twee parameters aantoon nie. Die outeurs skryf die daling in SjO₂ eerder aan hipokapniebemiddelde vasokonstriksie met verhoogde suurstofekstraksie toe.²⁵⁶ Daar is egter aangetoon dat daar geen verband tussen SvO₂ en SjO₂ bestaan nie.²⁵⁷

SjO₂ kan intermitterend gemeet word deur onttrekking van bloed uit 'n konvensionele intravaskulêre kateter waarvan die punt in die jugulêre bulbus geleë is, of deurlopend deur middel van 'n veseloptiese sonda wat die SjO₂ en die PjO₂ meet. Daar bestaan egter nog veel tegniese probleme wat aanleiding tot onakkuraatheid van die lesings gee. Indien die

SjO₂ deurlopend gemoniteer word, sal episodes van iskemie nie slegs waargeneem word nie, maar in kwesbare pasiënte voorkom kan word.

3.7.3 Neuro-elektrofisiologiese monitering van breinmetabolisme

3.7.3.1 Die elektroënkefalogram (EEG) en prosessering daarvan

Die EEG weerspieël die elektriese aktiwiteit in die piramidale selle in die granulêre laag van die serebrale korteks. Die gegradeerde summaries van eksitatoriese en inhibitiese postsinaptiese potensiale gee aanleiding tot potensiaalfluktuasies wat by die kopoppervlak waargeneem word. Die potensiaalveranderinge wat waargeneem word, kan teruggevoer word na die elektriese strome wat in en om die kortikale selle en hulle vesels vloei – selle en vesels tree dus op as dipole.²⁵⁸ Die EEG gee nie 'n direkte aanduiding van spesifieke breinfunksie of –disfunksie nie. Dit gee slegs inligting oor die veranderinge in aktiwiteit in die brein. Fokale onderdrukking van die basiese ritme, of abnormale stadige golwe dui op lokale patologie soos iskemie, infarsie, tumor, infeksie of bloeding. Diffuse verandering (verspreide verstadiging of pieke / spoel) dui op diffuse patologie soos subaragnoïede bloeding, iskemie, degenerasie, algemene narkosemiddels, slaap en hipotermie.

Die invloed van narkosemiddels op die EEG bemoelijk die intraoperatiewe interpretasie daarvan. Die EEG kan byvoorbeeld nie onderskei tussen sarsiestilte wat deur iskemie, hipotermie of narkosemiddels veroorsaak word nie. Alhoewel daar aangetoon is dat intraoperatiewe veranderinge van die kwantitatiewe EEG (QEEG) die postoperatiewe kognitiewe uitkoms kan voorspel,²⁵⁹ bly QEEG-²⁶⁰ en EEG-monitering²⁶¹ tydens KPO-chirurgie kontroversieel as gevolg van versteuring van die EEG deur eksterne faktore soos die KPO-pomp, onvermoë om te onderskei tussen die effekte van die middels, hipotermie, 'n pasaangeër, die balonpomp en die individuele reaksie op narkosemiddels. Daar kan egter met behulp van intraoperatiewe QEEG gelet word op die neiging van die EEG ten opsigte van die spektrum, amplitude, sarsie/stilte-verhouding en asimmetrie. Net soos in die geval van ander intraoperatiewe parameters moet daar nie alleen op die absolute waardes gelet word nie, maar ook op die neiging daarvan. Verder bied intraoperatiewe QEEG die moontlikheid om intraoperatiewe gebeure met elektrofisiologiese veranderinge te korreleer.

Gugino *et al* het al bogenoemde beperkings in hulle studie in aanmerking geneem en aangetoon dat die QEEG-veranderinge (interhemisferiese krag-asimmetrie, afname in absolute krag en agteruitgang soos weerspieël deur 'n toename in die δ - en/of θ - absolute en relatiewe krag), die een-week-postoperatiewe neuropsigologiese verandering beter as toeval kon voorspel, maar die driemaande-uitkoms uitstekend voorspel het.²⁶²

3.7.3.2 Ontlokte potensiale

Die monitering van gemiddelde neuro-elektriese response op gekontroleerde stimulasie laat die objektiewe beoordeling toe van die funksionele integriteit van betrokke senuweebane asook die verwerking van stimuli op kortikale en subkortikale vlak. Die latensie en

amplitude van die verwerkte golfvorms verskil tussen individue en die fisiologiese toestande waaronder meting plaasvind; veral die amplitude varieer. Pieke en komplekse word egter verbind met spesifieke neurale aktiwiteit (generators) en weerspieël onderliggende neuronfunksie. Die volgehoue ontlokte potensiale nadat 'n isoëlektriese EEG bereik is, dui daarop dat verskillende neurale strukture en vlakke van aktiwiteit deur die EEG en ontlokte potensiale gemeet word.²⁶³

3.7.3.3 Nuwer moniteringsmetodes

Moniteringsmetodes wat al meer gebruik word, is bispektrale indeks en serebrale entropie. Wanneer hierdie moniteringsmetodes meer algemeen beskikbaar raak, sal die teenwoordigheid van serebrale iskemie meer gereedelik waargeneem kan word, en proaktief opgetree kan word. Die vraag of hierdie metodes wel sensitief genoeg gaan wees om die grade van iskemie wat skade aanrig te kan identifiseer, moet egter nog bepaal word.

3.8 KARDIOPULMONALE OMLEIDING EN DIE BREIN

Tydens KPO word SBV bepaal deur die temperatuur, PaCO₂, hematokrit, die gemiddelde arteriële bloeddruk en serebrovaskulêre vernouing (ateroom, emboli, ensovoorts). Embolisme word beskou as die hooforsaak van breinskade wat tydens KPO aangerig word. Hierdie emboli kan bestaan uit gas (lug), soliede materiaal (ateroomplaak, tromboëmboli en vreemde materiaal vanaf die pomp) of vet. Die SCAD's wat na KPO in die brein en ander weefsel voorkom, word onder andere toegeskrywe aan die emboliese materiaal van die KPO-apparaat self.²⁶⁴

Die breinskade wat na hartchirurgie voorkom word ook beïnvloed deur ander KPO-verwante faktore. Hierdie faktore kan bydra tot verskillende bevindinge na KPO en moet nog opgeklar word. Dit sluit in bloeddruk en vloeipatroon, tydsduur, hiperglukemie, bloedgasstrategie, hematokrit, prograde of retrograde kardioplegie, herhaal-koronêrevatomleiding en die temperatuur tydens KPO.²⁶⁵

3.8.1 Tydsduur

Dit is voor die handliggend dat langer KPO-tye 'n groter emboluslading tot gevolg sal hê. Nogtans moet onthou word dat die aard van patologie in die hart (meer aterosklerose, verkalking van kleppe, aortaklepvervanging) chirurgie bemoeilik en langer KPO-tye tot gevolg kan hê.²⁶⁶ Pasiënte met dergelike patologie loop dus, vanweë die patologie *per se*, 'n groter risiko om meer iskemieletsels op te doen.

3.8.2 Perfusiedruk, en –patroon tydens KPO

KPO word gekenmerk deur veranderinge in perfusiedruk en –vloei. Anders as wat normaalweg die geval is, kan hierdie twee veranderlikes tydens KPO kunsmatig onafhanklik van mekaar verander word. In die normale fisiologiese toestand gaan druk en vloei in die meeste organe hand aan hand. Tydens KPO is hierdie verband egter versteur vanweë die temperatuur, tipe vloei (nie-pulserend), die druk (hipotensie) en hipoperfusie. Verder is al die organe nie ewe afhanklik van vloei en perfusiedruk vir oksigenasie nie. Die impak wat hierdie veranderinge in hemodinamika op breinoksigenasie het, word beïnvloed deur onderliggende patologie en kan bydra tot die neurologiese en kognitiewe komplikasies van KPO.

Outoregulاسie dui op die vermoë van 'n orgaan om sy bloedvloei te wysig na gelang die verbruik toeneem of die suurstoefvoer afneem. Serebrale outoregulاسie word volledig deur Paulson *et al* behandel.²⁶⁷ SBV bly by die wakker persoon tydens normotermie, by drukke van tussen 60 tot 150 mm Hg konstant. Hierdie outoregulاسie word beïnvloed deur preoperatiewe bloeddruk en die teenwoordigheid van aterosklerose. Strandgaard het bevind dat outoregulاسie in die teenwoordigheid van hipertensie behoue bly, maar dat die kritiese ondergrens styg. Hipertensie verskuif die bloeddrukoutoregulاسie van die brein dus na regs. Hy het egter ook bevind dat die ouoregulاسiekurwe na effektiewe behandeling van

bloeddruk nie altyd normaliseer nie; al is hipertensie dus klinies onder beheer is daar pasiënte wat die risiko bly loop om tydens hipotensie serebrale iskemie te ontwikkel.²⁶⁸ Dit beteken dat hoër drukke tydens normotermie gehandhaaf moet word. Hoë perfusiedrukke kan egter aanleiding gee tot verhoogde koronêre en pulmonale kollaterale vloei. Outoregulاسie is ook by diabete ingekort.^{269 270} Sorg moet dus gedra word dat die bloeddruk by hipertensie lyers en diabete te laag daal nie aangesien hulle SBV gevaarlik kan daal.

By die mens verander die SBV met verandering in hematokrit minder tydens hipotermie van 27°C (11%.g⁻¹ hemoglobien verandering) as tydens normotermie van 37°C (19%.g⁻¹ hemoglobien verandering). Alhoewel die steekproef in daardie reeks klein was (agt pasiënte), mag die bevindinge daarop dui dat serebrale vaskulêre outoregulاسie tydens hipotermie ingekort is.²⁷¹

Wat moet die perfusiedruk tydens KPO wees? Tydens narkose en hipotermie wanneer die CMRO₂ laer is, daal die kritiese lae druk. Daar word tans nog algemeen aanbeveel dat perfusiedruk hoër as 50 mm Hg moet wees ten einde SBV in stand te hou.

Die KPO-vloei van 2,2 l.min⁻¹.m⁻² tot 2,5 l.min⁻¹.m⁻² word as voldoende by normotermie beskou. Hipotermie gaan egter gepaard met vasokonstriksie en verlaagde suurstofverbruik (outoregulاسie). Die vasokonstriksie tydens hipotermie veroorsaak hipertensie met verhoogde vloei in kollaterale; dit bemoeilik chirurgiese blootlegging. Die hipertensie noodsaak dikwels die gebruik van vasodilatore. Cook *et al* het die veiligheid van verlaagde vloei in plaas van die gebruik van vasoaktiewe middels nagegaan. Hulle het by die mens bevind dat SBV en S_jO₂ by hipotermie van 27°C en drukke wat gewissel het van 50 mm Hg en 70 mm Hg, dieselfde gebly het indien die vloei gewissel het van 1,2 l.min⁻¹.m⁻² tot 2,3 l.min⁻¹.m⁻².²⁷² Vloei in kollaterale en na penumbra-areas waar outoregulاسie uitgeput is, is drukafhanklik. Hierdie aspek, tesame met die positiewe helling van outoregulاسie kan van belang wees tydens serebrale iskemie wanneer perfusie in iskemiese areas afhanklik raak van bloeddruk. 'n Perfusiedruk van niks laer as 50 mm Hg moet dus tydens periodes van lae vloei tolereer word nie.²⁷³ Daar kan dus met veiligheid tydens hipotermie laer vloei aanvaar word, mits perfusiedruk gehandhaaf word. Daar moet egter onthou word dat perifere weefsel meer afhanklik is van vloei as perfusiedruk; die ontstaan van 'n metabooliese asidose of styging in laktaat kan dui op globale hipoperfusie. Verder moet vloei tydens opwarming voorsien in die verhoogde suurstofbehoefte.

Vloei tydens KPO is meestal nie-pulserend. Nie-pulserende vloei het minder endoteelsleurstres en laer endoteel-NO-produksie tot gevolg. Dit kan lei tot 'n styging in die vaskulêre weerstand en eindorgaan-disfunksie.²⁷⁴ Murkin *et al* kon egter in 'n prospektiewe studie geen invloed van die tipe vloei op neuropsigologiese uitkoms aantoon nie.²⁷⁵ Pulserende vloei tydens KPO was egter geassosieer met 'n laer voorkoms van miokardiale infarksie, dood en major komplikasies.²⁷⁶

Cook *et al* het die effek van pulserende KPO by 37°C, 32°C en 28°C op serebrale en nierperfusie by honde nagegaan. Die honde is tydens elk van die temperature perfuseer met lae ($1,2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) of hoë ($2,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) vloei. In vergelyke met nie-pulserende vloei het pulserende vloei by normo- en hipotermie nóg by lae nóg by hoë vloei 'n invloed op breinperfusie of CMRO_2 gehad. Nierperfusie is nie alleen primêr deur temperatuur beïnvloed nie, maar ook deur die absolute vloei en die gebruik van α -agoniste, maar nie deur die vloei patroon nie. Daar is ook aangetoon dat pulserende vloei nie normotermiese hipoperfusie verhelp nie, maar dat SBV in stand gehou word deur herdistribusie van bloed vanaf die viscera na die brein.²⁷⁷ Die hoofbepalers van SBV en CMRO_2 was dus temperatuur en nie absolute KPO-vloei of vloei patroon nie.

3.8.3 Temperatuurstrategie tydens KPO: afkoeling en opwarming

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,^{278 279} terwyl Mora *et al* se studie gedui het op 'n verhoogde insidensie van neurologiese komplikasies na warm KPO.²⁸⁰ Baker *et al* het die insidensie van beroerte na KVO prospektief nagegaan en bevind dat die insidensie in die hipotermiese (0,8%) en normotermiese KPO (1,1%) nie betekenisvol verskil het nie. Die insidensie van postoperatiewe verwardheid was egter hoër in die normotermiese groep in vergelyke met die hipotermiese groep (7,3% teenoor 3,7%; $p < 0,001$).²⁸¹ In 'n studie wat ondersoek ingestel het na warm en koue kardioplegie, is bevind dat daar in die harte van die “warm” groep 'n laer voorkoms van infarksie, lae-uitwerpsindroom en spontane ventrikelfibrillasie was. Die dertig-dae-uitkoms was egter, wat die hart betref, nie betekenisvol verskillend nie.^{282 283}

Die waarde van hipotermie kan onder andere toegeskrywe word aan die verlaagde CMRO_2 . Die verlaagde CMRO_2 gee dan, deur middel van intakte outoregulasie, aanleiding tot verlaagde serebrale perfusie. Benewens die CMRO_2 -verlagende effek van hipotermie, voorkom geringe hipotermie van 33°C ook die iskemie-geïnduseerde vrystelling van glutamaat en ophoping dopamien.²⁸⁴

Die waarde van hipotermie tydens tydelike iskemie mag van waarde wees, maar in die teenwoordigheid van permanente afsluiting word die waarde daarvan betwyfel.²⁸⁵ 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. Alhoewel hipotermie die brein teen hipoksie mag beskerm, is pasiënte ten tyde van episodes wanneer embolisme plaasvind nog normotermies, naamlik tydens kanulering, kruisklemming, ontklemming en dekanulering van die aorta. Gegee die potensiële gevaar van serebrale hipertermie tydens verbygaande iskemie, is daar geen indikasie om die pasiënt voor spening van KPO te verwarm tot bo 37°C nie.²⁸⁶ Serebrale hipertermie kan, terwyl hipotensie en

embolisme nog voorkom, breinskade vererger. Dit word dus aanbeveel dat oksigenatortemperatuur tydens opwarming na hipotermie nooit bo 38°C sal styg nie.

Die neuropsigologiese uitkoms na matige 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.²⁸⁷ Daardie studie was egter gekritiseer ten opsigte van toetsmetodes en statistiese ontleding.²⁸⁸ Volgens daardie studie wil dit dus voorkom of perfusietemperature van om en by 32° voldoende is. Rao *et al* het prospektief aangetoon dat normotermiese KPO 'n hoër voorkoms van beroerte tot gevolg gehad het.²⁸⁹

Dit sou moontlik voordelig wees om die brein selektief af te koel en die res van die liggaam normotermies te hou. By honde is daar aangetoon dat selektiewe breinafkoeling deur middel van kraniale konveksie-afkoeling (13°C), tydens KPO aanleiding gee tot laer breintemperature en groter kern-brein-temperatuurgradiënte as wanneer afkoeling deur slegs hipotermiese KPO bewerkstellig word. Dit mag bydra tot 'n beter neurologiese uitkoms.²⁹⁰ Daar is ook by honde aangetoon dat differensiële aortaperfusie tydens aktiewe opwarming die brein teen hipertermie kan beskerm.²⁹¹ Boston *et al* het by varke die moontlikheid ondersoek om die brein afsonderlik te perfuseer.²⁹² Hierdie differensiële perfusietegniek sal dit moontlik maak serebrale perfusie en hipotermie te handhaaf in die teenwoordigheid van sistemiese normotermie te behou. Hierdie tegnieke mag egter meebring dat die aorta meer hanteer moet word wat dan die risiko op embolisasie verhoog. Selektiewe afkoeling bring ook 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.

'n Daling in die SjO_2 vind veral tydens opwarming na hipotermiese KPO plaas. Shaaban Ali 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 verlaging van die $CMRO_2$ deur die toediening van narkosemiddels.²⁹³ Wat opwarmingstempo betref het Von Knobelsdorff²⁹⁴ *et al* en Cook *et al*²⁹⁵ aangetoon dat vinnige en stadige opwarming dieselfde mate van SjO_2 -daling tot gevolg gehad het, maar dat desaturasie eerder gekorreleer het met die temperatuur in die jugulêre vena. Gugino *et al* wys ook daarop dat die CDO_2 gedurende opwarming nie tred hou met die verhoogde $CMRO_2$ nie, en wel omdat outoregulasie tydens KPO minder effektief is, terwyl die $CMRO_2$ reeds verhoog het.²⁹⁶ Daar is dus tydens opwarming 'n wanbalans tussen die CDO_2 en $CMRO_2$.

Bloeding en die verbruik van bloedprodukte na normo- en hipotermiese KPO verskil nie.²⁹⁷ In die studie deur Engelman *et al* wat gehandel het oor die verband tussen KPO-temperatuur en die neuropsigologiese uitkoms, was die fibrinolitiese aktiwiteit hoër by hoër temperature.²⁹⁸

3.8.4 Hematokrit

SBV is omgekeerd eweredig aan die hematokrit.²⁹⁹ Die verandering in viskositeit van bloed met hemoverdunning is onafhanklik van die temperatuur.³⁰⁰ Dit is egter onduidelik of hierdie verandering in SBV slegs afhanklik is van die verandering in hematokrit, en of die verandering in CDO₂ ook 'n rol daarby speel (outoregulاسie). Met hemoverdunning word daar egter 'n perk bereik waarna die toename in vloei as gevolg van 'n afname in viskositeit en outoregulاسie nie meer kan kompenseer vir die afname in CaO₂ nie en serebrale hipoksie sal intree (daling in CMRO₂). Hierdie kritiese hematokrit hang dus af van die CMRO₂ (diepte van narkose en temperatuur).

Daar is by diere aangetoon dat 'n hemoglobienkonsentrasie van 5 g.dl⁻¹ tydens hipotermie van 27°C voldoende is om CDO₂ te handhaaf.³⁰¹ Sungurtekin *et al* het by die mens aangetoon dat serebrale oksigenاسie by 27°C, in die teenwoordigheid van stabiele gemiddelde arteriële bloeddruk (ongeveer 66 mm Hg) en PaCO₂ (ongeveer 35 mm Hg), onafhanklik was van hematokrit by hemoglobiene van tussen ongeveer 6,2 g.dl⁻¹ en 8,5 g.dl⁻¹³⁰² en by normotermie tussen 8,1 g.dl⁻¹ en 11 g.dl⁻¹.³⁰³ 'n 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 oksigenاسie waarskynlik tydens opwarming gehandhaaf is. Hipotermie gaan gepaard met 'n daling in die P₅₀. Nogtans het die jugulêre veneuse saturاسie nie onder 70% gedaal nie. Dit het daarop gedui dat die CMRO₂ minstens 90% van die voorspelde was,³⁰⁴ wat beteken dat globale serebrale oksigenاسie selfs by 'n hemoglobienkonsentrasie van 6,2 g.dl⁻¹ by 27°C voldoende is.

Die praktyk van intraoperatiewe isovolemiese hemoverdunning moet bevaagteken word. Bloed word gedurende die periode voor KPO onttrek en is meestal eers teen die tyd dat KPO ingestel word, of self daarna voltooi. Indien bloed verwyder word uit 'n kanule wat in die interne jugulêre vena geleë is, is debri (insluitende vetdruppels) wat tydens velinsiesie, sternotomie en disseksie in die mediastinum in die regteratrium beland het, reeds deur die pulmonale kapillêre netwerk uitfiltreer. Indien bloed egter uit 'n kanule wat tot in die vena cava superior of regter atrium strek, afgetap word, vind filtrاسie nie plaas nie, en word hierdie debri wat nie deur bloedoortappingsfilters verwyder word nie, weer getransfuseer. Alhoewel die kans skraal is dat hierdie debri die brein sal bereik, kan dit moontlik probleme in die pulmonale kapillêre netwerk veroorsaak. Isovolemiese hemoverdunning is uitvoerbaar by pasiënte met 'n hoë liggaamsmassa en hoë hematokrit. By klein pasiënte en pasiënte met lae hematokritte kan isovolemiese hemoverdunning egter aanleiding gee tot onaanvaarbaar lae hematokritte tydens KPO.

3.8.5 Metaboliese beheer

CO₂ is 'n kragtige serebrale vasodilator. Hipokapnie veroorsaak serebrale vasokonstriksie met gevolglike verlaging in die emboluslading.³⁰⁵ Daar moet dus tydens die tydperk voor KPO gewaak word teen hipokapnie, enersyds omdat hierdie tydperk gepaard gaan met

hipotensie en verlaging in SBV, en andersyds omdat die serebrale vasokonstriksie homogene breinafkoeling by aanvang van hipotermiese KPO vertraag. Tydens opwarming verhoog die $CMRO_2$ met 'n daling in die SjO_2 ,³⁰⁶ hipokapnie kan dus tydens opwarming na hipotermiese KPO ook nadelig wees.³⁰⁷ Hänel *et al* het by die mens aangetoon dat matige hiperkapnie (45 mm Hg tot 50 mm Hg) tydens opwarming voorkom het dat die SjO_2 daal.³⁰⁸ Hierdie effek van $PaCO_2$ tydens KPO, naamlik dat hipokapnie die SjO_2 laat daal, is ook in die postoperatiewe periode waargeneem.³⁰⁹ Daar moet dus 'n balans getref word ten opsigte van die $PaCO_2$; normokapnie moet dus tydens beide hipotermie en tydens opwarming gehandhaaf word.

Dit is belangrik om te weet wat die pasiënt se preoperatiewe $PaCO_2$ is omdat chroniese hiperkapnie nie die SSV-pH laat styg nie en normalisering van die intraoperatiewe $PaCO_2$ tot serebrale vasokonstriksie kan aanleiding gee.

Die bloedgashantering tydens hipotermie mag 'n invloed hê op die neurologiese uitkoms na hipotermiese KPO. Taylor het in sy oorsig wat handel oor die sentrale senuweestelseffekte van KPO onder andere die bloedgashantering tydens KPO bespreek.³¹⁰ Die suur-basis-balansstrategie tydens hipotermiese KPO beïnvloed die SBV. Die α -stat-bloedgashantering (handhawing van pH by 7,4 gekorrigeer tot 37°C) word tans meer gebruik aangesien die serebrale metabolisme/perfusieverband en beide intrasellulêre en weefsel-pH beter behoue bly sodat die brein regionale bloedvloei kan optimaliseer om te voldoen aan metaboliese aanvraag.³¹¹ Met die α -stat-protokol word SBV goed oor die outoregulasielato van bloedvloei behou. Na α -stat-bloedgashantering tydens KPO keer outoregulering van SBV en die reaksie daarvan op CO_2 vroeg na normaal terug.³¹²

Die pH-statprotokol handhaaf die pH kunsmatig: tydens hipotermie word dit bekom deur die byvoeging van CO_2 . Dit lei tot 'n respiratoriese asidose met gevolglike serebrale vasodilatasie met die verlies van outoregulering van SBV en vloei wat dan drukafhanklik word. Die verlies aan outoregulering en verhoogde serebrale bloedvloei gee verder aanleiding tot 'n versteuring in die regionale serebrale bloedvloei-verspreiding (serebrale steel).^{313 314} Hierdie vasodilatasie met verhoogde vloei mag enersyds die kans op fokale iskemie verminder en homogene afkoeling van die brein bevorder, maar andersyds die emboluslading vergroot.³¹⁵ Die serebrale vasodilatasie wat met pH-stat gepaard gaan, is wel voordelig tydens diep hipotermiese arres omdat die vasodilatasie homogene breinafkoeling bevorder.

Taylor wys verder daarop dat, alhoewel SBV ongeveer $45 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ tot $55 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ is en 9 ml tot 10 ml O_2 bevat, die $CMRO_2$ by normotermie slegs ongeveer $3 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ is. Die normale vloei: $CMRO_2$ -verhouding is dus by 37°C ongeveer 15:1. Met α -stat-hantering by 28°C styg hierdie verhouding na 30:1, maar met pH-stat-hantering tot 60:1. Alhoewel hierdie weeldevloei die CDO_2 verhoog, verhoog dit ook die lading van mikroëmboli.

Daar is tradisioneel geglo dat hiperoksie tydens KPO voordelig is. Wanneer normoksie tydens KPO gehandhaaf word, is dit voordelig omdat hiperoksie tydens herperfusie van die iskemiese brein aanleiding gee tot verhoogde vryradikaalvorming en neuronskade.³¹⁶ Daar is, byvoorbeeld tydens herperfusie in die teenwoordigheid van hiperoksie 'n verhoogde produksie van NO_3^+ (peroksinitriet) vanaf NO .³¹⁷ Die nadeel van normoksie is dat verlaging van die FiO_2 deur die byvoeging van stikstof die gasemboluslading kan verhoog, omdat stikstof veel minder oplosbaar as suurstof in bloed is; dit kan veral van belang wees tydens opwarming na hipotermie.

Siesjø *et al* het aangetoon dat pre-iskemiese hiperglukemie nie breinskade vererger nie.³¹⁸ Intraoperatiewe glukosehantering beïnvloed waarskynlik nie die neuropsigologiese uitkoms nie.³¹⁹ In 'n evaluering van hierdie vraag behandel Murkin³²⁰ die invloed wat streng glukosebeheer op die uitkoms na kardiovaskulêre chirurgie het. Murkin haal literatuur aan wat daarop dui dat hiperglukemie in die teenwoordigheid van serebrale iskemie die neurologiese uitkoms kan benadeel omdat anaërobe glikolise laktatproduksie verhoog. Dit veroorsaak intrasellulêre asidose, verhoogde produksie van vryradikale en mikrovaskulêre disregulering.³²¹ Verder word glutamaattransport versteur met verlaging in serebrale plasmavolume en endoteelswelling en gevolglik mikrovaskulêre afsluiting.³²² Die anaërobe metabolisme bevorder ook DNS-fragmentasie tydens vertraagde neuron dood (apoptose).³²³

Waar daar voorheen geglo is dat die penumbra-area herleefbaar is na iskemie omdat daar nog voldoende substraat is om membraanfaling te voorkom, is daar aangetoon dat hierdie area ook onomkeerbare agteruitgang kan ondergaan as gevolg van anaërobe glikolise en laktat-asidose.³²⁴ Owens het bevind dat die insidensie van wondsepsis van belang word by 'n serumglukose bokant 11,1 mM. Op grond van laasgenoemde bevindings word aanbeveel dat insulien toegedien word sodra die serumglukose bokant 12,5 mM styg.³²⁵ Murkin haal ook ander werk aan wat daarop dui dat normoglukemie ander voordele kan hê, naamlik 'n laer voorkoms van postoperatiewe nierversaking³²⁶ en sternumsepsis.³²⁷ Daar moet op gewys word dat die literatuur wat Murkin aanhaal hoofsaaklik van eksperimentele aard is; nie dat dit van geen belang is nie, maar kliniese bevestiging is van meer waarde.

Wat kliniese uitkoms betref haal DeBrouwere retrospektiewe studies aan wat geen verband tussen uitkoms en glukosehantering kon aantoon nie.³²⁸ Verder wys hy op die gevaar van hipoglukemie³²⁹ en die invloed van insulien op serumkalium.

3.8.6 Tipe oksigenator, filters, ontlugting en selherwinning

Filters word in die arteriële kanule geplaas om vaste debri wat van die pomp af kom, uit te filtreer. Die emboli vanaf die pomp bestaan uit bloedtrombi, gas, vet of pompkomponente. Pugsley *et al* het aangetoon dat die insluiting van 'n 40 μm filter die embolustelling in die *A cerebri media* verlaag het en dat die neuropsigologiese agteruitgang betekenisvol verlaag het (8% in die filtergroep teenoor 27% in die filterlose groep).³³⁰ Taggart *et al* het

aangetoon dat die serum-S100 β betekenisvol hoër was indien daar tydens KPO nie van 'n arteriële lynfilter gebruik was nie in vergelyke met pasiënte waarby 'n 43 μ m filter in die arteriële kanule geplaas is. In daardie studie is daar geen neuropsigologiese evaluering gedoen nie.³³¹

Die gebruik van heparien- gebonde KPO-stelle het gepaard gegaan met 'n verlaging in S-100 β -vlakke en verbetering in die neurologiese en psigologiese uitkoms. Die nut van die heparien- bedekte KPO-stelle word nie net toegeskrywe aan die verlaging in emboluslading nie, maar ook aan 'n verlaging in die aktivering van komplement en die sistemiese inflammatoriese reaksie.³³²

Die gebruik van borrel- teenoor membraanoksigenators is ondersoek. Nollert *et al* het aangetoon dat die hoofbron van emboli tydens opwarming, nie die stikstof is wat uit oplossing uit die perfusievloeistof ontsnap nie, maar wel die borreloksigenator self. Daar is egter in dieselfde studie aangetoon dat hiperoksie die mikro-emboluslading tydens KPO verlaag het. Wanneer die borreloksigenator vervang is met 'n membraanoksigenator, is die mikro-emboluslading amper volledig uitgeskakel. Die outeurs beveel dus aan dat borreloksigenators tydens KPO sonder 'n arteriële filter vermy moet word, veral tydens normoksie en hipotermie.³³³ Wanneer daar oorgegaan word tot diep hipotermiese arres het normoksie erger neurologiese skade tot gevolg gehad; dan is die skade wat deur herperfusievryradikale aangerig word van minder belang. Daar word derhalwe aanbeveel dat normoksie tydens diep hipotermiese arres vermy moet word.³³⁴

Selherwinning (*cell saving*) hou die voordeel in dat ván die toestelle (*nie* almal nie) vet kan uitwas en so die vet-emboluslading verlaag.³³⁵ Dit vrywaar dus nie alleen die pasiënt van oortapping van vreemde bloed nie, maar verlaag ook die emboluslading aangesien al die bloed wat deur die kardiotosiesuiging opgesuig is, vóór hertransfusie van alle debri gesuiwer word. Al wat na die pasiënt terugkeer is die gewaste rooibloedselle. Vet wat via die kardiotosiesuiging en veneuse kanule in die KPO-reservoir beland, word deur nóg veneuse, nóg arteriële filters verwyder.³³⁶

3.8.7 Ouderdom en ander premorbiede faktore

Chung *et al* het aangetoon dat die kognitiewe agteruitgang na buikchirurgie (cholesistektomie) by bejaardes nie groter was as by jong pasiënte nie. Beide groepe het op die eerste dag na chirurgie kognitiewe disfunksie getoon. By beide groepe het die abnormale kognitiewe toetse teen die derde postoperatiewe dag normaliseer.³³⁷ Die risiko om beroerte na KVO te kry, het vergroot by pasiënte ouer as 70 jaar, serebrovaskulêre siekte, geskiedenis van beroerte, niersiekte en hipertensie.³³⁸

Outoregulاسie bly tydens KPO by neonate, babas en kinders behoue.³³⁹ Die kognitiewe agteruitgang wat na hartchirurgie by bejaardes voorkom is deur Newman *et al* ondersoek.³⁴⁰ Die agteruitgang het korreleer met die serebrale C(a-v)O₂ tydens KPO. Versteuring van

outoregulاسie *per se* (soos by diabete^{341 342}), hou ook verband met kognitiewe agteruitgang. Daar is postuleer dat die ouderdomsverwante suurstofwanbalans aan ingekorte outoregulاسie van serebrale bloedvloeى toegeskrywe kan word. Newman *et al* het egter bevind dat serebrale outoregulاسie behoue bly met stygende ouderdom. Ouderdom *per se* is dus nie verantwoordelik vir die suurstofwanbalans wat tydens KPO voorkom nie.

3.9 SEREBRALE EFFEKTE VAN NARKOSE- EN NARKOSEVERWANTE MIDDELS

Die mediale frontale korteks is een van die mees belangrike setels van emosie en gedrag.³⁴³ Verder is die serebrale korteks die aangrypingspunt van algemene narkosemiddels.³⁴⁴ Die QEEG-verandering wat deur narkosemiddels veroorsaak word, volg min of meer 'n algemene patroon, naamlik 'n toename in frontale β -aktiwiteit, afname in oksipitale α -aktiwiteit, 'n toename in frontale α -aktiwiteit, algemene toename in δ - en θ -aktiwiteit, 'n afname in β -aktiwiteit en, by nog hoër konsentrasies sarsiestilte en uiteindelik totale onderdrukking.³⁴⁵

Noradrenerge neurone in die sentrale senuweestelsel speel 'n belangrike rol by die leerproses en aandag³⁴⁶ en is 'n belangrike teken van algemene narkose.³⁴⁷ Die *locus coeruleus* (LC) is 'n belangrike noradrenerge projeksie-area in die brein. Die belangrikste noradrenerge innervasie van die serebrale korteks neem sy oorsprong in die LC.³⁴⁸ Die LC-aktiwiteit beïnvloed die minimum alveolêre konsentrasie (MAK) van halotaan en siklopropan; vernietiging van die LC verlaag die MAK van hierdie dampe.³⁴⁹ Toediening van die α_2 -agonis klonidien in die LC veroorsaak sedasie.³⁵⁰ Hierdie bevindinge dui daarop dat inhibisie van die noradrenerge aktiwiteit in die LC betrokke is by die werkingsmeganisme van die inhalante.

Narkosemiddels verlaag die $CMRO_2$ deur inhibisie van oordragstofsintese (asetielcholin, katesjolamiene), inhibisie van glikolise of die verandering in sitroenuursiklus-tussenstowwe en aminosure.³⁵¹ Hoë konsentrasies van die narkosedampe veroorsaak EEG-stilte, maar is dan kardiovaskulêr erg onderdrukkend wat dit minder bruikbaar maak in die hartchirurgiescenario. Daar is egter nie altyd 'n koppeling tussen die narkosetoestand en die verlaging en $CMRO_2$ nie.³⁵² Dit is dus onseker of sarsiestilte van die EEG noodwendig die brein beskerm, en of laer dosisse dalk voldoende is. Die beskerming wat narkosemiddels mag bied, berus dus nie slegs op hul $CMRO_2$ -verlagende effek nie.

3.9.1 Die inhalante

Gehalogeneerde dampe veroorsaak 'n dosisafhanklike onderdrukking van die $CMRO_2$ en CMRG.^{353 354} Die dampe veroorsaak serebrale vasodilasie, ten spyte van die verlaagde $CMRO_2$. Hulle verhoog dus die serebrale bloedvloei: $CMRO_2$ -verhouding.

Die $CMRO_2$ word meer onderdruk deur isofluraan en enfluraan as deur halotaan. By die kat verlaag 1,0 MAK isofluraan, enfluraan en halotaan die $CMRO_2$ met onderskeidelik 45%, 50% en 30%.³⁵⁵ By die rot verlaag 1,0 MAK isofluraan die CMRG met 54%; 2 MAK verlaag die CMRG egter met slegs 'n verdere 20%.³⁵⁶ Isofluraan onderdruk die $CMRO_2$ maksimaal by 2 MAK, wat saamval met 'n isoëlektriese EEG.³⁵⁷ Enfluraan 3% (ongeveer 2 MAK) veroorsaak 'n 50% daling in die $CMRO_2$, maar in die teenwoordigheid van hipokapnie veroorsaak dit konvulsies wat die $CMRO_2$ weer na die basislyn laat

toeneem.³⁵⁸ Beide die EEG en kortikale somatosensoriese ontlokte potensiale word deur die narkosedampe gedemp. Halotaan veroorsaak EEG-stilte by 4 MAK; hoër konsentrasies laat die $CMRO_2$ verder daal, moontlik as gevolg van inmenging met neuronale oksidatiewe fosforilering.³⁵⁹ Die $CMRO_2$ -verlagende effek van sevofluraan en desfluraan is soortgelyk aan dié van isofluraan.^{360 361}

Die anatomiese distribusie van $CMRO_2$ -onderdrukking verskil by die verskillende dampe: Halotaan veroorsaak 'n globale onderdrukking, terwyl isofluraan subkortikale strukture stimuleer en neokortikale strukture onderdruk; gebiede geassosieer met auditoriese, somatosensoriese en visuele stimulasie toon 'n verlaagde gevoeligheid.³⁶² Die limbiese sisteem en die hippokampus toon egter 'n toename in die CMRG.³⁶³

Die werkingsmeganisme van die narkosedampe berus waarskynlik op hulle effek op die $GABA_A$ - en glisienreseptore.³⁶⁴ Die dampe het egter ook 'n anti-glutamaateffek deurdat hulle hoofsaaklik die presinaptiese vrystelling van glutamaat demp, maar ook die effek van glutamaat op NMDA- en nie-NMDA-reseptore demp; isofluraan het 'n effek hoofsaaklik op NMDA-reseptore terwyl halotaan beide NMDA- en nie-NMDA-reseptore blokkeer.³⁶⁵ *In vitro* verlaag 1 MAK isofluraan tydens chemiese hipoksie (NaCN) die glutamaatvrystelling tot dieselfde mate as hipotermie by 28°C.³⁶⁶ Blanck *et al* het aangetoon dat toediening van isofluraan vir 30 minute voor en tydens 10 minute van globale serebrale iskemie, die behoud van neurologiese funksie by die hond verbeter het. Hierdie verbetering was geassosieer met die behoud van die neuronale beheerensiem (*regulatory enzyme*) Ca^{2+} /kalmodulienafhanklike proteïenkinase II (CaMKII).³⁶⁷ Laasgenoemde ensiem is betrokke by die sintese en vrystelling van neurooordragstowwe.³⁶⁸ Dit gaan vinnig tydens en na iskemie verlore en die verlies korreleer met die aantal beskadigde neurone.³⁶⁹

By die mens verlaag laggas in die teenwoordigheid van ander narkosemiddels die $CMRO_2$ met ongeveer 15%.^{370 371} Laggas is dus van weinig waarde ten opsigte van breinbeskerming. Verder vergroot lugemboli in die teenwoordigheid van laggas wat dan fokale anoksie kan vererger. Laggas stimuleer die simpatiese senuweestelsel. Dit veroorsaak 'n styging in die sistemiese vaskulêre weerstand, terwyl die kardiaal uitwerp min of meer konstant bly. Toediening van opioïede veroorsaak sentrale simpatolise en kan dan die kardiiovaskulêre onderdrukkende effek van laggas laat manifesteer sodat die bloeddruk betekenisvol kan daal.³⁷²

3.9.2 Die intraveneuse narkosemiddels

Hierdie middels behoort chemies en farmakologies tot verskillende groepe. Alhoewel hulle almal meestal 'n dosisafhanklike globale verlaging in die $CMRO_2$ veroorsaak, kan van die middels, soos ketamien die $CMRO_2$ regionaal laat toeneem. Die verlaging in $CMRO_2$ en serebrale bloedvloei by verskillende middels verskil ten opsigte van die perfusie: $CMRO_2$ -verhouding en die Neuro-elektriese eienskappe. Benewens hierdie middels se $CMRO_2$ -

verlagende effek, het van die middels, onder andere tiopentoon, ketamien, midasolam en etomidaat, ook moontlik ander effekte, naamlik NMDA-reseptorblokkerende en anti-NOS-effekte.³⁷³ Blokkade van NMDA-reseptore verlaag byvoorbeeld die MAK van isofluraan by rotte³⁷⁴ en NOS-inhibeerders blokkeer die NMDA-bemiddelde spinale sensitisasie.³⁷⁵ Verder ontbreek anti-NMDA- en anti-NOS-effekte by middels wat nie oor narkose-eienskappe beskik nie, maar wel antikonvulsief is soos byvoorbeeld fenitoïen³⁷⁶ en fenobarbital.³⁷⁷

Dit wil voorkom of die beskermende effek wat van die middels mag hê, meer as een meganisme betrek, en dat die middels oor minstens een van hierdie eienskappe moet beskik om van waarde te wees. Die breinbeskermende meganisme van, byvoorbeeld die barbiturate word nie slegs toegeskrywe aan die verlaging van die CMRO₂ nie, maar ook op die effek op *beide* die NMDA-reseptore en VGCC's. Rod en Auer³⁷⁸ het aangetoon dat nóg nimodipien, 'n VGCC-blokker, nóg disosilipien (*dizocilipine*), 'n NMDA-reseptorantagonis beskerm teen verbygaande voorbreiniskemie by die rot nie. Dekstrometorfiaan blokkeer egter sowel VGCC's as NMDA-reseptore en beskerm die rotbrein teen iskemie.^{379 380} Die blokkade van VGCC's verlaag moontlik die presinaptiese vrystelling van eksitatoriese neurooordragstowwe soos glutamaat, terwyl blokkade van die NMDA-reseptore die glutamaatbemiddelde verhoging van [Ca²⁺]_i demp.³⁸¹

3.9.2.1 Die barbiturate

Barbiturate tree op as agoniste by die GABA_A-kompleks (ligand-geaktiveerde chloriedioonkanaal).^{382 383} Hulle bind aan die barbituraatreseptor en vertraag so die disosiasie van GABA vanaf die GABA-reseptor en verleng die tydsduur wat die chloriedkanale aktief (oop) en die membraan gehiperpolariseer bly. By hoër, maar steeds kliniese doserings stimuleer die barbiturate die chloriedkanale direk. Die barbiturate verminder die CMRO₂ met hoogstens 50 tot 55%. By sulke doserings is die EEG isoëlektries waarna die CMRO₂ nie verder daal nie.^{384 385} Die CMRO₂-verlagende effek van die barbiturate is nie die gevolg van onderdrukking van metabolismeverwante sellulêre homeostase nie, maar sekondêr tot hiperpolarisasie van membrane (elektrofisiologiese onderdrukking). Die aanvang van algemene narkose met barbiturate kom voor by 'n CMRO₂-verlaging van 30%.^{386 387}

Zhan *et al* het die effek van die barbiturate op [Ca²⁺]_i ondersoek. Hulle het bevind dat tiamilal (*thiamylal*) en tiopentoon sowel NMDA-reseptor- as VGCC-bemiddelde toename in [Ca²⁺]_i by die rothippokampus inhibeer. Die inhiberende effek van tiamilal op die NMDA-reseptor was groter as die van tiopentoon terwyl die effek op VGCC's dieselfde was. Dit kom dus voor of beide die VGCC- en die NMDA-reseptorblokkade *gelyktydig* by brein-beskerming betrokke is. Hierteenoor is fenobarbital antikonvulsief maar weinig sederend en, alhoewel dit 'n barbituraat is, het dit geen betekenisvolle effek op hierdie twee setels nie. Die brein-beskermende profiel van die barbiturate kan dus nie slegs na hulle effekte op GABA_A-reseptore teruggevoer word nie.³⁸⁸

Tiopentoon se NMDA- en VGCC-blokkade is meer effektief in die korteks as in die hippokampus is;³⁸⁹ dit stem ooreen met die bevinding dat tiopentoon neurone in die korteks beskerm maar nie in die hippokampus nie.³⁹⁰ Tymianski *et al* het aangetoon dat kalsiuminfluks, in die besonder deur NMDA-reseptorkanale, neurotoksies is.³⁹¹ Hulle het ook aangetoon dat regionale verskille ten opsigte van NMDA-reseptorinhibisie deur tiopentoon mag aanleiding gee tot sy gebied spesifieke anti-iskemiese werking. Hierdie outeurs kom tot die gevolgtrekking dat tiopentoon *in vitro* die iskemieveroorsaakte $[Ca^{2+}]_i$ -toename in beide die CA1-piramidale sellaaq van die hippokampus en in lae II en III van die korteks atteneuer, waarskynlik deur inhibisie van VGCC's en NMDA-reseptore. Die inhibisie van die NMDA-reseptore is egter meer opvallend in die korteks as in die hippokampus; die beskerming van neurone teen iskemie is dus regionaal.³⁹²

Sakai *et al* het aangetoon dat, inteenselling met ketamien en midasolam, tiopentoon en propofol nie die omgekeerde glutamaatopname (sien ¶3.5.5) deur gekloonde menslike gliatransporthers GLT-1-porters inhibeer het nie.³⁹³ Ketamien en midasolam bevorder dus eerder die heropname van glutamaat.

3.9.2.2 Etomidaat

Die imidasoolderivaat etomidaat stimuleer moontlik sentrale GABA_A-reseptore.³⁹⁴ By dosisse van 0,2 mg.kg⁻¹ tot 0,3 mg.kg⁻¹ verlaag dit die CMRO₂ met 45% en die serebrale bloedvloei met 34%.³⁹⁵ wat saamval met 'n isoëlektriese EEG.³⁹⁶ Etomidaat kan verhoogde EEG-aktiwiteit in epileptogene foci opwek.^{397 398} Die miokloniese aktiwiteit wat soms met die toediening van etomidaat waargeneem word, gaan egter nie gepaard met konvulsie-aktiwiteit van die EEG nie.³⁹⁹

3.9.2.3 Propofol

Die sederende werking van propofol word toegeskrywe aan sy effek op GABA_A-geaktiveerde chloriedkanale.^{400 401} Dit verlaag die CMRO₂ en serebrale bloedvloei tot dieselfde mate as die barbiturate. 'n Ladingsdosis van 2 mg.kg⁻¹, gevolg deur 'n instandhoudingsinfuus van 0,2 mg.kg⁻¹.uur⁻¹, verlaag die CMRO₂ met 36% en die serebrale bloedvloei met 51%.⁴⁰² Die CO₂-respons en outoregulاسie van SBV bly tydens toediening van propofol behoue.⁴⁰³

3.9.2.4 Die opioïede en opioïedantagoniste

Die opioïede wat tans as narkosemiddels aangewend word, sluit in morfien, fentaniel, sufentaniel, alfentaniel en remifentaniel. Hulle is almal suiwer μ -agoniste. Hierdie middels vorm meestal deel van sogenaamde gebalanseerde narkose waar hulle in klein of matige doserings toegedien word. Hulle word ook dikwels, veral by hoërisikopasiënte as alleennarkose toegedien. Selfs dan is dit dikwels nodig om ander hipnotika soos 'n damp, 'n bensodiasepien, propofol of ketamien by te voeg. Gebalanseerde narkose word dus maar meestal gebruik: dit is net die klem wat oor die spektrum wissel, naamlik van slegs 'n

damp of ander hipnotikum tot slegs 'n opioïed. Opioïede veroorsaak self by hoë doserings geen sarsiestilte nie; epileptiforme aktiwiteit kom wel by hoë dosisse voor.^{404 405} Die epileptiforme EEG-aktiwiteit van opioïede en die gepaardgaande toename in multineuronaktiwiteit van subkortikale breinstrukture, is deel van dieselfde epileptogene verskynsel en ontstaan hoofsaaklik in die limbiese sisteem. Beide hierdie verskynsels word dosisafhanklik deur bensodiasepiene onderdruk.⁴⁰⁶

Blokkade van μ -reseptor- en stimulasie van κ -reseptorbemiddelde funksies met onderskeidelik naloksoon en U-62,066E, beskerm teen die hipoksie/hipoglukemiegeïnduseerde afname in glukosemetabolisme in hippokampusnitte. Chroniese toediening van morfiën gee aanleiding tot toleransie teenoor die μ -bemiddelde effek op hipoksie/hipoglukemiegeïnduseerde afname in glukosemetabolisme sonder om die beskermende effek van die κ -agonies U-62,066E te beïnvloed.⁴⁰⁷

Serebrale iskemie word gevolg deur 'n periode van reaktiewe hiperemie. Die opiaatantagonis naloksoon verhoog na 'n kortstondige anoksiese aanslag die serebrale bloedvloei en verleng die periode van reaktiewe hiperemie beduidend. Hierdie effek van naloksoon mag van waarde wees by die behandeling van serebrale iskemie.⁴⁰⁸

3.9.2.5 Ketamien

Ketamien werk in op *NMDA*-, monoaminerge en muskariene reseptore, *sowel as die VGCC's*. Dit het egter geen effek op GABA-reseptore soos die barbiturate en bensodiasepiene nie.⁴⁰⁹ Ketamien blokkeer die *NMDA*-reseptor nonkompetitief deur te bind op die fensiklidienarea op die *NMDA*-reseptorkompleks.⁴¹⁰ Dit inhibeer die influks van Na^+ en Ca^{2+} deur die *NMDA*-geassosieerde ionkanaal en antagoniseer sodoende die werking van *NMDA*-agoniste soos glutamaat nonkompetitief.⁴¹¹

Ketamien gee aanleiding tot psigologiese reaksies soos helder drome en hallusinasies. Bensodiasepiene demp hierdie psigotomimetiese nuwe-effekte van ketamien.⁴¹² Die S(+)-isomeer beskik oor 'n mate van μ -reseptoraktiwiteit wat mag bydra tot sy analgetiese effek.⁴¹³ Verder word die hipertensie, tagikardie, hallusinasies en disforie van fensiklidienderivate onder andere aan hulle werking op σ -reseptore toegeskrywe.⁴¹⁴

Daar is aangetoon dat ketamien by die rot regionaal beide serebrale onderdrukking en stimulasie veroorsaak; in die *colliculus inferior* en die *corpus geniculate mediale* veroorsaak dit 'n afname in die CMRG maar in die hippokampus styg die CMRG. Dit veroorsaak verhoogde / epileptogene aktiwiteit in die hippokampus wat op sy beurt ouditories- en visueel geassosieerde nuclei inhibeer. Ketamiennarkose mag dus volg op sensoriese onderdrukking en die kataleptiese verskynsels mag verband hou met die stimulasie van die hippokampus.⁴¹⁵ By die mens veroorsaak ketamien aktivering van die talamus en limbiese strukture⁴¹⁶ en gaan toediening van ketamien in *ongeventileerde* diere gepaard met 'n toename van 60% in die serebrale bloedvloei, ten spyte daarvan dat die

globale serebrale metaboliese tempo onveranderd bly.⁴¹⁷ Ketamien versteur nie die reaksie van serebrale bloedvloei op CO₂ nie.⁴¹⁸ Dit mag verklaar waarom die serebrale bloedvloei wat voorkom na die toediening van ketamien nie plaasvind indien ventilasie in stand gehou word nie.⁴¹⁹

Die QEEG-veranderinge tydens ketamiennarkose volg nie dieselfde patroon as tydens die toediening van die ander algemene narkosemiddels nie, maar word gekenmerk deur frontale dominante ritmiese θ -aktiwiteit met 'n toename in amplitude. By hoër konsentrasies volg intermitterende polimorfe δ -aktiwiteit met groot amplitude waartussen lae-amplitude β -aktiwiteit voorkom. Sarsiestilte word nie met ketamien alleen bereik nie. Epileptiforme aktiwiteit kom soos by ander narkosemiddels ook met ketamien voor.⁴²⁰

Die C2-atoom van ketamien is asimmetries en bring mee dat daar twee stereo-isomere voorkom, naamlik R(-)- en die S(+)-isomere.⁴²¹ S(+)-ketamien is 'n twee- tot driemaal kragtiger analgetikum en hipnotikum en het minder lokomotoriese en psigomotoriese newe-effekte as die R(-)-isomeer.⁴²² Verder is daar *in vitro* aangetoon dat S(+)-ketamien oor beter neurobeskerende effekte as R(-)-ketamien beskik.⁴²³

Albanese *et al* het die effek van ketamien op intrakraniale druk, serebrale perfusie en die EEG in die teenwoordigheid van propofol sedasie (3 mg.kg⁻¹.h⁻¹) in hoofbeseerde geventileerde pasiënte ondersoek. Hulle het aangetoon dat ketamien 1,5 mg.kg⁻¹, 3 mg.kg⁻¹ en 5 mg.kg⁻¹ in al drie dosisse intrakraniale druk betekenisvol *verlaag* het en dat serebrale perfusiedruk, SjO₂ en bloedvloei in die *a. cerebri media* nie betekenisvol van die kontrolegroep (slegs propofol sedasie) verskil het nie. Ketamien het 'n lae-amplitude-vinnige aktiwiteit-EEG met merkbare onderdrukking, soortgelyk aan sarsiestilte veroorsaak.⁴²⁴

Wu *et al* het die rol van NO in die werkingsmeganisme van narkosemiddels in die literatuur nagegaan en het die rol van NO, spesifiek wat ketamien betref, *in vivo* by die rot ondersoek.⁴²⁵ Daar is *in vitro* aangetoon dat ketamien die glutamaatreseptor-NO-cGMP-pad beïnvloed.^{426 427} NO is 'n hoogs reaktiewe en onstabiele vryradikaal en is betrokke by verskeie fisiologiese funksies, insluitende neurotransmissie, transduksie- en beskermingsmeganismes in die sentrale en perifere senuweestelsels.⁴²⁸ NO oefen baie van sy effekte uit deurdat dit intrasellulêre sikliese guanosienmonofosfaat (cGMP) deur aktivering van oplosbare gualinaatsiklase in teikenselle⁴²⁹. Stimulasie van EAA-reseptore verhoog ook NO-sintese.⁴³⁰ Sommige narkosemiddels mag eksitatoriese neurotransmissie by enige stap van die glutamaatreseptor-NO-cGMP-pad onderdruk en verband hou met anestesie. Onderdrukking van eksitatoriese neurotransmissie of stimulasie van inhibitiese oordrag via GABA-reseptore gee aanleiding tot sedasie. Anestesie word, byvoorbeeld teweeggebring deur rilusool (riluzole), die pre- en postsinaptiese glutamaatinhibitor, en die nie-kompeterende NMDA-antagoniste MK-801, fensiklidien en deksstrometorfiaan.^{431 432} Lin *et al* het aangetoon dat ketamien *in vivo* by die rot iskemie geïnduseerde NO-vrystelling

in die korteks voorkom.⁴³³ Shimaoka *et al* het *in vitro* in geaktiveerde muismakrofage aangetoon dat ketamien by 'n konsentrasie van $600 \mu\text{mol.l}^{-1}$, wat veel hoër is as wat benodig word vir narkose, NO-sintese inhibeer.⁴³⁴ Daar is dus verwag dat dit ook NO-sintese in die brein sou verlaag. Wu *et al* het egter aangetoon dat ketamien die sintese van NO-oksidasieprodukte (Nox) dosisafhanklik in die hippokampus en striatum by rotte *in vitro* verhoog, maar dat hierdie effek geen verband het met die anestetiese effek van die middel nie.⁴³⁵ Hierdie effek van ketamien was onverwags en die volgende is deur die outeurs gepostuleer:

- Ketamien veroorsaak *in vivo* 'n dosisafhanklike toename van asetielholien in die hippokampus en striatum van die rot.⁴³⁶ Asetielholien veroorsaak vrystelling van endoteliale NO.⁴³⁷
- Ketamien mag die presinaptiese vrystelling van EAA beïnvloed. Plaaslike aanwending van die NMDA-antagoniste 2-amino-5-fosfonopentanoësuur versterk die endogene vrystelling van glutamaat en aspartaat in die hippokampus en striatum van rotte wat vry rondbeweeg. Dit vind plaas moontlik deurdat die inhiberende effek op vrystelling onderdruk word.⁴³⁸ Hierdie vrygestelde EAA stimuleer glutamaatreseptore wat nie deur ketamien blokkeer word nie, en wat verantwoordelik is vir die verhoogde produksie van Nox.
- Die konsentrasies ketamien wat Shimaoka *et al* gebruik het was veel hoër as die konsentrasies wat tydens narkose ($80 \mu\text{mol.l}^{-1}$)⁴³⁹ voorkom en is uitgevoer op die iNOS-isoform van NOS.
- Die isovorm van NOS wat deur Shimaoka *et al* ondersoek is (iNOS), kom voor in endoteel, gladdespier en geaktiveerde neutrofiele en makrofage terwyl daar in die brein hoofsaaklik die konstitutiewe (ecNOS) en neurale (nNOS) isoforms voorkom.
- *In vitro* en *in vivo* proewe kan verskillende resultate oplewer omdat die intakte striatum en hippokampus ook insette van ander breinareas af ontvang. *In vivo* vind toniese inhibisie en fasiese aktivering van die glutamaatreseptor-NO-cGMP-pad in die hippokampus en striatum plaas; in die *in vitro* toetse is hierdie invloed afwesig.⁴⁴⁰
- Die NMDA-antagoniste verlaag die vrystelling van GABA in die hippokampus.⁴⁴¹ Ketamien mag die vrystelling van GABA ook rem wat so die vrystelling van endogene glutamaat bevorder en/of die inhibisie van nie-NMDA-reseptore verlaag. Dit lei dan tot verhoogde Nox-sintese in die hippokampus en striatum.

Nie-kompeterende NMDA-reseptorantagoniste soos ketamien, fensiklidien en MK-801 veroorsaak morfologiese skade in die korteks van die posterior *gyrus cinguli* en retrospleniese korteks wat voorkom word deur anticholinerge middels wat die M₁-reseptor blokkeer of deur diasepam en barbiturate wat GABA_A-reseptor blokkeer.⁴⁴² Hierdie invloed op die korteks van die posterior *gyrus cinguli* en retrospleniese korteks mag verantwoordelik wees vir hierdie middels se psigotomimetiese effekte⁴⁴³ asook van skisofrenie.⁴⁴⁴ Daar is aangetoon dat ketamine c-fos (die proteïen wat ontstaan vanaf die

proto-onkogene c-fos) in verskeie breinareas soos die breinkorteks (die posterior *gyrus cynguli*) en die talamiese nuclei aktiveer, maar nie in die hippocampus, piriforme korteks en amygdala nie. Na aanleiding hiervan verskil die outeurs se bevindinge met dié van ander, naamlik dat ketamien neuronfunksie in die neokorteks en talamus stimuleer maar in die hippocampus onderdruk.⁴⁴⁵ Nagata *et al* het by rotte aangetoon dat propofol in dosisse, wat laag is vir die rot, die ketamiengeïnduseerde c-fos-ekspressie in die *gyrus cynguli* korteks betekenisvol inhibeer. Hierdie bevinding dui daarop dat propofol die psigotomimetiese effek en neuronskade van ketamien mag inhibeer.⁴⁴⁶

Kubota *et al* het aangetoon dat ketamien 'n dosisafhanklike toename van noradrenalienvrystelling in die mediale prefrontale korteks veroorsaak, terwyl pentobarbital geen vrystelling veroorsaak nie. Hulle skryf dit toe aan ketamien se aktivering van die noradrenerge sisteem in die korteks van die *locus coeruleus*. Aangesien ketamien en pentobarbitoon nie noradrenalienuitwaaier in die serebrale korteks inhibeer nie, kom hulle tot die gevolgtrekking dat inhibisie van noradrenalienuitwaaier in die korteks nie betrokke is by die werkingsmeganisme van ketamien en pentobarbital nie. Die vrystelling van noradrenalin in die mediale frontale korteks mag egter bydra tot die unieke eienskappe van ketamiennarkose.⁴⁴⁷

Anders as die ander intraveneuse narkosemiddels, onderdruk ketamien nie tydens natriumnitroprussiedhipotensie die simpatiese aktiwiteit in spier nie. Dit dui daarop dat die sentrale baroreseptorrespons tydens ketamiennarkose goed behoue bly.⁴⁴⁸ 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.⁴⁴⁹

Die verhoogde intraïskemiese ekstrasellulêre breinnoradrenalienvlakke kan bydra tot 'n verbeterde uitkoms omdat vernietiging van die *locus coeruleus*, met 'n 90% daling in noradrenalin, die histologiese uitkoms na iskemie versleg; die teenoorgestelde gebeur met die toediening van die α_2 -agonis deksmeditomidien.⁴⁵⁰

Die styging in noradrenalin in die iskemiese hippocampus word beïnvloed deur narkosemiddels. Miura *et al* het bevind dat die styging in noradrenalin tydens *onvolledige iskemie* betekenisvol hoër was met fentaniël/N₂O as met isofluraan. Daar was egter nie 'n betekenisvolle verskil tussen fentaniël/N₂O en ketamien en tussen ketamien en isofluraan nie. Die katesjolamienuitwaaier in die perifere bloed was dieselfde by al drie groepe. Tydens *byna-volledige iskemie* was die noradrenalienvlakke in die hippocampus betekenisvol hoër in die ketamiengroep as in die fentaniël/N₂O-groep maar nie betekenisvol verskillende tussen fentaniël/N₂O en isofluraan of isofluraan en ketamien nie. Die styging in die hippocampus was die hoogste by die ketamiengroep. Die plasma-noradrenalin was betekenisvol laer in die ketamien- as in die isofluraan- en die fentaniël/N₂O-groepe.⁴⁵¹

Aangesien verhoogde ekstrasellulêre noradrenalin geassosieer word met 'n beter histologiese uitkoms na iskemie, lyk dit of ketamien kan bydra tot breinbeskerming. Hieroor bestaan daar egter twyfel; Miura *et al* meld dat hulle in vorige studies ander resultate gekry het. Hulle is van mening dat sentrale adrenerge respons na iskemie nie 'n dominante rol speel by iskemiese besering nie, maar eerder op sellulêre vlak met ander meganismes meewerk.

3.9.2.6 Die bensodiasepiene

Bensodiasepiene se sederende effek word toegeskrywe aan hul effek op die GABA_A-reseptore. Ito *et al* het in die nagmuis aangetoon dat die aktivering van die GABA_A-reseptor betrokke is by die beskerming teen neuron dood na breiniskemie: die GABA_A-agoniste midasolam en propofol beskerm terwyl pentobarbital wat nie bind aan dié reseptore nie, nie beskerm nie.⁴⁵²

3.9.3 Serebrale effekte van narkoseverwante middels

3.9.3.1 Lignokaïen

Lignokaïen veroorsaak by diere 'n dosisafhanklike verlaging in die CMRO₂.⁴⁵³ Hoë dosis (160 mg.kg⁻¹) verlaag die CMRO₂ tot dieselfde mate as hoë dosis barbiturate; hulle effekte is ook additief.⁴⁵⁴ Alhoewel konvulsies nie onder narkose voorkom nie, word dit tog aanbeveel om nie doserings te oorskry wat konvulsies in wakker pasiënte kan uitlok nie. Lignokaïen is ook 'n vryradikaalopruimer (sien ¶3.10.2.14).

3.9.3.2 Die skeletspierslappers

Hierdie middels het geen direkte serebrale effekte nie. Dit kan wel serebrale oksigenasie en perfusie beïnvloed in soverre dit kunsmatige ventilasie aangaan en laasgenoemde se effekte op PaO₂, PaCO₂ en kardiaal uitwerp.

3.9.3.3 Die vasodilatore en -konstriktore

Direkte vasodilatore kan perifere en serebrale vate dilateer wat aanleiding kan gee tot serebrale steel en verhoging in intrakraniale druk. Vasokonstriktore verhoog die perifere weerstand en die bloeddruk. Soos reeds bespreek, kan die toediening van vasokonstriktore om die bloeddruk tydens KPO te verhoog, die emboluslading verhoog. Verder is die toediening van vasodilatore om die bloeddruk tydens KPO te verlaag voordeliger as verlaging van die QI.

3.9.3.4 Magnesium en ander kalsiumantagoniste

Die breinbeskermende effek van die VGCC-blokker nimodipien, word betwyfel. Tateishi *et al* kon, na kardiaal arrest van 14 minute by die kat, geen verbeterde neurologiese uitkoms deur toediening van nimodipien aantoon nie.⁴⁵⁵ Soos voorheen genoem word hierdie gebrek aan beskerming van nimodipien aan die afwesigheid van NMDA-blokkerende effek toegeskrywe.

Magnesium is die fisiologiese kalsiumkanaalblokker – by beide VGCC's en ligand-sensitiewe kanale.⁴⁵⁶ Anders as nimodipien wat primêr as serebrale vasodilator optree, tree magnesium tydens iskemie as remmer van kalsiuminfluks op.⁴⁵⁷ Die voordelige effek van magnesium is aan sy NMDA-blokkerende effek toegeskrywe.⁴⁵⁸ Magnesium is dus soos ketamien en tiopentoon 'n blokker van *beide* NMDA-reseptore en VGCC's.

3.9.3.5 Die katesjolamiene

Wanneer die BBS intak is, het hierdie middels geen direkte invloed op die brein nie. In die brein dra katesjolamiene by tot verhoogde CMRO₂ in selektiewe breinareas, en kan so bydra tot hipoksiese breinskade. (Sien ook ¶3.9.2.5)

3.9.3.6 Die α_2 -agoniste

Stimulasie van sentrale α_2 -reseptore in die *nucleus tractus solitarius* beheer die aktiwiteit van die vagus senuwee en inhibeer die toniese ontlading van die vasomotorsentrum. Die α_2 -agoniste soos klonidien verminder dus aktiwiteit in preganglioniese simpatiese vesels.⁴⁵⁹ Daar sou op grond hiervan verwag word dat die α_2 -agoniste vasodilatasie veroorsaak, met 'n toename in SBV. Daar is egter bevind dat hierdie middels vasokonstriksie veroorsaak. Dit geskied moontlik via 'n neurogene meganisme, en wel via hulle effek op die LC.^{460 461} Die α_2 -agoniste verlaag, via hul effek op die LC, die sentrale simpatiese aktiwiteit en MAK.^{462 463}

By rotte veroorsaak klonidien wanneer dit vóór breiniskemie toegedien word 'n toename in plasmaglukose, en tydens breiniskemie 'n verlaging in die *plasmakatesjolamienvlakke*. Dit is geassosieer met 'n beter neurologiese uitkoms.⁴⁶⁴ Die selektiewe α_2 -agoniste deksmedetomidien se breinbeskerende effek word toegeskrywe aan die verhoging in intraïskemiese *ekstrasellulêre breinnoradrenalienvlakke* in die LC.⁴⁶⁵ Benewens deksmedetomidien se effek op α_2 -reseptore, verlaag dit ook gedurende depolarisasie en tydens oksidatiewe stres glutamaatvrystelling in rothippokampusnitte, maar verander nie gedurende aërobiese of hipoksiese toestande glutamaatreseptor- bemiddelde kalsiumveranderinge nie.⁴⁶⁶ Laasgenoemde maak hierdie middels minder geskik as breinbeskermers.

3.10 MODALITEITE VAN BREINBESKERMING

Die meganismes wat bydra tot neuropsigologiese disfunksie na KPO is nog nie volledig opgeklaar nie. Twee interafhanklike meganismes is egter belangrik, naamlik hipoperfusie en embolisme. Dié twee faktore se interaksie bestaan daaruit dat verhoogde breinperfusie die kans op embolisme verhoog, terwyl verlaagde vloei aanleiding gee tot hipoperfusie.⁴⁶⁷ Verder gee verlaagde vloei tydens KPO aanleiding tot perifere vasokonstriksie met die gevolg dat 'n groter gedeelte van die vloei na die brein gerig word en sodoende die emboluslading verhoog. Daar moet dus eendersyds gepoog word om deur die chirurgiese en KPO-tegniek die kans op embolisme te verlaag, en andersyds om tydens iskemie nadelige kaskades te demp en om die brein teen die gevolge van iskemie te beskerm.

Dit is onseker of verdieping van die narkosevlak tot sarsiestilte die brein tydens iskemie beskerm. Verder is dit onduidelik wat in die literatuur met sarsiestilte bedoel word. Die EEG word dosisafhanklik onderdruk totdat sarsiestilte voorkom en uiteindelik tot EEG-stilte.

Sarsiestilte verwys na die lae-amplitude EEG-stilte ($< \pm 5 \mu\text{V}$) wat afgewissel word deur sarsies van aktiwiteit met hoër amplitude. Hoe groter die gedeelte wat die EEG-stiltes van 'n EEG-epoch uitmaak (die sarsie/stilte-ratio, SSR), hoe meer neig die breinaktiwiteit na volledige EEG-stilte. Doyle en Matta het by die mens aangetoon dat die SSR wat deur propofol teweeggebring is, negatief korreleer met die SBV: hoe hoër die SSR, hoe laer die SBV. Ten spyte van die afname in SBV, het die serebrale C(a-v)O_2 konstant gebly, wat daarop dui dat die suurstofbalans konstant gebly het.⁴⁶⁸

Die EEG-sarsies dui op kortikale aktiwiteit en derhalwe op suurstofverbruik; EEG-stilte behoort dus te dui op 'n toestand waar suurstof slegs vir die instandhouding van basale metabolisme gebruik word. Warner *et al* het aangetoon dat sarsiestilte nie nodig was om die rotbrein tydens iskemie maksimaal met pentobarbital te beskerm nie.⁴⁶⁹ Hulle het egter nie melding gemaak van die SSR nie. Kwon *et al* het bevind dat matige hipotermie (30°C) sowel as sarsiedowende dosisse pentobarbitoon die konynbrein tydens kortstondige iskemie beskerm het; die neuro-gedragsuitkoms van isofluraan by sarsiestiltekonsentrasies het nie statisties betekenisvol van normotermie verskil nie.⁴⁷⁰ Hierdie studie meld ook nie wat die SSR was nie.

Michenfelder en Theye het by honde waaraan hoë dosisse tiopentoon toegedien is, aangetoon dat hoë-energiefosfaat beter behoue gebly het, slegs as daar tydens iskemie nog EEG-aktiwiteit teenwoordig was.⁴⁷¹ Met ander woorde, waar die SSR $< 100\%$ was. Dit mag verklaar waarom narkosemiddels oneffektief is om teen globale iskemie te beskerm indien daar *geen* EEG-aktiwiteit is nie.⁴⁷² Michenfelder het 'n jaar later aangetoon dat die maksimum beskerming deur tiopentoon voorkom by die oorgang van sarsiestilte na EEG-stilte, dus 'n SSR = 100% .⁴⁷³ Indien middels toegedien is teen dosisse wat EEG-stilte,

eerder as dosisse wat sarsiestilte veroorsaak, met die doel om die brein teen die gevolge van iskemie te beskerm, sou die bevindinge moontlik anders gewees het.⁴⁷⁴ Die probleem met hoë dosisse wat die oorgang van sarsiestilte na 'n stil EEG bewerkstellig, sal egter waarskynlik kardiovaskulêr só onderdrukkend wees, dat die aanwending van dergelike breinbeskermingsmetodes onprakties is. Aangesien narkosemiddels nie die $CMRO_2$ verder verlaag nadat die EEG isoëlektries geword het nie, is hoër dosisse, wat die $CMRO_2$ betref, in elk geval van twyfelagtige waarde.

Die vraag is dus: Lê die brein-beskermende effek van narkosemiddels en hipotermie in hul vermoë om bewussynsverlies te gee en derhalwe die $CMRO_2$ te verlaag, of kan dit toegeskrywe word aan ander eienskappe, naamlik die vermoë van die middels om kalsiumkanale te blokkeer, NMDA-reseptorblokkade, dopamienvrystelling te verhoed, vasokonstriksie te veroorsaak met vermindering van die emboluslading, of om die kaskades wat tydens hipoksie en daarna geaktiveer word, te attenuer?^{475 476} So, byvoorbeeld word die toename in ekstrasellulêre dopamien wat tydens iskemie voorkom deur etomidaat,⁴⁷⁷ pentobarbitoon⁴⁷⁸ en isofluraan⁴⁷⁹ gedemp. Halotaan⁴⁸⁰ en propofol⁴⁸¹ het nie die vermoë om hierdie ekstrasellulêre dopamietoename te demp nie, ten spyte daarvan dat hulle voldoende vlakke van narkose kan bewerkstellig.

3.10.1 Vermindering van die $CMRO_2$ en CMRG deur narkosemiddels

Alhoewel verskeie middels, byvoorbeeld die barbiturate, die $CMRO_2$ en CMRG verlaag en by diere die brein teen tydelike fokale iskemie beskerm, bly die bruikbaarheid daarvan vir breinbeskerming by die mens kontensieus. Verder is die tidsverband tussen iskemie, herperfusie en die toediening van middels wat die $CMRO_2$ verlaag, blykbaar van belang; sou die middel byvoorbeeld te vroeg of te laat toegedien word, kan dit eerder nadelig as voordelig wees.⁴⁸² Soos reeds genoem, is dit blykbaar onnodig om, met behulp van farmakologiese of fisiese metodes, sarsiestilte van die EEG te bekom om van waarde vir breinbeskerming tydens en na hipoksiese episodes te wees.

3.10.1.1 Die inhalante

Die effek van inhalante op die uitkoms van serebrale iskemie is onseker. Daar word gepostuleer dat die beskermende effek van middels soos isofluraan en halotaan toegeskrywe kan word daaraan dat hulle die hipertermiese respons op iskemie voorkom.⁴⁸³ Alhoewel isofluraan, soos al die vlugtige inhalante, die $CMRO_2$ verlaag, word die breinbeskermende effek daarvan betwyfel. In primate is serebrale hipoksie veroorsaak deur afsluiting van die *a. Cerebri media* en hipotensie veroorsaak deur óf halotaan plus natriumnitroprussied óf isofluraan; die neurologiese uitkoms was dieselfde.⁴⁸⁴

3.10.1.2 Die barbutirate

Barbiturate verlaag die SBV en $CMRO_2$ dosisafhanklik met 50% ; dit verlaag die $CMRO_2$ deur onderdrukking van die elektrofisiologiese funksie (soos registreer deur die EEG).⁴⁸⁵ Met die aanvang van narkose word die $CMRO_2$ en SBV met 30% verlaag.^{486 487} By die

isoëlektriese punt (SSR = 100%) is die $CMRO_2$ en SBV 50% van die wakker toestand.⁴⁸⁸ Hoër dosisse verlaag nie die $CMRO_2$ verder nie.⁴⁸⁹ Verder mag die serebrale vasokonstriksie wat met die laer $CMRO_2$ gepaardgaan die emboluslading verlaag.

In 1973 het Michenfelder *et al* honde aan serebrale hipoksie onderwerp. Hulle het bevind dat EEG-aktiwiteit behoue gebly het by honde waaraan tiopentoon 15 mg.kg^{-1} toegedien is voordat hulle aan globale serebrale iskemie as gevolg van stagnasiehipoksie onderwerp is (hipotensie teweeggebring deur uitbloeiing). ATP-vlakke het beter behoue gebly en laktaatvlakke het minder gestyg in die tiopentoon-iskemie-groep. In teenstelling hiermee het honde wat aan hipoksiese hipoksie blootgestel was ($P_{iO_2} < 5 \text{ mm Hg}$), se EEG spoedig verdwyn en het die vooraf toediening van tiopentoon geen verskil aan die ATP- en die laktaatvlakke gemaak nie. Hulle het tot die gevolgtrekking gekom dat tiopentoon die brein kan beskerm deur die $CMRO_2$ te verlaag, slegs indien die hipoksie nog 'n mate van breinaktiwiteit toelaat (EEG-aktiwiteit). Indien hipoksie egter selfunksie laat staak (geen EEG-aktiwiteit), het tiopentoon nie die vermoë om die brein teen hipoksie te beskerm nie.⁴⁹⁰ Hierdie bevinding dui daarop dat 'n middels slegs dié gedeelte van breinfunksie wat dit kan demp teen hipoksie kan beskerm (elektrofisiologiese funksie, EEG), maar daarna van geen waarde is nie.

Die daling in ATP gedurende anoksie korreleer met die verlies van ontlokte response ná anoksie.⁴⁹¹ Die beskermingsmeganisme van tiopentoon is nie opgeklaar nie, maar daar word gepostuleer dat die verlaagde $CMRO_2$ die ATP-vlakke tydens iskemie handhaaf en herstel bevorder.⁴⁹²

Kass *et al* het egter bevind dat tiopentoon tydens anoksie *in vitro* die ATP-vlakke verlaag.⁴⁹³ Nogtans het pre-, intra- en postanoksiese toevoeging van die middel tot hippokampusnitte, dosisafhanklik herstel van die populasiespits (*population spike*) tot gevolg gehad, met 'n maksimum van 67% herstel by $600 \mu\text{M}$ tiopentoon. Die meganisme waarop tiopentoon die hippokampusneurone beskerm, is vervolgens nagegaan. Daar is bevind dat tiopentoon wel die toename in intrasellulêre natrium en kalsium, sowel as die afname in intrasellulêre kalium tydens anoksie demp. Tiopentoon het ook nie ontlokte response tydens die preanoksiese periode onderdruk nie. Tiopentoon het dus by hoë konsentrasies vir kort periodes van anoksie (3,5 minute) neurone beskerm (67% behoud van postanoksiese populasiespitsamplitude) sonder om die ontlokte response in die preanoksiese stadium te demp, nóg om ATP-vlakke tydens anoksie te handhaaf.⁴⁹⁴ Die beskermingsmeganisme is dus moontlik geleë in die blokkade van ionkanale.^{495 496}

Newman *et al* het die effekte van isofluraan en tiopentoon tydens KPO ondersoek.⁴⁹⁷ Beide verminder die $CMRO_2$ met 50% tot 60%. Beide die middels kan dus moontlik beskerming teen iskemie by beide hipo- en normotermie verleen. Die twee middels verskil egter ten opsigte van die verlaging in $CMRO_2$ en serebrale bloedvloei: tiopentoon verminder SBV meer as isofluraan met die gevolg dat CDO_2 afneem en die $C(a-v)O_2$ vergroot. Alhoewel

daar aangetoon is dat 'n vergroting van die $C(a-v)O_2$ dui op 'n swakker postoperatiewe kognitiewe uitkoms, is die betekenis van die vergroting van die $C(a-v)O_2$ met tiopentoon onseker. Hierdie resultate dui nie daarop dat tiopentoon kognitiewe funksie gunstig of ongunstig beïnvloed nie. Dit dui eerder daarop dat dit, indien dit die brein beskerm teen hipoksie, die meganisme berus op meer ingewikkelde meganismes as blote verbetering van die globale suurstofaanvraag-verbruikbalans. Die pasiënte wat tiopentoon ontvang het, net soos in die Nussmeier studie,⁴⁹⁸ ook traer ontwaak. Anders as in die Nussmeier studie was daar nie 'n verhoogde behoefte aan inotrope nie. Daar is dus aangetoon dat tiopentoon, in vergelyking met die kontrole, tydens beide normo- en matige hipotermiese kardiopulmonale omleiding, betekenisvol laer vaskulêre weerstand, serebrale bloedvloei en serebrale suurstoflewering veroorsaak. Soos te wagte, was verskille groter tydens normotermie omdat hipotermie *per se* die $CMRO_2$ verlaag.

Alhoewel barbiturate dus die $CMRO_2$ verlaag, is die beskerming wat dit bied nie uitsluitlik daaraan te danke nie.

3.10.1.3 Etomidaat

Etomidaat onderdruk die $CMRO_2$ met gevolglike verlaging in die SBV en intrakraniale druk sonder verlaging van die arteriële bloeddruk.⁴⁹⁹ Hierdie onderdrukking is regionaal met meer onderdrukking in die voorbrein as in die agterbrein waar die kardiovaskulêre beheersentrum geleë is.⁵⁰⁰ Die onderdrukking van CMRG deur etomidaat is nie dosisafhanklik nie: 1 mg.kg⁻¹ en 12 mg.kg⁻¹ onderdruk die regionale CMRG eweveel. Gedurende algemene narkose word hoë-energiemetaboliete gehandhaaf en die uitputting daarvan tydens iskemie vertraag. In hierdie opsig behoort etomidaat die brein beter as tiopentoon te beskerm omdat die ATP-vlakke moontlik nie tydens anoksie deur tiopentoon gehandhaaf word nie.^{501 502}

Benewens die $CMRO_2$ -bemiddelde verlaging in die SBV tree etomidaat ook op as direkte serebrale vasokonstriktor, onafhanklik van die verlaging in $CMRO_2$.⁵⁰³ Edelman *et al* het aangetoon dat sarsiestiltedosisse van etomidaat gedurende tydelike serebrale arterieklemming tydens serebrale aneurisme chirurgie, aanleiding gegee het tot bykomende weefseldeoksigenasie en asidose. Hulle stel dus voor dat etomidaat die risiko vir hipoksie in die breiniskemiescenario verhoog.⁵⁰⁴ Hierdie bevindinge is in teenstelling met dié van Lavine *et al* wat aangetoon het dat sarsiestiltedosisse van etomidaat, propofol of pentobarbitoon die brein beskerm het tydens serebrale arterieklemming.⁵⁰⁵ Die vraag of sarsiestilte *per se* teen serebrale iskemie beskerm, of selfs wenslik is, duik dus weer op.

3.10.1.4 Propofol

Propofol het by die mens by sarsiestiltedosisse by normo- en hipotermie dieselfde metaboliese effekte as tiopentoon op die brein.⁵⁰⁶ Propofol het in die nagmuis vertraagde neurondood voorkom. Hierdie effek van propofol was nie dosisafhanklik nie, en is met lae dosisse aangetoon.⁵⁰⁷ Hierdie effek van propofol kon dus nie alleen aan die metaboliese

effekte daarvan toegeskrywe word nie. Yamasaki *et al* het die verband tussen die dosis-responsverband vir die neurobeskerende effek van propofol tydens serebrale iskemie by die rot ondersoek. Vir opklaring van die meganisme van beskerming is plasma-katesjolamiene en $-TNF\alpha$ gemeet. Lae, matige en hoë dosisse propofol is getoets. Op die EEG het dié dosisse onderskeidelik lae amplitude, verstadiging en sarsiestilte veroorsaak. Die neurologiese uitkoms 72 uur na iskemie was betekenisvol beter in die hoëdosiss-groep as in die ander twee groepe. Die styging in die plasma-katesjolamiene het ook verband gehou met die dosis propofol maar die $TNF\alpha$ -vlakke het in aldrie groepe eweveel gestyg. Propofol beskerm dus by sarsiestiltedosisse die rot teen die gevolge van serebrale iskemie. Die meganisme van beskerming kon nie op grond van die effek op plasma-katesjolamienvlakke verklaar word nie.⁵⁰⁸

3.10.1.5 Die opioïede en opioïedantagoniste

Morfien verlaag die $CMRO_2$ by die mens met 41% sonder om die serebrale bloedvloei te verander.⁵⁰⁹ By die mens verander morfien 3 mg.kg^{-1} in die teenwoordigheid van 70% laggas nóg die $CMRO_2$ nóg die serebrale bloedvloei.⁵¹⁰ By honde het fentaniel $25 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ in die teenwoordigheid van pentobarbitoon⁵¹¹ en $16 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ by die mens in die teenwoordigheid van 50% laggas,⁵¹² geen verandering in die $CMRO_2$ en serebrale bloedvloei tot gevolg gehad nie. CO_2 -bemiddelde outoregulاسie en die hiperemiese respons op hipoksie was ook intak.⁵¹³ Alhoewel sommige laboratoriumondersoeke bevind het dat sufentaniel die $CMRO_2$ en SBV verhoog⁵¹⁴ dui die meeste bevindinge by diere en die mens daarop dat SBV en $CMRO_2$ of nie verander nie, of daal.^{515 516 517} Na 'n sufentaniel-induksiedosis van $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ neem SBV en $CMRO_2$ onderskeidelik met 29% en 22% af.⁵¹⁸

519

3.10.1.6 Die NMDA-reseptorantagoniste

Ketamien veroorsaak by die rot regionaal beide serebrale onderdrukking en stimulasie; in die *colliculus inferior* en die *corpus geniculate mediale* veroorsaak dit 'n afname van die CMRG maar in die hippokampus 'n toename.⁵²⁰ Die NMDA-reseptorantagonis MK-801 demp die postiskemiese toename in CMRG en serebrale bloedvloei. Hierdie afname in postiskemiese CMRG mag bydra tot die brein- beskerende effek van die NMDA-reseptorantagoniste.⁵²¹

3.10.1.7 Die bensodiasepiene

Die bensodiasepiene verlaag die $CMRO_2$ en SBV dosisafhanklik. Die $CMRO_2$ - en serebrale bloedvloei-verlagende effekte is intermediêr tussen dié van opioïede en barbiturate.⁵²² Die breinbeskerende effek van midasolam is beter as die van diasepam, maar minder as dié van pentobarbital.⁵²³

3.10.1.8 Hipotermie

Hipotermie verlaag die $CMRO_2$. Die $CMRO_2$ verlaag met ongeveer 7% per 1°C daling in temperatuur.⁵²⁴ By 27°C verlaag die $CMRO_2$ met 68%.⁵²⁵ Hipotermie verlaag beide die

funksionele (elektrofisiologiese aktiwiteit, EEG) en die homeostatiese (selonderhoud) komponente van die CMRO₂. Verlaging van die temperatuur tot 28°C verlaag die CMRO₂ en SBV tot dieselfde mate as wat voorkom by normotermie met pentobarbitalgeïnduseerde isoëlektrisiteit. Nadat hipotermie isoëlektrisiteit veroorsaak het, bly die CMRO₂ en SBV egter daal as die temperatuur verder daal.⁵²⁶ By hipotermie is daar dus laer dosisse narkosemiddel nodig om sarsiestilte te veroorsaak. Hipotermie beskik dus, anders as narkosemiddels, oor die eienskap om ook die homeostatiese gedeelte van metabolisme te onderdruk.

Die mens kan normotermiese sirkulatoriese arrestasie vir 4 minute tot 5 minute verdra voordat permanente breinskade intree. By 28°C tot 30°C word die verdraagsaamheid teen iskemie verleng na 8 minute tot 10 minute en na 40 minute of langer by 18° tot 20°.^{527 528} Selfs geringe afkoeling met 1°C tot 3°C kan die brein se energiereserwe bewaar en laktaatproduksie tydens hipoksie verlaag.⁵²⁹ Alhoewel die CMRO₂ daal met 7% tot 10% per 1°C daling in liggaamstemperatuur,^{530 531} en aanvanklik geglo is dat dit die toleransie teen iskemie verbeter, is die meganisme waarskynlik meer gekompliseer aangesien farmakologiese verlaging van die CMRO₂ nie verhoogde weerstand teen iskemiese skade bied nie.⁵³² Die gelyktydige teenwoordigheid van hipotermie en barbiturate se effek op die CMRO₂ is ook nie eenvoudig additief nie.⁵³³ Alhoewel ATP tydens hipotermie beter behoue bly, korreleer ATP-uitputting nie goed met patofisiologiese aanwysers van serebrale iskemie nie.^{534 535} Daar moet dus 'n ander verklaring wees vir die beskermende effek van hipotermie.⁵³⁶

3.10.2 Damping van die kaskades wat volg op iskemie

3.10.2.1 Die inhalante

Tydens chemiese hipoksie (NaCN) verlaag 1 MAK isofluraan *in vitro* die glutamaatvrystelling tot dieselfde mate as hipotermie by 28°C.⁵³⁷ Isofluraan, maar nie halotaan nie, het die vermoë om die toename in ekstrasellulêre dopamien tydens serebrale iskemie by die rot te demp.⁵³⁸ Isofluraan voorkom by sarsiestiltekonentrasies (nie by 1 MAK nie) AMPA-bemiddelde breinskade.⁵³⁹

3.10.2.2 Barbiturate

Tymianski *et al* het aangetoon dat kalsiuminfluks, in die besonder deur NMDA-reseptorkanale, neurotoksies is.⁵⁴⁰ Die beskermende effek van tiopentoon teen iskemie mag deels toegeskrywe word aan sy effek op kalsiumkanale. Die inhibisie van hoë kaliumontlokte toenames van [Ca²⁺]_i is onafhanklik van die effek van tiopentoon op die GABA_A-reseptor. Barbiturate blokkeer beide VGCC en NMDA-reseptore dosisafhanklik. Hoë dosisse mag nodig wees om betekenisvolle beskerming te bied.⁵⁴¹ Sakai *et al* is van mening dat die neurobeskermende effek wat barbiturate mag hê, moontlik eerder by 'n ander meganisme berus, as om die toename in ekstrasellulêre glutamaat tydens iskemie te verhoed.⁵⁴² By die rot voorkom pentobarbitoon by sarsiestiltedosisse (nie by sederende

dosisse nie) AMPA- bemiddelde breinskade.⁵⁴³ Verder demp pentobarbital die toename in ekstrasellulêre dopamien tydens hipoksie.⁵⁴⁴

3.10.2.3 Etomidaat

Benewens die CMRO₂-verlagende effek van etomidaat wat kan bydra tot breinbeskerming, het dit ook die vermoë om tydens breiniskemie die vrystelling van dopamien omkeerbaar te demp.⁵⁴⁵

3.10.2.4 Propofol

Propofol verminder *in vivo* in die rothippokampus kaïnaatbemiddelde ekssitotoksisiteit.⁵⁴⁶ Dit mag toegeskrywe word aan propofol se effek op NMDA-reseptore, naamlik dat dit optree as 'n nonkompeterende NMDA-antagonis, moontlik deur allosteriese modellering van die kanaal, eerder as blokkade van die kanaal (net soos MK801 en ketamien).⁵⁴⁷ Dit kom dus voor asof die beskermende effek van propofol teen die gevolge van serebrale iskemie te danke is aan die verlaagde glutamaatbemiddelde toename in intrasellulêre Ca²⁺. Aktivering van spannings- afhanklike natriumkanale gee aanleiding tot sinaptiese vrystelling van glutamaat. Hierdie vrystelling word ook deur propofol inhibeer, en wel by breinkonsentrasies wat klinies voorkom.⁵⁴⁸ Anders as isofluraan, etomidaat en pentobarbitoon beskik propofol nie oor die vermoë om die toename in ekstrasellulêre dopamien tydens breiniskemie te demp nie.⁵⁴⁹

Zhu *et al* het egter *in vitro* aangetoon dat propofol die NMDA-bemiddelde neuronskade versterk het.⁵⁵⁰ In teenstelling hiermee het Yamaguchi *et al* aangetoon dat propofol na iskemie/herperfusie vertraagde neuron dood in die hippokampus van die nagmuis voorkom.⁵⁵¹ Hulle skryf hierdie effek toe aan propofol se vermoë om op te tree as 'n nie-kompeterende NMDA-antagonis.⁵⁵²

Glutamaat word deur astrosiete vanuit die sinaptiese spleet deur draers in die plasmamembraan opgeneem. Hierdie opname word gestrem deur oksidatiewe stres, sodat die sinaptiese konsentrasies van glutamaat toeneem. Propofol voorkom dié inhibisie van astrosiet-EAA-opname en voorkom so die toename van ekstrasellulêre glutamaat by sinapse. Dit kan dus moontlik die aanvang van ekssitotoksiese neuron dood vertraag of voorkom.⁵⁵³ Dit is in teenstelling met die bevindinge van Sakai *et al*, naamlik dat, inteenselling met ketamien en midasolam, tiopentoon en propofol nie die omgekeerde glutamaatopname deur gekloonde menslike glia-GLT-1-porters inhibeer het nie.⁵⁵⁴

3.10.2.5 Opioïede

Opioïede het moontlik 'n anti-NMDA-effek op kortikale neurone.⁵⁵⁵ Hulle mag ook anti-inflammatoriese eienskappe hê deurdat van die opioïede bind aan μ₃-reseptore en seladhesie en die vrystelling van NO demp (sien ¶3.10.2.15).⁵⁵⁶

3.10.2.6 Ketamien

Toediening van ketamien aan pasgebore rotte ná hipoksies-iskemiese skade, lei tot die gedeeltelike herstel van energiestore en aminosuurinhoud en attenuering van hipoksie-iskemiese breinskade.⁵⁵⁷ Daar is ook by die rot aangetoon dat toediening van rasemiese ketamien twee ure na breintrauma, die neurologiese uitkoms verbeter en die uitbreiding van die letsels verminder het.^{558 559} Wanneer ketamien voor anoksie by hippokampuskulture gevoeg word, verhoed dit neuronvernietiging wat na 'n dag van anoksie waargeneem word. ATP-vlakke in die ketamien beskermde anoksiese kulture was ongeveer twee derdes van dié van normale kontroles. Ketamien het ook die onomkeerbare verlies van populasiespits (*population spike*) in kulture wat langdurig met anoksiese buffer perfuseer is, verhoed. Ketamien beskerm dus hippokampusneuronkulture teen anoksie. Hierdie bevindinge dui op die potensiële terapeutiese waarde van ketamien in die voorkoming van beroerte by die mens.⁵⁶⁰ Hierdie beskermende effek van ketamien berus moontlik tot 'n mate op sy effek op die mediatore van inflammatoriese reaksie op besering (sien ¶3.10.2.15).

3.10.2.7 Midasolam

Die effek van midasolam op NMDA-reseptore in die brein is nog nie opgeteken nie. Sakai *et al* het aangetoon dat midasolam tydens hipoksie die omgekeerde opname van glutamaat deur gekloonde mensglia-GLI1-porters inhibeer.⁵⁶¹ Hulle postuleer dat hierdie die gevolg is van 'n effek op die perifere tipe bensodiaseptienreseptore. Hierdie reseptore kom hoofsaaklik buite die sentrale senuweestelsel voor, maar ook in die sentrale senuweestelsel, en wel op astrosiete.⁵⁶² Anders as die GABA_A-reseptore wat gekoppel is aan die chloriedkanaalkompleks, is die nie-neuronale bensodiaseptienreseptore gekoppel aan L-tipe VGCC's.⁵⁶³ Aangesien die inhibisie van omgekeerde glutamaattransport oor die GLI-1-reseptor onafhanklik was van Ca²⁺, word hierdie effek van midasolam aan 'n ander meganisme toegeskrywe.⁵⁶⁴

3.10.2.8 Hipotermie

Sentrale senuweestelselkatesjolamiene wat tydens iskemie styg, mag bydra tot breinskade.^{565 566} Hipotermie verminder die vrystelling van sentrale senuweestelseldopamien⁵⁶⁷ en verlaag die toediening van katesjolamiene die beskermende effek van geringe hipotermie.⁵⁶⁸ Benewens die CMRO₂-verlagende effek van hipotermie, voorkom hipotermie van 33°C ook die iskemiegeïnduseerde vrystelling van glutamaat en dopamien.^{569 570} Selfs geringe hipotermie demp die styging in ekstrasellulêre glutamaat.⁵⁷¹ Daar is aangetoon dat hipotermie die brein beskerm in die teenwoordigheid van intraserebrale infusie van eksitatoriese aminosure.⁵⁷³

Intra-iskemies-hipoksiese hipotermie bied breinbeskerming deur onder andere verlaagde aktivering van proteïenkinase C.⁵⁷⁴ Hipotermie demp ook die produksie van suurstofvryradikale^{575 576 577} en die oksidatiewe veranderinge van selproteïene en -lipiede.^{578 579}

Komplementaktivering gee aanleiding tot granulosisaktivering en -aggregasie.⁵⁸⁰ Hierdie geaktiveerde witbloedselle akkumuleer in die bloedvate van die brein, longe, lewer en pankreas. Dit lei tot postoperatiewe multiorgaandisfunksie.^{581 582 583} Intracellulêre bemiddelaars van iskemiese skade soos kalsium-kalmodulienafhanklike proteïenkinases en ubikwities^{584 585} en komplement- bemiddelde granulosisaktivering en -aggregasie,⁵⁸⁶ mag geattenuer word deur hipotermie wat tydens KPO gebruik word (25° tot 30°C).^{587 588} Tydens hartchirurgie is die produksie van xantien en hipoxantien laer met die gebruik van koue bloedkardioplegie as met kristalloïed-kardioplegie.⁵⁸⁹

Hipoksie-iskemie veroorsaak verder permanente breinskade deur prosesse wat vir ure na heroksigenasie/herperfusie voortgaan. Postiskemiese hipotermie gee aanleiding tot verlaging in NO-produksie en van oorfloei van eksiterende aminosure in die serebrale korteks.⁵⁹⁰ Dit bied 'n terapeutiese venster om verdere neuronverlies te bekamp.⁵⁹¹ Daar is bevind dat postiskemiese hipotermie by pasgebore diere neurobeskerming bied.⁵⁹² Anders as *intra-iskemiese* hipotermie is die waarde van *postiskemiese* hipotermie nie bewese nie.

3.10.2.9 Glisienantagoniste

Die selektiewe blokker van glutamaat se ko-agonis glisien op die NMDA-reseptor, indool-2-karboksilaat beskerm teen traumatiese breinskade.⁵⁹³ Lees *et al* kon egter nie tydens die GAIN studie (Glycine Antagonist [gavestinel] in Neuro-protection [GAIN] International) aantoon dat die glisienantagonis gavestinel na beroerte voordelig vir die brein was nie.⁵⁹⁴ Die breëspektrum- eksitatoriese aminosuurblokkers kinurenaat (*kynurenaat*) en 6-siano-7-nitrokwinoksaliën-2,3-dieën (CNQX), wat beide die glisien- en die AMPA/kaïnaat-reseptore blokkeer, is ook effektief in verskeie modelle van breintrauma.^{595 596 597}

3.10.2.10 Antagoniste van endogene poli-amiene

Die endogene poli-amiene, spermien en spermidien versterk NMDA-reseptoraktiwiteit.⁵⁹⁸ Spermidien word na iskemie deur die brein in die bloed vrygestel waar dit in rooibloedselle bepaal kan word. Spermidienvlakke na fokale serebrale iskemie korreleer met die kliniese uitkoms en die infarksievolume.⁵⁹⁹ Die kompeterende antagonis op hierdie bindingsetel, eliprodil, verklein kortikale letselvolumen na eksperimentele breinbesering, selfs wanneer dit tot 18 uur na die trauma toegedien is.⁶⁰⁰

3.10.2.11 Behoud van proteïenkinase C-aktiwiteit

Die snelle verlies van die aktiwiteit van neuronale proteïenkinase C (PKC) is kenmerkend van serebrale iskemie. Verlies van PKC-aktiwiteit is ook nodig vir die NMDA-bemiddelde seldood in neuronkulture. Kalsiuminfluks deur die NMDA-reseptor veroorsaak inaktivering van die membraan-PKC. Aktivering van die Groep I metabotrofe glutamaatreseptor (mGluR) deur die mGluR-agonis 3,5-dihidroksifenielglisien (DHPG) beskerm teen iskemie as dit teenwoordig was vóór die aanvang van 'n hipoksie/hipoglisemiese insident deurdat dit PKC-aktiwiteit bevorder.⁶⁰¹

Voorafbehandeling van kortikale rotneurone met die brein-afgeleide neurotrofiese faktor (BDNF), beskerm die neurone teen die effek van NMDA en glutamaat. Die beskermende effek van BDNF word, minstens deels, toegeskrywe aan sy vermoë om kalsiuminfluks deur die NMDA-reseptor-veroorsaakte inaktivering van die membraan-PKC, te blokkeer⁶⁰².

3.10.2.12 Allopurinol

Allopurinol, die xantienoksidaseremmer, voorkom tydens hipoksie die wysiging van bindingseienskappe van NMDA-reseptorioonkanale in die breinselmembrane van pasgebore varke.^{603 604} Die xantien- en xantienoksidasebemiddelde glutamaatneuronskade is *in vitro* deur die NMDA-anagonis MK-801 voorkom.⁶⁰⁵

3.10.2.13 Proteaseremmers

Aktivering van bloedproteasekaskades tydens KPO mag bydra tot selskade.⁶⁰⁶ Aprotinien is 'n multipotente proteaseremmer en het benewens sy hemostatiese effek, 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 by varke nagegaan. Daar is bevind dat herstel van serebrale ATP en intrasellulêre pH tydens die aanvanklike 30 minute van herperfusie betekenisvol spoediger in die teenwoordigheid van aprotinien as in die kontrolegroep was.⁶⁰⁷

3.10.2.14 Vryradikaalopruimers en remmers van vryradikaalproduksie

Die meganisme van herperfusie/heroksigenasieskade is deur Horakova *et al* in rotbreinsnitte ondersoek.⁶⁰⁸ 'n Toename van gekonjugeerde diëne het daarop gelei dat hierdie skade te wyte is die vlaag suurstofvryradikale (*surge of free radicals*) wat tot lipiedperoksidering aanleiding gee. 'n Toename in ATP was ook betrokke by die heroksigenasieskade, aangesien sianied, 'n inhibeerder van ATP-sintese, skade verminder het.

'n Nuttige benadering tot vryradikaalverwante skade is om te fokus op die plek van radikaalproduksie, naamlik intra- of ekstrasellulêr of beide.⁶⁰⁹ Terapeuties kan patologie wat veroorsaak word deur 'n toename van intrasellulêre radikale (hiperoksigenasie- en herperfusietoestande) gewysig word deur die voorsiening van intrasellulêre opruimers [vitamien E (α -tokoferol), beta-karoteen en likopeen], deur gekontroleerde heroksigenering, deur onderdrukking van radikaalproduksie (onderdrukking van xantienoksidase deur allopurinol en sy aktiewe metaboliet oksipurinol) of intrasellulêre toediening van superoksieddismutase deur middel van liposome. Patologie geassosieer met 'n ekstrasellulêre radikaallading, kan beheer word deur ensimatiese opruimers (superoksieddismutase, katalase) of hidrofiliese opruimers (askorbiensuur, glutatioon-SH, L-metionien en allopurinol/oksimurinol). By rotte neem die vlaag vryradikale na heroksigenasie met ouderdom toe maar is bykans afwesig by jong diere. Die verskynsel kan nie verklaar word deur 'n afname in brein-superoksieddismutase nie omdat die ensiem met ouderdom toeneem.⁶¹⁰

Benewens herperfusie is daar ook ander bronne van vryradikale. Morfien, metadoon en kokaïen word in die teenwoordigheid van oksidatiewe ensieme aktiveer tot vryradikale. Hierdie vryradikale gee aanleiding tot membraanlipiedversteuring en histamienvrystelling. Histamienvrystelling en malondialdehydvorming word onderdruk deur die radikaalopruimers soos gereduseerde glutatioone, α -tokoferol en die spinvanger (*spin trap*) 5,5-dimetiel-1-pirrolieen-N-oksied.⁶¹¹ Selfs ketamien gee na toediening aan rotte aanleiding tot die ontstaan van ketamienvryradikale.⁶¹² Die effek daarvan op die brein is egter nog nie ondersoek nie.

Verskeie fisiologiese antioksidantstelsels bekamp gedurig die nadelige effekte van vryradikale wat as neweprodukte van normale metaboliese paaie gevorm word. Verder vorm nutriënte (vitamiene, kleurstowwe in plante) deel van die antioksidantpoel. Soos reeds aangedui, is van hierdie substansie se waarde in die bekamping van herperfusieskade nagegaan. Natuurlike superoksieddismutase (SOD) sou nuttig wees in die bekamping van herperfusieskade maar is immunogenies na herhaalde toediening, penetreer selle swak en het 'n halflewe van slegs 10 minute. Kovalente binding van SOD aan mono-metoksi-poliëtileenglikol vorm pregorgoteïen.⁶¹³ Preoperatiewe toediening van hierdie middel aan KVO-pasiënte het egter geen invloed op die postoperatiewe inotrope ondersteuning, miokardiale infarksie of neuropsigologiese disfunksie gehad nie.⁶¹⁴

In die neonaat tree bilirubien by fisiologiese konsentrasies as antioksidant op en beskerm so teen oksidatiewe stres. By konsentrasies hoër as $510 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (30 mg.dl^{-1}) is bilirubien egter sitotoksies.⁶¹⁵

Apoptose word na heroksigenasie in kortikale neurone by die rot deur α -tokoferol voorkom.⁶¹⁶ Daar word aanvaar dat α -tokoferol die eerste linie teen lipiedperoksidase is en so poli-onversadigde vetsure in selmembrane beskerm deur sy vermoë om vryradikale tydens die vroeë stadium van die vryradikaalvraag in biomembrane op te ruim.⁶¹⁷ Askorbiensuur is 'n wateroplosbare antioksidant. Nadat α -tokoferol gedeeltelik oksideer is na die tokoferiel-vryradikaal, kan dit geregenereer word deur askorbiensuur.⁶¹⁸ Askorbiensuur word self ook gereedelik oksideer en anaërobe toestande moet teenwoordig wees om sy antioksidantaktiwiteit te handhaaf.⁶¹⁹

Verskeie narkose- en narkoseverwante middels het ook antioksidanteienskappe. In 'n studie om die antioksiderende effek van propofol te bepaal, is rotbreinweefsel *in vitro* blootgestel aan anoksie-heroksigenasie. Daar is aangetoon dat die middel onder hierdie omstandighede as antioksidant optree.⁶²⁰ Propofol inhibeer nie net lipiedperoksidase nie, maar versterk ook die sel se antioksidantstelsels deur vergroting van die gereduseerde glutatioonstore, een van die belangrikste beskermingsmeganismes van die sel.⁶²¹ Peters *et al* het *in vitro* aangetoon dat hipotermie en propofol astrosietkulture beskerm teen die oksidatiewe stres veroorsaak deur blootstelling aan organiese peroksied.⁶²² Oksidatiewe

stres vertraag naamlik die opname en bevorder die vrystelling van glutamaat deur astrosiete. Die terapeutiese venster het egter verskil. Propofol is in staat om beide glutamaatopname en glutamaateffluks deur astrosiete na blootstelling aan organiese peroksied te normaliseer. Relatief hoë konsentrasies tiopentoon, midasolam en ketamien beskik nie oor hierdie eienskap nie. Dit dui daarop dat nóg GABA_A-, nóg NMDA-reseptorinhibisie betrokke is by propofol se vermoë om teen oksidatiewe stres te beskerm nie.

Propofol het by klinies relevante konsentrasies die vermoë om lipiedperoksidase te inhibeer.⁶²³ Daarom meen Peters *et al* dat die vermoë van propofol om glutamaattransport te herstel, toegeskrywe kan word aan sy antioksidanteienskappe. Hulle bevindinge dui daarop dat propofol die vrystelling van glutamaat tydens matige oksidatiewe stres inhibeer deur inhibisie van die volume- sensitiewe organiese anioonkanale en sellise tydens erge selbesering te voorkom. Hierdie beskermde effek van propofol was teenwoordig by hipo- en normotermie.⁶²⁴

Die neurobeskermde vermoë van die verskillende barbiturate word deels toegeskrywe aan hulle antioksiderende vermoë: tiopentoon en metoheksital is betekenisvol meer beskermend as die swakker antioksidante fenobarbital en pentobarbital.⁶²⁵

Die non-kompetitiewe NMDA-antagoniste ketamien, memantien en amantidien tree *in vitro* op as vryradikaalopruimers en/of remmers van vryradikaalproduksie. Hierdie middels toon, wat hierdie effekte betref, struktuur-aktiwiteits-verwantskap spesifiek met die affiniteit met die σ -bindingsetel van die NMDA-reseptorproteïen.⁶²⁶ Van hierdie drie NMDA-antagoniste is ketamien die kragtigste radikaalproduksieremmer en -opruimer.

Geen radikaal- opruimende of -vormende effek is vir midasolam opgeteken nie.

Die effek van lignokaïen op breinlipiedperoksidase, soos weerspieël deur die toename in jugulêre veneuse malondialdehydvlakke, is by honde bepaal. Lignokaïen 10 mg.kg⁻¹ toegedien 10 minute voor iskemie, het nie net 'n styging in malondialdehydvlakke tydens iskemie verhoed nie, maar ook 'n verbygaande verlaging 10 minute na herperfusie meegebring. Dit het geen direkte effek op polimorf nukleêre leukosietaktivering met radikaalproduksie gehad nie. Dit dui daarop dat lignokaïen optree as radikaalopruimer, maar nie produksie van radikale beïnvloed nie.⁶²⁷ By die rot met voorbreiniskemie verlaag die pre-iskemiese subaragnoïede toediening van lignokaïen die vertraagde neuronskade in die neokorteks en die CA4-hippokampusgebied.⁶²⁸ Hyvonen en Kowolik het egter *in vitro* aangetoon dat lignokaïen wel die neutrofiel- oksidatiewe stres, soos wat voorkom met postiskemiese herperfusie, dosisafhanklik onderdruk.⁶²⁹

Middels wat buite die armamentarium van narkose val, het ook antioksidanteienskappe en word kortliks behandel. Deur gebruik te maak van inhibeerders van

suurstofvryradikaalproduksie, naamlik allopurinol, indometasien, rotenoon en antimisien A, is aangetoon dat die suurstofvryradikale afkomstig was vanaf die xantien/xantienoksidasesisteem, prostaglandiensintese en die mitochondriale respiratoriese ketting. Die betrokkenheid van suurstofvryradikale by oksidatiewe stres is bevestig deur die gebruik van die wateroplosbare α -tokoferol kettingbrekende antioksidante troloks (*trolox*), α -tokoferol en stobadien.⁶³⁰ Mannitol het ook die vermoë om vryradikale op te ruim. Aangesien dit algemeen by kardioplegieoplossings gevoeg word, en in daardie opsig van waarde kan wees, is daar nie, wat die neurologiese uitkoms na hartchirurgie by die mens betref, literatuur teëgekome nie.

Marro *et al* het die effek van allopurinol ondersoek. Allopurinol is 'n inhibeerder van xantienoksidase en verminder breinselmembraanskade tydens hipoksie, deur die inhibisie van die omskakeling van xantien na uriensuur. Die effek daarvan op vryradikaalvorming en die effek van laasgenoemde op breinselmembraanskade is nagegaan deur bepaling van membraan- en strukturele funksie deur onderskeidelik Na^+/K^+ -ATP-ase en lipiedperoksidaseprodukte (gekonjugeerde diëne en fluoresserende verbindings). Die brein- en plasma-uraatvlakke, gekonjugeerde diëne en afname in Na^+/K^+ -ATP-ase-aktiwiteit was by die allopurinolgroep betekenisvol laer as by die kontrolegroep.⁶³¹

Benewens allopurinol se xantienoksidase-remmende effek, tree dit, sowel as sy metaboolie oksipurinol, op as radikaalopruimers.⁶³² In sewe-dae-oue rotte verminder hoëdosiallopurinol ($130\text{-}138\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) toegedien 30 tot 45 minute voor hipoksie, die breinedeem en perinatale hipoksie-iskgemiese breinskade.⁶³³ Laasgenoemde edeem is waarskynlik *sitotoksies* van aard waar die BBS intak bly, inteenstelling met *vasogene* edeem wat voorkom tydens infeksie of maligneiteite wat gepaardgaan met verhoogde deurlatendheid van die BBS. In onvolwasse rotte het hoëdosiallopurinol ($135\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ subkutaan) toegedien 15 minute na herstel van serebrale iskemie-hipoksie, beide die akute breinedeem en die langtermyn-breinskade verlaag.⁶³⁴ In pasgebore varkies is serum- en breinweefseluraat tydens hipoksie laer in die teenwoordigheid van allopurinol as in die kontrolegroep.⁶³⁵ In pasgebore rotte kan die breinbeskerming wat met hoëdosiallopurinol bekom word, toegeskrywe word aan die handhawing (*preserving*) van energiemetaboliëte.⁶³⁶

In lammers wat behandel is met allopurinol en daarna blootgestel is aan erge breiniskemie en hipoksie, het karotisbloedvloei, elektrokortikale aktiwiteit en CMRO_2 behoue gebly.⁶³⁷ Van Bel *et al* het aangetoon dat allopurinol $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ intraveneus by neonate wat blootgestel was aan erge geboortefiksie, die neurologiese uitkoms (vryradikaalvorming, serebrale bloedvloei, elektrokortikale breinaktiwiteit) betekenisvol verbeter het. Die allopurinol het geen nuwe-effekte gehad nie.⁶³⁸

Verlaging van die nie-proteïen-gebonde yster (NPBFe) deur ystercheleerders mag die hipoksie-iskemie-geïndiseerde herperfusiebesering in die brein attenuer. In pasgebore

lammers het deferoksamien $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ en allopurinol 20 mg.kg^{-1} beide NPBF_e in breinweefsel verlaag. Deferoksamien, maar nie allopurinol nie, het egter ook die NPBF_e in die plasma verlaag.⁶³⁹

Die additiewe effek van verskillende breinbeskermingsmaatreëls soos die toediening van suurstofvryradikaal-opruimers (L-metionien en mannitol) en magnesium mag voordeliger wees as die toediening van die afsonderlike middels.⁶⁴⁰

3.10.2.15 Dempers van die inflammatoriese reaksie na iskemie

Die inflammatoriese reaksie op besering kan bydra tot die patogenese van hipoksiese skade. Shimaoka *et al* het aangetoon dat ketamien die NO-sintese deur makrofage onderdruk, deels deur inhibisie van TNF α .⁶⁴¹ Ketamien onderdruk ook NO-sintese deur inhibisie van konstitutiewe NOS in serebrale neuronkulture (nNOS).⁶⁴² Inhibisie van nNOS deur 17477AR (toegedien tot 24 uur na sirkulatoriese arres) verminder beide apoptose en nekrose met 'n verbetering van die neurologiese uitkoms na hipotermiese sirkulatoriese arres.⁶⁴³

Die verband tussen hipoksiese neuronskade, NMDA-antagonisme en die interleukiene is deur Di Loreto *et al* ondersoek. Hulle het bevind dat voorafbehandeling van hippokampusneuronkulture met die NMDA-antagonis 2-amino-5-fosfonovaleriensuur nie net die neuronverlies na hipoksie verminder het nie, maar ook sitokienvrystelling betekenisvol verlaag het. Daar was egter geen verband tussen die neuronverlies en die vrystelling van die sitokiene IL-1 β en TNF α in behandelde en onbehandelde kulture nie. Hulle kom tot die gevolgtrekking dat vrystelling van IL-1 β en TNF α wel afhanklik is van aktivering van NMDA-reseptore, maar nie die hoofmeganisme van hipoksiese skade in neuronsekulture is nie.⁶⁴⁴

Lipopolisaggariede oefen hulle inflammatoriese effek uit deur NF- κ B te aktiveer.⁶⁴⁵ Die anti-inflammatoriese effek van ketamien is deur Sakai *et al* ondersoek.⁶⁴⁶ Hulle wys daarop dat die aktivering van NF- κ B bydra tot die patofisiologie van breinbeseringsindrome deurdat dit 'n toename van neuronale produksie van pro-inflammatoriese sitokiene teweegbring.^{647 648 649 650} Ketamien inhibeer *in vitro* endotoksien-geïnduseerde NF- κ B-ekspressie in mensgloomselle en *in vivo* in die muisbrein. Dit mag bydra tot sy neuronbeskermende effek. Hierdie effekte het voorgekom by konsentrasie wat klinies relevant is.⁶⁵¹

Morfien bind aan μ_3 -reseptore en verminder seladhesie en die vrystelling van NO. Dit het dus die vermoë om die inflammatoriese respons wat voorkom met chirurgie, veral KPO, af te reguleer. Fentaniel werk nie in op μ_3 -reseptore nie en deel dus nie die immuunmodulerende effek van morfien nie.⁶⁵² Die inflammatoriese respons wat voorkom met KPO verskil nie betekenisvol tussen hoë- en laedosis-fentanieltegnieke nie.⁶⁵³

Die styging in sitokiene is na abdominale histerektomie nagegaan. $\text{TNF}\alpha$ het laag gebly terwyl IL-6, IL-10 en IL-1ra betekenisvol gestyg het. Die vlakke van die anti-inflammatoriese sitokien IL-10 was by pasiënte wat totale intraveneuse narkose met propofol ontvang het, betekenisvol hoër as die pasiënte wat isofluraan ontvang het.⁶⁵⁴ Hierdie bevinding mag van belang wees by die waarde van hierdie middels by breinbeskerming.

Glukokortikoïede demp die perifere vasodilatasie na KPO deurdat dit KPO-geïnduseerde IL-6-vrystelling ophief.⁶⁵⁵ By rotte verminder toediening van metielprednisoloon en vitamien E breinskade na post-iskemies-hipoksiese herperfusie.⁶⁵⁶

Die lasaroïede is nie-glukokortikoïedanalooë van metielprednisoloon. Hulle effekte sluit in suurstofvryradikaal-opruiming, stabilisering van biologiese membrane en attenuering van inflammasie. Daar is in verskeie eksperimente aangetoon dat die lasaroïede die herstel bespoedig na iskemie-herperfusie, sentrale senuweestelselinflammasie, oksidatiewe stres, pan-endoteliële aktivering, besering en sepsis.⁶⁵⁷ By rotte verminder die lasaroïed tirilasad, die lipiedperoksidasie-inhibeerder, perinatale hipoksies-iskemiese breinskade met 30%.⁶⁵⁸

CD11b/18 (Mac-1)-intergrien bemiddel die verklewing van neutrofiele aan endoteel en dra by tot die inflammatoriese proses wat gepaard gaan met serebrale iskemie. Chopp *et al* het aangetoon dat toediening van monoklonale antiligggame teen die anti-CD11b/18 (Mac-1)-intergrien een uur na herperfusie na serebrale iskemie, aanleiding gee tot 'n betekenisvolle vermindering in iskemiese breinselskade.⁶⁵⁹

Die geaktiveerde vorm van die antistolfaktor proteïen C (APC) inhibeer leukosietaktivering wat blameer word vir die iskemie/herperfusie-geïnduseerde nierskade en endotoksien-geïnduseerde pulmonale vaskulêre besering.^{660 661} APC inhibeer die inflammatoriese reaksie van geaktiveerde monosiete.⁶⁶² APC mag dus organe teen die gevolge van iskemie beskerm deur nie-antistoleienskappe.^{663 664} Shibata *et al* het aangetoon dat toediening van APC in die muismodel van fokale iskemiese beroerte, anti-inflammatoriese, antitrombotiese en neuro-beskermdende effekte het.⁶⁶⁵ Westaby *et al* kon egter geen verband vind tussen neuropsigologiese uitkoms na KVO en merkers van die inflammatoriese respons wat gepaardgaan met KPO nie.⁶⁶⁶

3.10.3 Iskemiese prekontisionering

Dawson en Dawson bespreek die neuronale aspekte van iskemiese prekontisionering (IP).⁶⁶⁷ IP is die endogene strategie waartydens kortstondige periodes van iskemie 'n orgaan meer weerstandig teen die gevolge van daaropvolgende afname in bloedvloei maak. Dit kom in verskeie organe voor, insluitende die hart, lewer, niere, longe, skeletspier, derm en die brein. Die effektiwiteit van vertraagde IP verskil by verskillende organe.⁶⁶⁸

Enkele of herhaalde episodes van eksperimentele fokale serebrale iskemie, twee dae voor iskemie het die infarksiegrootte met 30% verklein. Verder is aangetoon dat regionale bloedvloeï voor of tydens iskemie onveranderd gebly het.⁶⁶⁹ By die nagmuis is daar aangetoon dat wanneer die brein 24 uur na IP weer aan iskemie blootgestel is, dit het beskerming gebied het. 'n Interval van 12 ure tussen die IP en die daaropvolgende iskemiese periode was egter onvoldoende om die brein te beskerm. Wanneer neuronale beskerming egter gevestig was, was dit vir minstens twee dae nog aantoonbaar.⁶⁷⁰ Rotte wat 24 uur voor 'n 30 minute-periode van koronêre afsluiting geprekondisioneer is, het 'n 40% afname in infarksiegrootte gehad.⁶⁷¹ Hierdie uitgesproke effek van IP maak dit 'n aantreklike terapeutiese aangrypingspunt.

Opklaring van die meganisme van IP maak dit moontlik om middels wat "IP-mimeties" is te ontwikkel. IP in die sentrale senuweestelsel mag onderlê word deur soortgelyke meganismes as in die hart, insluitende die betrokkenheid van NO⁶⁷² ⁶⁷³ en die aktivering van adenosien A₁-reseptore en K_{ATP}-kanale.⁶⁷⁴ ⁶⁷⁵ Verder kom daar in die brein, net soos in die hart, die akute (vroee) en vertraagde (laat) vorms van IP voor. Hierdie vertraagde of laat prekondisionering is nog nie by die mensmiokardium aangetoon nie.

Neurale IP word bemiddel deur proteïen p21^{RAS} (RAS). RAS is nie alleen by IP gedurende gekombineerde suurstof- en glukosedepivasie (OGD) betrokke nie, maar kan ook IP in die afwesigheid van OGD induseer. Verskeie ander faktore word OGD-geïnduseerde IP benodig, insluitende proteïen PSD-95, kinase RAF, mitogeen- geaktiveerde proteïenkinase en ekstrasellulêr gereguleerde kinase.⁶⁷⁶ ⁶⁷⁷

Die effektormeganismes van onmiddellike en laat IP verskil.⁶⁷⁸ ⁶⁷⁹ G-proteïene en PKC is moontlik betrokke by IP in die hart. Die K_{ATP}-kanale is moontlik betrokke by vroeë beskerming. Tydens miokardiale iskemie vind daar 'n effluks van K⁺ deur hierdie kanale plaas.⁶⁸⁰ Die intrasellulêre boodskap vir IP word bewerkstellig deur die binding van 'n agonis aan die G-proteïene wat die selmembraan oorspan. A₁- en α₁-reseptore is gekoppel aan die G-proteïene. Stimulasie van dié reseptore lei tot aktivering van fosfolipase C en D. Dit veroorsaak hidrolise van membraanfosfolipiede met 'n toename in diasielgliserol (DAG) en inositoltrifosfaat (ITP).⁶⁸¹ DAG aktiveer PKC wat dan translokeer word na die selmembraan. PKC open die K_{ATP}-kanale sodat die selmembraan hiperpolariseer. Dit lei tot verlaging van die Ca²⁺-influks met verlaagde miokardiale kontraktiliteit en energieverbruik (vroee IP-beskerming).⁶⁸² PKC word ook moontlik translokeer na die selkern waar dit transkripsie reguleer en so die produksie van hittestresproteïene en antioksidantensieme bevorder (vertraagde/laat IP). Die rol wat PKC by IP speel, bly egter onseker.⁶⁸³

Die K_{ATP}-kanale open ook wanneer ATP-konsentrasies daal. Die membraanhiperpolarisasie wat hierop volg, verkort die kardiaale aksiepotensiaal. Aangesien Ca²⁺-influks dan afneem, verslap die miosiete. Die K_{ATP}-kanale word egter inhibeer deur

veel laer ATP-konsentrasies as wat tydens vroeë iskemie gemeet word.⁶⁸⁴ Lae ATP-konsentrasie as sulks verklaar dus nie die K^+ -effluks tydens iskemie nie. IP lei moontlik tot snelle fosforilering van die K_{ATP} -kanale wat dan aanleiding gee tot die miokardbeskerende K^+ -effluks.⁶⁸⁵ Akute IP is dus onafhanklik van proteïensintese, word bemiddel deur posttranslasie-proteïenmodifisering en is van korte duur.

In mensatriumtrabeculae gaan die beskerende effek van IP verlore in die teenwoordigheid van die K_{ATP} -kanaalblokker glibenklamied.⁶⁸⁶ Aangesien die orale hipoglisemiese middel glibenklamied dikwels aan diabete voorgeskrywe word, en die komplikasies wat met die siekte gepaardgaan iskemies van aard is, ontstaan die moontlikheid dat die gebruik van hierdie middel die verloop kan benadeel, insluitende die neurologiese uitkoms na iskemie soos wat voorkom tydens hartchirurgie.

Die nukleosied adenosien is 'n produk van ATP-afbraak. Dit beperk iskemiese skade (veral herperfusieskade) deur verskeie meganismes, naamlik verminderde neutrofielkleding en neutrofielstotoksisiteit op die endoteel, verminderde superoksiedproduksie, verminderde lipolise, verhoogde membraanstabieleit, verlaagde Ca^{2+} -influx en hiperpolarisasie van kardiomyosiete deur K_{ATP} -kanale.⁶⁸⁷ Adenosien oefen sy effekte uit deur twee ekstrasellulêre membraanreseptore, naamlik A_1 - en A_2 -reseptore. Die A_1 -reseptore kom voor op die kardiomyosiete en die A_2 -reseptore op die koronêre endoteel en leukosiet- en plaatjiemembrane. Dit is die A_1 -reseptor wat by IP betrokke is.⁶⁸⁸ Alhoewel adenosien in die konyng aanleiding gee tot IP, is dit nie nodig vir die handhawing van miokardiale beskerming as dit eers gevestig is nie.⁶⁸⁹ Alhoewel daar steun is vir adenosien as sein of prikkel vir IP, word dit betwyfel of dit alleen daarvoor verantwoordelik is.⁶⁹⁰ By pasiënte wat KVO ondergaan het, het die perioperatiewe toediening van die inhibitor van adenosienafbraak, akadesien voor, tydens en na KPO egter nie 'n beduidende invloed op die voorkoms van miokardiale iskemie gehad nie.⁶⁹¹ Wat die brein betref verbeter die A_1 -agonis 2-chloor-adenosien die ontlokte potensiale na langdurige iskemie,⁶⁹² en verminder blokkade van die A_1 -reseptore of die K_{ATP} -kanale die neurobeskerming verleen deur IP⁶⁹³.

In teenstelling met vroeë IP vereis die laat IP *de novo* proteïensintese en duur vir dae tot weke.⁶⁹⁴ Vorming van hittestresproteïene is moontlik betrokke by laat IP. So is die aanvang van die beskerming vertraag in van die dieremodelle. Dit dui daarop dat beskerende proteïene die waarskynlike effektormeganisme is.⁶⁹⁵ Alhoewel proteïensintese oor die algemeen tydens iskemie onderdruk word, is verhoogde vlakke hittestresproteïene in breine wat tolerant is teen iskemie aangetoon.⁶⁹⁶ Verbygaande heelliggaamhipertermie attenuer *daaropvolgende* iskemiese breinskade.⁶⁹⁷ (LET WEL, nie *intraïskemiese* serebrale hipertermie nie). Die oorsaak-gevolg-verband tussen serebrale iskemie en verhoogde hittestresproteïene is egter nog nie opgeklaar nie.⁶⁹⁸

In die sentrale senuweestelsel gee verskeie stimuli aanleiding tot prekondisionering, insluitende kortstondige iskemie, spreidende onderdrukking, kaliumgeïnduseerde

depolarisasie, chemiese inhibisie van oksidatiewe fosforilering, sowel as blootstelling aan ekssitotoksiene en sitokiene. Alhoewel die seinmeganisme wat IP onderhou nie opgeklaar is nie, speel NMDA-reseptore blykbaar 'n belangrike rol. Aktivering van NMDA-reseptore lei tot verhoging van $[Ca^{2+}]_i$ en sintese van nuwe proteïene. 'n Funksionele seinkaskade (*signaling cascade*) is identifiseer en is afhanklik van NMDA-reseptorstimulasie en aktivering van nNOS. NO-donors is ook voldoende om IP dosisafhanklik te indueer.⁶⁹⁹

Net soos in die brein, tree NO in die hart na vore as 'n belangrike bemiddelaar van toleransie teen hipoksie. In die hart speel iNOS egter 'n belangrike rol in vertraagde IP⁷⁰⁰ maar nie in die brein nie. EcNOS speel moontlik 'n rol in vroeë IP in die hart en is moontlik primêr betrokke by IP in die onvolwasse brein maar nie in die volwasse brein nie. In teenstelling hiermee speel nNOS 'n prominente rol in IP van volwasse neurone.⁷⁰¹ Alhoewel die oorsprong van NO mag verskil, aktiveer dit IP en is die finale bemiddelaars moontlik dieselfde.⁷⁰²

By die hart is die beskerming wat IP verleen het, beïnvloed deur die narkosetegniek. In vergelyking met nie-geprekondisioneerde harte het ketamien en xilasien die infarksiegrootte met 33% verklein, isofluraan met 44%, en pentobarbitoon met 81%.⁷⁰³ Daar is *in vivo* in die konynhart aangetoon dat die effek van ketamien op IP stereospesifiek is: Laat IP se miokardium- beskermende effek is deur rasemiese ketamien teengegaan terwyl die S(+)-isomeer geen effek gehad het nie.⁷⁰⁴ Hierdie effek van rasemiese ketamien word toegeskrywe aan ketamien se vermoë om die K_{ATP} -kanale te blokker. Verder is daar in die geïsoleerde rothart aangetoon dat hierdie nadelige effek van rasemiese ketamien te wyte is aan die R(-)-isomeer.⁷⁰⁵

Die onvermoë van isofluraan⁷⁰⁶ en die NMDA-reseptorantagonis MK801⁷⁰⁷ om die vertraagde breinbesering te voorkom, mag volgens Kawachuchi *et al* daarop dui dat hulle nie apoptose kan voorkom nie.⁷⁰⁸ Die NMDA-reseptorantagonis CGP40116 het serebrale infarksie na vier weke by die rot teen iskemiese besering beskerm het.⁷⁰⁹ Die verskillende effekte van MK801 en van CGP40116 word toegeskrywe aan laasgenoemde se langer $t_{1/2}$. Hulle stel ook voor dat indien isofluraan met sy kort halflewe oor lang periodes toegedien sou word, dit ook moontlik teen laat iskemiese besering kon beskerm.

Prekondisionering aktiveer dus kaskades wat uiteindelik tot uitgesproke neurobeskerming lei deur middel van die ekspressie van *de novo* proteïensintese. IP lei tot 'n nuwe vorm van neuronale plastisiteit. Identifisering van die transkripsie-elemente wat vir IP verantwoordelik is, mag lei tot die ontwikkeling van behandelingstrategieë in die hantering van iskemie-herperfusiebesering in verskillende organe, insluitende die brein.⁷¹⁰

3.10.4 Nuwe konsepte in breinbeskerming

Daar word wegbeweeg van die ou konsep van die CMRO₂-CDO₂-balans-vertrekpunt en die iskemie- geïnduseerde kaskade-benadering na 'n nuwer groep van middels. Die gangliosiede speel 'n rol in neuronale herstel na besering.^{711 712} Ander substansie wat ondersoek word is van breinoorsprong en sluit in senuweegroefaktor, brein- afgeleide neurotrofiese faktor, glia- afgeleide neurotrofiese faktor en aktiwiteitafhanklike neurotrofiese faktor (ADNF). Vasoaktiewe intestinale polipeptied se brein- beskermende effek word deur ADNF bemiddel. Hierdie onderwerp word deur Gozes en Brenneman bespreek.⁷¹³

In hulle kommentaar op die bevindinge van die fase III studie op gavestinel deur Lees *et al* (Glycine Antagonist [gavestinel] in Neuro-protection [GAIN] International),⁷¹⁴ wys Wardlaw *et al* daarop dat die middel ten minste nie skadelik was nie. Hulle wys daarop dat kommersieel-geborgde neurobeskermingsproewe die navorsingstyd van honderde beroertesentra in beslag neem en so die implementering van 'n effektiewe beroertebehandeling vertraag. Hulle vra ook die vraag, of die onvermoë om prekliniese neurobeskermingshipoteses te bevestig, nie geleë is nie in die tekortkominge in die basiese metodes (sydigheid / *bias*) of van onvoldoende of ooroptimistiese data.⁷¹⁵

Pasiënte met die ApoE4-alleel het tydens KPO laer vlakke van die anti-inflammatoriese IL-1 β -reseptorantagonis (IL-1ra). Dit lei tot ongeopponeerde pro-inflammatoriese respons op KPO wat mag bydra tot die swakker neurologiese uitkoms na KPO by hierdie pasiënte.⁷¹⁶ Daar bestaan dus 'n moontlikheid dat die probleem van iskemiese breinskade ook vanuit die vakgebied van genetica benader sal moet word.

3.11 VOORKOMING VAN ISKEMIESE NEURONSKADE BY DIE MENS

Die vraag bly by die mens nog onbeantwoord, naamlik: Is die breinbeskerende effek van narkosemiddels (barbiturate,⁷¹⁷ etomidat^{718 719} propofol,⁷²⁰ opioïede,⁷²¹ bensodiasepiene,⁷²² die inhalante⁷²³) en hipotermie geleë is in hul vermoë om die CMRO₂ te verlaag, of is dit te danke aan hulle vermoë om kalsiumkanale te blokkeer, glutamaatreseptore te blokkeer, vasokonstriksie te veroorsaak met vermindering van emboli na die brein (tiopentoon), om die kaskades wat tydens hipoksie en daarná aktiveer word (NMDA-reseptore, vryradikale), te atteneer,⁷²⁴ of om vryradikale op te ruim?

Met al hierdie moontlikhede is ons nog ver van breinbeskerming by die mens. Weinig middels en kombinasies is by die mens prospektief getoets. Wat breinbeskerming kompliseer is, dat mediatore wat op die oog af skadelik is, op ander vlakke die brein kan beskerm, byvoorbeeld die rol van glutamaat en die interleukiene by IP. Dit kom egter voor of middels wat die vermoë het om die brein teen die gevolge van iskemie te beskerm, die volgende eienskappe het: NMDA-reseptorantagonis, VGCC-blokker, inhibeerder van nNOS, A₁-agonis of adenosindeaminaseremmer, vryradikaalopruimer en dit moet IP bevorder. Dit lyk of die *narkosemiddels* wat die naaste aan hierdie eienskappe kom moontlik S(+)-ketamien en propofol is en waarskynlik in kombinasie.

Uit die voorafgaande bespreking is dit duidelik dat farmakologiese breinbeskerming nog hoegenaamd nie by die mens opgeklaar is nie, en dat daar 'n behoefte is aan goed ontwerpte kliniese studies met steekproefgroottes wat statistiese ontleding van veelvuldige veranderlikes moontlik maak. Tans kan daar nie beweer word dat daar geen middel is wat die brein tydens iskemie beskerm nie, maar daar is tot dusver nie bewyse daarvoor nie. Verder is daar na my wete, behalwe vir die studie van Lesser, Koorn *et al*,⁷²⁵ geen studie wat die interaksie van temperatuur en farmakologiese breinbeskerming ondersoek het nie.

In hierdie studie was die doel om die nut van NMDA-reseptorblokkade te bepaal. Daar is dus besluit op ketamien as NMDA-reseptorantagonis, plus midasolam wat teen die neurotoksisiteit van ketamien beskerm. Die effek van ketamien kon dus redelik suiwer bepaal word. Nie een van hierdie middels beskik oor betekenisvolle vryradikaal-opruimende effekte nie.

3.12 METING VAN BREINSKADE

Die voorkoms van klinies waarneembare neurologiese en neuropsigologiese uitval is waarskynlik kleiner as wat meer sensitiewe metodes aandui. Engelman *et al* het bevind dat infarkte wat op rekenaartomografies as “klein” rapporteer is, en infarkte kleiner as 600 mm³, nie klinies waargeneem is nie.⁷²⁶ Dieselfde kan moontlik bevind word met diagnose van breinskade met behulp van QEEG en biochemiese merkers. Die blote afwesigheid van klinies waarneembare neurologiese of neuropsigologiese agteruitgang sluit dus nie noodwendig skade uit nie en moet by die interpretasie van resultate in gedagte gehou word.

Dit is by neurologiese en neuropsigologiese uitkomsstudies essensieel om preoperatief gestandaardiseerde neurologiese en neuropsigologiese evaluering uit te voer ten einde preoperatiewe ko-morbiditeit en kognitiewe funksie in ag te neem. Newman wys op die probleem van opvolgstudies, naamlik dat die pasiënte met die swakste uitkoms (ASA IV pasiënte, vorige miokardiale infarkisie en simptome neurologiese siekte) nie opdaag vir opvolgevaluering nie; die voorkoms van 'n swak kognitiewe uitkoms sou derhalwe nog hoër gewees het indien hierdie pasiënte ingereken was.⁷²⁷

Alle tellingsisteme wat na besering toegepas word, is beter voorspellers van dood as van oorlewing⁷²⁸ en moet nie aangewend word om die uitkoms van die individuele pasiënt te voorspel nie; sulke tellingsisteme is egter onmisbaar om die vordering van die pasiënt en die effek van intervensies te beoordeel en te vergelyk.

3.12.1 Neurofisiologiese evaluering

3.12.1.1 Die QEEG

Veranderinge in SBV lei tot veranderinge in die elektriese aktiwiteit in die kortikale neurone. Hierdie elektriese aktiwiteit kan met behulp van elektroënkefalografie en ontlokte potensiale gemeet word. Hierdie moniteringsmodaliteit bied die moontlikheid om nie net die ontwinging van breinmetabolisme te moniteer nie, maar ook om die effek van geneesmiddels te bestudeer.⁷²⁹

By die beoordeling van die analoë EEG word daar na die algemene morfologie van die opname gekyk, naamlik die amplitude, frekwensie (spektrale EEG-agtergrond) en die verskeie patrone wat kenmerkend van bepaalde breintoestande is. In teenstelling met die analoë opname kan die EEG met behulp van vinnige Fourier analise/transformasie (*fast Fouries transformation*, FFT) ontleed word. Die FFT maak dit moontlik om elektrofisiologiese veranderinge wat in die breinkorteks plaasvind te kwantifisering en te digitaliseer. Hierdeur kry aspekte van die EEG aandag wat nie met visuele inspeksie van die analoë opname waargeneem word nie. Daar is veelvuldige kliniese situasies waar relatief geringe QEEG-veranderings voorkom en waar die tradisionele visuele analise onnodig is of nie veel oplewer nie. Die veranderinge wat oor tyd plaasvind met behulp van

die QEEG kwantitatief vergelyk word. Hierdeur kan in-groep- en oor-groepveranderinge vergelyk word.

Die QEEG vervang nooit die analoë EEG nie. Dit is altyd nodig om die analoë sein te beoordeel en te redigeer vóór blootstelling aan FFT ten einde die invloed van artefakte uit te skakel. Die plek van die analoë EEG is eerstens die waarneming van paroksismes van korte duur; hierdie verbygaande gebeure in die EEG word nie deur die QEEG weergegee nie vanweë die “afrondende” (*averaging*) effek van FFT. Tweedens is beoordeling van die analoë EEG voldoende indien ’n kwalitatiewe analise van die frekwensie-inhoud voldoende inligting gee. Daar is aanduidings dat hierdie twee aspekte nie by hartchirurgie ter sprake is nie.^c

Die data wat deur die QEEG opgelewer word, sluit in die piekfrekwensie (PF), die relatiewe bydrae wat die hoëfrekwensiebande (β en α) en laefrekwensiebande (δ en θ) tot die totale of EEG-amplitude lewer en die mate waartoe opening van die oë die α -frekwensieband attenueer (alfa-attenuasie-indeks, AAI). Verder word die verhouding van die amplitude of krag van die hoëfrekwensies (α) tot die amplitude van ’n laefrekwensieband (θ) bereken. So dui vergroting van die α/θ -verhouding op verskuiwing van die EEG-aktiwiteit na die hoëfrekwensies (EEG-verbetering), terwyl verkleining van die verhouding dui op agteruitgang. In my studie is deurgaans van die amplitude (μV) in die onderskeie frekwensiebande gebruik gemaak. Daar word egter studies teëgekem waar daar van die krag (μV^2) gebruikgemaak word.

’n Voordeel wat die QEEG bo neuropsigologiese toetsing het, is die onafhanklikheid van die QEEG van kultuur, opvoedingspeil en die oefeneffek.

Die plek van QEEG, soos bepaal deur die American Medical EEG Association, word deur Duffy *et al* in perspektief gestel.⁷³⁰ Die QEEG is van hulp by die diagnose van organiese breinpatologie, spesifieke diagnose van sekere breintoestande en derdens van epilepsie.

1. Organiese letsels

Die standaard analoë EEG moet twee vrae kan beantwoord, naamlik of daar aanduidings van epilepsie is (spitse/spoele of paroksismes van golfpatrone) en of daar ’n aanduiding van fokale of globale enkefalopatie is (verstadiging of afname van die amplitude van die spektrale inhoud). By die diagnose van epilepsie speel die visuele beoordeling van die rou EEG ’n belangrike rol omdat die teenwoordigheid van abnormale spitse/spoele of golfparoksismes duideliker herkenbaar is; die FFT laat hierdie besonderhede vir die QEEG verlore gaan. Die hoofdoel van die QEEG is om objektief ’n aanduiding te gee van fokale of globale abnormaliteite wat, indien teenwoordig kan dui op ’n onderliggende organiese proses. Analise van EEG-spektra, langlatensie- ontlokte potensiale en SPM (*Significance*

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

Probability Mapping) val buite die perke van visuele beoordeling. In organiese enkefalopatie domineer abnormaliteite soos oormatige dominasie van stadige spektrale aktiwiteit. Die opspoor van dergelike EEG-abnormaliteite word moontlik gemaak deur vergelyking van “normale” pasiëntdata met data verkry vanaf pasiënte met dieselfde ouderdom deur middel van *Z* statistiek SPM (*univariate Z statistic SPMs*).

2. Spesifieke breintoestande

Die diskriminantfunksie van die QEEG word gebruik om pasiënte te klassifiseer in verskillende kategorieë, byvoorbeeld unipolêre teenoor bipolêre depressie, skisofrenie teenoor affektiewe versteuring, alkoholisme teenoor normaal, ensovoorts. Hierdie funksies word meestal deur die vervaardiger verskaf (rekenaarprogrammaatuur). Ongelukkig is slegs ’n beperkte aantal diskriminantfunksies beskikbaar.

3. Dipoollokalisasiemetodologie (DLM)

Hierdie funksie is behulpsaam by die vasstelling van die oorsprong van epileptiforme aktiwiteit.

Ten einde van waarde te wees moet die QEEG aan die volgende vereistes voldoen:

1. Die analoë EEG moet eerste beoordeel word ten einde besonderhede wat met spektrumanalise verlore gaan, te behou (spitse, paroksismes van patrone).
2. Statistiese maatreëls wat paroksismes van gebeure, asimmetrie en koherensie aandui, moet by die kwantitatiewe analise ingesluit word.
3. Vergelyking van pasiëntdata met ’n goed saamgestelde normatiewe databasis.

Duffy *et al* sluit af deur te beklemtoon dat die QEEG, vir algemene kliniese diagnostiese aanwending, *nie* die nut van die analoë EEG vervang nie; hulle vul mekaar eerder aan. *Die QEEG is dus nie daar vir persone wat nie bedrewe is in die interpretasie van die analoë opname nie.*

3.12.1.2 Ontlokte potensiale

Ontlokte potensiale is opeenvolgings van positiewe en negatiewe EEG-pieke binne ’n paar honderd ms. Die P300 stimulusverwante (*event-related*) potensiale is laat positiewe kortikale defleksies wat voorkom na sekere kognitiewe take. Dit dui objektief op belangrike aspekte van neuropsigologiese funksie. Die P300-latensie verleng met ouderdom en korreleer met die verwerking van inligting, soos die evaluering van stimuli, wakkerheid en opdatering van geheue.⁷³¹ Kognitiewe P300 ouditiewe ontlokte potensiale kan inligting- en kognitiewe prosessering objektief meet, en sodoende versteuring van kognitiewe funksie kwantifiseer.⁷³²

Dit is ’n hoogs sensitiewe metode wat kognitiewe funksie by verskeie neurologiese, metaboliese en hemodinamiese afwykings reproduseerbaar kan aantoon. Daar is aangetoon dat die P300-tegniek sensitiewer is as EEG- en standaard- neuropsigologiese toetse om

subkliniese kognitiewe disfunksie aan te toon.⁷³³ Kilo *et al* het aangetoon dat die P300-latensie sewe dae na KVO betekenisvol verstadig het, terwyl die standaard neuropsigologiese toetse nie kognitiewe uitval kon aantoon nie. Hulle het met behulp van meervoudige regressie-analise aangetoon dat KPO die enigste voorspeller van 'n ongunstige kognitiewe uitkoms was; pasiënte waarvan die KVO sonder KPO uitgevoer is, se postoperatiewe kognitiewe funksie was beter.⁷³⁴ Die P300- ontlokte potensiale is dus 'n metode wat nuttig aangewend kan word om kognitiewe uitval na metaboliese insidente te beoordeel.

3.12.2 Neurologiese en neuropsigologiese toetsing

Kognitiewe toetsing maak die vergelyking van verskillende hanteringstegnieke moontlik. Die oënskynlike verbygaande aard van neuropsigologiese disfunksie na hartchirurgie is deur middel van neuropsigologiese toetsing herbeoordeel en het gedui op persisterende disfunksie.^{735 736} Daar moet egter in gedagte gehou word dat nie-KPO-chirurgie en narkose *per se* 'n invloed op kognitiewe funksie kan hê. Daar is aangetoon dat die stres van chirurgie, narkose, slaapdeprivasie en vreemde omgewings almal kan bydra tot kognitiewe ageruitgang.⁷³⁷ Hierdie agteruitgang kan te wyte wees aan ouderdom, chroniese hartsiekte en ander onderliggende siektes. By die *preoperatiewe* evaluering van pasiënte wat hartchirurgie moes ondergaan, het Baird *et al* bevind dat 11% (1 uit 9) van pasiënte vir klepchirurgie preoperatief neurologiese abnormaliteite getoon het. In pasiënte vir klep- en koronêrevatchirurgie was die syfer 89% (8 uit 9) en vir pasiënte wat net koronêrevatomleiding sou ondergaan, 100% (4 uit 4). Al vier laasgenoemde pasiënte het ook op MRI van die brein nonspesifieke veranderinge getoon.⁷³⁸

Die doel van neuropsigologiese toetsing in pasiënte wat KPO ondergaan het, is om te bepaal of daar 'n verandering oor tyd ingetree het, asook om te bepaal of wysigings in die chirurgie-, KPO- of narkosetegniek 'n invloed op hierdie verskille het. Die pasiënt se preoperatiewe vermoë word dus vergelyk met sy eie postoperatiewe vermoë; die pasiënt is dus sy eie kontrole en word daar dus nie van 'n omvattende evaluering gebruik gemaak waar die pasiënt getoets word en vergelyk word met 'n normatiewe kontrolegroep nie.⁷³⁹ Vroeë toetsing dui op vroeë kognitiewe funksieverandering, en mag die geskiktheid vir ontslag beïnvloed. Opvolgevaluering (na drie maande) en laat toetsing na een jaar of langer, is van belang om te bepaal of disfunksie van verbygaande of permanente aard was en of dit van langtermyn sosio-ekonomiese belang is.⁷⁴⁰

'n Konferensie is gehou om konsensus oor 'n kern van psigometriese toetse te bereik. Hierdie konferensie, naamlik die "CNS Dysfunction After Cardiac Surgery: Defining the Problem"⁷⁴¹ het die volgende stel toetse aanbeveel: die Rey ouditoriese verbale aanleertoets (*AVL*), spoorsny A (*Trail making A*), spoorsny B (*Trail making B*), spoorsny C (*Trail making C*) en die pennetjiesbordtoets (*Grooved Pegboard*).⁷⁴² Hierdie toetse is goed gestandaardiseer en maak vergelyking met ander studies moontlik.⁷⁴³

'n Konsensuskonferensie het lateraan aanbevelings uitgereik wat leiding gee ten opsigte van die definisie van kognitiewe disfunksie.⁷⁴⁴ Hulle beveel aan dat daar konsentreer moet word op die *verandering in individuele toetstellings*; hierdie benadering is die sensitiefste om na hartchirurgie verandering aan te toon. Die drempel vir agteruitgang kan bepaal word deur vas te stel wat die verandering is wat oor tyd in 'n kontrolegroep voorkom. Verder word daar kommentaar gelewer op die omstandighede waaronder neuropsigologiese toetsing uitgevoer moet word, naamlik deur behoorlik opgeleide persone en in 'n neurtrale omgewing wat by hertoetsing dieselfde moet wees. Daar word ook gewys op die invloed van die oefeneffek en dat die oefeneffek beïnvloed word deur ouderdom en opvoedingspeil.

Reaksietyd vorm deel van neuropsigologiese toetsprotokolle. Hierdie toets evalueer die aandag, verstandelike buigbaarheid, algemene motoriese spoed en werkende geheue. Die reaksietyd en akkuraatheid daarvan word gemeet tydens take wat toenemend meer aandag verg. Die verhoogde aandag wat vereis word vir die moeiliker take verhoog die kognitiewe lading.

Herrmann *et al* het bevind dat S-100 β -vrystelling na geringe hoofbesering 'n beter aanwyser as NSE van langtermyn neuropsigologiese funksie is. S-100 β -vlakke en AOK (area onder die kromme/tydsduur van styging) na besering, het betekenisvol met die neuropsigologiese funksie korreleer, beide na twee weke en ses maande na besering. Die neuropsigologiese toets wat na twee weke die grootste agteruitgang getoon het, was die *reaksietye* en die selektiewe aandagtoets (88% van pasiënte).⁷⁴⁵ Ingebrigsten *et al* het die *S-100 β -vrystelling, brein-MRI en neuropsigologiese uitkoms na geringe breinbesering* ondersoek.⁷⁴⁶ Wat die neuropsigologiese toetsing betref, was die *eenvoudige reaksietyd* die enigste parameter wat na drie maande nog nie betekenisvol verbeter het nie, en was dus 'n sensitiwe aanwyser van residuele kognitiewe uitval.

3.12.3 Biochemiese merkers breiniskemie

3.12.3.1 Biochemiese merkers van neuronskade

Strukturele breinskade veroorsaak dat sitoplasmiese proteïene na die serebrospinale vog en bloedplasma uitlek waar hulle gemeet kan word. Verskeie biochemiese merkers kan gebruik word om neuronskade aan te dui. Die ideale merker van breinskade moet in hoë konsentrasies slegs intrasellulêr voorkom en slegs in die brein voorkom. Die merker wat aan hierdie vereiste voldoen is nog nie gevind nie omdat die meeste merkers, of van hulle fragmente ook in ander weefsel voorkom en vals hoë waardes van die merkers veroorsaak. Hierdie merkers sluit in spermidien,⁷⁴⁷ BB-kreatienkinase-iso-ensiem (CK-BB), laktaatdehidrogenase, γ -glutamieltransferase, aldolase, leusienaminopeptidase, miëlien-basiese proteïene (MBP), neuron- spesifieke enolase (NSE) en S-100 β -proteïene, asook merkers van vryradikaalvorming. Hierdie merkers kan as aanwysers van die graad van breinbesering dien. Hulle kan ook nadoods in SSV gemeet word indien histopatologie nie uitsluitel oor breinbesering gee nie.^{748 749 750} Pourcyrous *et al* het aangetoon dat SSV

sikliese AMP verlaag was in babas wat aan 'n hipoksies-iskemiese aanslag blootgestel was en dat 'n daling daarvan verband gehou het met 'n swak neurologiese uitkoms.⁷⁵¹

Yamazaki *et al* het bepaal of die NSE en MBP in die interne jugulêre veneuse bloed 'n beter aanduiding van breinskade kan gee as dié in perifere veneuse bloed. Hulle het bevind dat die ensiemvlakke in bloed vanuit 'n perifere vena nie betekenisvol van die vanuit die interne jugulêre vena verskil het nie.⁷⁵² Na hoofbesering is bevind dat die SSV-NSE hoër as die serum-SSV was.⁷⁵³ Serum- en SSV-NSE en -S-100 β -proteïen stem na globale serebrale iskemie taamlik goed ooreen.^{754 755} Die versameling van veelvuldige SSV-monsters hou egter gevare in, veral by pasiënte wat kardiovaskulêr onstabiel is, wat pyn verduur en wat bowendien onderliggende koagulasie-afwykings het. Al hierdie probleme kom na hartchirurgie voor, met die gevolg dat die neem van bloedmonsters na hartchirurgie die enigste etiese opsie is.

S-100 β -proteïen is 'n kalsiumbindende suurdimeerproteïen met 'n molekulêre massa van 21 kD en 'n biologiese halflewe van ongeveer 25 minute.^{756 757} Dit bestaan uit twee subeenhede, naamlik α - en β -subeenhede. Die S-100 $\alpha\alpha$ -proteïen kom hoofsaaklik in die hart, nier en gestreepte spier voor; S-100 $\alpha\beta$ kom in gliaselle voor en S-100 $\beta\beta$ in astrosiete en Schwann selle. Die β -subeenheid is dus spesifiek vir neuronale weefsel, is hoogs breinspesifiek en kom in gliaselle dwarsdeur die sentrale senuweestelsel voor.⁷⁵⁸ Lae konsentrasies van hierdie twee proteïene kom voor in die serum van gesonde mense,⁷⁵⁹ terwyl hoë konsentrasies na neuron- en gliaselskade voorkom.⁷⁶⁰ Wiesmann *et al* het bevind dat normale plasma-S-100 β -proteïenkonsentrasie $0,059 \pm 0,038 \mu\text{g.l}^{-1}$ is, en dat die konsentrasies geslag- en ouderdomafhanklik is. Vlakke bokant $0,5 \mu\text{g.l}^{-1}$ word as patologies beskou.⁷⁶¹ Hierdie metings is immunofluorometries gedoen.⁷⁶²

Die interpretasie van S-100 β -vlakke verskil by babas en by pasiënte met Down sindroom. Down sindroom word veroorsaak deur duplisering van chromosoom 21. Die hoër basale vlakke by pasiënte met Down sindroom word toegeskrywe daaraan dat S-100 β deur die geen op die ekstra chromosoom 1q21 beheer word.⁷⁶³ Volgens Van Engelen *et al* neem SSV-S-100 β -vlakke toe met ouderdom tussen 0,7 jaar en 66 jaar.⁷⁶⁴ Linberg *et al* het bevind dat die serum-S-100 β -vlakke die hoogste is by neonate en daal met ouderdom; by 8 jaar daal dit onbepaalbaar laag. Hulle het ook 'n betekenisvolle korrelasie tussen KPO-tydsduur en serum-S-100 β gevind. Die verhoogde S-100 β -vlakke by kinders word deur hulle toegeskrywe aan die verhoogde deurlaatbaarheid van die BBS, hoër proteïenomset in neurone en laer renale versuiwering.⁷⁶⁵

Çamsi *et al* het die vrystelling van S-100 β tydens hartchirurgie by kinders nagegaan. Die basale waardes was hoër by neonate en pasiënte met Down sindroom. Die styging in S-100 β tydens KPO was ook minder by neonate en pasiënte met Down sindroom as by

normale babas en kinders. Die basale S-100 β het negatief gekorreleer met die liggaamsoppervlakte en ouderdom van die baba.⁷⁶⁶

Shaaban Ali *et al* het bevind dat die piek-S-100 β -vlakke direk na warm KPO voorgekom het en dat hierdie piek positief korreleer het met die ouderdom.⁷⁶⁷ Blomquist *et al* het bevind dat S-100 β 20 minute na die aanvang van KPO bepaalbaar geword het, en dat maksimum S-100 β -vlakke teen die einde van KPO voorgekom het, naamlik $2,43 \pm 0,3 \mu\text{g.l}^{-1}$, waarna vlakke na 3 uur tot $1,2 \pm 0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$ gedaal het. Dit is 5 uur na KPO gevolg deur 'n styging, waarna die vlakke gedaal het.⁷⁶⁸

Die bemiddelaars van die inflammatoriese reaksie wat met KPO gepaard gaan, beskadig endoteel. Leukosiete kleef aan die beskadigde endoteel en stel verder sitokiene vry. Hierdie inflammatoriese mediatore en leukosiete ontwrig die mikrosirkulasie en beskadig die bloed-breinskans. Hierdie proses mag die verskyning van S-100 β in die plasma na KPO verklaar.⁷⁶⁹ Pleines *et al* het aangetoon dat daar na traumatiese breinbesering 'n betekenisvolle verband tussen serum- en SSV-S-100 β , -NSE en -IL-6 bestaan, maar nie met oplosbare intrasellulêre adhesiemolekule-1 (sICAM-1) nie.⁷⁷⁰ Die maksimum S-100 β -vlakke het wel met sICAM-1 gekorreleer. Daar was 'n verband tussen SSV-S-100 β en -NSE en die kontusievolume soos aangetoon deur rekenaartomografie. Daar was geen verband tussen die GOS en die styging in S-100 β , NSE, IL-6 of sICAM-1 nie. Daar was ook nie 'n betekenisvolle verband tussen die SSV-sICAM-1 en -IL-6 en die kontusievolume nie. Daar was wel 'n sterk korrelasie tussen serum- en SSV-NSE en IL-6. Daar was dus geen verband tussen die kliniese uitkoms en IL-6 en sICAM-1 nie. NSE, eerder as S-100 β , hou dus verband met die neuro-inflamasie na traumatiese breinbesering. S-100 β was afwesig na torakschirurgie⁷⁷¹ en hartchirurgie wat sonder KPO uitgevoer is.⁷⁷²

By neonate wat asfiksie ondervind het, het die serebrale funksie-monitorpatroon goed ooreengekom met die styging in SSV-NSE en was 'n hoogs sensitiewe voorspeller van neurologiese uitkoms.⁷⁷³ Böttiger *et al* het aangetoon dat 'n vroeë styging in S-100 β (na 2 uur tot 48 uur) na suksesvolle kardiopulmonale resussitasie na hartarres, 'n betroubare merker vir vroeë uitkoms was.⁷⁷⁴ Butterworth *et al* beskou S001 β as 'n betroubare merker van die uitkoms na beroerte.⁷⁷⁵ Kilminster *et al* het bevind dat die vrystelling van S-100 β na hartchirurgie verband hou met die neuropsigologiese uitkoms en dat die verandering in neuropsigologiese funksie na hartchirurgie verantwoordelik was vir 23% van die variansie van die area onder die kurwe van S-100 β na hartchirurgie.⁷⁷⁶

Die brein bevat verskeie enolases. Neuron- spesifieke enolase kom hoofsaaklik in die sitoplasma van endokriene weefsel en aksonprosesse voor. Dit het 'n molekulêre massa van 78 kD. Die γ -subeenheid maak ongeveer 75% van die totale enolasesubeenhede uit.⁷⁷⁷

⁷⁷⁸ Die $\gamma\gamma$ -isoform van NSE is neuronspesifiek. Daar word by die meting van die ensiem in

biologiese vloeistowwe gebruikmaak van die γ -subeenheid-immunobepaling. Aangesien die $\alpha\gamma$ -isoform in eritrosiete voorkom, kan die NSE-vlakke vals verhoog wees in die teenwoordigheid van hemolise.⁷⁷⁹ (Sien later.) Nygaard *et al* het die serum- en SSV-NSE in pasiënte sonder 'n geskiedenis van neurologiese afwykings bepaal. Die serum-NSE-konsentrasie was $7,1 \pm 3,6 \mu\text{g.l}^{-1}$ met 'n 95% vertrouensinterval van 6,2 tot $8,1 \mu\text{g.l}^{-1}$. Die geslag en ouderdom van die pasiënte het geen invloed op die serum-NSE gehad nie. Daardie metings is immunoradiometries gedoen (Sangtec Medical AB, Bromma, Swede) – dieselfde bepaling wat in hierdie studie gebruik is. Die SSV-NSE was $5,1 \pm 1,6 \mu\text{g.l}^{-1}$ in mans en $4,1 \pm 1,4 \mu\text{g.l}^{-1}$ in vrouens en het toegeneem met ouderdom.⁷⁸⁰

Isgro *et al* het bevind dat serum-NSE van hoër as $35 \mu\text{g.l}^{-1}$ na hartchirurgie gedui op 'n ongunstige postoperatiewe neurologiese uitkoms. Die preoperatiewe waarde was $11,1 \mu\text{g.l}^{-1}$ ($8,3\text{-}13,6 \mu\text{g.l}^{-1}$; $\text{SD} = 3,12 \mu\text{g.l}^{-1}$). In daardie studie is daar by interpretasie van die NSE-waardes voorsiening gemaak vir die invloed van hemolise.⁷⁸¹

Skogseid *et al* het 'n betekenisvolle verband tussen maksimum NSE-vlakke en kontusievolume gevind. In daardie studie was daar egter nie 'n verband tussen uitwendige tekens van hoofbesering en rekenaartomogrambevindinge nie.⁷⁸² Zink het die vroeë styging in NSE na traumatiese breinbesering toegeskrywe aan die direkte meganiese versteuring en neurondegenerasie.⁷⁸³ Dit stem ooreen met die werk van Woertgen *et al* wat, na aanleiding van hulle studie van die vrystelling van NSE na traumatiese breinbesering by rotte, tot die gevolgtrekking gekom dat die styging in NSE slegs dui op direkte neuronale skade.⁷⁸⁴ Woertgen *et al* kon in 'n vroeëre studie geen verband tussen die graad van hoofbesering en nóg NSE, nóg S-100 β aantoon nie, en dat hierdie merkers nie noodwendig die neurologiese uitkoms voorspel nie.⁷⁸⁵

Gao *et al* het die verskyning van NSE en S-100 β in die plasma gedurende KVO gemeet.⁷⁸⁶ Hulle het aangetoon dat die merkers voor KPO begin styg, teen die einde van opwarming 'n piek bereik, teen die einde van die chirurgie begin daal en teen die tweede postoperatiewe dag na normaal terugkeer. Die snelle afname na KPO stem ooreen met die versuiwering van die proteïene soos aangetoon deur Johnson *et al* wat bevind het dat die vrystelling van die proteïene kortstondig is (2 ure vir S-100 β -proteïene en 20 uur vir NSE).⁷⁸⁷

Die geleidelike styging in S-100 β in die teenwoordigheid van verhoogde IKD en diffuse aksonbesering (dieper witstof), word toegeskrywe aan die ontstaan van intrasellulêre of sitotoksiese edeem 24 uur tot 48 uur na die aanvanklike interstisiële edeem.⁷⁸⁸ Volgens Herrmann *et al* styg S-100 β , in teenstelling NSE, na die eerste tot die tweede dag na breintrauma. Hierdie breintrauma is gekenmerk deur kortikale kontusie, aksonale letsels en verhoogde IKD. S-100 β het by aldrie hierdie tipes besering verhoog en mag volgens die outeurs dui op vertraagde astrogliale veranderinge, sekondêr tot ontwinging van selmembraanfunksie, iontransport en eksitotoksiteit.⁷⁸⁹

Wunderlich *et al* het aangetoon dat neurologiese en funksionele uitkoms na beroerte verband hou met S-100 β - en NSE-vrystelling. Hulle het met behulp van meerveranderlike analise en liniêre regressie van die patroon van styging in die merkers aangetoon, dat slegs S-100 β -vlakke twee tot vier dae na die beroerte 'n betekenisvolle voorspeller van uitkoms was. Die latere styging in S-100 β (dag 2 teenoor 7 uur tot 18 uur) en van NSE dui op verskillende betrokkenheid by die patofisiologie na fokale iskemie.⁷⁹⁰ NSE dui op iskemie-geïnduseerde sitoplasmaverlies uit neurone en word aangetoon vóór onomkeerbare neuronskade,⁷⁹¹ terwyl die *sekondêre styging in NSE* dui op sekondêre breinbesering as gevolg van edeem en verhoogde intrakraniale druk. Die latere styging in S-100 β dui op die reaksie van mikroglia op iskemie. Beide nekrose van selle in die penumbra-area, sowel as die verlies van membraanintegriteit as gevolg van sitotoksiese en vasogene edeem, laat S-100 β uitlek.^{792 793}

Volgens Herrmann *et al* hou die vrystellingsprofiel van NSE en S-100 β na breinbesering oor tyd verband met verskillende patofisiologiese veranderinge en komplekse neuron-glia-interaksies; hierdie verband is bevestig met neuropsigologiese toetse en rekenaartomogramopnames. Daar is volgens hulle egter nie 'n eenvoudige verband tussen breinbesering en die styging in hierdie merkers nie. In daardie studie is bevind dat S-100 β by pasiënte met geringe breinbesering na die akute insident progressief gedaal het, terwyl dit by matige en erge hoofbesering hoog gebly het. Die verskil tussen geringe besering enersyds en matige en erge hoofbesering andersyds was ten opsigte van die S-100 β vlakke die beduidendste na 73 uur tot 96 uur terwyl die verskil ten opsigte van NSE-vlakke reeds binne die eerste 24 uur betekenisvol was. Die AOK van beide NSE en S-100 β het betekenisvol met die Glasgow komaskaaltelling by die ongelukstoneel gekorreleer. Verder het NSE- en S-100 β -vlakke in al die monsters gekorreleer met die aanvanklike Glasgow komaskaaltelling. Wat die ooreenkoms tussen rekenaartomogrambevindinge en biochemiese merkers betref, het pasiënte met en sonder breinpatologie se merkervlakke oor 96 uur gedaal. Pasiënte met kortikale kontusieletsels se piek-NSE-konsentrasies is reeds in die eerste bloedmonster na besering gevind, terwyl S-100 β se piekvlak eers 25 uur tot 48 uur later bereik is. Al die NSE- en S-100 β -vlakke het met die kontusievolume korreleer. Na traumatiese breinbesering was die mees betekenisvolle verband tussen die letselvolumen en die merkervlakke in die eerste bloedmonster na besering. By pasiënte met diffuse aksjonskade sonder fokale massaletsels was die piekkonsentrasie op die derde dag na besering gevind, met afname op die vierde dag. By pasiënte met verhoogde intrakraniale druk sonder fokale massaletsels het die merkervlakke progressief gestyg en 'n piek na 49 uur tot 72 uur bereik; hierna het NSE begin daal terwyl S-100 β hoog gebly het. Daar is verder bevind dat S-100 β -vrystelling na geringe hoofbesering 'n beter aanwyser as NSE van langtermyn neuropsigologiese funksie was. S-100 β -vlakke en AOK (tydsduur van styging) na besering, het betekenisvol met die neuropsigologiese funksie korreleer, beide na twee weke en ses maande na besering.⁷⁹⁴

Ross *et al*⁷⁹⁵ het bevind dat daar nie 'n korrelasie was tussen serum-NSE en die Glasgow komaskaal (GKS), Glasgow Outcome Score (GOS), Injury Severity Score (ISS) nog die APACHE II nie, maar wel tussen die SSV-NSE en die GKS. Daar was ook nie 'n korrelasie tussen SSV-NSE en APACHE II, GOS of ISS nie. Van die pasiënte met erge hoofbeserings het 100% 'n verhoogde SSV-NSE gehad maar slegs 47% verhoogde serum-NSE. Hulle het verder bevind dat die serum-NSE in pasiënte met geringe hoofbeserings nie betekenisvol van dié van die kontrolegroep verskil het nie. Woertgen *et al* kon ook nie 'n verband tussen die Glasgow komatelling en serum-NSE en -S-100 β aantoon nie.⁷⁹⁶

MRI is sensitief om breinbesering na trauma aan te toon.⁷⁹⁷ Na hartklepvervanging was MRI sensitiewer vir die aantoning van subkliniese breinskade as SSV-NSE.⁷⁹⁸ Ingebrigsten *et al* het die S-100 β -vrystelling, brein-MRI en neuropsigologiese uitkoms na geringe breinbesering ondersoek.⁷⁹⁹ Hulle het 'n betekenisvolle verband tussen die graad van kontusie op MRI, die S-100 β -styging en die neuropsigologiese uitkoms na drie maande aangetoon. Wat die neuropsigologiese toetsing betref, was die uitkoms in al die toetse na drie maande betekenisvol beter, behalwe die *eenvoudige reaksietyd*.

'n Laat styging in S-100 β (15-48 uur) na KPO, in die afwesigheid van outotransfusie, is aanduidend van verdere breinskade. Geordiadis en medewerkers het bevind dat die 24-uur-post-KPO-serum-S-100 β 'n sensitiwiteit en spesifisiteit van ongeveer 90% het in die aantoning van breinskade. Verder het hulle bevind dat serum-S-100 β < 1,1 $\mu\text{g.l}^{-1}$ op die eerste dag na chirurgie 'n spesifisiteit van 97,4% het om breinskade na KPO uit te skakel.⁸⁰⁰ Kilminster *et al* het ook bevind dat die postoperatiewe vrystelling van S-100 β geassosieer is met subtile neuropsigologiese agteruitgang twee maande na hartchirurgie. Daar was egter 'n sterker verband tussen S-100 β en ouderdom as tussen S-100 β en kognitiewe agteruitgang. Hierdie groep voel ook dat S-100 β -proteïen 'n betroubare merker is wat dit bruikbaar maak in die evaluering van KPO-tegnieke en ander strategieë ten opsigte van neurologiese uitkoms na hartchirurgie.⁸⁰¹

Neuropsigologiese versteuring na KPO korreleer volgens Grocott *et al* met verhoogde serum-S-100 β -vlakke.⁸⁰² Geen een van die KVO-pasiënte in die studie van Gao *et al*⁸⁰³ het postoperatief klinies enige major neurologiese simptome of tekens getoon nie, en die outeurs is van mening dat die styging in NSE en S-100 β eerder kan dui op die verhoogde deurlaatbaarheid van die BBS⁸⁰⁴ as gevolg van komplementaktivering of mikroemboli, as op breinskade.

Die styging in NSE en S-100 β in die plasma het dus verskillende betekenis, beide wat betref die oorsprong van die merkers, die vrystellingspatrone oor tyd, die patofisiologie van die styging, sowel as die prognostiese betekenis daarvan. Verder korreleer die styging in

NSE en S-100 β in SSV en plasma na breinbesering verskillend met rekenaartomografiese, MRI, en neuropsigologiese bevindinge.

3.12.3.2 Merkers van vryradikaalproduksie

Purienmetaboliete kruis selmembrane gereedelik en verskyn in die plasma.⁸⁰⁵ Trouens, plasmahipoxantienvlakke word gebruik as aanwyser van weefselhipoksie.⁸⁰⁶ Plasmahipoxantienvlakke kan egter ook verhoog as gevolg van rooibloedsellise.⁸⁰⁷

Post-hipoksie-iskemie-herperfusie veroorsaak die produksie van NO en superoksied deur endoteel en neurone. Dit lei tot die vorming van NO₃⁻, vrystelling van proteïen- gebonde metale (byvoorbeeld yster) en sitotoksiese oksidante. Deur aantoning van pro-oksidante (nie-proteïen- gebonde yster), lipiedperoksiedasie (malondialdehyd) en antioksidantkapasiteit (askorbiensuur/dehidroaskorbiensuur-verhouding, α -tokoferol, SH-groepe, allantoïen/uriensuurverhouding en vitamien A) in die veneuse breinafvloei is aangetoon dat die inhibisie van NO-sintese deur N- ω -nitro-L-arginien die nie-proteïen-gebonde yster verminder en die antioksidantkapasiteit behou.⁸⁰⁸ Nitrotirosien is 'n merker vir afgeleides van NO, soos peroksienitriet.⁸⁰⁹ Serumnitriet is 'n aanwyser van NOS-aktiwiteit.⁸¹⁰

Chemiese merkers is dus nie alleen van waarde om die graad van breinbesering te meet nie, maar ook om die uitkoms te voorspel. Na *geringe tot matige* hoofbesering was daar egter 'n *swak verband* gevind tussen kliniese neurologiese tekens en rekenaartomogrambevindinge enersyds, en langtermyn neuropsigologiese verstourings andersyds.⁸¹¹

Erge diffuse aksonbesering gee oor dae tot weke aanleiding tot diskonneksie, degenerasie en aksonverlies.⁸¹² Dit mag verklaar waarom daar, na die aanvanklike insident steeds agteruitgang plaasvind. Hierdie progressiewe proses bied ook die geleentheid om na die iskemiese insident terapeuties in te gryp ten einde degenerasie en aksonverlies te beperk.

Daar is dus nie eenstemmigheid oor die stygings en stygingspatrone van die chemiese merkers nie, en of die stygings noodwendig korreleer met ander modaliteite wat uitkoms voorspel. Die uitkoms na breinbesering word blykbaar nie net deur neuronverlies bepaal nie, maar ook deur gliaskade en ander faktore.⁸¹³

Uit die voorafgaande oorsig is dit duidelik dat breinskade wel na hartchirurgie voorkom. Die oorsaak van die breinskade is multifaktorieel en die aantoning van die breinskade is steeds moeilik. Verder is die werklike waarde van middels en metodes wat beskou word as breinbeskermend nie bo alle twyfel by die mens opgeklaar nie. Hierdie studie het dit juis ten doel om enigsins 'n bydrae te maak ten opsigte van die benadering tot die probleem, naamlik die vergelyking by die mens van 'n sogenaamde standaardhartnarkose (opioïed alleen) met 'n middel wat by diere breinbeskerende effekte het (ketamien) gekombineer

met 'n middel wat nie vir daardie doel aangewend word nie en ook nie regtig vir daardie eienskap bekend is nie (midasolam).

HOOFSTUK 4

HIPOTESE

4.1 NULHIPOTESE

Na hartchirurgie met behulp van hipotermiese KPO by die mens, verskil die ketamien-midasolamnarkosetegniek nie van die sufentanieltegniek nie ten opsigte van:

1. die styging in biochemiese merkers van neuronskade
2. postoperatiewe agteruitgang van die QEEG
3. die reaksietyd

4.2 ALTERNATIEWE HIPOTESE

Na hartchirurgie met behulp van hipotermiese KPO by die mens, hou die ketamien-midasolamnarkosetegniek voordele in bo die sufentanieltegniek ten opsigte van:

1. die styging in biochemiese merkers van neuronskade
2. postoperatiewe agteruitgang van die QEEG
3. die reaksietyd

HOOFSTUK 5

STUDIEONTWERP, PASIËNTE EN METODES

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

5.1 TIPE STUDIE

Die ondersoek is prospektief, vergelykend, dubbelblind en gerandomiseer.

5.2 PASIËNTE

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

5.3 UITSLUITINGSKRITERIA

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

5.4 NARKOSETEGNIEK

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

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

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

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

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

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

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

5.5 INTERVENSIES EN METING

5.5.1 Neurofisiologies

5.5.1.1 QEEG

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

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

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

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

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

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

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

5.5.1.2 Reaksietyd

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

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

Die vier reaksietydtoetse bestaan uit die volgende:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5.2 Biochemiese meting

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HOOFSTUK 6 STATISTIEK

Die steekproefgroottebepaling is gebaseer op die doelwit, naamlik die invloed van die narkosetegniek op merkers van serebrale iskemie. Onder die aanname dat 'n verskil van een standaardafwyking ($\pm 20\%$)⁸³⁰ klinies betekenisvol is by die 0,05 peil van betekenis, is die onderskeidingsvermoë (*power*) vir die studie 80% indien 17 pasiënte per groep ingesluit is en 90% indien 23 pasiënte per groep ingesluit is. Op grond hiervan het die steekproefgrootte van 42 pasiënte wat gebruik is, met 21 in elke groep, 'n onderskeidingsvermoë van minstens 85% gehad. Die statistiek is behartig deur Dr PJ Becker, Afdeling Biostatistiek, Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad, Pretoria.

Die proefpersone is gerandomiseer in die narkosetegnieke MK en S. Beskrywende statistiek van alle veranderlikes is opgeteken en word eerstens behandel (7.1 tot 7.7). Die data word telkens vir die narkosetegnieke getabelleer, naamlik midasolam plus ketamien (MK) en sufentaniël (S), asook vir die tipe chirurgie, naamlik koronêrevatomleiding (KVO) en klepchirurgie (KV). Die mediane van die intraoperatiewe veranderlikes is by elke pasiënt bepaal. Hierdie mediane is gebruik om die gemiddelde waardes by die narkosetegniek en die tipe chirurgie te bereken. Laasgenoemde gemiddelde, die standaardafwyking (SD), standaardfout (SE), minimum waarde, maksimum waarde, 95% vertrouensinterval (95% VI) (*95% confidence interval*) en p-waardes word vir al die veranderlikes getabelleer. Die p-waardes word telkens weergegee vir die tweesteekproef-t-toets ($p > |t|$) met inagneming van gelykheid van variansie (Welch) en die tweesteekproef Wilcoxon rangsomtoets (Mann-Whitney) ($p > |z|$). $P \leq 0.05$ is as betekenisvol beskou en word in vet druk in die tabelle aangedui, byvoorbeeld **0.0030**. Wanneer p-waardes grensbetekenisvol is ($p < 0,1$), word dit met * aangedui, byvoorbeeld 0,0911*. Waar p-waardes in die teks of tabelle gerapporteer word, is dit die resultaat van die tweesteekproef-t-toets vir groepe met ongelyke variansie; indien anders, word dit so aangedui.

Die verklarende en uitkomsveranderlikes is gekorreleer. Die tweekantige Spearman rangkorrelasiekoëffisiënt (ρ) is bepaal. H_0 : X_i en Y_i is onderling onafhanklik.

H_1 : (a) daar is 'n neiging vir die groter waardes van X om gepaard te gaan met die groter waardes van Y , of

(b) daar is 'n neiging vir die groter waardes van X om gepaard te gaan met die kleiner waardes van Y .

H_0 is verwerp by die 5% peil van betekenis ($p \leq 0,0500$). Slegs die betekenisvolle korrelasies word gerapporteer (¶7.8).

Die bydrae van faktore, benewens die narkosetegniek en die chirurgie op die uitkoms, is met analise van kovariansie (ANCOVA) ondersoek (¶7.9, Bylae A). Die verklarende veranderlikes is by peil van betekenis van 15% ($p < 0,15$) of 20% ($p < 0,20$) vir ANCOVA ingesluit (pr), afhangende van die waarde van R^2 en die R^2 aangepas vir die

steekproefgrootte (R^2); die narkosetegnieke MK en S, die chirurgie KVO en KV en die interaksies tussen narkosetegniek en die chirurgie (NarkoseXChirurgie) was as vaste veranderlikes behou. Die kovariate is by die peil van 5% as betekenisvol beskou ($p > |t| < 0,05$). Interaksies is by die 10%-peil as betekenisvol beskou ($p > |t| < 0,10$). Die verklarende veranderlikes wat benewens die narkose, chirurgie en interaksies in die ANCOVA opgeneem is ($p < 0,15$ of $p < 0,20$), word met hulle onderskeie koëffisiente en p-waardes in tabelle A1 tot A23 opgesom. Die gemiddeldes en p-waardes van die bepaalde uitkomsveranderlike word telkens na die tabel wat die regressievergelyking bevat, getabelleer. Verklarende veranderlikes wat 'n betekenisvolle rol op die uitkoms gehad het ($p < 0,05$), word in **vet syfers** aangedui, byvoorbeeld **0,0410**. Wanneer p-waardes byna betekenisvol is, word dit met * aangedui, byvoorbeeld 0,0900*. In figure word daar telkens van gemiddeldes van die bepaalde parameters gebruikgemaak.

HOOFSTUK 7

RESULTATE EN STATISTIESE ANALISE

7.1 BIOGRAFIESE DATA

Die bevolking waaruit die proefpersone afkomstig was, was heterogeen ten opsigte van ouderdom, ras, geslag, kulturele agtergrond en opvoedingspeil. Die biografiese data word in Tabelle 7.1.1 tot 7.1.4 saamgevat.

Die geletterdheid in jare opleiding (skool) van swart pasiënte was betekenisvol minder as dié van blanke pasiënte. Die geletterdheid was dieselfde by die narkosetegnieke MK en S en die tipe chirurgie, KVO en KV (Tabel 7.1.2). Die liggaamsmassa (kg), lengte (m), liggaamsoppervlakte (LO; m²) en liggaamsmassaindeks (LMI; kg.m⁻²) was betekenisvol groter by KVO as KV. Die KVO-pasiënte was ook betekenisvol ouer (jaar) as die KV. Daar was geen betekenisvolle verskil in biografiese parameters tussen MK en S nie (Tabelle 7.1.2, 7.1.3 en 7.1.4).

Tabel 7.1.1: Geslag, ras, narkosetegniek en operasie.

	Narkosetegniek			Chirurgie		
	MK	S	Totaal	KVO	KV	Totaal
Manlik	13	12	25	18	7	25
Vroulik	8	9	17	3	14	17
Totaal	21	21	42	21	21	42
Swart	9	9	18	1	17	18
Blank	12	12	24	20	4	24
Totaal	21	21	42	21	21	42

Tabel 7.1.2: Geletterdheid ten opsigte van geslag en ras

Geletterdheid (jare opleiding) in die verskillende groepe pasiënte (Gemiddeld ±SD)			
Vroue	10,35 ± 2,34	Swart	8,22 ± 4,21
Mans	9,68 ± 4,12	Blank	11,25 ± 2,13
p-waarde	0,5464	p-waarde	0,0041

Tabel 7.1.3: Biografiese parameters vir narkose MK en S.

Narkose		Jaar	Skool	Kg	m	LO	LMI
S	n	21	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	46,48	9,66	75,95	1,69	1,85	26,36
MK		46,52	10,23	79,19	1,70	1,89	27,56
S	Maksimum	69,00	14,00	120,00	1,85	2,44	35,99
MK		64,00	15,00	122,00	1,87	2,31	39,84
S	Minimum	24,00	0,00	47,00	1,54	1,42	17,63
MK		22,00	4,00	49,00	1,50	1,54	19,14
S	SD	13,56	3,73	19,90	0,09	0,26	5,73
MK		11,84	3,30	16,01	0,11	0,23	4,84
S	SE	2,96	0,81	4,34	0,02	0,26	1,25
MK		2,58	0,72	3,49	0,02	0,23	1,06
S	95% VI	40,31; 52,65	7,97; 11,37	66,89; 85,01	1,65; 1,73	1,73; 1,97	23,76; 28,97
MK		41,13; 51,91	8,74; 11,74	71,90; 86,48	1,64; 1,75	1,79; 2,00	25,36; 29,75
p-waarde	t-toets	0,9904	0,6020	0,5646	0,9033	0,5811	0,4708
	Wilcoxon	0,9198	0,5614	0,6415	0,8496	0,4809	0,5971

Tabel 7.1.4: Biografiese parameters vir die chirurgie KVO en KV

Chirurgie		Jaar	Skool	Kg	m	LO	LMI
KV	n	21	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	39,00	9,19	66,76	1,64	1,71	24,94
KVO		54,00	10,71	88,38	1,74	2,03	28,98
KV	Maks	58,00	14,00	87,00	1,77	1,97	33,75
KVO		69,00	15,00	122,00	1,87	2,44	39,84
KV	Min	22,00	0,00	47,00	1,50	1,42	17,63
KVO		35,00	0,00	55,00	1,55	1,60	20,20
KV	SD	10,87	3,56	12,62	0,08	0,15	5,05
KVO		9,36	3,33	15,92	0,09	0,21	4,79
KV	SE	2,37	0,78	2,75	0,02	0,03	1,10
KVO		2,04	0,73	3,47	0,02	0,05	1,04
KV	95% VI	34,05; 43,95	7,57; 10,81	61,02; 72,51	1,61; 1,68	1,64; 1,78	22,63; 27,22
KVO		49,74; 58,26	9,20; 12,23	81,14; 95,63	1,70; 1,79	1,94; 2,13	26,81; 31,16
p-waarde	t-toets	<0,0001	0,1596	<0,0001	0,0005	<0,0001	0,0106
	Wilcoxon	0,0001	0,1215	0,0001	0,0007	<0,0001	0,0146

7.2 TIPE CHIRURGIE EN PERFUSIETYD

Die tydsduur (minute) van die fases van chirurgie, naamlik vóór KPO (Tyd1), KPO-tyd (Tyd2), klemtyd van die aorta (Tydklem) en ná KPO-tyd (Tyd3) het nie tussen MK en S verskil nie. Tyd1, Tyd2 en totale operasietyd (Tydtotaal) was betekenisvol langer by KVO as KV. Klemtyd en Tyd3 het nie betekenisvol tussen MK en S of tipe operasies verskil nie (Tabelle 7.2.1 en 7.2.2).

Tabel 7.2.1: Chirurgie-, klem- en perfusietyd by MK en S

Narkose		Tyd1	Tyd2	Tydklem	Tyd3	Tydtotaal
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	57,38	75,95	41,24	58,33	191,67
MK		56,43	79,29	39,71	58,10	193,81
S	Maksimum	110,00	130,00	68,00	80,00	290,00
MK		120,00	120,00	62,00	85,00	295,00
S	Minimum	30,00	50,00	22,00	40,00	125,00
MK		25,00	45,00	18,00	40,00	130,00
S	SD	21,37	21,60	12,61	10,65	39,35
MK		25,16	20,55	14,42	10,18	43,35
S	SE	4,66	4,71	2,75	2,32	8,59
MK		5,49	4,48	3,15	2,22	9,46
S	95% VI	47,65; 67,11	66,12; 85,78	35,50; 46,98	53,49; 63,18	173,76; 209,57
MK		44,98; 67,88	69,93; 88,64	33,15; 46,28	53,46; 62,73	174,08; 213,54
p-waarde	t-toets	0,8955	0,6111	0,7173	0,9413	0,8676
	Wilcoxon	0,6860	0,4560	0,7530	0,6722	0,9598

Tabel 7.2.2: Chirurgie-, klem- en perfusietyd by KVO en KV

Chirurgie		Tyd1	Tyd2	Tydklem	Tyd3	Tydtotaal
KV	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	45,00	69,67	39,10	57,86	172,52
KVO		68,81	85,57	41,86	58,57	212,95
KV	Maks	75,00	95,00	62,00	85,00	210,00
KVO		120,00	130,00	68,00	80,00	295,00
KV	Min	25,00	45,00	21,00	40,00	125,00
KVO		40,00	50,00	18,00	40,00	147,00
KV	SD	13,13	15,77	13,65	10,19	20,83
KVO		24,90	22,65	13,34	10,62	46,24
KV	SE	2,87	3,44	2,98	2,22	4,54
KVO		5,43	4,94	2,91	2,32	10,09
KV	95% VI	39,02; 50,98	62,49; 76,85	32,88; 45,31	53,22; 62,50	163,04; 182,00
KVO		57,48; 80,14	75,26; 95,88	32,88; 45,31	53,74; 63,41	191,90; 234,00
p-waarde	t-toets	0,0005	0,0120	0,5108	0,8251	0,0010
	Wilcoxon	0,0005	0,0222	0,5128	0,6722	0,0052

7.3 DIE NARKOSETEGNIK, KARDIOVASKULÊRE ONDERSTEUNING EN VOGBALANS

Die totale dosis sufentaniel ($\mu\text{g.kg}^{-1}$), midasolam (mg.kg^{-1}) en ketamien (mg.kg^{-1}) is aangeteken. Die totale isofluraandosis (% isofluraan x minute; Iso%min) en die isofluraandosis tydens KPO (Iso%min²) het nie betekenisvol tussen MK en S verskil nie. Die verbruik van adrenalien ($\mu\text{g.kg}^{-1}$), fenielefrien (PhE) ($\mu\text{g.kg}^{-1}$) en gliserieltrinitraat (TNT) ($\mu\text{g.kg}^{-1}$) en MgSO_4 (mg.kg^{-1}) het ook nie tussen MK en S verskil nie (Tabel 7.3.1). Kleppasiënte het betekenisvol meer MgSO_4 ontvang (Tabel 7.3.2).

Tabel 7.3.1: Middels gebruik: MK teenoor S

Narkose		Sufentaniel	Midasolam	Ketamien	Iso%min	Iso%min ²
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	11,06	0,00	0,00	26,49	5,52
MK		0,00	0,76	7,61	33,73	6,71
S	Maksimum	17,20	0,00	0,00	116,00	43,50
MK		0,00	0,97	9,70	110,00	35,00
S	Minimum	7,40	0,00	0,00	0,00	0,00
MK		0,00	0,62	6,20	0,00	0,00
S	SD	2,30	0,00	0,00	29,81	11,31
MK		0,00	0,10	1,01	34,55	12,16
S	SE	0,50	0,00	0,00	6,51	2,47
MK		0,00	0,02	0,22	7,54	2,65
S	95% VI	10,01; 12,10	0,00; 0,00	0,00; 0,00	12,99; 40,15	0,38; 10,67
MK		0,00; 0,00	0,71; 0,81	7,15; 8,06	18,05; 49,56	1,18; 12,25
p-waarde	t-toets				0,4720	0,7441
	Wilcoxon				0,6495	0,7239

Tabel 7.3.1: Middels gebruik: MK teenoor S (vervolg)

Narkose		MgSO_4	PhE	Adrenalien	TNT
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	77,53	0,72	3,91	9,64
MK		76,02	0,60	3,50	11,37
S	Maksimum	119,00	3,00	9,70	35,50
MK		145,00	5,00	7,00	41,00
S	Minimum	42,00	0,00	0,90	0,00
MK		41,00	0,00	1,60	0,00
S	SD	22,00	0,99	2,38	9,31
MK		25,31	1,22	1,18	8,79
S	SE	4,80	0,22	0,52	2,03
MK		5,52	0,27	0,26	1,92
S	95% VI	67,51; 87,53	0,27; 1,17	2,83; 4,99	5,40; 13,88
MK		64,58; 87,61	0,05; 1,16	2,97; 4,04	7,37; 15,37
p-waarde	t-toets	0,8461	0,7295	0,4901	0,5394
	Wilcoxon	0,6959	0,4998	0,8207	0,2622

Tabel 7.3.2: Middels gebruik: KVO teenoor KV

Chirurgie		Sufentaniel	Midasolam	Ketamien	Iso%min	Iso%min2
KV	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	5,13	0,38	3,79	25,72	5,83
KVO		5,92	0,38	3,82	34,49	6,40
KV	Maks	17,20	0,86	8,60	78,00	35,00
KVO		14,70	0,97	9,70	116,00	43,50
KV	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
KVO		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
KV	SD	5,84	0,37	3,74	27,36	10,70
KVO		5,92	0,42	4,17	36,34	12,72
KV	SE	1,27	0,08	0,82	5,97	2,34
KVO		1,29	0,09	0,91	7,93	2,78
KV	95% VI	2,47; 7,79	0,21; 0,55	2,09; 5,49	13,32; 38,30	0,96; 10,71
KVO		3,23; 8,62	0,19; 0,57	1,92; 5,71	18,02; 51,12	0,62; 12,19
p-waarde	t-toets	0,6655	0,9846	0,9846	0,3835	0,8756
	Wilcoxon	0,5014	0,8401	0,8401	0,3247	0,8059

Tabel 7.3.2: Middels gebruik: KVO teenoor KV (vervolg)

Chirurgie		MgSO ₄	PhE	Adrenaliën	TNT
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	85,70	0,74	3,36	10,25
KVO		67,85	0,59	4,06	10,75
KV	Maks	145,00	5,00	7,70	41,00
KVO		109,00	3,00	9,70	35,50
KV	Min	52,00	0,00	0,90	0,00
KVO		41,00	0,00	1,60	2,10
KV	SD	23,60	1,25	1,68	10,14
KVO		20,05	0,94	2,01	7,90
KV	SE	5,15	0,27	0,37	2,21
KVO		4,37	0,20	0,44	1,72
KV	95% VI	75,04; 96,48	0,17; 1,31	2,59; 4,12	5,63; 14,87
KVO		59,73; 76,98	0,16; 1,01	3,14; 4,97	7,16; 14,35
p-waarde	t-toets	0,0113	0,6480	0,2283	0,8595
	Wilcoxon	0,0106	0,7306	0,2315	0,5622

Bloedverlies is opgeteken, maar is nie hier gerapporteer nie, omdat die skatting daarvan tydens hartchirurgie onbetroubaar is. Die bloedverlies is deurgaans geskat op ongeveer 600 ml. Die daling in hematokrit kan egter daarvan 'n aanduiding gee. Ten einde die verandering in hematokrit en chemiese merkervlakke te interpreteer, moet die effek van hemoverdunning voor, tydens en na KPO in aanmerking geneem word. Daar is vóór KPO slegs kristalloïed (Ringer laktaat) toegedien. Die urienuitskeiding is ook gerapporteer as volume per liggaamsoppervlakte (ml.m^{-1}), omdat die liggaamsmassaindeks (LMI) betekenisvol tussen KVO- en kleppasiënte verskil het.

Die volgende parameters is ten opsigte van vogtoediening (ml.kg^{-1}) opgeteken: Totaal gedurende Tyd1 (Vog1), totale volume kristalloïed gedurende Tyd1 plus Tyd 3 (Xr1+3), volume kolloïed gedurende Tyd1 plus Tyd3 (Koll1+3) en die volume kg^{-1} heelbloed

toegedien gedurende Tyd1 plus Tyd3 (BL1+3). Urienvolumes en volume per liggaamsoppervlakte is gedurende Tyd1, Tyd2 en Tyd3 en in totaal opgeteken (onderskeidelik U1 en U1.m⁻², U2 en U2.m⁻², U3 en U3.m⁻², UT en UT.m⁻²). Daar was geen betekenisvolle verskil in die volume vog toegedien tussen MK en S nie. MK het wel gedurende Tyd1 en in totaal marginaal nie-betekenisvol (Wilcoxon) beter as S uitgeskei. U2. m⁻² en UT. m⁻² was by KV betekenisvol hoër as by KVO. U1 en U1. m⁻² en U3 en U3. m⁻² het nie betekenisvol tussen KVO en KV verskil nie (Tabelle 7.3.3 en 7.3.4).

Tabel 7.3.3: Vogbalans narkosetegniek MK teenoor S

Narkose		Vog1	Xr1+3	Koll1+3	BL1+3
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	27,58	46,93	0,57	3,81
MK		28,52	42,74	0,29	5,08
S	Maksimum	53,00	90,00	6,00	18,00
MK		50,00	74,29	6,00	18,00
S	Minimum	11,00	16,00	0,00	0,00
MK		15,00	15,00	0,00	0,00
S	SD	9,44	15,93	1,80	5,54
MK		9,38	18,86	1,31	6,07
S	SE	2,06	3,48	0,39	1,21
MK		2,05	4,12	0,29	1,32
S	95% VI	23,3; 31,9	39,7; 54,3	-0,25; 1,4	1,3; 6,3
MK		24,3; 32,8	34,2; 51,4	-0,3; 0,9	2,3; 7,9
p-waarde	t-toets	0,7567	0,4362	0,5605	0,4788
	Wilcoxon	0,7912	0,5289	0,5539	0,4408

Tabel 7.3.3: Vogbalans narkosetegniek MK teenoor S (vervolg)

Narkose		U1	U1.m ⁻²	U2	U2.m ⁻²
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	249,76	142,77	588,57	330,63
MK		307,62	165,29	779,86	431,47
S	Maksimum	1000,00	602,41	1500,00	785,34
MK		600,00	329,67	2500,00	1562,50
S	Minimum	0,00	0,00	150,00	61,48
MK		20,00	10,53	17,00	7,69
S	SD	247,91	151,43	406,59	233,74
MK		156,39	88,84	514,08	323,40
S	SE	54,10	33,04	88,73	51,01
MK		34,13	19,39	112,18	70,57
S	95% VI	136,9; 362,6	78,9; 211,7	407,5; 773,7	224,2; 437,0
MK		236,4; 378,8	124,8; 205,7	545,9; 1013,9	284,2; 578,7
p-waarde	t-toets	0,3719	0,5608	0,1887	0,2540
	Wilcoxon	0,0767*	0,0919*	0,1127	0,2524

Tabel 7.3.3: Vogbalans narkosetegniek MK teenoor S (vervolg)

Narkose		U3	U3.m ⁻²	UT	UT.m ⁻²
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	362,62	198,39	1200,95	671,78
MK		497,62	264,34	1585,10	861,10
S	Maksimum	1000,00	526,32	2600,00	1415,66
MK		2500,00	1213,59	3800,00	2375,00
S	Minimum	75,00	46,88	460,00	221,96
MK		150,00	67,87	367,00	166,06
S	SD	223,86	122,45	616,24	365,13
MK		494,84	247,10	819,15	486,04
S	SE	48,85	26,72	134,47	79,68
MK		107,98	53,92	178,75	106,06
S	95% VI	260,7; 464,5	142,6; 254,1	920,5; 1481,5	505,6; 838,0
MK		272,2; 722,9	151,9; 376,8	1212,2; 1958,0	639,9; 1082,3
p-waarde	t-toets	0,2641	0,2817	0,0939*	0,1616
	Wilcoxon	0,3094	0,3455	0,0919*	0,1866

Tabel 7.3.4: Vogbalans by KVO en KV

Chirurgie		Vog1	Xr1+3	Koll1+3	BL1+3
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	25,98	41,48	0,29	5,71
KVO		30,14	48,29	0,57	3,19
KV	Maks	45,00	90,00	6,00	18,00
KVO		53,00	74,29	6,00	18,00
KV	Min	15,00	15,00	0,00	0,00
KVO		11,00	16,00	0,00	0,00
KV	SD	8,12	20,16	1,31	6,15
KVO		10,12	13,73	1,80	5,25
KV	SE	1,77	4,40	0,29	1,34
KVO		2,21	3,00	0,39	1,15
KV	95% VI	22,4; 29,5	32,3; 50,7	-0,3; 0,9	2,9; 8,5
KVO		25,5; 34,8	42,0; 54,5	-0,3; 1,4	0,8; 5,6
p-waarde	t-toets	0,1511	0,2082	0,5605	0,1605
	Wilcoxon	0,1210	0,1861	0,5539	0,1729

Tabel 7.3.4: Vogbalans by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		U1	U1.m ⁻²	U2	U2.m ⁻²
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	307,14	182,49	804,52	478,60
KVO		250,24	125,57	563,90	283,49
KV	Maks	1000,00	602,41	2500,00	1562,50
KVO		600,00	314,14	1550,00	861,11
KV	Min	0,00	0,00	200,00	103,63
KVO		25,00	11,68	17,00	7,69
KV	SD	246,78	148,60	487,86	306,81
KVO		158,35	85,48	424,74	224,59
KV	SE	53,85	32,43	106,46	66,95
KVO		34,56	18,65	92,69	49,01
KV	95% VI	194,8; 419,5	114,8; 250,1	585,5; 1026,6	338,9; 618,3
KVO		178,2; 322,3	86,7; 164,5	870,6; 757,2	181,3; 385,7
p-waarde	t-toets	0,3798	0,1377	0,0958	0,0239
	Wilcoxon	0,6219	0,2371	0,0453	0,0047

Tabel 7.3.4: Vogbalans by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		U3	U3.m ²	UT	UT.m ²
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	405,24	239,49	1516,90	900,58
KVO		455,00	223,24	1269,14	632,30
KV	Maks	1000,00	625,00	3800,00	2375,00
KVO		2500,00	1213,59	3600,00	1747,57
KV	Min	160,00	82,90	460,00	238,34
KVO		75,00	46,88	367,00	166,06
KV	SD	239,22	141,58	695,22	440,02
KVO		496,01	241,15	782,72	396,19
KV	SE	52,20	30,89	151,71	96,02
KVO		108,24	52,62	170,80	86,46
KV	95% VI	296,4; 514,1	175,0; 303,9	1200,4; 1833,4	700,3; 1100,9
KVO		299,2; 680,8	113,5; 333,0	912,9; 1625,4	452,0; 812,7
p-waarde	t-toets	0,6818	0,7916	0,2844	0,0441
	Wilcoxon	0,8588	0,2040	0,1516	0,0142

7.4 HEMODINAMIESE VERANDERLIKES

Die hemodinamiese veranderlikes is elke 5 minute genoteer. Die preoperatiewe gemiddelde bloeddruk (BP₀), asook die gemiddelde bloeddruk, persentasieverandering in bloeddruk relatief tot BP₀ en die area onder die kurwe van bloeddrukverandering (%.minute) word aangegee vir Tyd1, Tyd2 en Tyd3 en word in die tabelle onderskeidelik aangegee as BP1, ΔBP1%, AOKBP1, BP2, ΔBP2%, AOKBP2, BP3, ΔBP3% en AOKBP3 (Tabelle 7.4.1 tot 7.4.6).

Gemiddelde bloeddruk = [Sistoliese BP + 2(Diastoliese bloeddruk)]/3.

Die persentasieverandering in gemiddelde bloeddruk op 'n bepaalde tyd (n) = ΔBPn% = (BPn/BP₀ – 1)100. AOKBP = verandering BP relatief tot BP₀ (%) x tyd (minute).

BP1 was by MK betekenisvol hoër by MK as S. ΔBP1% en AOKBP1 was ook byna-betekenisvol meer positief by MK as S (p = 0,0573) (Tabel 7.4.1). BP₀ van KVO was betekenisvol hoër as by KV (tabel 7.4.2). Die ejeksiefraksies (%) (EF) het nie betekenisvol tussen die narkosetegnieke en tipe chirurgie verskil nie. Die sentrale veneuse druk (mm Hg) voor KPO (SVD1) het nie tussen MK en S verskil nie maar was hoër by KVO as KV (p = 0.0169, Wilcoxon rangsomtoets) (Tabelle 7.4.1 en 7.4.2).

Tabel 7.4.1: Hemodinamiese parameters voor KPO narkosetegnieke MK en S

Narkose		EF	BP0	BP1	Δ BP1%	AOKBP1	SVD1
S	n	19	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	60,58	93,98	76,71	-17,29	-944,38	6,69
MK		58,90	96,62	84,52	-12,19	-638,70	7,24
S	Maksimum	80,00	123,00	99,00	26,00	1904,00	13,00
MK		80,00	121,00	110,00	15,00	497,00	19,00
S	Minimum	35,00	47,00	59,00	-46,00	-4187,00	2,00
MK		40,00	60,00	57,00	-41,00	-4209,00	2,00
S	SD	11,58	15,52	10,09	14,55	1082,79	2,92
MK		10,95	15,72	13,71	12,03	919,57	3,41
S	SE	2,66	3,39	2,20	3,17	236,28	0,64
MK		2,39	3,47	2,99	2,62	200,66	0,74
S	95% VI	55,00;	86,93;	72,12;	-23,90; -	-1437,26; -	5,36;
MK		66,16	101,07	81,31	10,67	451,50	8,02
		53,92;	89,45;	78,28;	-17,62; -6,67	-1057,29; -	5,69;
		63,89	103,79	90,76		220,14	8,79
p-waarde	t-toets	0,6411	0,5903	0,0421	0,2187	0,3299	0,5794
	Wilcoxon	0,4309	0,3776	0,0525*	0,0573*	0,0543*	0,7141

Tabel 7.4.2: Hemodinamiese parameters voor KPO KVO en KV

Chirurgie		EF	BP0	BP1	Δ BP1%	AOKBP1	SVD1
KV	n	21	21	21	21	21	21
KVO		19	21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	62,43	89,76	77,71	-11,95	-499,81	6,19
KVO		56,68	100,84	83,52	-17,54	-1083,27	7,74
KV	Maks	80,00	110,00	103,00	26,00	1904,00	19,00
KVO		80,00	123,00	110,00	1,00	280,00	13,00
KV	Min	44,00	47,00	57,00	-29,00	-1726,00	2,00
KVO		35,00	75,00	63,00	-46,00	-4209,00	3,00
KV	SD	10,12	16,38	12,42	13,53	711,20	3,64
KVO		11,70	12,60	12,24	13,06	1175,83	2,41
KV	SE	2,21	3,57	2,71	2,95	155,20	0,79
KVO		2,68	2,75	2,67	2,85	256,59	0,53
KV	95% VI	57,82;	82,29; 97,24	72,06;	-18,07; -5,74	-823,55; -	4,53;
KVO		67,03		83,37		176,07	7,85
		51,04;	95,13;	77,95;	-23,46; -	-1618,5; -	6,64;
		62,32	106,59	89,09	11,59	548,06	8,84
p-waarde	t-toets	0,1067	0,0185	0,1343	0,1779	0,0599*	0,1131
	Wilcoxon	0,1249	0,0412	0,1070	0,2961	0,1951	0,0169

Daar was tydens KPO geen hemodinamiese verskille tussen die MK en S nie. Die verandering in bloeddruk tydens KPO (Δ BP2%) was statisties marginaal nie-betekenisvol meer negatief by KVO as KV ($p = 0,0729$). AOKBP2 was betekenisvol meer negatief by die KVO- as by die kleppasiënte ($p = 0,0009$). Die meer negatiewe AOKBP2 by KVO kan aan sowel 'n langer Tyd2 en groter daling in bloeddruk tydens KPO toegeskrywe word. Daar was geen betekenisvolle verskil in vloeï-indeks (QI; $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) en perifere vaskulêre weerstandsindeks (RI; $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$) nie (Tabelle 7.4.3 en 7.4.4).

Tabel 7.4.3: Hemodinamiese parameters tydens KPO narkosetegnieke MK en S

Narkose		BP2	Δ BP2%	AOKBP2	QI	RI
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	57,50	-36,49	-2601,72	3,07	1557,67
MK		56,75	-40,27	-2967,57	2,94	1578,05
S	Maksimum	74,00	19,00	1191,00	4,50	2195,00
MK		67,00	-5,18	-758,00	3,33	2210,00
S	Minimum	46,50	-58,00	-5265,00	2,30	1089,00
MK		46,00	-57,00	-5752,00	2,40	1094,00
S	SD	7,63	16,74	1450,24	0,44	297,72
MK		5,65	12,55	1253,34	0,29	264,51
S	SE	1,66	3,66	316,46	0,10	64,97
MK		1,23	2,74	273,50	0,06	57,72
S	95% VI	54,07; 60,98	-44,10; -28,85	-3261,88; -1941,64	2,88; 3,28	1422,14; 1693,19
MK		54,24; 59,38	-46,01; -34,56	-3538,09; -2397,06	2,81; 3,07	1457,64; 1698,45
p-waarde	t-toets	0,7313	0,4099	0,3869	0,2504	0,8157
	Wilcoxon	0,9398	0,4886	0,3265	0,3484	0,8209

Tabel 7.4.4: Hemodinamiese parameters tydens KPO vir KVO en KV

Chirurgie		BP2	Δ BP2%	AOKBP2	QI	RI
KV	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	57,43	-34,27	-2127,46	2,95	1597,14
KVO		56,90	-42,49	-3441,83	3,07	1538,57
KV	Maks	67,00	19,00	1191,00	3,60	2123,00
KVO		74,00	-25,29	-404,50	4,50	2210,00
KV	Min	49,00	-57,00	-3541,00	2,30	1128,00
KVO		46,00	-58,00	-5752,00	2,40	1089,00
KV	SD	4,74	17,34	1099,67	0,33	259,71
KVO		8,20	10,45	1275,96	0,41	299,29
KV	SE	1,03	3,78	239,97	0,07	56,67
KVO		1,79	2,28	278,44	0,09	65,31
KV	95% VI	55,27; 59,59	-42,19; -26,37	-2628,04; -1626,91	2,80; 3,10	1478,92; 1715,36
KVO		53,27; 60,64	-47,25; -37,71	-4022,6; -286,07	2,88; 3,25	1402,34; 1674,81
p-waarde	t-toets	0,8014	0,0729*	0,0009	0,3248	0,5020
	Wilcoxon	0,5371	0,1584	0,0013	0,4173	0,4208

BP3 was by MK betekenisvol hoër as by S. Klinies is hierdie verskil tussen MK en S egter nie betekenisvol nie, wat ook blyk uit die nie-betekenisvolle verskil in Δ BP3%. Δ BP3% was marginaal nie-betekenisvol meer negatief by KVO as KV. Na KPO het die SVD (SVD3) nie tussen MK en S of tussen KVO en KV verskil nie. (Tabelle 7.4.5 en 7.4.6). Beide BP2 en BP3 was oor groepe betekenisvol laer as preoperatief ($p < 0,0001$).

Tabel 7.4.5: Hemodinamiese parameters na KPO by MK en S

Narkose		BP3	Δ BP3%	AOKBP3	SVD3
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	71,67	-20,99	-1404,29	9,33
MK		76,90	-18,34	-1001,55	10,03
S	Maksimum	118,00	51,00	2759,00	16,00
MK		89,00	17,00	1303,00	15,00
S	Minimum	59,00	-45,00	-2822,00	4,00
MK		61,00	-34,00	-2519,00	5,00
S	SD	13,26	23,07	1149,36	3,33
MK		7,11	14,59	923,12	2,76
S	SE	2,89	5,04	250,81	0,73
MK		1,55	3,17	201,43	0,60
S	95% VI	65,63; 77,70	-31,46; -10,44	-1927,47; -881,10	7,82; 10,85
MK		73,67; 80,14	-24,95; -11,71	-1421,75; -581,39	8,77; 11,29
p-waarde	t-toets	0,1206	0,6624	0,2179	0,4661
	Wilcoxon	0,0114	0,1948	0,1480	0,3376

Tabel 7.4.6: Hemodinamiese parameters na KPO by KVO en KV

Chirurgie		BP3	Δ BP3%	AOKBP3	SVD3
Klep	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
Klep	Gemiddelde	73,90	-14,90	-958,89	8,93
KVO		74,67	-24,38	-1446,95	10,43
Klep	Maks	118,00	51,00	2759,00	13,00
KVO		90,00	17,00	502,00	16,00
Klep	Min	59,00	-42,00	-2822,00	4,00
KVO		60,00	-45,00	-2749,00	5,00
Klep	SD	13,04	21,81	1229,02	2,46
KVO		8,40	15,00	789,15	3,43
Klep	SE	2,85	4,76	268,20	0,54
KVO		1,83	3,27	172,21	0,75
Klep	95% VI	67,97; 79,84	-24,83; -4,97	-1518,34; -399,47	7,81; 10,06
KVO		70,84; 78,49	-31,21; -17,55	-1806,17; -1087,73	8,81; 11,99
p-waarde	t-toets	0,8230	0,1094	0,1346	0,4663
	Wilcoxon	0,3260	0,0525*	0,2850	0,1503

7.5 METABOLIESE FAKTORE

Temperature (°C) T1, T2, T3 en T4 is onderskeidelik die temperature vóór KPO, tydens KPO, ná KPO en direk voor oorplasing na die intensiewesorgeenheid. Die invloed van die tydperk waartydens die pasiënte aan 'n bepaalde temperatuur blootgestel was (Tyd1, Tyd2 en Tyd3), is ook bereken en weergegee deur die areas onder die kurwes, naamlik AOKT1, AOKT2 en AOKT3 (°C.min). Die basislyn van temperatuur vir die berekening van AOKT1 en AOKT3 is geneem as 37°C en van AOKT2, 30°C. Die verskil tussen die nasofarinkstemperatuur en die perifere temperatuur is ook telkens bereken (Ts-p1, Ts-p2, Ts-p3 en Ts-p4).

T1 was by MK betekenisvol laer as by S. T2 het nie betekenisvol tussen MK en S verskil nie. T3 was by die MK betekenisvol hoër as by S. T4 was marginaal nie-betekenisvol hoër by die MK as by S (36,23°C teenoor 35,93°C; $p = 0,0555$). Ts-p1, Ts-p2 en Ts-p3 was deurgaans betekenisvol laer by MK as by S (Tabel 7.5.1, Figuur 7.5.1). Die AOKT1 was marginaal niebetekenisvol meer negatief by MK as S (Tabel 7.5.1) maar betekenisvol hoër by KV as by KVO's (Table 7.5.2). Ts-p het op geen stadium betekenisvol tussen KVO en KV verskil nie (Tabel 7.5.2).

Tabel 7.5.1: Temperatuur by MK en S

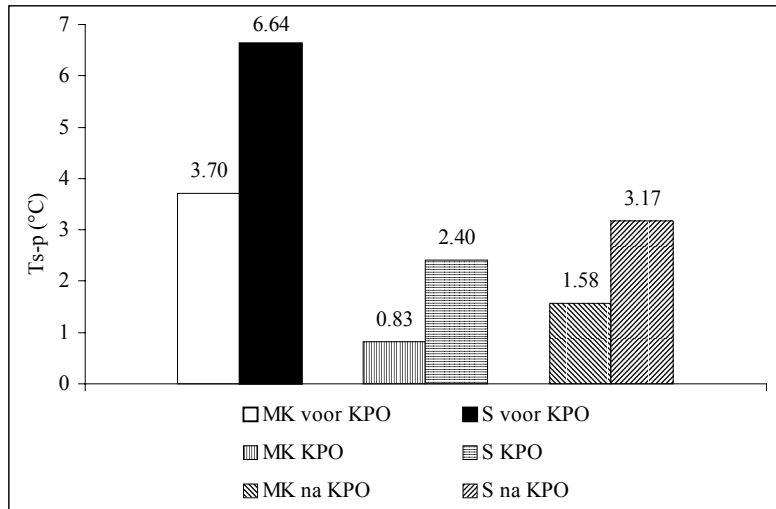
Narkose		T1	Ts-p1	AOKT1
S	n	21	21	21
MK		21	21	21
S	Gemiddelde	36,10	6,64	-50,05
MK		35,61	3,70	-75,92
S	Maksimum	37,00	12,20	-1,50
MK		36,30	12,60	-9,80
S	Minimum	35,50	1,50	-123,00
MK		34,40	0,60	-184,00
S	SD	0,42	2,81	30,10
MK		0,46	3,12	52,88
S	SE	0,09	0,61	6,57
MK		0,10	0,68	11,51
S	95% VI	35,91; 36,29	5,36; 7,92	-63,99; -36,58
MK		35,40; 35,82	2,28; 5,13	-100,11; -52,08
p-waarde	t-toets	0,0008	0,0026	0,0601*
	Wilcoxon	0,0025	0,0017	0,1664

Tabel 7.5.1: Temperatuur by MK en S (vervolg)

vervolg		T2	Ts-p2	T2max	AOKT2
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	32,06	2,40	37,30	206,46
MK		32,38	0,83	37,32	180,69
S	Maksimum	34,50	7,70	37,90	479,50
MK		37,30	6,80	37,80	436,00
S	Minimum	30,40	-1,30	35,60	59,60
MK		29,40	-1,00	36,60	-186,00
S	SD	1,22	2,52	0,47	82,34
MK		1,97	1,61	0,33	110,88
S	SE	0,27	0,55	0,10	17,97
MK		0,43	0,35	0,07	24,19
S	95% VI	31,50; 32,61	1,26; 3,55	37,09; 37,52	169,22; 244,20
MK		31,48; 33,28	0,09; 1,56	37,17; 37,47	130,45; 231,36
p-waarde	t-toets	0,5263	0,0211	0,9096	0,3970
	Wilcoxon	0,8502	0,0110	0,8198	0,4656

Tabel 7.5.1: Temperatuur by MK en S (vervolg)

Narkose		T3	Ts-p3	AOKT3	T4	Ts-p4
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	36,08	3,17	-38,91	35,93	2,94
MK		36,40	1,58	-18,49	36,23	1,34
S	Maksimum	36,70	5,50	-4,10	36,80	5,90
MK		37,30	7,60	59,50	37,30	7,20
S	Minimum	35,10	0,70	-81,00	35,00	0,40
MK		35,30	0,20	-86,00	35,20	0,00
S	SD	0,42	1,49	23,00	0,42	1,65
MK		0,57	1,87	32,59	0,56	1,67
S	SE	0,09	0,33	5,02	0,09	0,36
MK		0,12	0,41	7,13	0,12	0,36
S	95% VI	35,89; 36,27	2,49; 3,84	-49,38-28,43	35,74; 36,12	2,19; 3,69
MK		36,14; 36,66	0,73; 2,43	-33,34; -3,61	35,98; 36,49	0,58; 2,10
p-waarde	t-toets	0,0448	0,0041	0,0240	0,0557*	0,0032
	Wilcoxon	0,0475	0,0009	0,0206	0,0446	0,0008



Figuur 7.5.1: Ts-p by die narkosetegnieke MK en S, voor, tydens en na KPO. Die verskil was op al drie stadia betekenisvol kleiner by MK as by S (Tabel 7.5.1).

Tabel 7.5.2: Temperatuur KVO en KV

Chirurgie		T1	Ts-p1	AOKT1
KV	n	21	21	21
KVO		21	21	21
KV	Gemiddelde	35,94	5,94	-42,51
KVO		35,77	4,40	-83,45
KV	Maks	37,00	12,60	-1,50
KVO		36,80	10,80	-18,00
KV	Min	35,10	1,20	-79,50
KVO		34,40	0,60	-184,00
KV	SD	0,45	3,66	22,18
KVO		0,54	2,74	51,79
KV	SE	0,10	0,80	4,84
KVO		0,12	0,60	11,30
KV	95% VI	35,74; 36,15	4,28; 7,61	-52,91; -32,71
KVO		35,52; 36,01	3,15; 5,65	-17,12; -60,03
p-waarde	t-toets	0,2601	0,1304	0,0025
	Wilcoxon	0,3500	0,1513	0,0089

Tabel 7.5.2: Temperatuur KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		T2	Ts-p2	T2max	AOKT2
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	31,96	1,91	37,32	175,90
KVO		32,48	1,32	37,30	211,71
KV	Maks	37,30	7,70	37,90	479,50
KVO		36,40	4,50	37,80	436,00
KV	Min	29,40	-1,30	36,80	-186,00
KVO		30,10	-0,90	35,60	59,60
KV	SD	1,76	2,81	0,29	111,64
KVO		1,48	1,48	0,49	79,27
KV	SE	0,38	0,61	0,06	24,36
KVO		0,32	0,32	0,11	17,30
KV	95% VI	31,16; 32,76	0,64; 3,19	37,19; 37,45	125,09; 226,72
KVO		31,80; 33,15	0,64; 1,99	37,08; 37,53	175,63; 247,80
p-waarde	t-toets	0,3116	0,3965	0,9097	0,2378
	Wilcoxon	0,2625	0,8903	0,5436	0,1445

Tabel 7.5.2: Temperatuur by KVO en KV(vervolg)

Operasie		T3	Ts-p3	AOKT3	T4	Ts-p4
KV	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	36,11	2,68	-32,51	35,98	2,41
KVO		36,37	2,07	-24,90	36,19	1,87
KV	Maks	37,00	7,60	59,50	37,00	7,20
KVO		37,30	5,30	30,00	37,30	5,10
KV	Min	35,10	0,20	-86,00	35,00	0,00
KVO		35,30	0,30	-70,00	35,00	0,20
KV	SD	0,51	2,18	32,67	0,49	2,13
KVO		0,51	1,45	26,79	0,52	1,47
KV	SE	0,11	0,47	7,13	0,11	0,46
KVO		0,11	0,32	5,85	0,11	0,32
KV	95% VI	35,88; 36,35	1,39; 3,67	-47,35; -17,60	35,76; 36,20	1,44; 3,38
KVO		36,14; 36,60	1,40; 2,79	-37,35; -12,71	35,95; 36,42	1,20; 2,54
p-waarde	t-toets	0,1155	0,2921	0,4164	0,1964	0,3425
	Wilcoxon	0,1117	0,4423	0,2471	0,2021	0,5970

Die preoperatiewe hematokrit (Hkt0) was by KVO betekenisvol hoër as by KV (Tabel 7.5.4). Die hematokrit tydens KPO (Hkt2) was betekenisvol laer by MK as by S. Verder was die persentasieafname van Hkt0 na die minimum Hkt tydens KPO (Δ Hkt2%) betekenisvol meer negatief by MK as by S (Tabel 7.5.3, Figuur 7.5.2).

Die eindgety-CO₂ vóór KPO (PCO₂ET1) was by S statisties betekenisvol hoër as by MK. Geeneen van die metaboliese parameters tydens KPO, naamlik die bloedglukose (Gl2), maksimum glukose (Gl2max), PaCO₂ (PaCO₂), minimum PaCO₂ (PaCO₂min), maksimum PaCO₂ (PaCO₂max), pH (pH2), die maksimum en minimum pH (pH2max en pH2min) en die standaardbasisoormaat (SBE2) het tussen MK en S verskil nie (Tabel 7.5.3). Die PaCO₂ en PaCO₂min was by KVO statisties betekenisvol hoër as by die KV (Tabel 7.5.4).

Tabel 7.5.3 Metaboliese parameters by MK en S

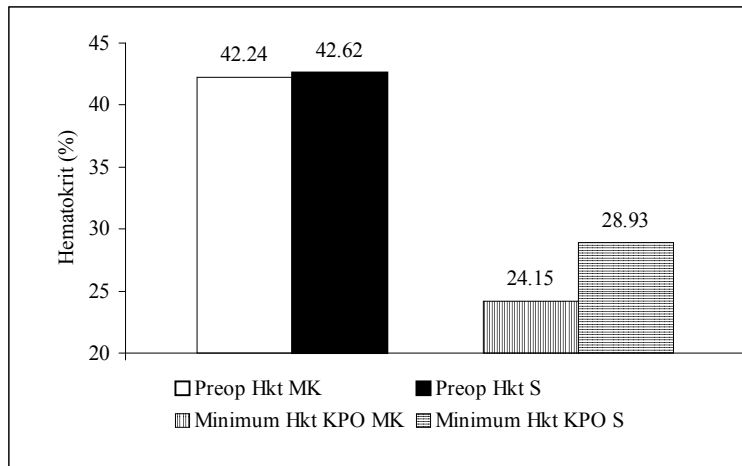
Narkose		Hkt0	Hkt2	Hkt2min	Δ Hkt2%	ACT
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	42,62	28,93	27,74	-34,99	998,76
MK		42,24	25,84	24,15	-42,90	941,52
S	Maksimum	51,00	34,70	34,10	-25,71	1587,00
MK		51,00	36,00	32,90	-31,46	1700,00
S	Minimum	37,00	22,60	21,60	-46,00	479,00
MK		30,00	17,50	17,00	-52,38	443,00
S	SD	4,03	3,74	3,96	6,70	315,43
MK		6,35	4,82	4,48	5,45	385,22
S	SE	0,88	0,82	0,86	1,46	68,83
MK		1,39	1,05	0,98	1,19	88,37
S	95% VI	40,78; 44,45	27,22; 30,63	25,94; 29,54	-38,04; -31,94	863,85; 1133,67
MK		39,35; 45,13	23,65; 28,03	22,11; 26,19	-45,38; -40,41	768,31; 1114,74
p-waarde	t-toets	0,8177	0,0255	0,0088	0,0001	0,6013
	Wilcoxon	0,9598	0,0543*	0,0137	0,0005	0,4890

Tabel 7.5.3 Metaboliese parameters by MK en S (vervolg)

Narkose		GI2	GI2max	PaCO ₂ 1	PETCO ₂ 1
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	6,83	7,20	34,31	31,67
MK		7,25	7,66	33,60	30,00
S	Maksimum	10,10	12,70	45,50	36,00
MK		10,20	11,60	41,90	34,00
S	Minimum	5,00	5,00	26,00	28,00
MK		5,10	4,70	27,90	26,00
S	SD	1,53	2,00	5,19	2,37
MK		1,27	1,75	3,49	2,37
S	SE	0,33	0,44	1,13	0,52
MK		0,28	0,38	0,76	0,52
S	95% VI	6,13; 7,52	6,28; 8,11	31,95; 36,68	30,59; 32,75
MK		6,68; 7,83	6,68; 8,45	32,01; 35,19	28,92; 31,08
p-waarde	t-toets	0,3332	0,4300	0,6012	0,0278
	Wilcoxon	0,1375	0,2220	0,7152	0,0380

Tabel 7.5.3: Metaboliese parameters narkosetegnieke MK en S (vervolg)

Narkose		pH2	pH2max	PaCO ₂ 2	PaCO ₂ 2min	PaCO ₂ 2max	SBE2
S	n	21	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	7,42	7,44	33,77	32,10	36,54	-2,14
MK		7,42	7,45	33,29	31,54	36,43	-2,00
S	Maksimum	7,48	7,51	39,70	38,90	45,40	0,50
MK		7,48	7,55	39,10	35,50	44,30	-0,10
S	Minimum	7,35	7,38	29,00	26,00	31,20	-4,90
MK		7,35	7,35	27,50	23,90	30,50	-5,10
S	SD	0,03	0,04	3,03	3,33	3,96	1,58
MK		0,04	0,05	2,54	2,55	3,21	1,44
S	SE	0,01	0,01	0,66	0,73	0,86	0,34
MK		0,01	0,01	0,55	0,56	0,70	0,31
S	95% VI	7,40; 7,44	7,42; 7,45	32,39; 35,15	30,58; 33,63	34,74; 38,35	-2,86; -1,42
MK		7,41; 7,44	7,42; 7,47	32,13; 34,44	30,38; 32,70	34,97; 37,89	-2,65; -1,34
p-waarde	t-toets	0,7114	0,4749	0,5769	0,5430	0,9221	0,7613
	Wilcoxon	0,4951	0,4489	0,7531	0,5712	0,9198	0,7530



Figuur 7.5.2: Hematokrit tydens KPO by MK en S. Die hematokritte het nie preoperatief verskil nie, maar die minimum hematokrit was tydens KPO betekenisvol laer by MK.

Tabel 7.5.4 Metaboliese parameters by KVO en KV

Chirurgie		Hkt0	Hkt2	Hkt2min	Δ Hkt2%	ACT
KV	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	40,43	26,26	24,69	-39,11	962,76
KVO		44,43	28,50	27,20	-38,77	977,52
KV	Maksimum	51,00	36,00	33,10	-25,71	1700,00
KVO		51,00	35,00	34,10	-25,90	1643,00
KV	Minimum	30,00	17,50	17,00	-52,38	454,00
KVO		37,00	22,60	21,70	-49,00	443,00
KV	SD	5,88	5,14	5,12	8,15	680,62
KVO		3,70	3,63	3,61	6,39	323,45
KV	SE	1,28	1,12	1,12	1,78	83,06
KVO		0,81	0,79	0,79	1,40	70,58
KV	95% VI	37,75; 43,10	23,92; 28,60	22,36; 27,02	-42,82; -35,40	799,97; 1125,55
KVO		42,75; 46,11	26,87; 30,15	25,55; 28,84	-41,68; -35,86	839,18; 1115,87
p-waarde	t-toets	0,0123	0,1107	0,0749	0,8819	0,8955
	Wilcoxon	0,0112	0,1445	0,1129	0,8013	0,8014

Tabel 7.5.4 Metaboliese parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		GI2	GI2max	PaCO ₂ l	PETCO ₂ l
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	7,06	7,51	34,17	31,33
KVO		7,02	7,34	33,74	30,33
KV	Maksimum	10,20	11,60	45,50	36,00
KVO		10,10	12,70	41,20	34,00
KV	Minimum	5,00	5,00	26,70	26,00
KVO		5,10	4,70	26,00	27,00
KV	SD	1,46	1,74	5,09	2,99
KVO		1,38	2,03	3,65	1,80
KV	SE	0,32	0,38	1,11	0,65
KVO		0,30	0,44	0,80	0,39
KV	95% VI	6,39; 7,72	6,72; 8,27	31,85; 36,49	29,97; 32,69
KVO		6,40; 7,65	6,42; 8,27	32,07; 35,40	29,51; 31,15
p-waarde	t-toets	0,9397	0,7766	0,7531	0,1977
	Wilcoxon	0,9098	0,5625	0,9900	0,1539

Tabel 7.5.4 Metaboliese parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		pH2	pH2max	PaCO ₂	PaCO ₂ min	PaCO ₂ max	SBE2
KV	n	21	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	7,43	7,45	32,69	30,90	36,15	-1,92
KVO		7,41	7,43	34,37	32,74	36,82	-2,21
KV	Maks	7,48	7,55	39,40	38,90	45,40	0,50
KVO		7,48	7,49	39,70	37,00	42,00	-0,20
KV	Min	7,38	7,39	27,50	23,90	30,50	-4,70
KVO		7,35	7,35	30,60	28,60	31,70	-5,10
KV	SD	0,03	0,04	2,73	3,30	3,97	1,32
KVO		0,04	0,04	2,62	2,25	3,15	1,67
KV	SE	0,01	0,01	0,60	0,72	0,87	0,29
KVO		0,01	0,01	0,57	0,49	0,69	0,36
KV	95% VI	7,52; 7,44	7,44; 7,47	31,45; 33,93	29,40; 32,40	34,34; 37,96	-2,53; -1,32
KVO		7,39; 7,43	7,41; 7,45	33,17; 35,56	31,71; 33,76	35,39; 38,26	-2,97; -1,45
p-waarde	t-toets	0,1044	0,0578*	0,0487	0,0421	0,5477	0,5427
	Wilcoxon	0,1806	0,1176	0,0643*	0,0286	0,4427	0,7245

7.6 NEUROFISIOLOGIESE BEVINDINGE

Geen klinies aantoonbare neurologiese uitval is postoperatief waargeneem nie. Al die pasiënte het binne enkele ure ontwaak en is binne 12 ure geëkstubeer. Geen episodes van delirium is gerapporteer nie. Daar was ook by navraag geen intraoperatiewe bewustheid nie.

By die interpretasie van die QEEG- en reaksieyddata is elke pasiënt as sy eie kontrole gebruik. Die postoperatiewe data is relatief tot die preoperatiewe data uitgedruk, naamlik die verandering (Δ) en die persentasieverandering ($\Delta\%$):

$$\Delta x = x \text{ postoperatief} - x \text{ preoperatief}$$

$$\Delta\% = (x \text{ postoperatief}/x \text{ preoperatief} - 1)100$$

7.6.1 QEEG-bevindinge

'n Afname en toename in die persentasie wat die onderskeie hoëfrekwensiebande van die EEG-spektra (relatiewe β -amplitude, α -amplitude), die α/θ -verhouding, die piekspektrum (PS) en die α -attenuasie-indeks (AAI), is respektiewelik as negatief en positief genoteer. 'n Toename en afname in die relatiewe δ - en θ -amplitude dui op onderskeidelik agteruitgang en verbetering van die EEG en word respektiewelik as negatief en positief genoteer. Die verandering van veranderlikes van postoperatief relatief na preoperatief (Δ) en die persentasieverandering van postoperatief relatief tot preoperatief ($\Delta\%$) word telkens vir elke pasiënt bereken. So is 'n afname in relatiewe α -amplitude van byvoorbeeld 30% na 20% as volg bereken:

Verandering in relatiewe α = postoperatiewe α - preoperatiewe α

$$= \Delta\alpha = \alpha_2 - \alpha_1$$

$$= 20\% - 30\%$$

$$= -10 \text{ persentasiepunte in relatiewe } \alpha.$$

Die persentasie verandering in relatiewe α = $\Delta\alpha\% = (\alpha_2/\alpha_1 - 1)/10$

$$= (20/30 - 1)/10$$

$$= -33\% \text{ ten opsigte van } \alpha_1.$$

Dieselfde berekening is vir veranderinge in relatiewe β ($\Delta\beta$ en $\Delta\beta\%$), die α/θ -verhouding ($\Delta\alpha/\theta$ en $\Delta\alpha/\theta\%$), PS (ΔPS en $\Delta PS\%$) en AAI (ΔAAI en $\Delta AAI\%$) uitgevoer.

Die verandering in relatiewe δ = $\Delta\delta = \delta_2 - \delta_1$

$$= 40\% - 30\%$$

$$= -10 \text{ persentasiepunte in relatiewe } \delta.$$

Dit word egter as +10 rapporteer omdat 'n afname in relatiewe δ dui op verbetering in die QEEG.

Die persentasietoename van relatiewe θ -amplitude van sê, 30% na 40% word as volg bereken:

$$\begin{aligned}\Delta\theta\% &= (\theta_2/\theta_1 - 1)/100 \\ &= (40/30 - 1)/100 \\ &= 33\%.\end{aligned}$$

Dit word egter as –33% noteer omdat 'n toename in relatiewe θ -amplitude op agteruitgang van die EEG dui. 'n Toename in relatiewe δ ($\Delta\delta$ en $\Delta\delta\%$) word ook as negatief rapporteer.

Daar was preoperatief, postoperatief en ten opsigte van die veranderinge in die QEEG geen betekenisvolle verskille tussen MK en S aangetoon nie (Tabel 7.6.1.1).

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters narkosetegniek MK teenoor S

Narkose		β_1	β_2	$\Delta\beta$	$\Delta\beta\%$
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	35,90	31,25	-4,64	-12,36
MK		34,70	30,28	-4,42	-12,64
S	Maksimum	50,63	45,88	6,04	24,02
MK		46,43	43,09	1,10	3,49
S	Minimum	25,15	17,41	-11,55	-18,84
MK		26,19	18,40	-15,45	-5,89
S	SD	7,76	7,28	4,71	14,22
MK		6,31	6,63	3,95	11,12
S	SE	1,69	1,59	1,03	3,10
MK		1,38	1,45	0,86	2,43
S	95% VI	32,36; 39,43	27,94; 34,57	-6,79; -2,50	-18,84; -5,89
MK		31,83; 37,57	27,27; 33,30	-6,21; -2,62	-17,70; -7,85
p-waarde	t-toets	0,5856	0,6549	0,8665	0,9432
	Wilcoxon	0,6781	0,6238	0,4734	0,7724

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters narkosetegniek MK teenoor S (vervolg)

Narkose		α_1	α_2	$\Delta\alpha$	$\Delta\alpha\%$
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	35,07	32,98	-2,08	-2,11
MK		35,56	33,65	-1,92	-4,26
S	Maksimum	47,62	46,28	13,99	80,63
MK		50,97	50,21	8,03	31,66
S	Minimum	17,35	20,78	-13,99	-34,99
MK		16,07	17,35	-12,53	-33,96
S	SD	8,62	6,41	6,68	24,41
MK		9,65	9,12	4,69	15,26
S	SE	1,88	1,40	1,46	5,33
MK		2,10	1,99	1,02	3,33
S	95% VI	31,14; 38,99	30,07; 35,90	-5,12; 0,96	-13,23; 9,00
MK		31,17; 39,96	29,50; 37,79	-4,05; 0,22	-11,21; 2,68
p-waarde	t-toets	0,8608	0,7875	0,9280	0,7346
	Wilcoxon	0,8900	0,7532	0,7532	0,7917

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters van MK en S (vervolg)

Narkose		δ_1	δ_2	$\Delta\delta$	$\Delta\delta\%$
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	11,71	13,93	-2,22	-25,60
MK		12,26	15,08	-2,82	-24,88
S	Maksimum	21,35	23,50	5,66	26,51
MK		21,43	30,00	3,91	26,91
S	Minimum	7,50	7,15	-13,01	-124,02
MK		6,42	7,86	-13,66	-91,92
S	SD	3,52	3,41	4,08	40,42
MK		3,80	5,65	4,12	31,31
S	SE	0,77	0,74	0,89	8,82
MK		0,83	1,23	0,90	6,83
S	95% VI	10,11; 13,31	12,37; 15,48	-4,07; -0,36	-44,00; -7,20
MK		10,53; 13,99	12,51; 17,65	-4,69; -0,94	-39,13; -10,62
p-waarde	t-toets	0,6302	0,4291	0,6354	0,9486
	Wilcoxon	0,5212	0,7917	0,7532	0,7724

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters van MK en S (vervolg)

Narkose		θ_1	θ_2	$\Delta\theta$	$\Delta\theta\%$
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	17,11	21,61	-3,99	-26,20
MK		17,49	20,99	-3,50	-21,35
S	Maksimum	24,54	36,65	9,14	15,99
MK		32,05	35,74	1,01	6,88
S	Minimum	12,04	14,03	-12,11	-76,80
MK		12,30	13,17	-10,14	-82,44
S	SD	3,22	5,84	5,09	22,79
MK		4,89	5,97	3,43	22,76
S	SE	0,70	1,27	1,11	4,97
MK		1,07	1,30	0,75	4,97
S	95% VI	15,65; 18,58	18,95; 24,27	-6,31; -1,67	-36,58-15,83
MK		15,26; 19,72	18,27; 23,71	-5,06; -1,94	-31,70; -10,98
p-waarde	t-toets	0,7693	0,7359	0,7161	0,4934
	Wilcoxon	0,8808	0,6873	0,4208	0,3083

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters van MK en S (vervolg).

Narkose		$\alpha/\theta 1$	$\alpha/\theta 2$	$\Delta\alpha/\theta$	$\Delta\alpha/\theta\%$
S	n	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	2,12	1,65	-0,47	-18,44
MK		2,21	1,75	-0,45	-18,24
S	Maksimum	3,05	2,86	1,00	100,00
MK		3,82	3,81	0,43	27,22
S	Minimum	0,91	0,76	-1,43	-58,29
MK		0,82	0,49	-1,59	-51,79
S	SD	0,61	0,59	0,57	33,66
MK		0,92	0,77	0,53	21,24
S	SE	0,13	0,13	0,12	7,35
MK		0,20	0,17	0,12	4,64
S	95% VI	1,84; 2,40	1,38; 1,92	-0,73; -0,21	-33,76; -3,12
MK		1,79; 2,63	1,40; 2,10	-0,70; -0,21	-27,91; -8,57
p-waarde	t-toets	0,7133	0,6349	0,9420	0,9821
	Wilcoxon	0,9398	0,8800	0,6506	0,5886

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters van MK en S (vervolg)

Narkose		PS1	PS2	ΔPS	$\Delta PS\%$
S	N	20	20	19	19
MK		20	21	20	20
S	Gemiddelde	9,44	8,87	-0,54	-4,75
MK		9,56	8,86	-0,81	-8,29
S	Maksimum	11,33	10,16	0,97	14,18
MK		12,89	10,94	0,40	4,45
S	Minimum	6,84	4,30	-7,03	-62,05
MK		7,03	3,91	-3,91	-49,94
S	SD	1,01	1,29	1,67	15,23
MK		1,38	1,60	1,26	13,44
S	SE	0,23	0,29	0,38	3,49
MK		0,31	0,35	0,28	3,01
S	95% VI	8,96; 9,91	8,27; 9,47	-1,34; 0,27	-12,09; 2,59
MK		8,92; 10,21	8,13; 9,58	-1,40; -0,22	-14,58; -2,00
p-waarde	t-toets	0,7504	0,9784	0,5734	0,4472
	Wilcoxon	0,9136	0,7032	0,2712	0,2261

Tabel: 7.6.1.1: QEEG-parameters van MK en S (vervolg)

Narkose		AAI1	AAI2	ΔAAI	$\Delta AAI\%$
S	N	21	21	21	21
MK		21	21	21	21
S	Gemiddelde	2,08	1,60	-0,48	-14,88
MK		2,48	1,65	-0,81	-25,71
S	Maksimum	3,55	3,00	0,83	83,00
MK		5,26	3,20	0,24	26,67
S	Minimum	0,97	0,92	-2,33	-65,63
MK		0,90	0,94	-2,63	-55,39
S	SD	0,82	0,48	0,73	32,67
MK		1,29	0,56	0,85	23,05
S	SE	0,18	0,10	0,16	7,13
MK		0,28	0,12	0,19	5,03
S	95% VI	1,71; 2,46	1,38; 1,82	-0,81; -0,15	-29,75; -0,01
MK		1,90; 3,07	1,39; 1,91	-1,20; -0,42	-36,20; -15,22
p-waarde	t-toets	0,2389	0,7582	0,1822	0,2217
	Wilcoxon	0,5050	0,9498	0,2628	0,2371

Die preoperatiewe α (α_1), α/θ -verhouding (α/θ_1) en AAI (AAI1) was by KV marginaal nie-betekenisvol hoër as by KVO. By die tipe chirurgie het β_2 , $\Delta\alpha$, $\Delta\alpha\%$, $\Delta\delta$, $\Delta\delta\%$, $\Delta\theta$, $\Delta\theta\%$, $\Delta\alpha/\theta$, $\Delta\alpha/\theta\%$, ΔPS en $\Delta PS\%$ betekenisvol verskil. In al hierdie parameters het die pasiënte wat klepvervangings gehad het, betekenisvol slegter gevaar as die KVO-pasiënte (Tabel 7.6.1.2).

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV

Chirurgie		β_1	β_2	$\Delta\beta$	$\Delta\beta\%$
KV	N	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	33,68	28,47	-5,22	-14,92
KVO		36,91	33,07	-3,84	-10,08
KV	Maks	48,44	41,37	6,04	24,02
KVO		50,63	45,88	3,50	9,47
KV	Min	25,15	17,41	-15,45	-39,53
KVO		26,36	20,11	-11,55	-25,16
KV	SD	5,90	5,94	4,87	14,94
KVO		7,78	7,14	3,61	9,51
KV	SE	1,29	1,30	1,06	3,26
KVO		1,70	1,56	0,79	2,08
KV	95% VI	31,00; 36,37	25,76; 31,17	-7,44; -3,01	-21,72; -8,12
KVO		33,37; 40,45	29,82; 36,32	-2,19; -0,48	-14,51; -5,75
p-waarde	t-toets	0,1382	0,0286	0,3020	0,2182
	Wilcoxon	0,1784	0,0429	0,2040	0,1411

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		α_1	α_2	$\Delta\alpha$	$\Delta\alpha\%$
KV	N	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	38,03	33,89	-4,14	-10,40
KVO		32,60	32,74	0,13	4,03
KV	Maks	49,65	45,98	2,82	9,11
KVO		50,97	50,21	13,99	80,63
KV	Min	26,27	17,35	-13,99	-34,99
KVO		16,07	17,37	-13,06	-31,83
KV	SD	6,88	6,54	4,67	12,04
KVO		10,23	9,00	5,93	24,02
KV	SE	1,50	1,43	1,02	2,63
KVO		2,23	1,96	1,29	5,24
KV	95% VI	34,90; 41,16	30,91; 36,87	-6,26; -2,01	-15,88; -4,93
KVO		27,95; 37,26	28,64; 36,83	-2,57; 2,83	-6,91; 14,96
p-waarde	t-toets	0,0511*	0,6365	0,0133	0,0197
	Wilcoxon	0,0849*	0,4737	0,0228	0,0277

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		δ_1	δ_2	$\Delta\delta$	$\Delta\delta\%$
KV	N	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	11,12	15,08	-3,96	-36,86
KVO		12,84	13,92	-1,08	-13,62
KV	Maks	16,08	28,52	0,67	5,78
KVO		21,43	30,00	5,66	26,91
KV	Min	7,50	10,73	-13,66	-124,02
KVO		6,42	7,15	-9,72	-102,25
KV	SD	2,10	4,45	3,85	34,37
KVO		4,58	4,88	3,83	33,91
KV	SE	0,46	0,97	0,84	7,50
KVO		1,00	1,06	0,84	7,40
KV	95% VI	10,17; 12,08	13,05; 17,11	-5,71; -2,20	-52,50; -21,22
KVO		10,76; 14,93	11,71; 16,14	-2,82; 0,66	-29,05; 1,82
p-waarde	t-toets	0,1283	0,4266	0,0195	0,0329
	Wilcoxon	0,3585	0,3204	0,0074	0,0107

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		θ_1	θ_2	$\Delta\theta$	$\Delta\theta\%$
KV	N	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	17,17	22,56	-5,39	-33,64
KVO		17,44	20,04	-2,10	-13,91
KV	Maks	32,05	35,74	0,68	2,91
KVO		26,57	36,65	9,14	15,99
KV	Min	12,30	14,63	-11,75	-82,44
KVO		12,04	13,17	-12,11	-58,35
KV	SD	4,60	5,42	3,59	23,27
KVO		3,63	6,11	4,38	17,44
KV	SE	1,00	1,18	0,78	5,08
KVO		0,79	1,33	0,96	3,81
KV	95% VI	15,07; 19,26	20,10; 25,03	-0,03; -0,76	-44,23; -23,05
KVO		15,78; 19,09	17,26; 22,82	-0,41; -0,10	-21,85; -5,97
p-waarde	t-toets	0,8338	0,1634	0,0110	0,0035
	Wilcoxon	0,6416	0,0741*	0,0048	0,0037

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters KVO teenoor KV (vervolg)

Chirurgie		α/θ_1	α/θ_2	$\Delta\alpha/\theta$	$\Delta\alpha/\theta\%$
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	2,38	1,62	-0,76	-30,69
KVO		1,95	1,79	-0,17	-5,99
KV	Maks	3,61	2,82	0,02	1,65
KVO		3,82	3,81	1,00	100,00
KV	Min	0,82	0,49	-1,59	-58,29
KVO		0,91	0,76	-0,91	-54,49
KV	SD	0,75	0,58	0,48	16,92
KVO		0,75	0,78	0,43	31,27
KV	SE	0,16	0,13	0,10	3,69
KVO		0,16	0,17	0,09	6,82
KV	95% VI	2,03; 2,72	1,36; 1,88	-0,97; -0,54	-33,39; -22,98
KVO		1,61; 2,29	1,43; 2,14	-0,36; 0,03	-20,23; 8,24
p-waarde	t-toets	0,0744*	0,4356	0,0001	0,0033
	Wilcoxon	0,0575*	0,6589	0,0004	0,0021

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		PS1	PS2	Δ PS	Δ PS%
KV	n	21	21	21	21
KVO		19	20	18	18
KV	Gemiddelde	9,67	8,46	-1,22	-12,12
KVO		9,31	9,29	-0,05	-0,09
KV	Maks	12,89	10,16	0,39	4,16
KVO		11,14	10,94	0,97	14,18
KV	Min	7,81	3,91	-7,03	-62,05
KVO		6,84	7,03	-1,37	-12,30
KV	SD	1,26	1,72	1,78	16,97
KVO		1,12	0,93	0,53	5,79
KV	SE	0,27	0,37	0,39	3,70
KVO		0,26	0,21	0,12	1,37
KV	95% VI	9,10; 10,25	7,71; 9,20	-2,03; -0,41	-19,85; -4,39
KVO		8,77; 9,85	8,87; 9,71	-0,31; 0,22	-2,97; 2,79
p-waarde	t-toets	0,3375	0,0604	0,0082	0,0053
	Wilcoxon	0,7138	0,7032	0,0024	0,0025

Tabel: 7.6.1.2: QEEG-parameters by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		AAI1	AAI2	Δ AAI	Δ AAI%
KV	n	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21
KV	Gemiddelde	2,48	1,68	-0,76	-27,35
KVO		2,09	1,57	-0,53	-13,25
KV	Maks	5,26	3,20	0,19	13,38
KVO		5,06	2,43	0,83	83,00
KV	Min	1,25	1,14	-2,06	-55,39
KVO		0,90	0,92	-2,63	-65,63
KV	SD	0,95	0,54	0,64	20,97
KVO		1,19	0,50	0,94	33,40
KV	SE	0,21	0,12	0,14	4,58
KVO		0,26	0,11	0,20	7,29
KV	95% VI	2,04; 2,91	1,44; 1,93	-1,05; -0,47	-6,89; -17,80
KVO		1,55; 2,63	1,34; 1,79	-0,95; -0,10	-27,45; 1,96
p-waarde	t-toets	0,2543	0,4640	0,3488	0,1103
	Wilcoxon	0,0804*	0,5376	0,2628	0,1218

7.6.1.1 QEEG-uitkoms by MK, S, KVO en KV

Van die MK-narkose het 13/21 (61,9%) versleg en van S-pasiënte 14/21 (66,7%). Die verskil was nie betekenisvol nie ($p = 0.5000$; Fisher se eksakte toets). Van die pasiënte wat KV gehad het, het 19/21 (90,5%) en 8/21 (38,1%) van die KVO-pasiënte 'n slegte QEEG-uitkoms gehad. Die kleppasiënte het dus 'n betekenisvol swakker uitkoms as KVO-pasiënte gehad ($p < 0,001$; Fisher se eksakte toets). Die parameters wat die meeste tussen KVO en KV verskil het, was $\Delta\delta\%$, $\Delta\theta\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$.

7.6.1.2 QEEG-uitkoms oor groepe

Oor groepe het 27/42 (64,3%) van die pasiënte agteruitgegaan. Die verandering was by al die parameters behalwe by relatiewe α postoperatief statisties betekenisvol meer negatief/stadiger as preoperatief.

Die verandering was die opvallendste in die relatiewe δ - en θ -frekwensiebande, naamlik $\Delta\delta\% = -25,24\%$ ($p = 0,0070$) en $\Delta\theta\% = -23,77\%$ ($p = 0,0007$) en die $\Delta AAI\% = -20,30\%$ ($p = 0,0007$). Die $\Delta\beta\%$ was $-12,50\%$ ($p = 0,0037$), $\Delta\alpha\% = -3,19\%$ ($p = 0,2805$), $\Delta\alpha/\theta\% = -18,34\%$ ($p = 0,0047$) en $\Delta PS\% = -6,57\%$ ($p = 0,0327$). Alhoewel relatiewe α dus nie betekenisvol agteruitgegaan het nie ($-3,19\%$) het die reaktiwiteit (AAI) betekenisvol verswak ($-20,30\%$; $p < 0,0001$).

Volgens die QEEG-uitkoms het die narkosetegniek (t-toetse, tweestekproef Wilcoxon rangsomtoets en Fisher se eksakte toets) geen betekenisvolle invloed uitgeoefen nie, terwyl daar wat die chirurgie betref, 'n beter uitkoms by KVO as KV was.

7.6.2 Reaksietye

Die twee stadigste en twee vinnigste reaksies van die individuele reaksietye 1 tot 4 is telkens by berekening van die reaksietye geïgnoreer; daar het dus 26 stimuli (30-4) per toets oorgebly. Die verandering in 'n bepaalde reaksietyd (n) (sekonde) is as volg bereken. Hierdie verandering word met -1 vermenigvuldig omdat verlenging in die RT dui op agteruitgang of verstadiging. Dieselfde geld vir die aantal stimuli misgekyk (RTMis) en die aantal kere wat ongeldig gereageer is (RTInv):

$$\Delta RTn = -1(RTn2 - RTn1)$$

$$\Delta RTn\% = -1[(RTn2/RTn1) - 1]100.$$

By hierdie toetse is die reaksietye en akkuraatheid genoteer. Die akkuraatheid (%) van 'n bepaalde toets (Akkn) is bereken as die totaal van die ongeldige reaksies (RTInv) en aantal ware stimuli wat nie waargeneem is nie (RTnMis):

$$Akkn\% = [(RTnInv + RTnMis)/30]100.$$

Die persentasie verandering in die akkuraatheid in 'n bepaal de reaksietyd ($\Delta Akkn\%$) is bereken:

$$\Delta Akkn\% = (Akkn2/Akkn1-1) \times 100$$

Analoog aan areas onder die kurwe, is daar egter gepoog om 'n soortgelyke indeks ten opsigte van die aantal foute en die reaksietye te ondersoek (saamgestelde telling):

Die % verandering in kumulatiewe reaksietye = $\Delta RTKum\%$

$$= [1 - (RT12+RT22+RT32+RT42)/(RT11+RT21+RT31+RT41)] \times 100$$

Die persentasieverandering in aantal foute is om wiskundige redes (deling deur nul) nie bereken nie. Die aantal stimuli waarop die pasiënt korrek en betyds (binne hoogstens een sekonde) kon reageer, was 30 per toets. Die pasiënt kon dus op die meeste 30 stimuli miskyk (RTMis). Die maksimum aantal kere wat die pasiënt teoreties ongeldig (RTInv) kon reageer, sou wees wanneer die rekenaarspasietoets (*space bar*) so vinnig moontlik gedruk word (*finger tapping*). Hierdie moontlikheid is egter by geeneen van die pasiënte waargeneem nie. Daar is dus aanvaar dat die maksimum aantal foute (RTMis + RTInv) ongeveer gelyk is aan die maksimum aantal kere wat die pasiënt foutief op stimuli kon gereageer het, naamlik 30 keer per toets. Hy kon dus hoogstens 120 keer (30 x 4) korrek of maksimaal 120 verkeerd reageer.

Die totale aantal foute preoperatief = F1

$$= \Sigma(\text{RT1Mis1}, \text{RT1Inv1}, \text{RT2Mis1}, \text{RT2Inv1}, \text{RT3Mis1}, \text{RT3Inv1}, \text{RT4Mis1}, \text{RT4Inv1}).$$

Die totale aantal foute postoperatief = F2

$$= \Sigma(\text{RT1Mis2}, \text{RT1Inv2}, \text{RT2Mis2}, \text{RT2Inv2}, \text{RT3Mis2}, \text{RT3Inv2}, \text{RT4Mis2}, \text{RT4Inv2}).$$

Die verandering in aantal foute = $\Delta F = F2 - F1$

Die totale aantal foute is gemeet aan die korrektheid van reaksie, naamlik die aantal kere wat die pasiënt korrek kon reageer minus die aantal foute. Die aantal stimuli vir die volledige stel toetse was dus $30 \times 4 = 120$. Daar is op grond hiervan besluit om empiries te aanvaar dat die foutloosheid van reaksies gelyk is aan die $120 -$ die totale aantal foute tydens die toetssessie.

Die verandering (%) in foutloosheid ($\Delta F\%$) word soos volg bereken:

$$\Delta F\% = [(120 - F2)/(120 - F1) - 1] \times 100$$

Die volledige stel reaksietyddata is vir slegs 31 pasiënte beskikbaar. Drie pasiënt 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.

Een pasiënt kon geen Suid-Afrikaanse taal verstaan nie, en die reaksietyd kon dus nie bepaal word nie. Vier pasiënte het die reaksietydtoetse misgeloop. By een pasiënt is die postoperatiewe toets nie uitgevoer nie, omdat sy beweer het dat haar dominante hand lam was. By nadere ondersoek het die pasiënt malingeer (gemaak of sy siek is).

S het by reaksietyd 3 (RT3) betekenisvol meer foute (RT3Mis2, RT3Inv2 en RT3Akk2) as MK begaan; die mate waarmee hierdie parameters verander het, naamlik $\Delta RT3$, $\Delta RT3\%$ en $\Delta Akk3\%$ het egter nie betekenisvol verskil nie. MK het by reaksietyd 4 (RT4) ook 'n betekenisvolle beter uitkoms as S gehad, beide ten opsigte van die verandering in reaksietyd en akkuraatheid ($\Delta RT4$, $\Delta RT4\%$ en $\Delta Akk4\%$). Daar was postoperatief by MK ook marginaal nie-betekenisvol minder ongeldige reaksies by RT4 (RTInv2) as by S (Tabel 7.6.2.1). F1 het nie preoperatief betekenisvol tussen MK en S verskil nie. MK het postoperatief relatief tot preoperatief (ΔF en $\Delta F\%$) betekenisvol minder foute as S begaan ($p = 0,0162$ Wilcoxon rangsomtoets) (Tabel 7.6.2.1). Die verandering in kumulatiewe reaksietyd ($\Delta RTKum$ en $\Delta RTKum\%$) het nie tussen MK en S verskil nie.

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S

Narkose		RT1 1	RT1Mis1	RT1Inv1	RT1Akk1	RT1 2
S	n	18	18	18	18	18
MK		18	18	18	18	18
S	Gemiddeld	0,33	0,06	0,39	98,56	0,36
MK		0,35	0,11	0,44	98,22	0,37
S	Maksimum	0,42	1,00	2,00	100,00	0,51
MK		0,47	1,00	2,00	100,00	0,49
S	Minimum	0,28	0,00	0,00	93,00	0,28
MK		0,28	0,00	0,00	90,00	0,30
S	SD	0,04	0,24	0,61	2,38	0,06
MK		0,05	0,32	0,70	3,25	0,06
S	SE	0,01	0,06	0,14	0,56	0,01
MK		0,01	0,08	0,17	0,77	0,01
S	95% VI	0,31; 0,35	-0,06; 0,17	0,09; 0,69	97,37; 99,74	0,34; 0,39
MK		0,32; 0,38	-0,05; 0,27	0,09; 0,79	96,61; 99,84	0,34; 0,40
p-waarde	t-toets	0,2829	0,5599	0,8015	0,7276	0,6053
	Wilcoxon	0,4862	0,5521	0,9089	0,9394	0,6924

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT1Mis2	RT1Inv2	RT1Akk2	$\Delta RT1$	$\Delta RT1\%$	$\Delta Akk1\%$
S	n	18	18	18	18	18	18
MK		18	18	18	18	18	18
S	Gemiddeld	0,22	0,22	98,67	-0,03	-9,19	0,17
MK		0,22	0,44	98,78	-0,02	-7,12	0,67
S	Maksimum	2,00	2,00	100,00	0,02	5,78	7,53
MK		2,00	3,00	100,00	0,09	18,99	11,11
S	Minimum	0,00	0,00	93,00	-0,15	-50,52	-7,00
MK		0,00	0,00	87,00	-0,12	-33,24	-13,00
S	SD	0,55	0,55	2,70	0,04	13,74	3,58
MK		0,65	0,86	3,15	0,05	12,98	4,74
S	SE	0,13	0,13	0,64	0,01	3,24	1,11
MK		0,15	0,20	0,74	0,01	3,06	0,84
S	95% VI	-0,05; 0,49	-0,05; 0,49	97,32; 100,01	-0,05; -0,01	-16,02; -2,35	-1,68; 3,03
MK		-0,10; 0,54	0,02; 0,87	97,21; 100,35	-0,05; 0,00	-13,58; -0,67;	-1,62; 1,95
p-waarde	t-toets	1,0000	0,3608	0,9103	0,6491	0,6461	0,7180
	Wilcoxon	0,7124	0,4076	0,9133	0,6692	0,7278	0,7633

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT2 1	RT2Mis1	RT2Inv1	RT2Akk1	RT2 2
S	n	18	18	18	18	18
MK		18	18	18	18	18
S	Gemiddelde	0,43	0,33	0,56	97,06	0,48
MK		0,44	0,06	0,72	97,44	0,45
S	Maksimum	0,52	3,00	3,00	100,00	0,61
MK		0,55	1,00	3,00	100,00	0,53
S	Minimum	0,36	0,00	0,00	80,00	0,35
MK		0,37	0,00	0,00	87,00	0,37
S	SD	0,05	0,84	1,04	5,99	0,07
MK		0,05	0,24	1,07	4,03	0,05
S	SE	0,01	0,20	0,25	1,41	0,02
MK		0,01	0,06	0,25	0,95	0,01
S	95% VI	0,41; 0,46	-0,84; 0,75	0,04; 1,07	94,08; 100,03	0,44; 0,51
MK		0,42; 0,47	-0,06; 0,17	0,19; 1,26	95,44; 99,45	0,43; 0,48
p-waarde	t-toets	0,5343	0,1919	0,6393	0,8206	0,2679
	Wilcoxon	0,5372	0,2706	0,5325	0,7819	0,2354

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT2Mis2	RT2Inv2	RT2Akk2	ΔRT2	ΔRT2%	ΔAkk2%
S	n	18	18	18	18	18	18
MK		18	18	18	18	18	18
S	Gemiddelde	0,33	0,44	97,39	-0,04	-9,75	0,69
MK		0,06	0,44	98,39	-0,01	-2,56	1,12
S	Maksimum	2,00	4,00	100,00	0,04	9,69	16,87
MK		1,00	2,00	100,00	0,09	17,00	11,49
S	Minimum	0,00	0,00	83,00	-0,15	-39,03	-17,00
MK		0,00	0,00	93,00	-0,14	-37,81	-7,00
S	SD	0,69	0,98	4,47	0,06	14,54	7,38
MK		0,24	0,70	2,38	0,06	13,87	4,46
S	SE	0,16	0,23	1,05	0,01	3,43	1,74
MK		0,06	0,17	0,56	0,01	3,27	1,05
S	95% VI	0,01; 0,67	-0,04; 0,93	95,16; 99,61	-0,07; -0,01	-16,99; -2,52	-2,98; 4,36
MK		-0,06; 0,17	0,09; 0,79	97,21; 99,57	-0,04; 0,02	-9,46; 4,33	-1,10; 3,33
p-waarde	t-toets	0,1188	1,0000	0,4098	0,0984	0,1380	0,8345
	Wilcoxon	0,1404	0,6957	0,7714	0,1370	0,1288	0,7968

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT3 1	RT3Mis1	RT3Inv1	RT3Akk1	RT3 2
S	n	17	17	17	17	17
MK		16	16	16	16	16
S	Gemiddelde	0,51	1,82	1,82	87,88	0,54
MK		0,52	1,47	1,56	90,06	0,53
S	Maksimum	0,67	11,00	8,00	100,00	0,81
MK		0,70	8,00	14,00	100,00	0,75
S	Minimum	0,38	0,00	0,00	57,00	0,38
MK		0,36	0,00	0,00	50,00	0,37
S	SD	0,09	3,09	1,98	12,12	0,13
MK		0,09	2,51	3,44	15,15	0,10
S	SE	0,02	0,75	0,48	2,94	0,03
MK		0,02	0,63	0,86	3,79	0,02
S	95% VI	0,47; 0,56	0,42; 3,41	0,81; 2,84	81,65; 94,12	0,48; 0,61
MK		0,47; 0,57	0,09; 2,79	-2,73; 3,40	81,99; 98,14	0,48; 0,58
p-waarde	t-toets	0,8664	0,6962	0,7933	0,6526	0,7337
	Wilcoxon	0,7594	0,4601	0,1248	0,1586	0,9426

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT3Mis2	RT3Inv2	RT3Akk2	ΔRT3	ΔRT3%	ΔAkk3%
S	n	17	16	17	17	17	17
MK		16	17	16	16	16	16
S	Gemiddelde	2,53	2,29	84,02	-0,03	-6,71	-3,67
MK		1,19	0,44	94,56	-0,01	-3,59	8,65
S	Maksimum	11,00	15	100,00	0,14	26,54	40,35
MK		12,00	3,00	100,00	0,16	24,23	100,00
S	Minimum	0,00	0,00	47,20	-0,27	-61,30	-32,86
MK		0,00	0,00	53,80	-0,19	-40,91	-31,67
S	SD	3,10	3,57	14,54	0,10	20,91	17,19
MK		3,02	0,89	12,04	0,09	15,96	29,47
S	SE	0,75	0,87	3,53	0,03	5,07	4,17
MK		0,75	0,22	3,06	0,02	3,99	7,37
S	95% VI	0,93; 4,13	0,46; 4,12	80,56; 87,61	-0,08; 0,02	-17,47; 4,03	-12,50; 5,17
MK		-0,42; 2,79	-0,04; 0,91	88,03; 101,09	-0,06; 0,03	-12,09; 4,92	-7,05; 24,36
p-waarde	t-toets	0,2168	0,1179	0,0316	0,5713	0,6312	0,1586
	Wilcoxon	0,0174	0,0126	0,0046	0,6395	0,6655	0,2130

Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT4 1	RT4Mis1	RT4Inv1	RT4Akk1	RT4 2
S	n	15	15	15	15	15
MK		15	15	15	15	15
S	Gemiddeld	0,58	3,73	2,33	79,87	0,66
MK		0,60	4,73	3,40	72,80	0,61
S	Maksimum	0,86	17,00	15,00	100,00	1,00
MK		0,82	14,00	13,00	100,00	0,91
S	Minimum	0,41	0,00	0,00	37,00	0,41
MK		0,42	0,00	0,00	13,00	0,41
S	SD	0,15	5,36	3,70	20,68	0,18
MK		0,13	4,46	3,70	26,39	0,14
S	SE	0,04	1,39	0,95	5,34	0,05
MK		0,03	1,15	0,96	6,81	0,04
S	95% VI	0,50; 0,66	0,76; 6,70	0,29; 4,38	68,41; 91,32	0,56; 0,76
MK		0,53; 0,68	2,26; 7,21	1,35; 5,45	58,19; 87,41	0,53; 0,69
p-waarde	t-toets	0,6853	0,5832	0,4358	0,4212	0,4220
	Wilcoxon	0,4697	0,2847	0,2153	0,4165	0,5475

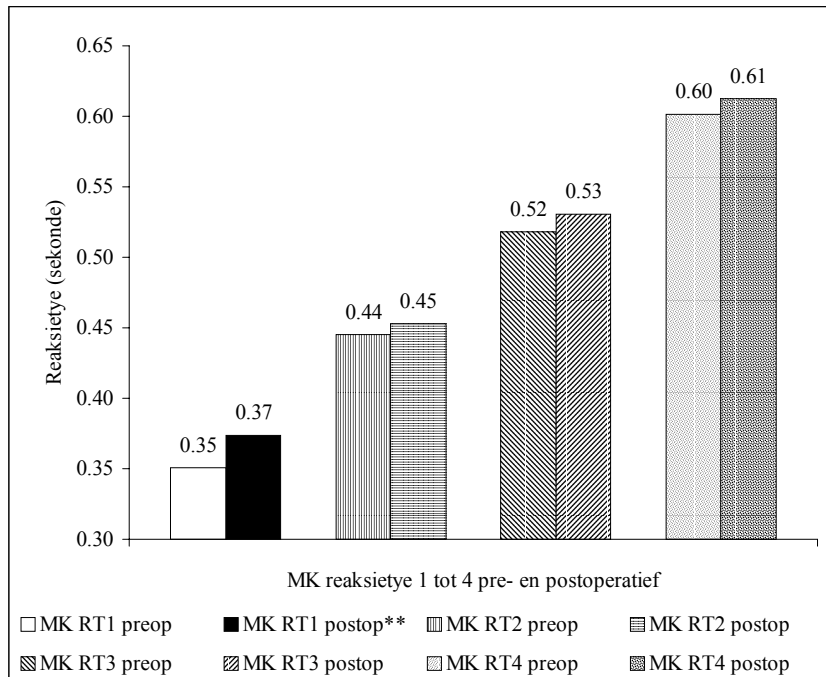
Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye by MK en S (vervolg)

Narkose		RT4Mis2	RT4Inv2	RT4Akk2	ΔRT4	ΔRT4%	ΔAkk4%
S	n	15	15	15	15	15	15
MK		15	15	15	15	15	15
S	Gemiddeld	6,73	4,80	61,67	-0,08	-15,34	-19,00
MK		4,87	3,47	72,27	-0,01	-2,12	-1,14
S	Maksimum	13,00	12,00	100,00	0,18	25,84	117,50
MK		17,00	15,00	100,00	0,08	14,06	37,74
S	Minimum	0,00	0,00	17,00	-0,23	-52,02	-74,03
MK		0,00	0,00	10,00	-0,09	-16,32	-50,00
S	SD	4,59	3,51	24,19	0,11	19,72	43,34
MK		5,14	4,31	29,87	0,06	9,32	25,39
S	SE	1,19	0,91	6,25	0,03	5,09	11,19
MK		1,33	1,11	7,71	0,01	2,41	6,56
S	95% VI	4,19; 9,28	2,86; 6,74	48,27; 75,07	-0,14; -0,02	-26,26; -4,42	-43,00; 5,00
MK		2,02; 7,71	1,08; 5,85	55,72; 88,81	-0,04; 0,02	-7,28; 3,04	-15,20; 12,92
p-waarde	t-toets	0,3026	0,3604	0,2944	0,0393	0,0289	0,1793
	Wilcoxon	0,1384	0,0828*	0,1398	0,0191	0,0238	0,0213

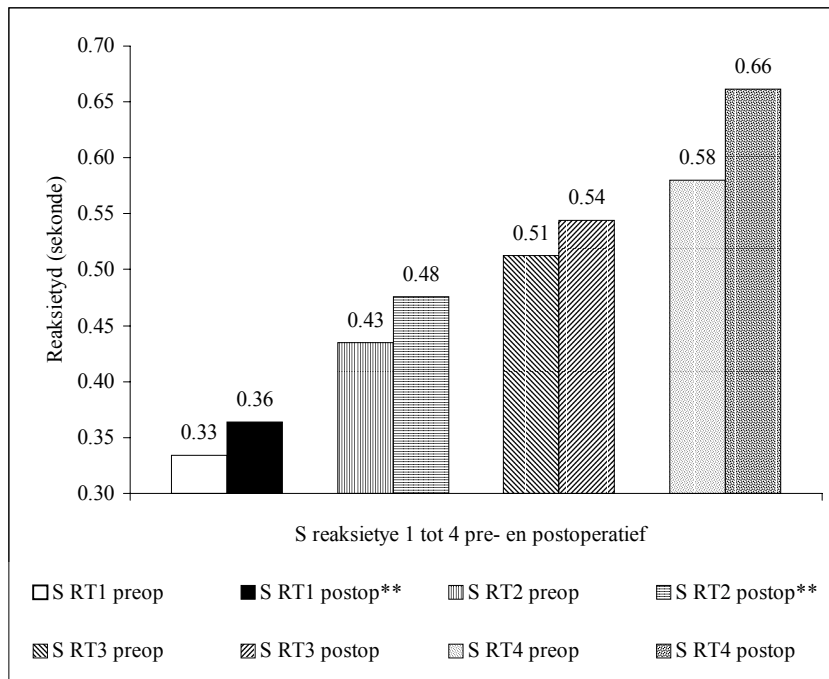
Tabel: 7.6.2.1: Reaksietye narkosetegniek MK teenoor S (vervolg)

Narkose		F1	F2	ΔF	$\Delta F\%$	$\Delta R_{tkum}\%$
S	n	18	18	18	18	18
MK		18	18	18	18	18
S	Gemiddelde	9,83	15,28	-8,11	9,60	-9,08
MK		10,78	9,44	1,33	1,64	-3,44
S	Maksimum	28,00	38,00	23,00	7,53	16,62
MK		39,00	45,00	12,00	19,67	14,10
S	Minimum	2,00	0,00	-16,00	-21,50	-44,43
MK		0,00	0,00	-13,00	-19,12	-21,81
S	SD	8,02	11,10	17,07	8,49	15,72
MK		10,25	11,44	6,45	8,55	10,17
S	SE	1,89	2,62	2,19	2,00	3,70
MK		2,42	2,70	1,52	2,01	2,40
S	95% VI	5,85; 13,82	9,76; 20,80	-16,60; 0,38	-9,99; -1,55	-17,90; -1,27
MK		5,68; 15,88	3,76; 15,13	-1,88; 4,54	-2,61; 5,89	-8,50; 1,62
p-waarde	t-toets	0,7601	0,1298	0,0390	0,0134	0,2096
	Wilcoxon	0,8615	0,0759*	0,0534*	0,0162	0,3425

Al die reaksietye was by MK en S postoperatief traer as preoperatief, maar 'n betekenisvolle verskil was teenwoordig slegs by RT1 en RT2: RT1 was by sowel MK as S betekenisvol traer (onderskeie $p = 0,0451$ en $0,0040$; Wilcoxon rangtekentoets). RT2 was slegs by S, maar nie by MK traer (onderskeie $p = 0,0176$ en $0,7275$; Wilcoxon rangtekentoets). RT3 het nie by een van die groepe betekenisvol verstadig nie. RT4 het egter by S, maar nie by MK betekenisvol verstadig (p onderskeidelik = $0,0146$ en $0,4431$; Wilcoxon rangtekentoets) (Figure 7.6.2.1a en 7.6.2.1b).

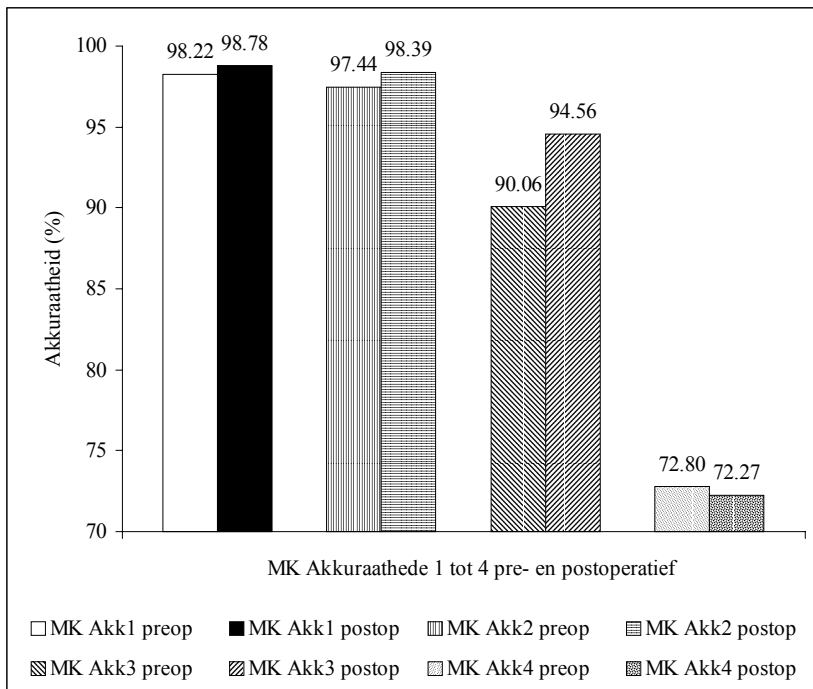


Figuur 7.6.2.1a: Reaksietye 1 tot 4; preoperatief en postoperatief by MK. Die postoperatiewe reaksietyd was by RT1 betekenisvol** traer ($p = 0,0451$; Wilcoxon rangtekentoets). RT2, RT3 en RT4 het nie by MK betekenisvol verstadig nie.

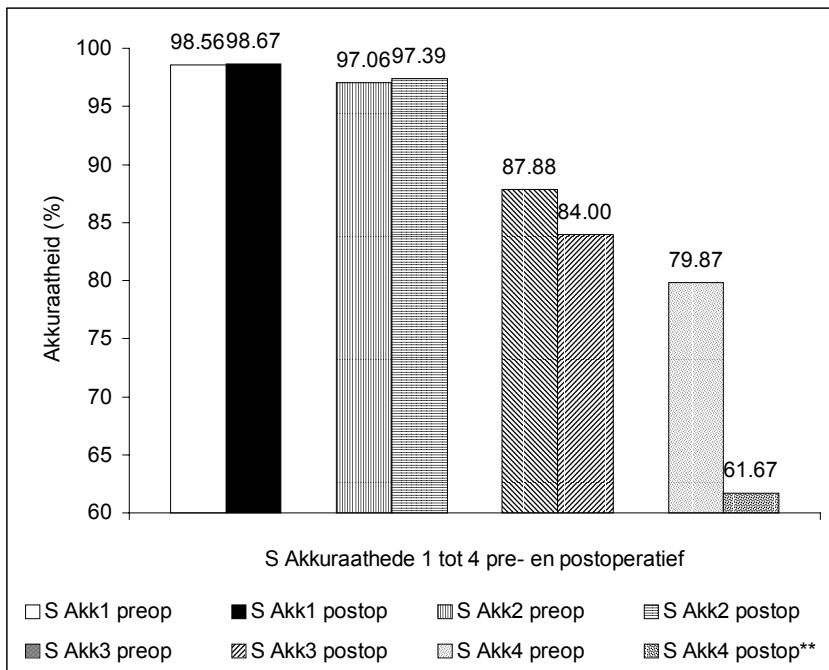


Figuur 7.6.2.1b: Reaksietye 1 tot 4; preoperatief en postoperatief S. Die postoperatiewe reaksietyd was by RT1 by S betekenisvol** traer ($p = 0,0040$; Wilcoxon rangtekenoets). RT2 was by S betekenisvol stadiger ($p = 0,0176$; Wilcoxon rangteken-toets). RT3 het nie S verstadig nie. RT4 het postoperatief betekenisvol by S verskil ($p = 0,0146$; Wilcoxon rangtekenoets).

Al die akkuraathede was by MK en S postoperatief laer as preoperatief, maar slegs by S betekenisvol laer by akkuratheid van RT4 ($p = 0,0082$; Wilcoxon rangtekenoets) (Figure 7.6.2.2a en 7.6.2.2b).



Figuur 7.6.2.2a: Akkuraathede 1 tot 4; preoperatief en postoperatief by MK. Geeneen van die akkuraathede was postoperatief by MK betekenisvol laer nie.



Figuur 7.6.2.2b: Akkuraathede 1 tot 4; preoperatief en postoperatief by S. Slegs die postoperatiewe akkuraatheid van RT4 was by S betekenisvol** laer as preoperatief (p = 0,0082).

Die reaksietydveranderlikes vir KVO en KV word in Tabel 7.6.2.2 opgesom. Die KV het in die verandering in eenvoudige reaksietyd ($\Delta RT1$ en $\Delta RT1\%$) betekenisvol beter as die KVO-pasiënte gedoen. $\Delta RTKum\%$ was byna betekenisvol stadiger by KVO as KV. ΔF en $\Delta F\%$ het egter nie tussen KVO en KV verskil nie (Tabel 7.6.2.2).

Tabel: 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV.

Chirurgie		RT1 1	RT1Mis1	RT1Inv1	RT1Akk1	RT1 2
KV	N	19	19	19	19	19
KVO		17	17	17	17	17
KV	Gemiddeld	0,36	0,16	0,47	97,95	0,36
KVO		0,33	0,00	0,35	98,88	0,37
KV	Maks	0,47	1,00	2,00	100,00	0,46
KVO		0,40	0,00	2,00	100,00	0,51
KV	Min	0,28	0,00	0,00	90,00	0,28
KVO		0,28	0,00	0,00	93,00	0,31
KV	SD	0,06	0,37	0,70	3,37	0,05
KVO		0,03	0,00	0,61	2,00	0,07
KV	SE	0,01	0,09	0,16	0,77	0,01
KVO		0,01	0,00	0,15	0,48	0,02
KV	95% VI	0,33; 0,38	-0,02; 0,34	0,14; 0,81	96,32; 99,57	0,34; 0,39
KVO		0,31; 0,34	0,00; 0,00	0,04; 0,66	97,68; 99,91	0,34; 0,41
p-waarde	t-toets	0,0521	0,0828	0,5817	0,3137	0,6561
	Wilcoxon	0,1166	0,0916	0,6060	0,5175	0,9368

Tabel: 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT1Mis2	RT1Inv2	RT1Akk2	$\Delta RT1$	$\Delta RT1\%$	$\Delta Akk1\%$
KV	N	19	19	19	19	19	19
KVO		17	17	17	17	17	17
KV	Gemiddeld	0,21	0,21	98,79	-0,01	-2,93	0,99
KVO		0,24	0,47	98,65	-0,05	-13,99	-0,21
KV	Maks	2,00	2,00	100,00	0,09	18,99	11,11
KVO		2,00	3,00	100,00	0,02	5,78	4,30
KV	Min	0,00	0,00	87,00	-0,06	-16,55	-13,00
KVO		0,00	0,00	93,00	-0,15	-50,52	-7,00
KV	SD	0,63	0,54	3,33	0,03	9,21	5,15
KVO		0,56	0,87	2,42	0,05	14,77	2,64
KV	SE	0,14	0,12	0,76	0,01	2,11	1,18
KVO		0,14	0,21	0,59	0,01	3,58	0,64
KV	95% VI	0,09; 0,51	-0,05; 0,47	97,18; 100,39	-0,02; 0,01	-7,37; 1,50	-1,50; 3,43
KVO		-0,54; 0,52	0,02; 0,92	97,40; 99,89	-0,07; -0,02	-21,85; -6,40	-1,57; 1,15
p-waarde	t-toets	0,9016	0,2980	0,8833	0,0116	0,0129	0,3933
	Wilcoxon	0,6164	0,3154	0,4073	0,0265	0,0255	0,2141

Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT2 1	RT2Mis1	RT2Inv1	RT2Akk1	RT2 2
KV	n	19	19	19	19	19
KVO		17	17	17	17	17
KV	Gemiddeld	0,44	0,11	0,37	98,47	0,45
KVO		0,44	0,29	0,94	95,88	0,47
KV	Maks	0,52	2,00	3,00	100,00	0,53
KVO		0,55	3,00	3,00	100,00	0,61
KV	Min	0,37	0,00	0,00	83,00	0,35
KVO		0,36	0,00	0,00	80,00	0,37
KV	SD	0,05	0,46	0,76	3,95	0,06
KVO		0,05	0,77	1,25	5,84	0,07
KV	SE	0,01	0,11	0,17	0,91	0,01
KVO		0,01	0,19	0,30	1,42	0,02
KV	95% VI	0,42; 0,47	-0,12; 0,33	0,00; 0,74	96,57; 100,38	0,43; 0,44
KVO		0,41; 0,46	-0,10; 0,69	0,30; 1,58	92,88; 98,89	0,44; 0,51
p-waarde	t-toets	0,6103	0,3870	0,1129	0,1341	0,3524
	Wilcoxon	0,3834	0,2574	0,1977	0,1161	0,3834

Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT2Mis2	RT2Inv2	RT2Akk2	ΔRT2	ΔRT2%	ΔAkk2%
KV	n	19	19	19	19	19	19
KVO		17	17	17	17	17	17
KV	Gemiddeld	0,05	0,58	97,95	-0,01	-2,84	-0,36
KVO		0,35	0,29	97,82	-0,04	-9,86	2,31
KV	Maks	1,00	4,00	100,00	0,07	14,40	16,87
KVO		2,00	2,00	100,00	0,09	17,00	16,25
KV	Min	0,00	0,00	83,00	-0,14	-37,81	-17,00
KVO		0,00	0,00	93,00	-0,15	-39,03	-7,00
KV	SD	0,23	1,02	4,10	0,05	11,84	6,13
KVO		0,70	0,59	2,98	0,07	16,51	5,72
KV	SE	0,05	0,23	0,94	0,01	2,72	1,41
KVO		0,17	0,14	0,72	0,02	4,00	1,39
KV	95% VI	-0,06; 0,16	0,09; 1,07	95,97; 99,92	-0,03; 0,01	-8,55; 2,87	-3,31; 2,59
KVO		-0,01; 0,71	-0,01; 0,60	96,29; 99,36	-0,08; 0,00	-18,35; -1,38	-0,63; 5,26
p-waarde	t-toets	0,1079	0,3058	0,9175	0,1782	0,1568	0,1863
	Wilcoxon	0,1077	0,3781	0,6624	0,2049	0,1994	0,1856

Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT3 1	RT3Mis1	RT3Inv1	RT3Akk1	RT3 2
KV	N	17	17	17	17	17
KVO		16	16	16	16	16
KV	Gemiddeld	0,54	2,06	1,71	87,47	0,54
KVO		0,49	1,22	1,69	90,50	0,54
KV	Maks	0,70	8,00	14,00	100,00	0,75
KVO		0,63	11,00	8,00	100,00	0,81
KV	Min	0,36	0,00	0,00	50,00	0,37
KVO		0,38	0,00	0,00	57,00	0,39
KV	SD	0,10	2,86	3,33	14,64	0,11
KVO		0,08	2,73	2,06	12,46	0,12
KV	SE	0,02	0,69	0,81	3,55	0,03
KVO		0,02	0,68	0,51	3,11	0,03
KV	95% VI	0,49; 0,59	0,59; 3,53	-0,01; 3,42	79,94; 95,00	0,48; 0,59
KVO		0,45; 0,53	-0,27; 2,65	0,59; 2,78	83,86; 97,14	0,47; 0,60
p-waarde	t-toets	0,0931	0,37778	0,9848	0,5258	0,9242
	Wilcoxon	0,1129	0,2850	0,4885	0,5955	0,6786

Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT3Mis2	RT3Inv2	RT3Akk2	Δ RT3	Δ RT3%	Δ Akk3%
KV	N	17	17	17	17	17	17
KVO		16	16	16	16	16	16
KV	Gemiddeld	2,12	0,65	90,76	0,00	-0,53	6,81
KVO		1,63	5,19	87,39	-0,05	-10,16	-2,48
KV	Maks	12,00	2,00	100,00	0,16	26,54	100,00
KVO		9,00	15,00	100,00	0,12	22,82	40,35
KV	Min	0,00	0,00	53,00	-0,13	-26,13	-31,17
KVO		0,00	0,00	47,00	-0,27	-61,30	-32,86
KV	SD	3,74	0,93	14,56	0,08	14,38	29,25
KVO		2,31	3,75	14,36	0,10	21,33	17,51
KV	SE	0,91	0,23	3,53	0,02	3,49	7,09
KVO		0,58	0,93	3,59	0,03	5,33	4,38
KV	95% VI	0,19; 4,04	0,17; 1,13	83,27; 98,24	-0,04; 0,04	-7,93; 6,86	-11,81; 6,85
KVO		0,40; 2,85	0,19; 4,18	79,74; 95,04	-0,10; 0,01	-21,52; 1,21	-23,06; 8,65
p-waarde	t-toets	0,6502	0,1285	0,5082	0,1517	0,1424	0,2752
	Wilcoxon	0,7037	0,1178	0,2559	0,2073	0,2417	0,5276

Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT4 1	RT4Mis1	RT4Inv1	RT4Akk1	RT4 2
KV	N	15	15	15	15	15
KVO		15	15	15	15	15
KV	Gemiddeld	0,63	5,40	3,07	71,80	0,66
KVO		0,55	3,07	2,67	80,87	0,61
KV	Maks	0,86	17,00	13,00	100,00	0,91
KVO		0,79	15,00	15,00	97,00	1,00
KV	Min	0,41	0,00	0,00	13,00	0,41
KVO		0,41	0,00	0,00	40,00	0,42
KV	SD	0,15	5,53	3,88	28,92	0,16
KVO		0,12	3,97	3,58	16,45	0,16
KV	SE	0,04	1,43	1,00	7,47	0,04
KVO		0,03	1,03	0,92	4,25	0,04
KV	95% VI	0,55; 0,72	2,34; 8,46	0,92; 5,22	55,78; 87,82	0,58; 0,75
KVO		0,48; 0,61	0,87; 5,27	0,68; 4,65	71,76; 89,98	0,52; 0,70
p-waarde	t-toets	0,1098	0,1954	0,7712	0,3020	0,3610
	Wilcoxon	0,1914	0,2663	0,7812	0,7076	0,3095

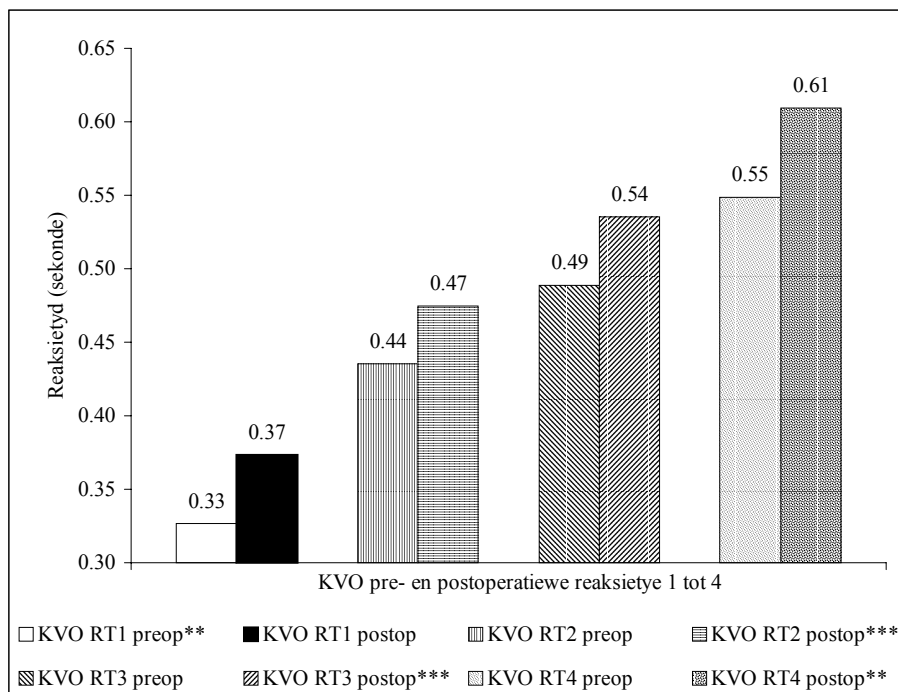
Tabel 7.6.2.2: Reaksietye by KVO en KV (vervolg)

Chirurgie		RT4Mis2	RT4Inv2	RT4Akk2	RTV4	Δ RT4%	Δ Akk4%
KV	N	15	15	15	15	15	15
KVO		15	15	15	15	15	15
KV	Gemiddeld	6,80	4,87	61,13	-0,03	-5,84	-14,57
KVO		4,80	3,40	72,80	-0,06	-11,62	-5,57
KV	Maks	17,00	15,00	100,00	0,08	12,50	37,74
KVO		13,00	12,00	100,00	0,18	25,84	117,50
KV	Min	0,00	0,00	10,00	-0,15	-31,94	-54,05
KVO		0,00	0,00	20,00	-0,23	-52,02	-74,03
KV	SD	5,39	4,55	30,70	0,07	12,89	30,54
KVO		4,26	3,16	22,85	0,11	19,63	41,44
KV	SE	1,39	1,17	7,93	0,02	3,33	7,89
KVO		1,10	0,82	5,90	0,03	5,07	10,70
KV	95% VI	3,82; 9,78	2,35; 7,39	44,13; 78,14	-0,07; 0,01	-12,98; 1,30	-31,49; 2,34
KVO		2,44; 7,16	1,65; 5,15	60,14; 85,46	-0,12; 0,00	-22,50; -0,75	-28,52; 17,38
p-waarde	t-toets	0,2690	0,3143	0,2479	0,4223	0,3490	0,5037
	Wilcoxon	0,3627	0,4518	0,3082	0,3952	0,3095	0,4678

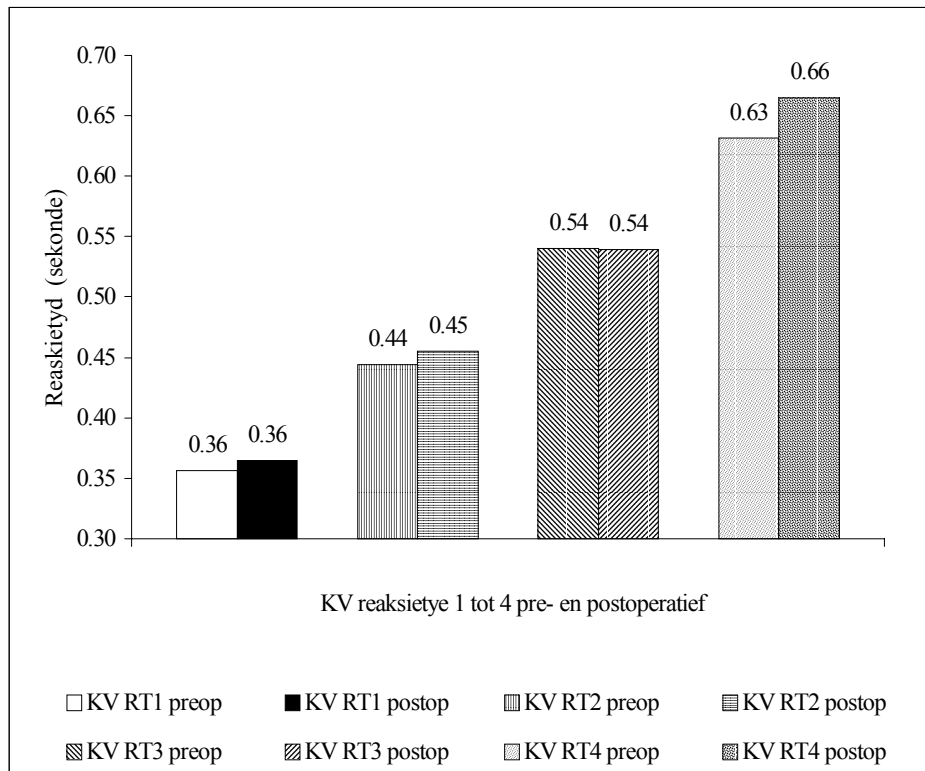
Tabel 7.6.2.2: Reaksietye KVO teenoor KV (vervolg)

Chirurgie		F1	F2	ΔF	$\Delta F\%$	$\Delta RTKum\%$
KV	n	19	19	19	19	19
KVO		17	17	17	17	17
KV	Gemiddeld	11,16	12,79	-1,63	-1,74	-2,16
KVO		9,35	14,71	-5,35	-2,42	-10,85
KV	Maks	39,00	45,00	12,00	19,67	14,10
KVO		27,00	36,00	23,00	9,609	16,62
KV	Min	0,00	0,00	-16,00	-19,12	-17,18
KVO		2,00	0,00	-14,00	-21,50	-44,43
KV	SD	10,64	13,02	8,41	10,42	9,05
KVO		7,16	9,90	17,79	7,90	15,99
KV	SE	2,44	2,99	1,93	2,39	2,08
KVO		1,74	2,40	4,32	1,92	3,88
KV	95% VI	6,03; 16,29	6,51; 19,06	-5,42; 2,42	-6,76; 3,29	-6,52; 2,20
KVO		5,67; 13,03	6,79; 16,97	-14,50; 3,80	-6,49; 1,64	-19,08; -2,63
p-waarde	t-toets	0,5509	0,8143	0,4392	0,8231	0,0592*
	Wilcoxon	0,8116	0,9620	0,8120	0,7155	0,0962*

Al die reaksietye was postoperatief by KVO traer as preoperatief. Die reaksietyd was egter postoperatief by KVO by RT1 en RT4 statisties betekenisvol traer (p onderskeidelik = 0,0013 en 0,0356; Wilcoxon rangtekenoets) en marginaal nie-betekenisvol traer by RT2 en RT3 (p onderskeidelik = 0,0552 en 0,0979; Wilcoxon rangtekenoets). Die reaksietyd was marginaal nie-betekenisvol*** traer by RT2 en RT3 (p onderskeidelik = 0,0552 en 0,0979; Wilcoxon rangtekenoets) (Figuur 7.6.2.3a).

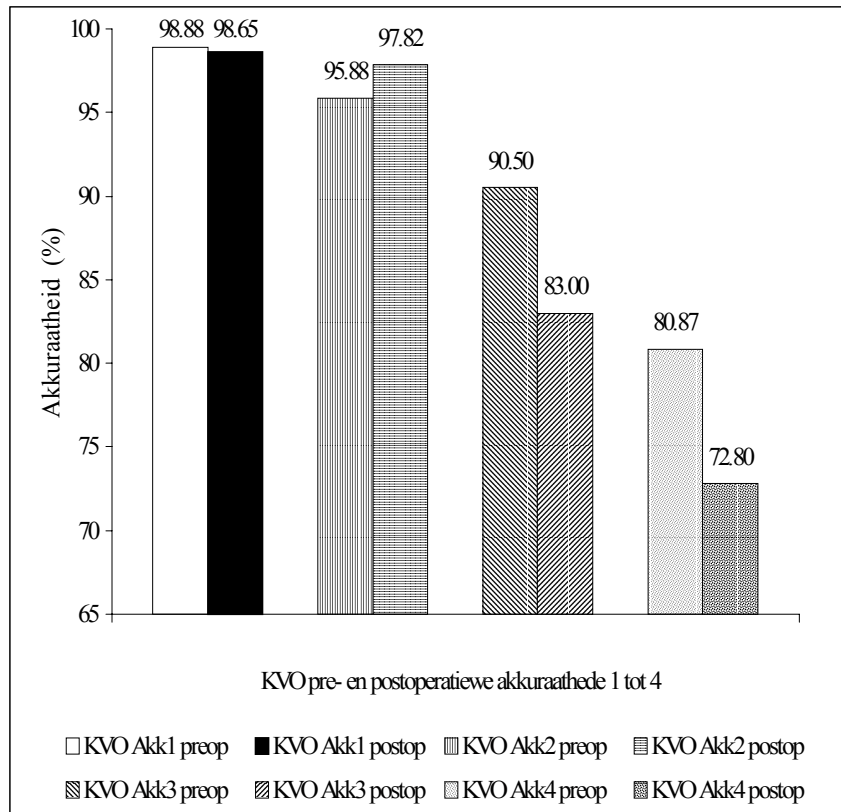


Figuur 7.6.2.3a: Reaksietye 1 tot 4; preoperatief en postoperatief by KVO. Die postoperatiewe reaksietye was by RT1 betekenisvol** traer as preoperatief (p = 0,0013; Wilcoxon rangtekenoets). RT4 was statisties betekenisvol traer (p = 0,0356; Wilcoxon rangtekenoets) en marginaal nie-betekenisvol*** traer by RT2 en RT3 (p onderskeidelik = 0,0552 en 0,0979; Wilcoxon rangtekenoets).

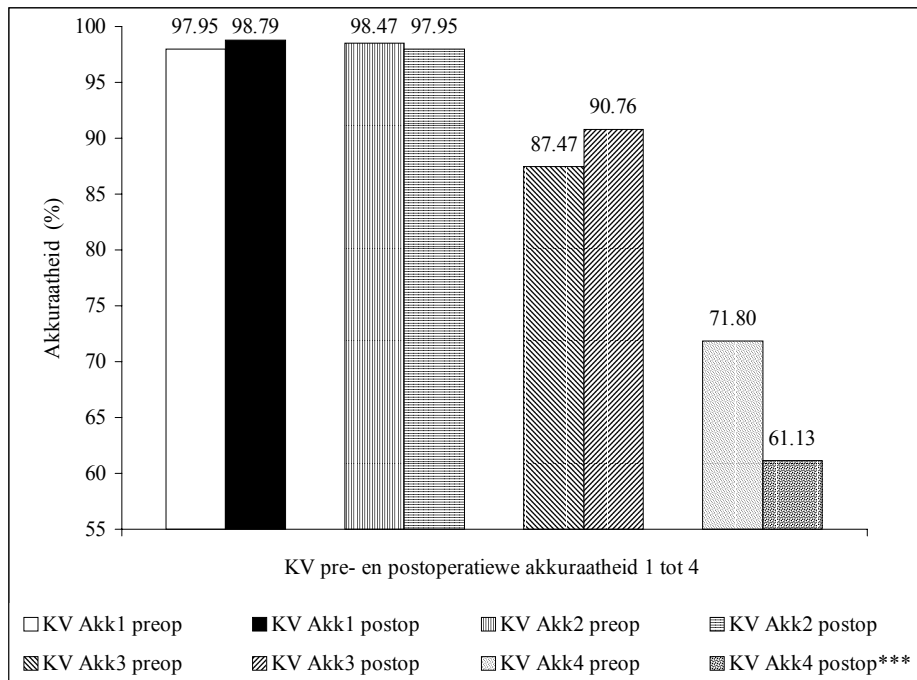


Figuur 7.6.2.3b: Reaksietye 1 tot 4; preoperatief en post-operatief by KV. Geeneen van die reaksietye was postoperatief by KV betekenisvol traer nie.

Die akkuraatheid het nie by KVO betekenisvol afgeneem nie. By KV het die akkuraatheid by RT4 grensbetekenisvol verlaag ($p = 0,0562$) (Figure 7.6.2.4a en b).



Figuur 7.6.2.4a: Akkuraathede by reaksietye 1 tot 4; preoperatief en postoperatief by KVO. Die akkuraatheid het by geen van die akkuraathede postoperatief statisties betekenisvol afgeneem nie.



Figuur7.6.2.4b: Akkuraat-hede 1 tot 4; preoperatiewe en post-operatiewe by KV. Die akkuraatheid het marginaal nie-betekenisvol*** by die akkuraatheid by RT4 verlaag ($p = 0,0562$; Wilcoxon rangteken-toets).

7.6.3 Reaksietyduitskomste

7.6.3.1 Reaksietyduitskomste by MK, S, KVO en KV

'n Swak reaksietyduitskoms is gedefinieer as 'n agteruitgang van minstens 20% in minstens twee van die agt reaksietydparameters, naamlik die vier reaksietye en vier akkuraathede. Strenger kriteria is ook toegepas, naamlik minstens 10% agteruitgang in minstens twee van die agt parameters. Met eersgenoemde kriterium het 3/18 (16,67%) van MK en 6/18 (33,33%) S agteruitgegaan ($p = 0,2220$; Fisher se eksakte toets). Met die 10%-kriterium het 5/18 (27,78%) van MK en 12/18 (66,67%) van S agteruitgang getoon ($p = 0,0220$; Fisher se eksakte toets) agteruitgegaan. Hiervolgens het MK dus 'n beter uitkoms gehad. Met die 20%-kriterium het 5/17 (29,41%) van KVO's en 4/19 (21,05%) van kleppasiënte agteruitgegaan ($p = 0,4230$; Fisher se eksakte toets). Met die strenger 10%-kriterium was daar 'n swak uitkoms by 9/17 (52,94%) van KVO's en 9/19 (42,11%) van KV ($p = 0,3670$; Fisher se eksakte toets). Let wel: die $\Delta F\%$ en $\Delta RTKum\%$ is nie ingereken by die agt parameters wat vir swak uitkoms gebruik is nie.

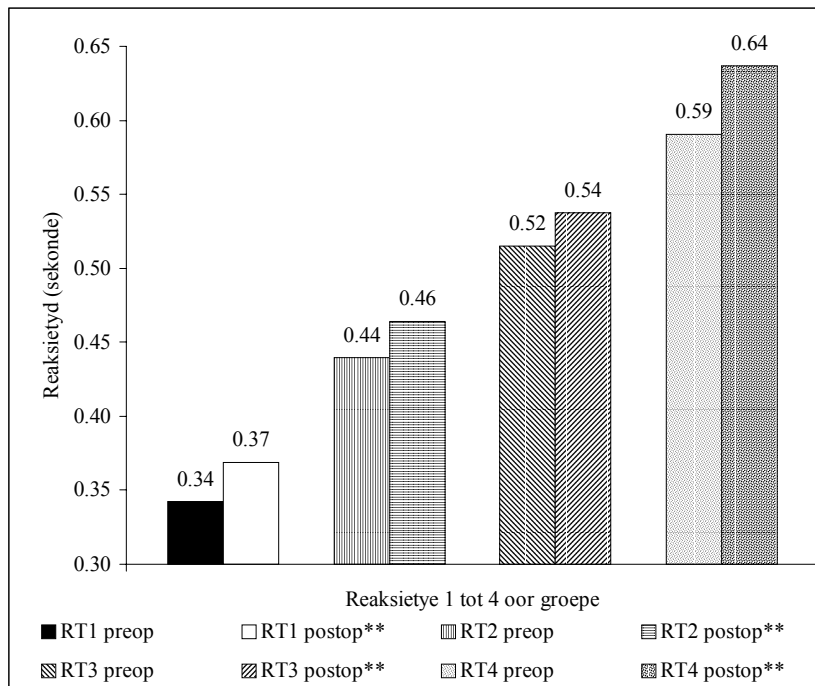
7.6.3.2 Verandering in reaksietydveranderlikes oor groepe

Wanneer die preoperatiewe en postoperatiewe reaksietye en akkuraathede (%) oor groepe en tipes chirurgie vergelyk is, was daar 'n betekenisvolle vertraging by RT1, RT2 en RT4. Die akkuraatheid het slegs by RT4 betekenisvol van preoperatiewe na postoperatiewe verlaag ($p = 0,0221$; Wilcoxon rangteken-toets). Die kumulatiewe reaksietyd (RTKum) was marginaal nie-betekenisvol traer as preoperatiewe, terwyl die postoperatiewe kumulatiewe akkuraatheid (%) nie betekenisvol meer foute was nie (F). (Tabel 7.6.3 en Figure 7.6.3.1

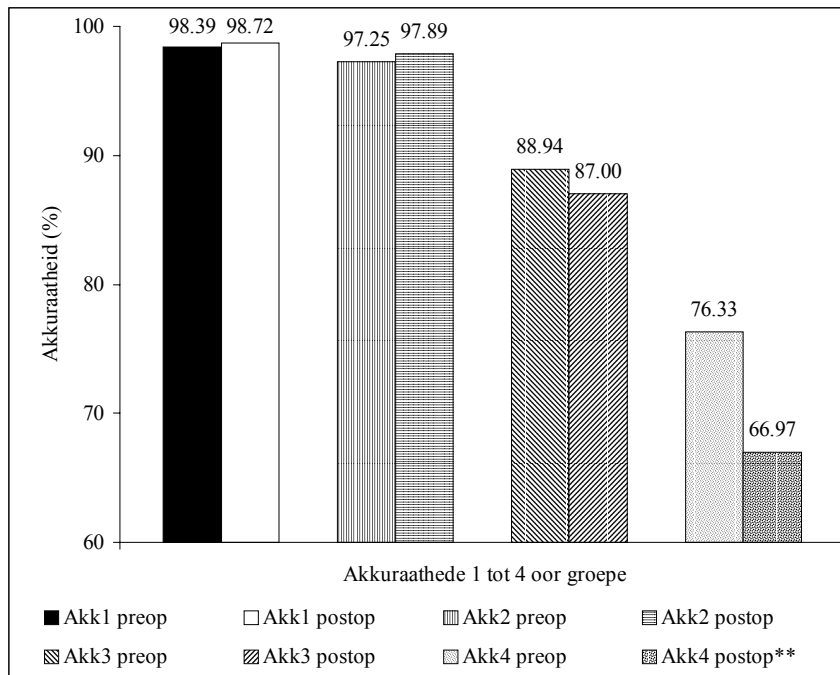
en 7.6.3.2). Die verandering in reaksietye (% verlenging) was dus meer as die verandering in akkuraathede (% verlaging). Met die 20%-kriterium het 9/36 (25%) en met die 10%-kriterium, 17/36 (47,22%) betekenisvol verswak.

Tabel 7.6.3: Pre- en postoperatiewe reaksietye en akkuraathede oor groepe.

	Preoperatief	Postoperatief	Verandering (%)	p-waarde; Wilcoxon rangtekenoets
RT1 (sekonde)	0,32	0,37	-15,63	0,0006
RT1Akk (%)	98,39	98,72	0,34	0,6092
RT2 (sekonde)	0,44	0,46	-4,55	0,0478
RT2Akk (%)	97,25	97,88	0,65	0,4488
RT3 (sekonde)	0,52	0,54	-3,85	0,1607
RT3Akk (%)	88,94	87,00	-2,18	0,7869
RT4 (sekonde)	0,59	0,64	-8,47	0,0098
RT4Akk (%)	76,33	66,97	-12,26	0,0221
RTKum (sekonde)	1,76	1,81	-2,84	0,0741*
ΔF (%)	91,02	92,13	1,22	0,2210



Figuur 7.6.3.1: Pre- en postoperatiewe reaksietye oor groepe. Reaksietye 1, 2 en 4 het betekenisvol** vertraag (p onderskeidelik = 0,0006; 0,0478; 0,0098; Wilcoxon rangteken-toets).



Figuur 7.6.3.2: Pre- en postoperatiewe akkuraathede oor groepe. Slegs akkuraatheid by RT4 was postoperatief betekenisvol** laer as preoperatief (Akk4 postop) ($p = 0,0221$; Wilcoxon rangteken-toets).

Dit kom dus voor of die narkosetegniek moontlik, wat reaksietye betref (t-toets, tweesteekproef Wilcoxon rangsomtoets en Fisher se eksakte toets), 'n verskil aan die uitkoms gemaak het, met MK beter as S, terwyl daar nie 'n verskil was in die reaksietyuitkoms tussen KVO en KV nie. Oor groepe het die reaksietye meer verleng as wat die akkuraathede afgeneem het.

7.7 CHEMIESE MERKERS VAN BREINSKADE

7.7.1 Styging in chemiese merkers

Die gekorrigeerde NSE-vlakke (NK) word hier opgesom. Die piek-NK-vlak is teen die einde van KPO bereik (NK4). Daar was op geen stadium 'n betekenisvolle verskil tussen MK en S ten opsigte van gekorrigeerde serum-NSE (NK) of die AOK van die NK (AOKNK) nie (Tabel 7.7.1.1, Figuur 7.7.1.1). By die tipe operasie was die vlakke by die KV betekenisvol hoër by NK6, NK7, NK8, NK9 en AOKNK (Tabel 7.7.1.2, Figuur 7.7.1.2).

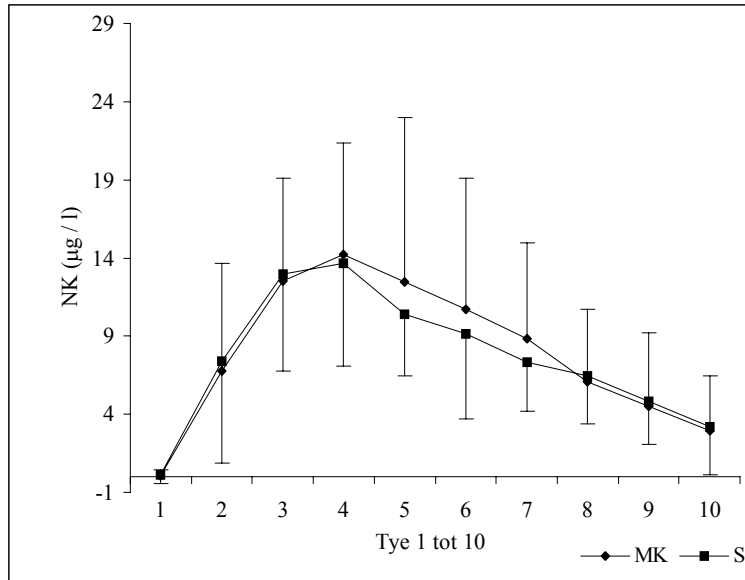
Tabel 7.7.1.1: NK by MK en S

Narkose		NK1	NK2	NK3	NK4	NK5
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddeld	0,15	7,39	12,96	13,65	10,39
MK		0,08	6,78	12,53	14,22	12,48
S	Maksimum	2,52	25,24	24,62	27,55	18,62
MK		1,69	25,92	27,94	33,83	44,93
S	Minimum	0,00	0,00	3,63	3,85	3,82
MK		0,00	0,12	6,07	7,02	4,02
S	SD	0,56	6,49	6,20	6,60	3,93
MK		0,37	6,87	6,60	7,16	10,49
S	SE	0,12	1,42	1,35	1,44	0,86
MK		0,08	1,50	1,44	1,56	2,29
S	95% VI	-0,10; 0,40	4,44; 10,34	10,14; 15,78	10,65; 16,66	8,60; 12,18
MK		-0,09; 0,25	3,65; 9,91	9,53; 15,53	10,97; 17,48	7,71; 17,26
p-waarde	t-toets	0,6367	0,7684	0,8284	0,7902	0,4003
	Wilcoxon	0,5542	0,4580	0,6781	0,9699	0,8307

Tabel 7.7.1.1: NK by MK en S (vervolg)

Narkose		NK6	NK7	NK8	NK9	NK10	NKMax	AOKNK
S	n	21	21	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21	21
S	Gemiddeld	9,16	7,31	6,46	4,84	3,17	15,21	22632
MK		10,69	8,80	6,08	4,49	2,97	16,51	23604
S	Maksimum	27,14	15,03	12,72	10,82	11,43	27,55	43950
MK		40,43	24,92	18,22	18,22	12,82	44,93	75892
S	Minimum	2,13	2,34	1,93	0,33	0,00	6,45	9112
MK		2,57	0,61	0,00	0,00	0,00	8,17	2423
S	SD	5,48	3,09	3,09	2,77	3,07	6,14	8864
MK		8,39	6,15	4,62	4,75	3,49	9,48	16733
S	SE	1,20	0,67	0,67	0,61	0,67	1,34	1934
MK		1,83	1,34	1,01	1,04	0,76	2,07	3651
S	95% VI	6,66; 11,65	5,90; 8,71	5,06; 7,87	3,58; 6,10	1,77; 4,56	12,42; 18,01	18597; 26667
MK		6,87; 14,50	6,00; 11,61	3,98; 8,19	2,33; 6,65	1,38; 4,56	12,19; 20,82	15987; 31221
p-waarde	t-toets	0,4880	0,3263	0,7539	0,7732	0,8497	0,6021	0,8153
	Wilcoxon	0,6061	0,6598	0,5212	0,2319	0,6760	0,9900	0,7917

NK1 = preoperatief; NK2 = 2 minute na aanvang van KPO; NK3 = na opwarming tot 37°C; NK4 = einde van KPO; NK5 = 2 ure na KPO; NK6 = 4 ure na KPO; NK7 = 10 ure na KPO; NK8 = 20 ure na KPO; NK9 = 30 ure na KPO; NK10 = 48 ure na KPO; NKMax = Maksimum NK – NK1; AOKNK = area onder die kurwe vanaf tyd by NK1 tot by NK10.



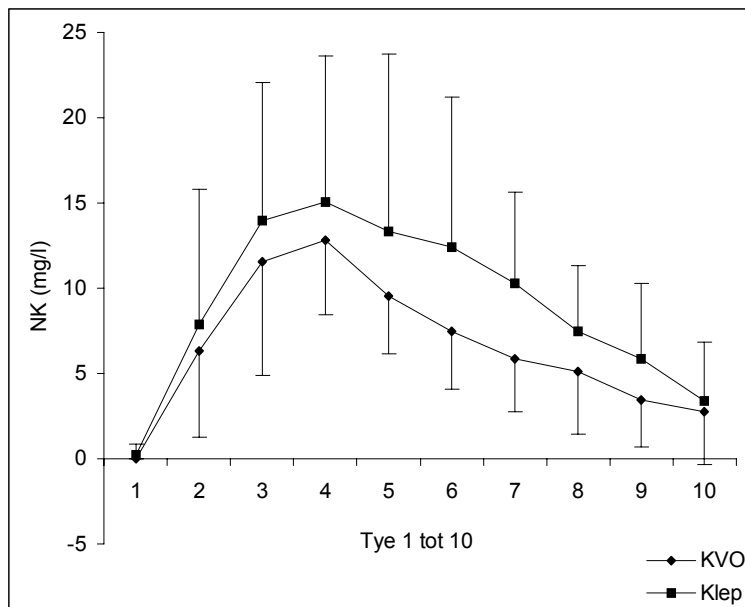
Figuur 7.7.1.1: NK (\pm SD) teenoor tyd 1 tot 10 vir MK en S. Geeneen van die verskille tussen die groepe was betekenisvol nie. NK10 was by MK en S betekenisvol hoër as NK1 (p onderskeidelik = 0,0011 en 0,0001; Wilcoxon rangtekentoets) (Tabel 7.7.2.3)

Tabel 7.7.1.2: NK by KVO en KV

Chirurgie		NK1	NK2	NK3	NK4	NK5	NK6
KV	N	21	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
KV	Gemiddeld	0,23	7,88	13,96	15,08	13,33	12,40
KVO		0,00	6,29	11,53	12,80	9,54	7,45
KV	Maks	2,52	25,92	27,94	33,83	44,93	40,43
KVO		0,00	21,55	20,94	24,24	18,62	14,83
KV	Min	0,00	0,33	3,63	3,85	3,82	2,69
KVO		0,00	0,00	6,22	6,72	4,02	2,13
KV	SD	0,65	7,92	8,10	8,56	10,43	8,80
KVO		0,00	5,04	6,65	4,36	3,39	3,36
KV	SE	0,14	1,73	1,77	1,87	2,28	1,92
KVO		0,00	1,10	0,80	0,95	0,74	0,73
KV	95% VI	-0,07; 0,53	4,27; 11,48	10,27; 17,65	11,19; 18,98	8,59; 18,08	8,39; 16,40
KVO		0,00; 0,00	4,00; 8,59	9,87; 13,19	10,81; 14,78	7,99; 11,08	5,92; 8,98
p-waarde	t-toets	0,1204	0,4452	0,2201	0,2834	0,1253	0,0233
	Wilcoxon	0,0760	0,9099	0,6238	0,6598	0,5050	0,0368

Tabel 7.7.1.2: NK by KVO en KV (vervolg)

Operasie		NK7	NK8	NK9	NK10	NKMax	AOKNK
KV	N	21	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
KV	Gemiddelde	10,27	7,46	5,89	3,40	17,74	28024
KVO		5,84	5,09	3,45	2,74	13,98	18211
KV	Maks	24,92	18,22	18,22	12,83	44,93	75892
KVO		12,11	12,03	10,82	11,43	24,24	36932
KV	Min	2,73	2,13	0,11	0,00	6,45	6163
KVO		0,61	0,00	0,00	0,00	8,42	2423
KV	SD	5,36	3,85	4,41	3,46	10,40	15533
KVO		3,10	3,64	2,77	3,07	3,59	8199
KV	SE	1,17	0,84	0,96	0,75	2,27	3390
KVO		0,68	0,79	0,60	0,67	0,78	1789
KV	95% VI	7,83; 12,71	5,71; 9,21	3,88; 7,90	1,83; 4,98	13,01; 22,48	20954; 35095
KVO		4,43; 7,25	3,43; 6,75	2,18; 4,71	1,34; 4,14	12,34; 15,61	14479; 21943
p-waarde	t-toets	0,0024	0,0466	0,0262	0,5123	0,1292	0,0155
	Wilcoxon	0,0037	0,0403	0,0803*	0,5688	0,5212	0,0152



Figuur 7.7.1.2: Serum-NK (\pm SD) teenoor tye 1 tot 10 vir KVO en KV. Die verskille by Tye 6 tot 9 was betekenisvol ($p < 0,05$; t-toets) (Tabel 7.7.1.2). NK10 was by KVO's en KV betekenisvol hoër as NK1 (p onderskeidelik = 0,0001 en 0,0007) (Tabel 7.7.2.3).

Die sensitiviteit van die toets vir S-100 β is $> 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. In hierdie studie is waardes $< 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ egter deurgaans met behulp van liniêre interpolasie gerapporteer; die onbetroubare lae waardes is dus by al die pasiënte gerapporteer. Daar was op geen stadium of ten opsigte van die AOK van die S-100 β (AOKS100) enige betekenisvolle verskil tussen MK en S aangetoon nie (Tabel 7.7.1.3, Figuur 7.7.1.3). By die tipe operasie was die vlakke by die KVO betekenisvol hoër by S100 9 ($p = 0,0149$) en S100 10 ($p = 0,0463$); die AOKS100 het nie betekenisvol verskil nie ($p = 0,6519$) (Tabel 7.7.1.4, Figuur 7.7.1.4). Die piek S-100 β vlak was by die einde van KPO bereik (S100 4).

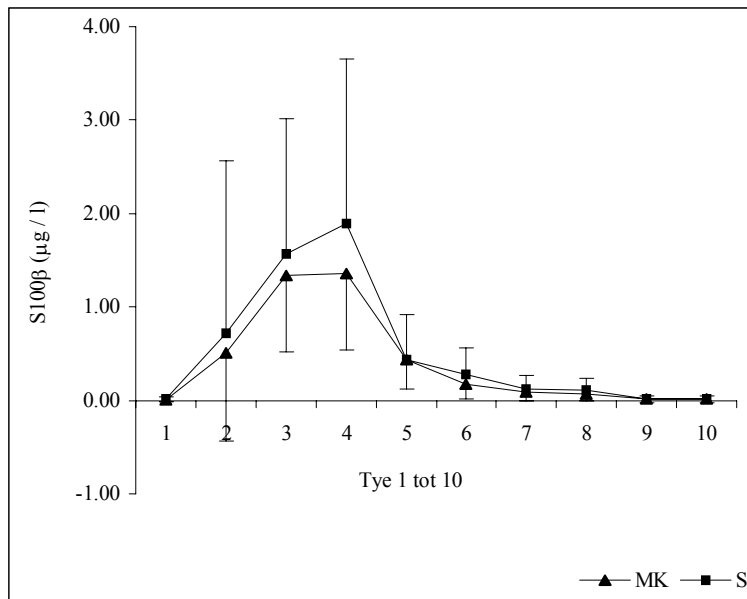
Tabel 7.7.1.3: S-100 β -vlakke by MK en S

Groep		S100 1	S100 2	S100 3	S100 4	S100 5	S100 6
S	n	21	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	0,01	0,72	1,57	1,89	0,43	0,28
MK		0,01	0,51	1,33	1,36	0,43	0,17
S	Maksimum	0,08	8,70	7,50	9,20	1,98	1,07
MK		0,08	4,28	2,81	3,16	1,11	0,59
S	Minimum	0,00	0,00	0,19	0,18	0,00	0,00
MK		0,00	0,00	0,21	0,43	0,00	0,00
S	SD	0,03	1,84	1,45	1,77	0,48	0,28
MK		0,02	0,94	0,82	0,82	0,32	0,15
S	SE	0,01	0,40	0,32	0,39	0,10	0,06
MK		0,00	0,20	0,18	0,18	0,07	0,03
S	95% VI (bogrens) (ondergrens)	0,00; 0,02	-0,12; 1,56	0,91; 2,22	1,09; 2,69	0,22; 0,65	0,16; 0,41
MK		0,00; 0,01	0,08; 0,93	0,96; 1,71	0,99; 1,73	0,29; 0,58	0,1111
		0,00	0,08	0,96	0,99	0,29	0,2239
p-waarde	t-toets	0,1923	0,6411	0,5270	0,2241	0,9940	
	Wilcoxon	0,7490	0,6484	0,6966	0,1866	0,6590	

Tabel 7.7.1.3: S-100 β -vlakke by MK en S (vervolg)

Groep		S100 7	S100 8	S100 9	S100 10	S100Max	AOKS100
S	n	20	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	0,12	0,11	0,02	0,01	1,95	482,73
MK		0,09	0,07	0,02	0,02	1,57	388,23
S	Maksimum	0,56	0,48	0,09	0,11	9,20	1585,65
MK		0,36	0,29	0,12	0,16	4,28	1144,98
S	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	37,80
MK		0,00	0,00	0,00	0,00	0,54	74,50
S	SD	0,15	0,13	0,03	0,03	1,74	367,62
MK		0,10	0,08	0,04	0,04	1,00	259,54
S	SE	0,03	0,03	0,01	0,01	0,38	79,57
MK		0,02	0,02	0,01	0,01	0,22	56,64
S	95% VI	0,06; 0,19	0,05; 0,16	0,00; 0,03	0,00; 0,03	1,15; 2,74	316,76; 648,71
MK		0,05; 0,14	0,04; 0,11	0,00; 0,03	0,00; 0,04	1,11; 2,03	270,09; 506,37
p-waarde	t-toets	0,4154	0,3107	1,0000	0,8080	0,3963	0,3973
	Wilcoxon	0,6692	0,4739	0,7926	1,0000	0,3391	0,4429

S100 1 = preoperatief; S100 2 = 2 minute na aanvang van KPO; S100 3 = na opwarming tot 37°C; S100 4 = einde van KPO; S100 5 = 2 ure na KPO; S100 6 = 4 ure na KPO; S100 7 = 10 ure na KPO; S100 8 = 20 ure na KPO; S100 9 = 30 ure na KPO; S100 10 = 48 ure na KPO; S100Max = Maksimum S100 – S1001; AOKS100 = area onder die kurwe vanaf tyd by S100 1 tot by S10010.



Figuur 7.7.1.3: Serum-S-100 β teenoor tyd: MK teenoor S. Geeneen van die verskille was betekenisvol nie.

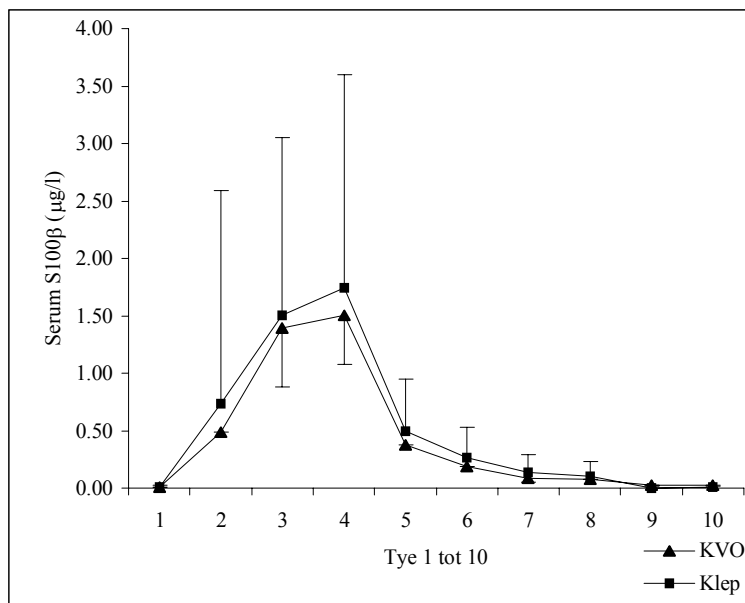
Tabel 7.7.1.4: S-100 β -vlakke by KVO en KV

Groep		S100 1	S100 2	S100 3	S100 4	S100 5	S100 6
Klep	n	21	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
Klep	Gemiddelde	0,01	0,73	1,50	1,74	0,49	0,27
KVO		0,01	0,49	1,40	1,51	0,38	0,18
Klep	Maks	0,08	8,70	7,50	9,20	1,98	1,07
KVO		0,08	4,28	2,57	2,70	1,12	0,64
Klep	Min	0,00	0,00	0,19	0,18	0,00	0,00
KVO		0,00	0,00	0,52	0,43	0,00	0,00
Klep	SD	0,01	1,86	1,55	1,85	0,46	0,27
KVO		0,01	0,91	0,62	0,68	0,34	0,18
Klep	SE	0,02	0,40	0,34	0,40	0,10	0,06
KVO		0,00	0,20	0,13	0,15	0,07	0,04
Klep	95% VI	0,00; 0,01	-0,11; 1,58	0,80; 2,21	0,90; 2,59	0,28; 0,70	0,15; 0,39
KVO		0,00; 0,01	0,08; 0,90	1,12; 1,68	1,20; 1,82	0,22; 0,53	0,10; 0,27
p-waarde	t-toets	0,5648	0,5901	0,7741	0,5870	0,3592	0,2460
	Wilcoxon	0,4587	0,9899	0,4812	0,7532	0,4570	0,3960

Tabel 7.7.1.4: S-100 β -vlakke by KVO en KV (vervolg)

Operasie		S100 7	S100 8	S100 9	S100 10	S100Max	AOKS100
Klep	n	20	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21	21
Klep	Gemiddelde	0,13	0,10	0,00	0,00	1,81	457,88
KVO		0,08	0,08	0,03	0,03	1,71	413,08
Klep	Maks	0,56	0,48	0,06	0,06	9,20	1585,65
KVO		0,23	0,29	0,12	0,16	4,28	1144,98
Klep	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	37,80
KVO		0,03	0,00	0,00	0,00	0,57	75,25
Klep	SD	0,15	0,13	0,01	0,02	1,83	362,37
KVO		0,08	0,08	0,04	0,05	0,87	269,50
Klep	SE	0,03	0,03	0,00	0,00	0,40	79,08
KVO		0,02	0,02	0,01	0,01	0,19	58,81
Klep	95% VI	0,06; 0,20	0,05; 0,16	0,00; 0,01	0,00; 0,01	2,65	622,83
KVO		0,04; 0,12	0,04; 0,11	0,01; 0,05	0,01; 0,05	1,31; 2,10	290,40; 535,80
p-waarde	t-toets	0,1736	0,4160	0,0149	0,0463	0,8128	0,6519
	Wilcoxon	0,3477	0,7945	0,0090	0,0812	0,4734	0,7532

S100 1 = preoperatief; S100 2 = 2 minute na aanvang van KPO; S100 3 = na opwarming tot 37°C; S100 4 = einde van KPO; S100 5 = 2 ure na KPO; S100 6 = 4 ure na KPO; S100 6 = 6 ure na KPO; S100 7 = 10 ure na KPO; S100 8 = 20 ure na KPO; S100 9 = 30 ure na KPO; S100 10 = 48 ure na KPO; NKMax = Maksimum NK – NK1; AOKNK = area onder die kurwe vanaf tyd by NK1 tot by NK10.



Figuur 7.7.1.4: Serum-S-100 β teenoor tyd: KV teenoor KVO's. Die verskille was betekenisvol ($p < 0,05$) by tye 9 en 10 (Tabel 7.7.1.4). Alhoewel KVO by S1009 en S10010 betekenisvol hoër as by KV was, was beide waardes binne die normale perke ($< 0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$) en nie van kliniese belang nie.

7.7.2 Hemolise en NSE

Serumhemoglobien het nooit betekenisvol tussen MK en S verskil nie (Tabel 7.7.2.1). Die serumhemoglobien was by die tipe operasie by 4 ure postoperatief (Hb6) byna betekenisvol hoër by KV as by KVO, naamlik respektiewelik 0,09 g.l⁻¹ en 0,05 g.l⁻¹ (p = 0,0503) (Tabel 7.7.2.2).

Tabel 7.7.2.1: Serumhemoglobienvlakke (g.l⁻¹) by MK en S

Groep		Hb 1	Hb 2	Hb 3	Hb 4	Hb 5
S	n	21	21	21	21	21
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	0,06	0,08	0,10	0,10	0,09
MK		0,06	0,06	0,09	0,10	0,10
S	Maksimum	0,28	0,21	0,19	0,22	0,19
MK		0,21	0,23	0,16	0,26	0,18
S	Minimum	0,03	0,01	0,03	0,02	0,04
MK		0,01	0,01	0,05	0,04	0,04
S	SD	0,04	0,06	0,04	0,05	0,04
MK		0,03	0,05	0,03	0,04	0,04
S	SE	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
MK		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
S	95% VI	0,04; 0,07	0,05; 0,10	0,08; 0,12	0,08; 0,13	0,08; 0,11
MK		0,04; 0,07	0,04; 0,09	0,08; 0,11	0,08; 0,12	0,08; 0,11
p-waarde	t-toets	0,9374	0,5017	0,7513	0,7484	0,8370
	Wilcoxon	0,5717	0,6949	0,7137	0,8494	0,7614

Tabel 7.7.2.1: Serumhemoglobienvlakke (g.l⁻¹) by MK en S (vervolg)

Groep		Hb 6	Hb 7	Hb 8	Hb 9	Hb 10
S	n	21	20	21	21	20
MK		21	21	21	21	21
S	Gemiddelde	0,08	0,06	0,06	0,06	0,07
MK		0,08	0,07	0,07	0,07	0,07
S	Maksimum	0,20	0,17	0,15	0,14	0,16
MK		0,17	0,14	0,16	0,12	0,20
S	Minimum	0,03	0,02	0,01	0,01	0,02
MK		0,03	0,02	0,02	0,03	0,04
S	SD	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
MK		0,03	0,03	0,04	0,03	0,04
S	SE	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
MK		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
S	95% VI	0,06; 0,10	0,04; 0,08	0,05; 0,08	0,05; 0,08	0,05; 0,08
MK		0,06; 0,09	0,05; 0,08	0,05; 0,08	0,05; 0,08	0,05; 0,09
p-waarde	t-toets	0,6461	0,7638	0,8362	0,6973	0,6610
	Wilcoxon	0,8396	0,4956	0,7232	0,4478	0,6833

Tabel 7.7.2.2: Serumhemoglobienvlakke (g.l⁻¹) by KVO en KV

Chirurgie		Hb 1	Hb 2	Hb 3	Hb 4	Hb 5
Klep	n	21	21	21	21	21
KVO		21	21	21	21	21
Klep	Gemiddelde	0.11	0.07	0.09	0.10	0.10
KVO		0.10	0.07	0.10	0.10	0.09
Klep	Maksimum	0.21	0.19	0.15	0.20	0.18
KVO		0.28	0.23	0.19	0.26	0.19
Klep	Minimum	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
KVO		0.01	0.01	0.04	0.02	0.04
Klep	SD	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04
KVO		0.06	0.07	0.04	0.05	0.04
Klep	SE	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
KVO		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Klep	95% VI	0.09; 0.13	0.05; 0.09	0.07; 0.11	0.08; 0.12	0.08; 0.12
KVO		0.07; 0.12	0.04; 0.10	0.08; 0.12	0.07; 0.12	0.08; 0.11
p-waarde	t-toets	0.3407	0.6552	0.4745	0.7977	0.7110
	Wilcoxon	0.1552	0.6949	0.6488	0.4863	0.6305

Tabel 7.7.2.2: Serumhemoglobienvlakke (g.l⁻¹) by KVO en KV

Chirurgie		Hb 6	Hb 7	Hb 8	Hb 9	Hb 10
Klep	n	21	20	21	21	21
KVO		21	21	21	21	20
Klep	Gemiddelde	0.09	0.07	0.07	0.07	0.07
KVO		0.07	0.06	0.06	0.06	0.07
Klep	Maksimum	0.20	0.17	0.16	0.14	0.16
KVO		0.14	0.15	0.13	0.12	0.20
Klep	Minimum	0.03	0.03	0.02	0.02	0.04
KVO		0.03	0.02	0.01	0.01	0.02
Klep	SD	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03
KVO		0.03	0.04	0.03	0.04	0.05
Klep	SE	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
KVO		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Klep	95% VI	0.07; 0.11	0.05; 0.09	0.05; 0.09	0.05; 0.09	0.06; 0.09
KVO		0.06; 0.08	0.04; 0.08	0.04; 0.07	0.05; 0.08	0.04; 0.09
p-waarde	t-toets	0.0514	0.3554	0.1952	0.4610	0.5551
	Wilcoxon	0.0877*	0.3193	0.2247	0.3966	0.1591

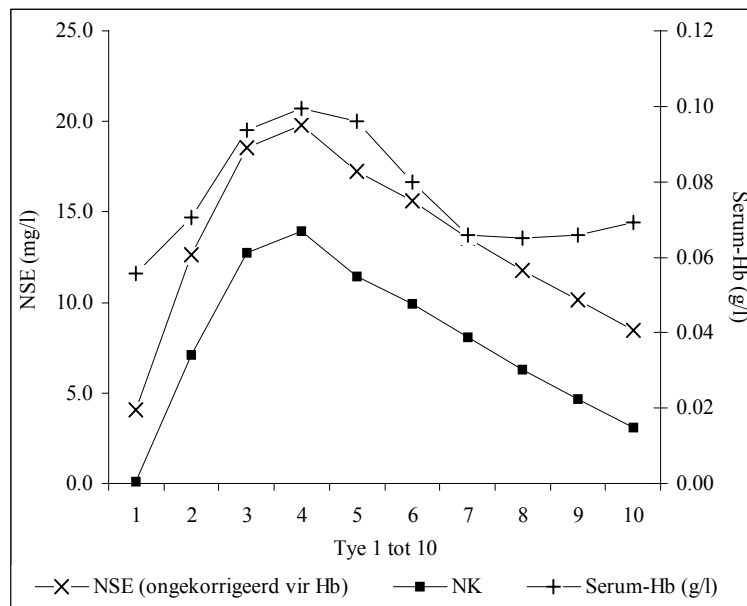
Die NK1 en NK10 het betekenisvol verskil ($p < 0,0001$) (Tabel 7.7.2.3). Die ongekorrigeerde NSE (NSE) en NK het deurgaans betekenisvol verskil ($p < 0,0001$) (Tabel 7.7.2.4).

Tabel 7.7.2.3: Betekenisvolheid van verskil tussen NK1 en NK10

Verskil tussen NK1 en NK10	p
MK	0,0011
S	0,0001
KVO	0,0001
Klep	0,0007

Tabel 7.7.2.4: Gemiddelde NSE en NK (oor groepe) by tydstippe 1 tot10

Tydstip	NSE	NK	p
1	4,05	0,21	< 0,0001
2	12,63	7,05	0,0003
3	18,55	12,74	0,0001
4	19,80	13,94	0,0002
5	17,26	11,43	0,0012
6	15,59	9,92	0,0004
7	13,57	8,09	< 0,0001
8	11,75	6,27	< 0,0001
9	10,14	4,67	< 0,0001
10	8,47	3,12	<0,0001



Figuur 7.7.2.1: Gedrag van NSE, NK en serum-Hb teenoor tydstippe 1 tot 10.

Die bydrae wat hemolise tot die styging in NSE lewer is verder ondersoek deur bepaling van die verhouding van die ongekorrigeerde NSE op 'n bepaalde tydstip (NSE_x) tot preoperatiewe waarde (NSE₁) (NSE_x/NSE₁). Dieselfde bepaling is vir vryhemoglobien gedoen (Hb_x/Hb₁). Daar sou verwag word dat die NSE tot dieselfde mate as vryhemoglobien sou verhoog indien al die NSE van gehemoliseerde rooibloedselle afkomstig was. Hierdie data word in Tabelle 7.7.2.4 en 7.7.2.5 en Figuur 7.7.2.2 opgesom. 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 Hb_x/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 Hb_x/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

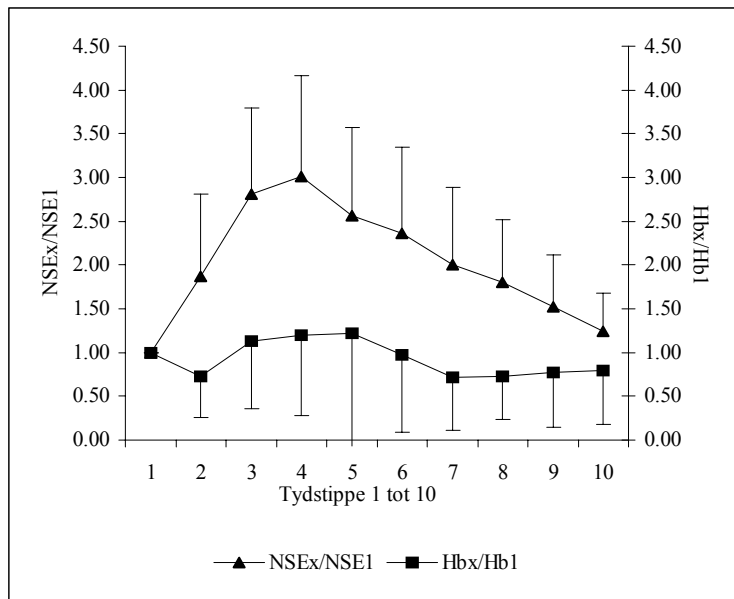
maar nie betekenisvol van die preoperatiewe verhouding verskil nie. Vanaf 10 ure tot 48 ure postoperatief (tydstippe 7 tot 10) was die Hbx/Hb1-verhouding betekenisvol laer as preoperatief.

Tabel 7.7.2.5: NSEx/NSE1 teenoor Hbx/Hb1

Tydstip	NSEx/NSE1	Hbx/Hb1	n	P
1	1,00	1,00	42	1,0000
2	1,87	0,73	42	< 0,0001
3	2,81	1,13	42	< 0,0001
4	3,01	1,20	42	< 0,0001
5	2,57	1,22	42	< 0,0001
6	2,36	0,97	42	< 0,0001
7	2,01	0,72	41	< 0,0001
8	1,80	0,73	42	< 0,0001
9	1,52	0,77	42	< 0,0001
10	1,24	0,79	41	0,0003

Tabel 7.7.2.6: Verskil (p-waarde) tussen NSEx/NSE1 en NSE1/NSE1 en tussen Hbx/Hb1 en Hb1/Hb1 by tydstippe 2 tot 10

Tydstip	NSEx/NSE1	Hbx/Hb1
1	1,0000	1,0000
2	< 0,0001	0,0005
3	< 0,0001	0,2662
4	< 0,0001	0,1680
5	< 0,0001	0,2787
6	< 0,0001	0,8334
7	< 0,0001	0,0080
8	< 0,0001	0,0010
9	< 0,0001	0,0263
10	0,0008	0,0378



Figuur 7.7.2.2: Verandering van die verhouding van die NSE en vryhemoglobien op bepaalde tydstip tot die preoperatiewe waarde, onderskeidelik NSEx/NSE1 en Hbx/Hb1. Vanaf tydstip 5 was Hbx/Hb1 < Hb1/Hb1, en vanaf tydstip 7 betekenisvol kleiner as Hb1/Hb1 ($p < 0,05$).

Aangesien vryhemoglobien veel vinniger as NSE ogeruim word, mag dit wees dat die NSE ($t_{1/2}$ ongeveer 20 uur) langer as vryhemoglobien verhoog sal bly. Alhoewel hemolise dus vir seker 'n bydrae tot die styging in NSE maak, is die grootste fraksie waarskynlik van nie-hemolisebronne afkomstig.

7.7.3 Uitkoms volgens die chemiese merkers

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. Bogenoemde navorsers het naamlik bevind dat 86% van pasiënte wat op die dag van operasie (volgens hulle, 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.⁸³¹ 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 3/21 (14,8%) van MK en 3/21 (14,8%) van S ($p = 1,0000$; Fisher se eksakte toets) en 1/21 (4,8%) van KVO en 5/21 (23,8%) van KV ($p = 0,1840$; Fisher se eksakte toets) 'n gekompliseerde neurologiese uitkoms gehad. Volgens die S-100 β -styging het 9/21 (42,9%) van MK en 17/21 (81,0%) van S ($p = 0,0250$; Fisher se eksakte toets) en 14/21 (66,7%) van KVO en 12/21 (57,1%) van KV ($p = 0,7510$; Fisher se eksakte toets) 'n gekompliseerde neurologiese uitkoms gehad. Oor groepe het 6/42 (14,8%) volgens die NSE-styging, en 26/42 (61,9%) volgens die S-100 β -verhoging dus 'n swak uitkoms gehad.

7.7.4 Die sensitiviteit en spesifisiteit van reaksietyd ten opsigte van die QEEG en chemiese merkeruitkoms

Die sensitiviteit en spesifisiteit van QEEG-uitkoms om reaksietyduitskoms (agteruitgang van $> 1 \geq 10\%$) te voorspel was die beste, naamlik onderskeidelik 67,21% en 64,52%. Die S-100 β -uitkoms (S100Max eerste 24 uur $> 1,1 \mu\text{g.l}^{-1}$) en NSE-uitkoms (NKMax eerste 24 uur $> 20 \mu\text{g.l}^{-1}$) was minder sensitief en spesifiek om die reaksietyduitskoms te voorspel (Tabel 7.7.4).

Tabel 7.7.4: Sensitiviteit en spesifisiteit van QEEG-uitkoms en chemiese merkers om reaksietyduitskoms te voorspel

		QEEG-uitkoms	S100Max	NKMax
RT-uitkoms ($> 1 \geq 10\%$)	Sensitiviteit	67,21%	62,01%	53,59%
	Spesifisiteit	64,52	59,33%	55,32%
QEEG-uitkoms ($> 1 \geq 20\%$)	Sensitiviteit		61,5%	71,4%
	Spesifisiteit		31,3%	37,1%

Die enigste chemiese parameter waar daar 'n betekenisvolle verskil tussen operasie en narkosetegniek gevind is, was S-100 β -proteïen: Volgens die maksimum styging S-100 β op die eerste postoperatiewe dag, het MK 'n beter uitkoms as S gehad, maar het nie beduidend by KVO en KV verskil nie. S-100 β was by 30 ure en 48 ure by KVO statistiese betekenisvol hoër as by KV, maar die vlakke was binne normale perke en nie klinies van belang nie.

Die NSE-styging het dus nie tussen MK en S verskil nie, terwyl NSE by 4ure tot 30 ure na KPO betekenisvol hoër by KV as KVO was. Volgens die maksimum styging in NK op die eerste postoperatiewe dag, was die uitkoms by MK en S dieselfde, en het ook nie betekenisvol tussen KVO en KV verskil nie.

7.8 Korrelasies tussen verklarende en uitkomsveranderlikes

Daar was 'n positiewe korrelasie tussen ouderdom en $\Delta\alpha/\theta\%$. Ouderdom het 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 jare opleiding het ook gekorreleer met 'n beter $\Delta\alpha\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$. Die liggaamsgrootte (LMI) het met geen uitkomsveranderlike gekorreleer nie (Tabel 7.8.1).

Tabel 7.8.1: Korrelasies tussen die biografiese en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter 2	ρ	p-waarde
Ouderdom	$\Delta\alpha/\theta\%$	0,3853	0,0117
Ouderdom	$\Delta RT_{Kum}\%$	-0,3620	0,0300
Ouderdom	$\Delta RT1\%$	-0,4530	0,0055
Ouderdom	$\Delta Akk1\%$	-0,3426	0,0408
Ouderdom	$\Delta RT2\%$	-0,3357	0,0453
Opleiding (jaar)	$\Delta\alpha\%$	0,3188	0,0396
Opleiding (jaar)	$\Delta\alpha/\theta\%$	0,3720	0,0153

Die sufentaniëldosis het gekorreleer met 'n swakker $\Delta RT4\%$ en $\Delta F\%$, terwyl die ketamiëndosis gekorreleer het met 'n beter $\Delta RT4\%$. 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).

Tabel 7.8.2: Korrelasies tussen die narkosetegniek en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter 2	ρ	p
Sufentaniëldosis	$\Delta F\%$	-0,3892	0,0190
Sufentaniëldosis	$\Delta RT4\%$	-0,3765	0,0403
Ketamiëndosis	$\Delta RT4\%$	0,4254	0,0191
Isofluraandosis (Iso%min)	$\Delta\beta\%$	0,5278	0,0003
Isofluraandosis (Iso%min)	$\Delta\theta\%$	0,3877	0,0112
Isofluraandosis (Iso%min)	$\Delta\alpha/\theta\%$	0,3042	0,0502*
Isofluraandosis (Iso%min)	NK10	-0,3398	0,0277
Isofluraandosis (Iso%min)	S1007	0,3132	0,0343
Isofluraandosis (Iso%min)	S1008	0,4236	0,0052
Isofluraan tydens KPO (Iso2%min)	$\Delta\beta\%$	0,4434	0,0033
Isofluraan tydens KPO (Iso2%min)	$\Delta\theta\%$	0,3982	0,0090
Isofluraan tydens KPO (Iso2%min)	S1008	0,3301	0,0328

Die aantal omleidings tydens KVO het positief gekorreleer met die QEEG-uitkoms, maar 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 ($\Delta RT1\%$) waar KV 'n beter uitkoms gehad het. Oor die algemeen was die uitkoms na KVO dus beter as na KV (Tabel 7.8.3).

Tabel 7.8.3: Korrelasies tussen die tipe operasie (aantal omleidings by KV = 0) en die uitkomsveranderlikes

Parameter1	Parameter 2	ρ	p
Omleidings	$\Delta\alpha\%$	0,2960	0,0570*
Omleidings	$\Delta\delta\%$	0,3655	0,0173
Omleidings	$\Delta\theta\%$	0,4026	0,0082
Omleidings	$\Delta\alpha/\theta$	0,4265	0,0049
Omleidings	$\Delta PS\%$	0,4226	0,0074
Omleidings	$\Delta RT1\%$	-0,3949	0,0172
Omleidings	NK7	-0,3800	0,0131
Omleidings	NK8	-0,3131	0,0435
Omleidings	AOKNK	-0,3287	0,0336

'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 KPO ($\Delta BP2\%$) het gekorreleer met 'n swakker $\Delta\delta\%$ en 'n hoër S1007 (Tabel 7.8.4). Hoër vloeie (QI) het negatief gekorreleer met die AOKNK. 'n Hoër bloeddruk (BP3) en bloeddrukverandering na KPO ($\Delta BP3\%$) het gekorreleer met 'n laer S-100 β 4 ure na KPO (S1006), 'n beter $\Delta Akk3\%$, maar met 'n swakker QEEG-uitkoms (β , δ en α/θ). 'n Meer positiewe bloeddrukverandering vóór, tydens en ná KPO is dus geassosieer met 'n swakker QEEG-uitkoms en hoër S-100 β -vlakke, maar met 'n beter uitkoms by $\Delta Akk3\%$.

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 en relatief laer bloeddrukke by KVO as KV. Die tydsduur van operasies het nie tussen MK en S verskil nie maar Tyd1 en Tyd2 was betekenisvol langer by KVO (Tabelle 7.2.1 en 7.2.2). 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 $\Delta BP\%$ verklar (beter uitkoms met meer negatiewe $\Delta BP\%$). Die invloed van hierdie kovariate op die uitkoms word later met behulp van ANCOVA ondersoek.

Daar was slegs marginaal nie-betekenisvolle negatiewe korrelasies tussen uitkoms en die gebruik van adrenalinen. Die gebruik van TNT het gekorreleer met laer S-100 β -vlakke na

10 ure (S1007) en 20 ure na KPO (S1008). Die dosis fenielefrien tydens KPO (PhE) het gepaard gegaan met 'n daling in NSE 20 ure na KPO (NK8), NKMax en AOKNK. Die toediening van MgSO₄ het positief gekorreleer met die styging van NK7, NK8 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). Die dosis MgSO₄ was egter hoër by KV as by KVO (Tabel 7.3.2) en die bydraes van hierdie veranderlikes is met behulp van ANCOVA ondersoek (§7.9, Bylae A).

Tabel 7.8.4: Korrelasies tussen hemodinamiese veranderlikes, adrenalien, fenielefrien, TNT en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter 2	ρ	p
BP0	$\Delta\alpha\%$	0,3670	0,0168
BP0	$\Delta\alpha/\theta\%$	0,3538	0,0215
BP0	$\Delta\text{AAI}\%$	0,3024	0,0516*
BP1	$\Delta\theta\%$	0,3081	0,0472
$\Delta\text{BP1}\%$	$\Delta\delta\%$	-0,3801	0,0130
$\Delta\text{BP1}\%$	$\Delta\text{Akk}3\%$	0,3481	0,0471
$\Delta\text{BP1}\%$	S1007	0,3005	0,0532*
$\Delta\text{BP1}\%$	S1008	0,3201	0,0388
BP2	NK8	0,3474	0,0242
BP2	S10010	0,3096	0,0460
$\Delta\text{BP2}\%$	$\Delta\delta\%$	-0,3870	0,0113
$\Delta\text{BP2}\%$	S1007	0,3370	0,0291
QI	AOKNK	-0,3108	0,3108
BP3	S1006	-0,3449	0,0253
$\Delta\text{BP3}\%$	$\Delta\beta\%$	-0,3066	0,0483
$\Delta\text{BP3}\%$	$\Delta\delta\%$	-0,4224	0,0053
$\Delta\text{BP3}\%$	$\Delta\alpha/\theta\%$	-0,3081	0,0471
$\Delta\text{BP3}\%$	$\Delta\text{Akk}3\%$	0,3478	0,0474
PhE	$\Delta\text{AAI}\%$	-0,3213	0,0382
PhE	NK8	-0,3184	0,0399
PhE	NKMax	-0,3858	0,0116
PhE	AOKNK	-0,3190	0,0395
Adrenaliendosis	$\Delta\text{Akk}3\%$	-0,3337	0,0577*
Adrenaliendosis	NK10	0,2811	0,0713*
TNT	S1007	-0,5814	0,0001
TNT	S1008	-0,5201	0,0004
MgSO ₄	NK7	0,3274	0,0343
MgSO ₄	NK8	0,3674	0,0167
MgSO ₄	AOKNK	0,3654	0,0173
MgSO ₄	S100Max	0,3221	0,0375
MgSO ₄	AOKS100	0,3441	0,0257

Geeneen van die uitkomsparameters het met die sentrale temperatuur vóór KPO (T1) gekorreleer nie. Die sentrale temperatuur, op enige stadium van die operasie, het nie betekenisvol met enigeen van die QEEG- of RT-uitkomsparameters 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. Dus, klein Ts-p-waardes is geassosieer met 'n beter RT-uitkoms, terwyl laer temperature en Ts-p-waardes gekorreleer het met hoër S-100 β -vlakke (Tabel 7.8.5).

Tabel 7.8.5: Korrelasie tussen temperatuur en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter 2	ρ	p
Ts-p1	Δ Akk4%	-0,4419	0,0145
T2	S1003	-0,3123	0,0441
T2	S1004	-0,4899	0,0010
T2	S1005	-0,3364	0,0294
T2	S1007	-0,4051	0,0078
T2	S1008	-0,3294	0,0331
T2	S100Max	-0,3971	0,0092
T2	AOKS100	-0,3915	0,0104
Ts-p2	Δ RT2%	-0,3471	0,0381
Ts-p2	Δ Akk4%	-0,3949	0,0308
Ts-p2	S1003	-0,2998	0,0538
Ts-p2	S1004	-0,2947	0,0581*
Ts-p2	S1005	-0,2993	0,0542*
Ts-p2	S100Max	-0,3234	0,0367*
T3	S1004	-0,3444	0,0255
T4	S1004	-0,3635	0,0180
Ts-p4	Δ Akk2%	-0,3411	0,0417

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 Δ 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.

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 verband tussen uitkoms en operasietye word verder by analise van kovariansie ondersoek (§7.9).

Tabel 7.8.6: Korrelasies tussen operasietye en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter 2	ρ	p
Tyd1	$\Delta\beta\%$	0,3690	0,0162
Tyd1	ΔPS	0,3134	0,0521*
Tyd1	$\Delta RT\%$	-0,3338	0,0466
Tyd1	S1009	0,3716	0,0154
Tyd2	S1003	0,3770	0,0138
Tyd2	S1004	0,3367	0,0292
Tyd2	S100Max	0,4411	0,0035
Tydklem	S1003	0,3225	0,0373
Tydklem	S1004	0,3654	0,0173
Tydklem	S1007	0,3383	0,0284
Tydklem	S100Max	0,4411	0,0035
Tydklem	AOKS100	0,3597	0,0193
Tyd3	S1004	0,3417	0,0268
Tydtotaal	$\Delta\beta\%$	0,3984	0,0090
Tydtotaal	NK6	-0,3102	0,0456
Tydtotaal	NK7	-0,3253	0,3257
Tydtotaal	NK8	-0,3462	0,0247
Tydtotaal	NK9	-0,3110	0,0405
Tydtotaal	AOKNK	-0,3476	0,0241
Tydtotaal	S1003	0,3335	0,0309
Tydtotaal	S1004	0,3108	0,0451
Tydtotaal	S1009	0,3418	0,0267
Tydtotaal	S100Max	0,4387	0,0037

Die verband tussen uitkoms en metabiese veranderlikes is ondersoek (Tabel 7.8.7). Hoër pH's, hoër basisoormate en laer PaCO₂'s tydens KPO het met hoër NSE-vlakke 20 ure (NK8) en 30 ure na KPO (NK9), sowel as met die AOKNK gekorreleer. Dit kom dus voor of 'n alkalose die uitkoms benadeel het. Die hematokrit tydens KPO en die glukosekonsentrasies tydens KPO het in hierdie studie met geeneen van die uitkomsveranderlikes gekorreleer nie. Geeneen van die metabiese veranderlikes het met S-100 β -vlakke, of enigeen van die QEEG- of RT-uitkomsparameters korreleer nie.

Tabel 7.8.7: Korrelasies tussen metabiese veranderlikes en uitkomsveranderlikes

Parameter 1	Parameter2	ρ	p
pH2	NK8	0,3834	0,0121
pH2	NK9	0,4303	0,0044
pH2	AOKNK	0,3256	0,0354
pH2max	NK8	0,4426	0,0033
pH2max	NK9	0,4835	0,0012
pH2max	NK10	0,3398	0,0277
pH2max	AOKNK	0,3903	0,0106
SBE2	NK8	0,5164	0,0005
SBE2	NK9	0,3668	0,0169
SBE2	AOKNK	0,3798	0,0131
PaCO ₂ 2	NK9	-0,3682	0,0164
PaCO ₂ 2min	NK8	-0,2939	0,0589*
PaCO ₂ 2min	NK9	-0,3967	0,0093

In tabel 7.8.8 word die korrelasies tussen verskillende uitkomsveranderlikes opgesom. Die enigste korrelasie tussen RT- en QEEG-parameterverandering, was tussen $\Delta\beta\%$ en $\Delta RT2\%$. 'n Styging in NSE gedurende (NK3 en NK4), 20 ure (NK8) en 48 ure na KPO (NK10), sowel as NKMax en AOKNK het *positief* met $\Delta Akk\%2$ en $\Delta Akk\%4$ gekorreleer. Hierteenoor het NSE gedurende KPO (NK2, NK3) *negatief* gekorreleer met $\Delta Akk\%1$ en $\Delta RT2\%$. Die verhouding tussen 'n styging in NSE en die reaksietydparameters is dus onseker. 'n Styging in NSE vanaf 2 ure (NK5) tot 10 ure na KPO (NK7) en NKMax het gekorreleer met 'n swakker QEEG-uitkoms. 'n Hoër S-100 β 2 ure (S1005) en 10 ure na KPO (S1007) het egter gekorreleer met 'n beter postoperatiewe $\Delta RT1\%$, $\Delta RT2\%$, $\Delta RT3\%$ en $\Delta RTKum\%$.

Die uitkoms van die totale reaksietyd ($\Delta RTKum\%$) het positief gekorreleer met die uitkoms van die totale akkuraatheid ($\Delta F\%$). Ten spyte van die swak korrelasie tussen individuele QEEG- en RT-uitkomstes, het 'n swak QEEG-uitkoms (minstens 2 parameters wat met minstens 10% verswak), 'n swak RT-uitkoms met 'n sensitiwiteit en spesifisiteit van ongeveer 66% voorspel (sien Tabel 7.7.4).

NSE en S-100 β het nie intraoperatief gekorreleer nie. Daar was 'n *negatiewe* korrelasie tussen die styging in vroeëre NSE (NK3, NK5 en NK6) en latere S-100 β (S1007 en S1008), en 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.

Dus, hoër NSE-vlakke het gekorreleer met 'n swakker QEEG-uitkoms. Behalwe vir die negatiewe korrelasie tussen S1006 en $\Delta\alpha\%$ en tussen S1002 en $\Delta Akk\%1$, het hoër S-100 β -vlakke met 'n beter QEEG- en RT-uitkoms gekorreleer, en was daar 'n omgekeerde verband, beide in tyd en konsentrasie, tussen NSE- en S-100 β -vlakke.

Aangesien die eenvoudige reaksietydverandering by KV beter was as by KVO (Tabel 7.6.2.2), en beide die QEEG- en NSE-uitkoms swakker was by KV as by KVO (Tabelle 7.7.1.2 en 7.6.1.2), sal die verwantskap tussen hierdie veranderlikes met behulp van ANCOVA ondersoek word (§7.9. Bylae A).

Tabel 7.8.8: Korrelasies tussen uitkomsveranderlikes: QEEG, reaksietye, S-100 β en NSE

Parameter 1	Parameter 2	ρ	P
$\Delta RT2\%$	$\Delta\beta\%$	0,3347	0,0461
$\Delta F\%$	$\Delta RTKum\%$	0,6236	< 0,0001
NK2	$\Delta Akk1\%$	-0,3574	0,0323
NK2	$\Delta RT2\%$	-0,3716	0,0256
NK3	$\Delta RT2\%$	-0,3729	0,0251
NK3	$\Delta Akk2\%$	0,3635	0,0293
NK4	$\Delta Akk1\%$	-0,3608	0,0306
NK4	$\Delta Akk2\%$	0,4252	0,0097
NK5	$\Delta PS\%$	-0,3064	0,0578*
NK6	$\Delta\beta\%$	-0,3230	0,0369
NK6	$\Delta PS\%$	-0,4765	0,0022
NK7	$\Delta\delta\%$	-0,3456	0,0250
NK7	$\Delta PS\%$	-0,4547	0,0036
NK8	$\Delta Akk2\%$	0,4858	0,0027
NK10	$\Delta Akk4\%$	-0,3817	0,0375
NKMax	$\Delta\beta\%$	-0,3519	0,0233
NKMax	$\Delta Akk2\%$	0,4071	0,0137
AOKNK	$\Delta Akk2\%$	0,4427	0,0069
AOKNK	$\Delta\delta\%$	-0,4127	0,0066
AOKNK	$\Delta PS\%$	-0,3749	0,0184
S1002	$\Delta Akk1\%$	-0,3606	0,0307
S1005	$\Delta RTKum\%$	0,3318	0,0480
S1005	$\Delta RT2\%$	0,3564	0,0329
S1005	$\Delta RT3\%$	0,3773	0,0304
S1006	$\Delta\alpha\%$	-0,3538	0,0215
S1007	$\Delta RT1\%$	0,3331	0,0471
S1007	$\Delta RT2\%$	0,3313	0,0484
NK3	S1007	-0,3900	0,0107
NK3	S1008	-0,3370	0,0291
NK5	S1007	-0,3301	0,0328
NK5	S1008	-0,3542	0,0214
NK6	S1008	-0,3347	0,0302
NK10	S1002	-0,3985	0,0089
NK10	S1003	-0,3117	0,0445
NK10	S1009	-0,4559	0,0024
NK10	S10010	-0,4630	0,0020

Die korrelasies tussen die preoperatiewe funksie (x_1) en postoperatiewe verandering ($\Delta x\%$, chemiese merkers) is vervolgens nagegaan (Tabel 7.8.9). Daar was 'n positiewe korrelasie tussen die preoperatiewe β (β_1) met $\Delta\alpha\%$, $\Delta\alpha/\theta\%$ en $\Delta AAI\%$ maar 'n negatiewe korrelasie met $\Delta RT2\%$. β_1 het ook positief gekorreleer met NSE na opwarming (NK3). Die preoperatiewe α (α_1) het gekorreleer met 'n swakker $\Delta\alpha\%$, $\Delta\alpha/\theta\%$ en $\Delta AAI\%$, maar met 'n beter $\Delta RT2\%$. Die θ_1 het negatief gekorreleer met $\Delta\alpha\%$. Die α/θ_1 het negatief gekorreleer met $\Delta\theta\%$ en $\Delta AAI\%$. δ_1 het positief gekorreleer met $\Delta\delta\%$, $\Delta\theta\%$ en $\Delta AAI\%$. Die preoperatiewe AAI het, soos preoperatiewe α , ook negatief gekorreleer met $\Delta\alpha\%$ en $\Delta\alpha/\theta\%$. 'n Hoër preoperatiewe piekspektrum (PS1) het gekorreleer met 'n beter $\Delta Akk1\%$ maar swakker $\Delta Akk2\%$. Langer preoperatiewe reaksietye en laer akkuraatheid het korreleer met 'n swakker QEEG-uitkoms.

Tabel 7.8.9: Korrelasies tussen preoperatiewe funksie en postoperatiewe verandering

Preoperatief	Verandering	ρ	p
β_1	$\Delta\alpha\%$	0,6029	<0,0001
β_1	$\Delta\alpha/\theta\%$	0,5501	0,0002
β_1	$\Delta\text{AAI}\%$	0,5242	0,0004
β_1	$\Delta\text{RT}2\%$	-0,4677	0,0040
β_1	NK3	0,3240	0,0363
β_1	NKMax	0,3195	0,0392
β_1	S1003	-0,3701	0,0158
β_1	S1006	-0,3650	0,0175
β_1	S1007	-0,3460	0,0248
β_1	S100Max	-0,3764	0,0140
β_1	AOKS100	-0,3115	0,0446
α_1	$\Delta\alpha\%$	-0,4185	0,0058
α_1	$\Delta\theta\%$	-0,4284	0,0046
α_1	$\Delta\alpha/\theta\%$	-0,4595	0,0022
α_1	$\Delta\text{AAI}\%$	-0,6646	< 0,0001
α_1	$\Delta\text{RT}2\%$	0,3288	0,0502*
α_1	NKMax	-0,2941	0,0581*
α_1	S1006	0,3450	0,0252
θ_1	$\Delta\alpha\%$	-0,3167	0,0410
α/θ_1	$\Delta\theta\%$	-0,3861	0,0116
α/θ_1	$\Delta\text{AAI}\%$	-0,4744	0,0015
δ_1	$\Delta\delta\%$	0,4464	0,0030
δ_1	$\Delta\theta\%$	0,3662	0,0171
δ_1	$\Delta\text{AAI}\%$	0,5677	0,0001
δ_1	S1006	-0,3440	0,0257
AA11	$\Delta\alpha\%$	-0,3197	0,0391
AA11	$\Delta\alpha/\theta\%$	-0,3529	0,0219
AA11	S1006	0,3310	0,0323
PS1	$\Delta\text{Akk}1\%$	0,3613	0,0304
PS1	$\Delta\text{Akk}2\%$	-0,3773	0,0233
PS1	S1003	-0,4049	0,0087
PS1	S100Max	-0,3599	0,0225

Die totale aantal preoperatiewe foute (100-RtxAkk1, F1) en die van die reaksietye (RT11 tot RT41) gedurende die preoperatiewe reaksietydoetsing het onderskeidelik positief en negatief gekorreleer met die NSE vanaf die aanvang van KPO (NK2) tot 30 ure na KPO (NK9), NKMax en AOKNK. Die aantal preoperatiewe foute (100-RT4Akk1 en F1) het negatief gekorreleer met onderskeidelik S-100 β na opwarming en 20 ure na KPO (S1008). Verder het 'n hoër preoperatiewe S-100 β (S1001) gekorreleer met 'n langer reaksietyd by RT4 ($\Delta\text{RT}4\%$).

Hoe laer die preoperatiewe akkuraatheid (RTAkkx1), hoe beter was die postoperatiewe akkuraatheid ($\Delta\text{Akkx}\%$) en reaksietye ($\Delta\text{RTx}\%$). Die korrelasie tussen preoperatiewe reaksietyd (RTx1) en die akkuraatheidsuitkoms ($\Delta\text{Akkx}\%$) was onduidelik; by die 4 korrelasies wat voorgekom het, was daar eweveel negatiewe en positiewe korrelasies. 'n Hoër preoperatiewe akkuraatheid en 'n korter reaksietyd korreleer met 'n beter QEEG-uitkoms ($\Delta\beta\%$, $\Delta\alpha\%$, $\Delta\delta\%$).

Tabel 7.8.9: Korrelasies tussen preoperatiewe funksie en postoperatiewe verandering
(vervolg)

Preoperatief	Verandering	ρ	P
F1	$\Delta\beta\%$	-0,3765	0,0236
F1	S1008	-0,3366	0,0447
F1	NK2	0,3839	0,0210
F1	NK3	0,5464	0,0006
F1	NK4	0,4630	0,0045
F1	NK5	0,5525	0,0005
F1	NK6	0,6054	0,0001
F1	NK7	0,4698	0,0038
F1	NK9	0,3326	0,0475
F1	NKMax	0,5582	0,0004
F1	AOKNK	0,4839	0,0028
RT11	$\Delta\text{Akk}1\%$	-0,3695	0,0265
RT11	NK7	0,3835	0,0209
RT11	NK8	0,4581	0,0050
RT11	AOKNK	0,3890	0,0190
RT1Akk1	$\Delta\text{Akk}1\%$	-0,7605	< 0,0001
RT1Akk1	$\Delta\text{RT}2\%$	-0,3544	0,0340
RT21	$\Delta\text{Akk}2\%$	0,4107	0,0128
RT2Akk1	$\Delta\text{Akk}2\%$	-0,7766	< 0,0001
RT2Akk1	NK4	-0,4044	0,0141
RT2Akk1	NK5	-0,3475	0,0378
RT2Akk1	NK8	-0,3382	0,0437
RT2Akk1	NKMax	-0,3345	0,0462
RT31	$\Delta\alpha\%$	-0,3637	0,0375
RT31	$\Delta\text{Akk}2\%$	0,4323	0,0120
RT31	NK6	0,3908	0,0245
RT3Akk1	$\Delta\text{Akk}3\%$	-0,3688	0,0347
RT3Akk1	$\Delta\delta\%$	0,4527	0,0082
RT41	$\Delta\text{Akk}1\%$	-0,3954	0,0306
RT41	$\Delta\text{Akk}2\%$	0,4597	0,0106
RT41	$\Delta\beta\%$	-0,3772	0,0399
RT41	NK2	0,4496	0,0127
RT41	NK3	0,5212	0,0031
RT41	NK4	0,5250	0,0029
RT41	NK5	0,3777	0,0396
RT41	NK6	0,5761	0,0009
RT41	NKMax	0,5621	0,0012
RT41	AOKNK	0,3649	0,0474
RT4Akk1	$\Delta\text{Akk}3\%$	0,3766	0,0402
RT4Akk1	NK2	-0,3896	0,0333
RT4Akk1	NK3	-0,5106	0,0039
RT4Akk1	NK4	-0,4284	0,0182
RT4Akk1	NK5	-0,4161	0,0222
RT4Akk1	NK6	-0,4989	0,0050
RT4Akk1	NK7	-0,3699	0,0442
RT4Akk1	NKMax	-0,5484	0,0017
RT4Akk1	S1003	-0,3618	0,0495
S1001	$\Delta\text{RT}4\%$	-0,4118	0,0238

Die volgende korrelasies is dus tussen pre-en intra- en postoperatiewe parameteruitkomst gevind:

'n Hoër preoperatiewe β en θ het gekorreleer met 'n beter QEEG-uitkoms. 'n Hoër preoperatiewe α , θ , α/θ en AAI het gekorreleer met 'n swakker QEEG-uitkoms.

'n Hoër preoperatiewe β maar 'n laer α en PS het gekorreleer met swakker postoperatiewe reaksietye ($\Delta\text{Akk}1\%$, $\Delta\text{RT}2\%$ en $\Delta\text{Akk}2\%$), terwyl 'n hoër preoperatiewe akkuraatheid en 'n korter reaksietyd korreleer met 'n beter QEEG-uitkoms ($\Delta\beta\%$, $\Delta\alpha\%$, $\Delta\delta\%$).

Hoe laer die preoperatiewe akkuraatheid ($\text{RTAkk}x1$), hoe beter was die postoperatiewe akkuraatheid ($\Delta\text{Akk}x\%$) en reaksietye ($\Delta\text{RT}x\%$). Daar was nie 'n konsekwente korrelasie tussen die preoperatiewe reaksietye en postoperatiewe akkuraatheid nie.

Hoe swakker die preoperatiewe reaksietye en akkuraatheid, hoe hoër was bykans al die NSE-vlakke. Hoe swakker die preoperatiewe reaksietye en akkuraatheid, hoe hoër was enkele $\text{S}100\beta$ -vlakke.

Dit behoort uit die voorafgaande duidelik te wees, dat heelwat van die pre- en intraoperatiewe veranderlikes *per se* 'n invloed op die neurologiese uitkoms kon hê. In 'n ondersoek van hierdie aard waar die bydraes van die narkosemiddels nagegaan is, was dit nodig om die invloed van hierdie veranderlikes op die uitkoms na te gaan. Daar is dus voortgegaan met die analise van kovariansie (ANCOVA).

7.9 ANALISE VAN KOVARIANSIE (Sien ook Bylae A)

7.9.1 Die vernaamste bevindinge by die uitkomsveranderlikes sonder inagneming van kovariate

1. Volgens die **QEEG-uitkoms** het die narkosetegniek geen betekenisvolle invloed uitgeoefen nie, terwyl daar wat die chirurgie betref, 'n beter uitkoms by KVO as KV was (Tabel 7.6.1.1).
2. Dit wil voorkom of die narkosetegniek, wat **reaksietye** betref, 'n verskil aan die uitkoms gemaak het, met MK beter as S, terwyl daar nie 'n verskil in die reaksietyuitkoms tussen KVO en KV was nie (Tabelle 7.6.2.1 en 7.6.2.2).
3. **NK** vanaf 4 uur tot 30 uur na KPO (NK6 tot NK9) sowel as die AOKNK was betekenisvol hoër by KV as KVO, maar het nie by MK en S verskil nie (Tabelle 7.7.1.1 en 7.7.2.2). Die uitkoms volgens die piek-NK (NK4) was by KV grens-betekenisvol swakker as by KVO, terwyl dit nie by MK en S verskil het nie (§ 7.7.3).
4. Alhoewel KVO by **S-100β** by 30 uur en 48 uur (S1009 en S10010) statisties betekenisvol hoër as by KV was, het beide waardes binne die normale perke van $<0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$ geval, en is nie van kliniese belang nie (Tabel 7.7.1.4). Die uitkoms volgens die piek-S-100β (S1004) was betekenisvol beter by MK as by S, terwyl dit nie by KVO en KV verskil het nie (§ 7.7.3).

7.9.2 Die vernaamste bevindinge ten opsigte van die verklarende veranderlikes

1. Die KVO-pasiënte was betekenisvol ouer as die KV (Tabel 7.1.3). Daar was geen betekenisvolle verskil in biografiese parameters tussen MK en S nie (Tabel 7.1.2).
2. Tyd1, Tyd2 en Tydtotaal was betekenisvol langer by KVO as KV (Tabel 7.2.2).
3. Kleppasiënte het betekenisvol meer MgSO_4 ontvang (Tabel 7.3.2).
4. MK het gedurende Tyd1 ($U1, U1.m^{-2}$) en in totaal (UT) marginaal nie-betekenisvol beter as S uitgeskei (Tabel 7.3.3).
5. KV het gedurende KPO ($U2, U2.m^{-2}$) en in totaal ($UT.m^{-2}$) beter as KVO-pasiënte uitgeskei (Tabel 7.3.4).
6. Die preoperatiewe bloeddruk van KVO-pasiënte was betekenisvol hoër as by KV (Tabel 7.4.2). BP1 was by MK hoër as by S (Tabel 7.4.1). Daar was tydens KPO geen hemodinamiese verskille tussen die MK en S nie (Tabel 7.4.3). $\Delta\text{BP}2\%$ was statisties marginaal nie-betekenisvol meer negatief by KVO as KV. Hierdie verskil (8,22%) is nie klinies van belang nie (Tabel 7.4.4). $\Delta\text{BP}3\%$ was byna betekenisvol meer negatief by KVO as by KV. Hierdie verskil (9,48%) was klinies nie van belang nie (Tabel 7.4.6). Daar was tydens KPO geen betekenisvolle verskil in vloeï-indeks of perifere vaskulêre weerstandsindeks tussen MK en S of tussen KVO en KV nie (Tabelle 7.4.3 en 7.4.4).
7. T1 was by MK betekenisvol laer as by S (Tabel 7.5.1). T2 het nie betekenisvol tussen MK en S verskil nie (Tabel 7.5.1). T3 was by die MK-pasiënte betekenisvol hoër as die S-pasiënte (Tabel 7.5.1). Ts-p1, Ts-p2 en Ts-p3 was deurgaans by MK betekenisvol laer as by S (Tabel 7.5.1).

8. Hkt2 was by MK betekenisvol laer as by S. Verder was Δ Hkt2% betekenisvol meer negatief by MK as by S (Tabel 7.5.3).
9. Die eindgety-CO₂ vóór KPO (PCO₂ET1) was by S statisties hoër as by MK (Tabel 7.5.3). Die mediane PaCO₂ en minimum PaCO₂ was tydens KPO betekenisvol hoër by KVO as by die KV (Tabel 7.5.4).

7.9.3 Bepaling van die invloed van verklarende veranderlikes (ANCOVA)

Daar is as gevolg van die verskille in verklarende veranderlikes besluit om die invloed wat hierdie veranderlikes kon gehad het, te ondersoek, en te bepaal of die verskille wat gevind is behoue bly en of daar ander na vore kom. Alhoewel analise van kovariansie (ANCOVA) voorheen die belang van intraoperatiewe veranderlikes identifiseer het, moet hierdie benadering hier ook gevolg word, ten einde die invloed van ander perioperatiewe faktore (kovariate) op te klaar, wat benewens die narkosemiddels, die uitkoms kon beïnvloed.

Die volgende kovariate (pre- en intraoperatiewe verklarende veranderlikes) is toegelaat om by terugwaartse regressie-analise ingesluit te word. Die gemiddeldes wat by ANCOVA na vore gekom het en by verdere analise gebruik is, word tussen hakies aangedui:

Ras (Swart = 0; Wit = 1) (0,57)

Geslag (Man = 1; Vrou = 0) (0,60)

Ouderdom (46,5 jaar)

Tyd1 (56,9 minute)

Tyd2 (77,6 minute)

Tyd3 (58,2 minute)

T1 (35,9°C)

Ts-p1 (5,2 °C)

T2 (32,2°C)

Ts-p2 (1,6°C)

T3 (36,2°C)

Ts-p3 (2,4°C)

Δ BP1% (-14,7%)

Δ BP2% (-38,4%)

Δ BP3% (-19,6%)

PaCO₂2min (31,81 mm Hg)

Hkt2min (25,94%)

Iso%min (30,2 %min)

MgSO₄ (76,8 mg.kg⁻¹)

Die volgende uitkomsveranderlikes is ten opsigte van die aangepaste gemiddeldes (AG; *adjusted mean*) van die verklarende intraoperatiewe veranderlikes geïnterpreteer:

QEEG-veranderlikes:

$\Delta\beta\%$

$\Delta\alpha\%$

$\Delta\delta\%$

$\Delta\theta\%$

$\Delta\alpha/\theta\%$

$\Delta\text{PS}\%\Delta\text{AAI}\%$

Reaksietydveranderlikes:

$\Delta\text{RT}1\%, \Delta\text{Akk}1\%$

$\Delta\text{RT}2\%, \Delta\text{Akk}2\%$

$\Delta\text{RT}3\%, \Delta\text{Akk}3\%$

$\Delta\text{RT}4\%, \Delta\text{Akk}4\%$

$\Delta\text{RTKum}\%, \Delta\text{F}\%$

Chemiese merkers:

NKMax

AOKNK

S100Max

AOKS100

Die narkosetegnieke MK en S, die chirurgie KVO en KV en die interaksies tussen narkosetegniek en die chirurgie (NarkoseXChirurgie) was as vaste veranderlikes behou. Afhangende van die waarde van R^2 en die R^2 aangepas vir die steekproefgrootte (\hat{R}^2), is die ander verklarende veranderlikes onderskeidelik by peil van betekenis van 15% ($p < 0,15$) of 20% ($p < 0,20$) (*probability to remove; pr*) vir ANCOVA ingesluit. Die kovariate is by die peil van 5% as betekenisvol beskou ($p > |t| < 0,05$). Interaksies is by die 10%-peil as betekenisvol beskou ($p > |t| < 0,10$). Die ANCOVA word in Tabelle 7.9.1 tot 7.9.7 en Figure 7.9.1 tot 7.9.6 opgesom.

Tabel 7.9.1: Uitkomstveranderlikes by die narkosetegniek en chirurgie

Uitkomstveranderlike	Narkosetegniek			Chirurgie		
	MK (AG)	S (AG)	p-waarde	KVO (AG)	KV (AG)	p-waarde
$\Delta\beta\%$	-15,94	-9,06	0,491	-8,69	-16,32	0,121
$\Delta\alpha\%$	-3,49	-2,88	0,645	2,86	-9,23	0,517
$\Delta\delta\%$	-23,97	-26,50	0,548	-15,29	-35,19	0,114
$\Delta\theta\%$	-14,75	-32,79	0,010	-7,10	-40,45	<0,001
$\Delta\alpha/\theta\%$	-15,96	-20,72	0,503	-0,57	-36,11	0,009
$\Delta PS\%$	-12,96	-1,40	0,036	-1,00	-10,56	0,206
$\Delta AAI\%^{**}$						
$\Delta RT1\%$	-9,62	-6,90	0,607	-8,93	-7,59	0,803
$\Delta Akk1\%$	-0,72	-0,38	0,843	-8,69	-16,32	0,585
$\Delta RT2\%$						
$\Delta Akk2\%$	-1,54	-0,97	0,491	2,58	-0,07	0,053*
$\Delta RT3\%$	-5,17	-6,08	0,747	-2,55	-8,70	0,466
$\Delta Akk3\%$	16,60	-17,46	0,010	8,24	-9,11	0,164
$\Delta RT4\%$	-3,92	-13,48	0,521	-14,97	-2,44	0,097
$\Delta Akk4\%^{**}$						
$\Delta RTKum\%$	-5,08	-8,12	0,491	-5,23	-7,93	0,584
$\Delta F\%$	5,39	-9,45	0,002	-1,77	-2,30	0,856
NKMax $\mu g.l^{-1}$	16,78	14,96	0,578	15,17	16,55	0,149
AOKNK $\mu g.l^{-1}.minute$	23841	22393	0,382	17013	29222	0,044
S100Max ^{**}						
AOKS100 ^{**}						

**Betekenisvolle interaksies.

Uit tabel 7.9.1 kan die volgende afgelei word:

1. $\Delta\beta\%$, $\Delta\alpha\%$, $\Delta\delta\%$: Die narkosetegniek en die chirurgie het statisties geen betekenisvolle effek gehad nie. KVO sou klinies ook betekenisvol beter ten opsigte van $\Delta\alpha\%$ en $\Delta\delta\%$ beter as KV gevaar het (onderskeidelik 12,09% beter; $p = 0,517$ en 19,90% beter; $p = 0,114$) indien verskille van hierdie grootte werklik voorgekom het.
2. $\Delta\theta\%$: Wanneer die kovariate in berekening gebring word, tree daar statisties en klinies 'n betekenisvolle verskil tussen MK en S te voorskyn met MK wat 18,04% beter gevaar het ($p = 0,010$). Die KVO's het 'n 33,35% beter uitkoms as die kleppe gehad ($p < 0,001$).
3. $\Delta\alpha/\theta\%$: Na ANCOVA was KVO betekenisvolle beter 35,54% as KV ($p = 0,009$); daar was steeds geen betekenisvolle verskil tussen die narkosetegnieke nie ($p = 0,503$).
4. $\Delta PS\%$: S was 14,36% beter as MK ($p = 0,036$). Hierdie verskil is van grens kliniese belang. Die statisties beter uitkoms wat daar met die Welch toets by $\Delta PS\%$ by KVO in vergelyke met KV gevind is ($p = 0,0053$; Tabel 7.6.1.2), het met ANCOVA verdwyn ($p = 0,206$). Die verskil was daar ook van grens kliniese belang (11,56%).
5. $\Delta RTKum\%$: Die verandering in kumulatiewe reaksietyd ($\Delta RTKum\%$) het geen betekenisvolle verskil tussen die narkose of die chirurgie na vore gebring nie.
6. $\Delta F\%$: MK het postoperatief kumulatief statisties betekenisvol minder foute as S gemaak (14,86% minder; $p = 0,002$). Hierdie verskil is van grens kliniese belang.

7. $\Delta RT1\%$: Die betekenisvolle verskil wat daar tussen KVO en KV met die Welch toets gevind is, het met ANCOVA verdwyn.
8. $\Delta Akk1\%$: Daar was geen betekenisvolle verskil by die narkosetegniek of chirurgie nie.
9. $\Delta Akk2\%$: Daar was geen betekenisvolle verskil tussen die narkoses nie. KVO het statisties marginaal nie-betekenisvol beter as KV gedoen ($p = 0,053$). Hierdie verskil van 2,65% is egter klinies nie van belang nie.
10. $\Delta RT3\%$: $\Delta RT3\%$ het nie tussen MK en S of tussen KVO en KV verskil nie.
11. $\Delta Akk3\%$: Na ANCOVA het daar statisties 'n betekenisvolle verskil tussen MK en S na vore gekom; hierdie verskil was ook klinies van groot betekenis met MK wat gemiddeld 34,06% beter as S gevaar het ($p = 0,010$).
12. $\Delta RT4\%$: KVO was marginaal nie-betekenisvol beter as KV ($p = 0,097$). Die klinies betekenisvolle 17,86% beter uitkoms by MK ($p = 0,0213$; Wilcoxon; Tabel 7.6.2.1), is nie met ANCOVA aangetoon nie ($p = 0,521$). Die verskil van 9,56% was ook slegs van grens kliniese belang.
13. NKMax: Daar was nie tussen narkose of tipe chirurgie 'n verskil nie.
14. AOKNK: Dit was volgens beide die Welch toets ($p = 0,0155$; Tabel 7.7.1.2) en die ANCOVA ($p = 0,044$; Tabel 7.9.1) betekenisvol hoër by KV as by KVO.

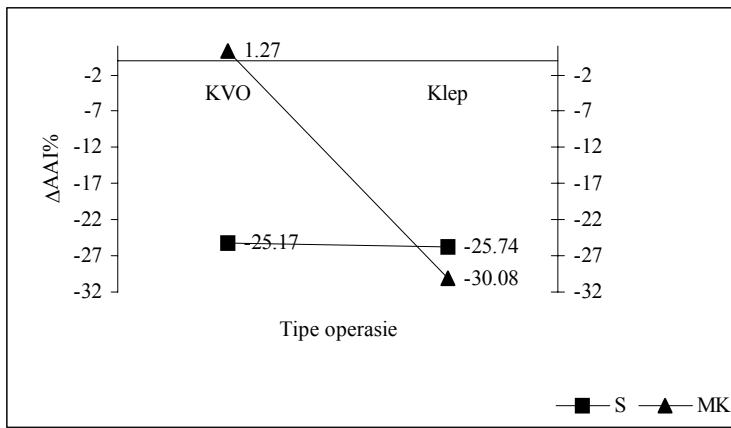
Die volgende interaksies het voorgekom:

1. Interaksie by $\Delta AAI\%$

Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkose en die chirurgie ($p = 0,057$). Die uitkoms by KVO wat MK ontvang het, was ook klinies betekenisvol beter as KVO was S ontvang het (1,27% teenoor -25,17%). Die verskil tussen die uitkoms met MK of S het by kleppe ook verskil; S het beter as MK gevaar (-25,74% by S teenoor -30,08% by MK). Die verskil was ten opsigte van KV statisties betekenisvol, maar hierdie verskil van 4,34% was nie van kliniese belang nie. KVO het dus moontlik 26,44% beter met MK as S gedoen, terwyl MK en S hier nie 'n verskil aan KV gemaak het nie (Tabel 7.9.2, Figuur 7.9.2).

Tabel 7.9.2: Interaksie by $\Delta AAI\%$ ($p = 0,024$)

		Chirurgie		
		KVO	KV	Totale groep
Narkose	MK	1,27	-30,08	-15,15
	S	-25,17	-25,74	-25,44
	Totaal	-12,58	-28,01	



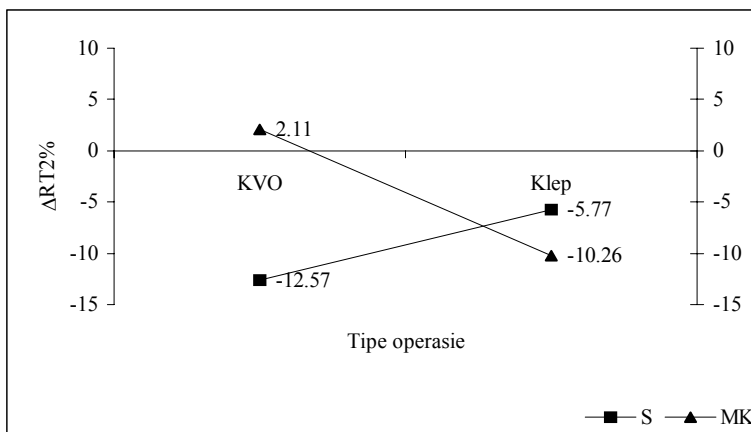
Figuur 7.9.2: Interaksie tussen Narkose en tipe chirurgie ten opsigte van ΔAAI% (p = 0,057).

2. Interaksie by ΔART2%

Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen narkoses en chirurgie (p = 0,023; Figuur 7.9.2). Volgens die interaksie het KVO betekenisvolle beter met MK as met S gedoen terwyl KV betekenisvol beter met S as met MK gedoen het. Let egter daarop dat hierdie verskil ten opsigte van KVO groter was, met 'n verskil van 14,68% grens klinies ten gunste van MK was, terwyl die verskil tussen MK en S by die KV wel statisties van belang was maar kleiner is met 'n verskil van slegs 4,48% ten gunste van S (Tabel 7.9.3 en Figuur 7.9.3). Net soos in die geval van ΔAAI% het KVO dus beter met MK as S gedoen terwyl die verskil tussen MK en S by KV nie klinies van belang was nie.

Tabel 7.9.3: Interaksie by ΔART2% (p = 0,023)

		Chirurgie		
		KVO	KV	Totale groep
Narkose	MK	2,11	-10,26	-4,37
	S	-12,57	-5,78	-9,33
	Totaal	-5,58	-8,13	



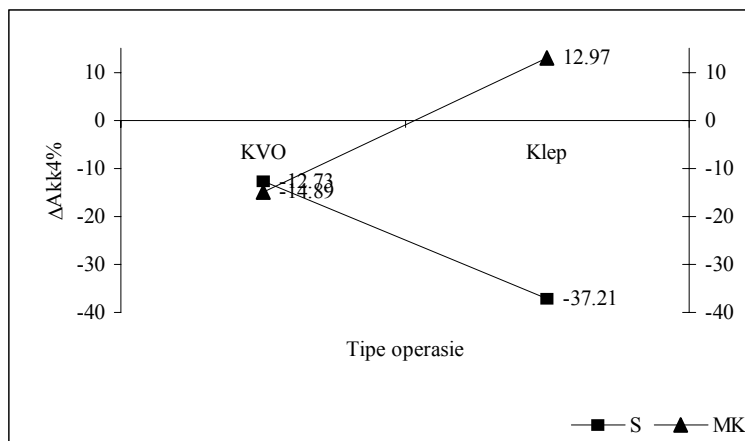
Figuur 7.9.2: Interaksie tussen narkose MK en S en tipes operasies KVO en KV (p = 0,023). Die verskil tussen MK en S by KVO groter (10,46%) as die verskil tussen MK en S by KV (4,49%).

3. Interaksie by $\Delta\text{Akk}4\%$

Daar was by $\Delta\text{Akk}4\%$ 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkoses en die tipes operasies ($p = 0,045$). Volgens die interaksie het KVO beter met S as met MK gedoen terwyl KV beter met MK as S gedoen het. Die verskil tussen MK en S by KVO was egter klinies nie van belang nie ('n verskil van 2,16%), terwyl MK by KV ook klinies betekenisvol beter (50,18%) as S was (Tabel 7.9.4 en Figuur 7.9.4). MK was dus moontlik beter as S.

Tabel 7.9.4: Interaksie by $\Delta\text{Akk}4\%$ ($p = 0,045$)

		Chirurgie		
		KVO	KV	Totale groep
Narkose	MK	-14,89	12,97	-0,30
	S	-12,73	-37,21	-24,38
	Totaal	-13,76	-10,93	



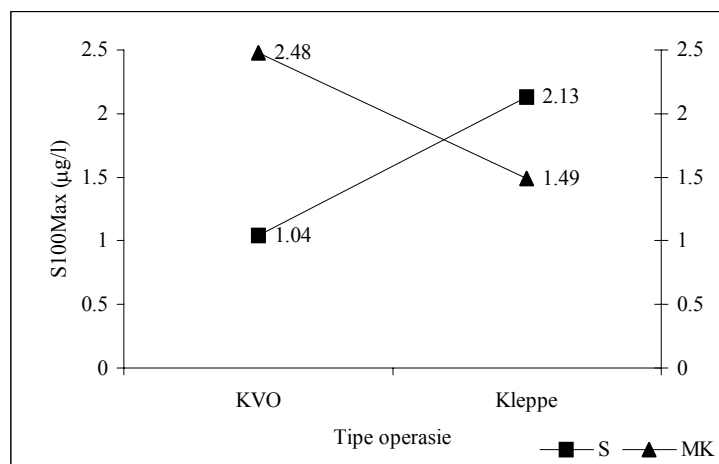
Figuur 7.9.4: Interaksie tussen narkoses MK en S en tipes operasies KVO en KV ($p = 0,045$).

4. Interaksie by die verskil tussen S1001 en die maksimum S100 (S100Max)

Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkosetegniek en die chirurgie ($p = 0,018$). Volgens die interaksie het KVO beter gedoen met S, terwyl KV beter met MK gedoen het (Tabel 7.9.5 en 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 beter met S as met MK gedoen, terwyl KV met beide MK en S 'n ongunstige uitkoms gehad het.

Tabel 7.9.5: Interaksie by S100Max ($\mu\text{g.l}^{-1}$)

		Chirurgie		
		KVO	KV	Totale groep
Narkose	MK	2,48	1,49	1,96
	S	1,04	2,13	1,56
	Totaal	1,72	1,80	



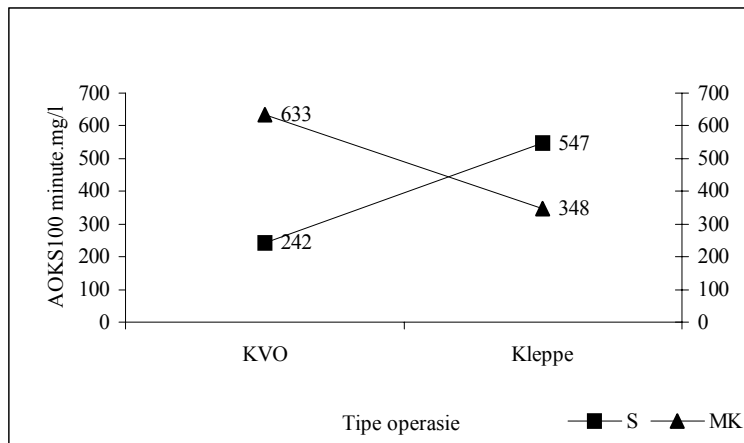
Figuur 7.9.5: Interaksie tussen die narkose-tegniek en die operasie ten opsigte van S100Max ($p = 0,018$).

5. Area onder die kromme van S-100 β -proteïen (AOKS100)

Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkoses en die chirurgie ($p = 0,004$). Volgens die interaksie was KVO geassosieer met 'n laer AOKS100 indien S toegedien is, terwyl KV met MK beter gedoen het (Tabel 7.9.6 en Figuur 7.9.6). KV het dus met beide die S-100 β -uitkomstparameters met MK beter gedoen, terwyl KVO by beide beter met S gedoen het.

Tabel 7.9.6: Interaksie by AOKS100 ($\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$) ($p = 0,004$)

		Chirurgie		
		KVO	KV	Totale groep
Narkose	MK	632,80	348,25	483,75
	S	242,14	546,79	387,21
	Totaal	428,17	442,79	



Figuur 7.9.6: Interaksie tussen MK en S en tipes operasies KVO en KV ten opsigte van AOKS100 ($p = 0,004$).

7.9.4 Die bydrae van kovariate

Die kovariate het meestal tussen nou grense beweeg sodat die invloed daarvan waarskynlik met 'n groter steekproef duideliker na vore sou kom. Daar was van die koëffisiënte van kovariate waarvan die teken (positief of negatief) in van die vergelykings verskil het. Hierdie veranderlikes is egter kovariate, en tree derhalwe in mekaar se geselskap en nie in isolasie in die bepaalde regressievergelykings op nie. Daar was kovariate wat, benewens die narkosetegniek en die chirurgie, 'n konsekwente gedrae ten opsigte van die teken (positief of negatief) vertoon het, sodat dit makliker was om die invloed daarvan te voorspel.

1. Ras en geslag het nie 'n bydrae tot uitkoms lewer nie.
2. Hoër ouderdom het die uitkoms benadeel.
3. Die wil voorkom of langer operasietye (Tyd1, Tyd2 en Tyd3) uitkoms benadeel het. 'n Langer Tyd2 en Tyd3 is betekenisvol geassosieer met 'n hoër S100Max en AOKS100, terwyl NKMax ook positief gekorreleer het met Tyd2.
4. Die verandering in bloeddruk voor KPO ($\Delta BP1\%$) was $-18,89\%$ tot $-10,60\%$ (95% VI); 'n meer positiewe verandering is met 'n swakker uitkoms geassosieer. Die verandering in bloeddruk tydens KPO ($\Delta BP2\%$) was $-42,93\%$ tot $-33,89\%$ (95% VI) en na KPO ($\Delta BP3\%$) $-25,56\%$ tot $-13,76\%$ (95% VI). Die invloed van $\Delta BP2\%$ was onduidelik (vanweë die teken), maar dit lyk of 'n hoër bloeddruk tydens KPO die uitkoms mag verbeter het. 'n Hoër $\Delta BP3\%$ het ook die uitkoms benadeel.
5. Die rol van sentrale temperatuur voor KPO (T1) was $35,70^{\circ}\text{C}$ tot $36,01^{\circ}\text{C}$ (95% VI) en na KPO (T3) was dit $36,08^{\circ}\text{C}$ tot $36,40^{\circ}\text{C}$ (95% VI). 'n Hoër T1 en T3 het moontlik 'n gunstige invloed gehad.
6. Die temperatuur tydens KPO (T2) van $31,72^{\circ}\text{C}$ tot $32,72^{\circ}\text{C}$ (95% VI) het nie 'n duidelike rol gespeel nie maar moontlik was 'n hoër temperatuur voordelig. Die

maksimum temperatuur tydens KPO (T2Max) was 37,19°C tot 37,44°C (95% VI), maar is nie by die ANCOVA ingesluit nie.

7. Die verskil tussen die sentrale en perifere temperatuur tydens KPO (Ts-p2) was 1,55°C tot 2,31°C (95% VI); 'n laer waarde is geassosieer met 'n beter uitkoms. Ts-p1 was 4,16°C tot 6,19°C (95% VI) en die invloed daarvan was onduidelik. Ts-p3 was 1,80°C tot 2,95°C (95% VI) en 'n hoër waarde is moontlik geassosieer met 'n positiewe invloed op die uitkoms.
8. Die hematokritte wat in hierdie studie ter sprake was, was 0,25 tot 26% (95%VI) en het blykbaar nie 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad nie.
9. Die minimum PaCO₂ tydens KPO (PaCO₂2min) was 30,91 mm Hg tot 32,73 mm Hg (95% VI); 'n laer PaCO₂ tydens KPO is geassosieer met 'n beter uitkoms.
10. Die gebruik van isofluraan het 'n positiewe invloed op die uitkoms gehad.
11. Die gebruik van MgSO₄ is geassosieer met 'n swakker uitkoms.

7.9.5 Opsomming van bevindings met ANCOVA

Die bevindinge van toepassing op die uitkomsveranderlikes word in Tabel 7.9.7 opgesom.

Tabel 7.9.7: Opsomming van betekenisvolle invloede van narkosetegniek en operasie op uitkomsveranderlikes na ANCOVA [Uitkoms, liniêre voorspelling (Aangepaste gemiddelde)].

Uitkoms	Uitkoms	p	Klinies beter
$\Delta\theta\%$	MK(-14,86%); S (-32,69%) KVO (-7,37%); KV (-40,18%)	0,012 0,001	MK KVO
$\Delta\alpha/\theta\%$	KVO (-0,57%); KV (-36,11%)	0,009	KVO
$\Delta PS\%$	S (1,40%); MK (-12,96%)	0,036	Moontlik S
$\Delta AAI\%$	Interaksie: KVO + MK (1,27%); KVO + S (-25,17%) KV + MK (-30,08%); KV + S (-25,74%)	0,057	MK
$\Delta F\%$	MK (5,39%); S (-9,46%)	0,002	Moontlik
$\Delta RT2\%$	Interaksie KVO + MK (2,11%); KVO + S (-12,57%) KV + MK (-10,26%); KV + S (-5,78%)	0,026	Moontlik
$\Delta Akk2\%$	KVO (2,58%); KV (-0,07%)	0,053*	Onbelangrik
$\Delta Akk3\%$	MK (16,60%); S (-17,46%)	0,010	MK
$\Delta RT4\%$	KVO (-14,97%); KV (-2,44%)	0,097*	KV
$\Delta Akk4\%$	Interaksie KVO + MK (-14,89%); KVO + S (-12,73%) KV + MK (12,97%); KV + S (-37,21%)	0,045	MK
AOKNK S100Max	KVO (17013.1 $\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$): KV Interaksie KVO + MK (2,48 $\mu\text{g.l}^{-1}$); KVO + S (1,04 $\mu\text{g.l}^{-1}$) KV + MK (1,49 $\mu\text{g.l}^{-1}$); KV + S (2,13 $\mu\text{g.l}^{-1}$)	0,004 0,018	KVO S by KVO; MK by KV
AOKS100	Interaksie KVO + MK (632,8 $\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$) << KVO + S (242,14 $\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$) KV + MK (348,3 $\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$) > KV + S (546,8 $\mu\text{g.l}^{-1}\cdot\text{minute}$)	0,004	S by KVO; MK by KV

7.10 HOOFBEVINDINGE

7.10.1 Pre- en intraoperatiewe veranderlikes

1. Die narkosetegnieke en die chirurgiese prosedures is geassosieer met betekenisvolle pre- en/of intraoperatiewe veranderings, wat opsigself 'n invloed op die uitkoms kon hê.
2. Die *KVO-pasiënte was betekenisvol ouer en beter gevoed* as die KV (Tabel 7.1.4).
3. Die operasietyd vóór en tydens *KPO was langer by KVO* (Tabel 7.2.2).
4. Tydens en na KPO was die *bloeddrukverandering byna betekenisvol meer negatief by KVO-* as klepvervangings (tabelle 7.4.4 en 7.4.6).
5. *Midasolam plus ketamien het 'n betekenisvolle invloed van op die temperatuur gehad* (laer voor KPO, hoër na KPO en 'n nouer Ts-p) (Tabel 7.5.1).
6. Tydens KPO was die *hematokrit laer by midasolam plus ketamien* as by sufentaniel (Tabel 7.5.3).
7. KV *het meer MgSO₄ ontvang* (Tabel 7.3.2).

7.10.2 Die QEEG

1. Die verandering was die opvallendste in die relatiewe δ - en θ -frekwensiebande, naamlik $\Delta\delta\% = -25,24\%$ ($p = 0,0070$) en $\Delta\theta\% = -23,77\%$ ($p = 0,0007$) en die $\Delta AAI\% = -20,30\%$ ($p = 0,0007$).
2. Volgens die kriterium van 'n swak QEEG-uitkoms (minstens 2 parameters, agteruitgang $\geq 20\%$) het 27/42 van die pasiënte (64,29%) agteruitgang getoon. Van die MK-pasiënte het 13/21 (61,9%) en van die S-pasiënte 14/21 (66,7%) agteruitgegaan ($p = 0,5000$; Fisher se eksakte toets). By KVO het 8/21 (38,1%) en by KV 19/21 (90,5%) van pasiënte agteruitgegaan ($p < 0,001$; Fisher se eksakte toets). Volgens die QEEG het *KVO dus beter* as KV gevaar.
3. By $\Delta PS\%$ was by KVO sowel as KV statisties en moontlik klinies betekenisvol *beter met sufentaniel* as met midasolam plus ketamien (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).
4. Midasolam plus ketamien was ten opsigte van $\Delta\theta\%$ *beter* as sufentaniel (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).
5. By $\Delta\theta\%$ ($p = 0,0010$; ANCOVA) en $\Delta\alpha/\theta\%$ ($p = 0,0090$) was die uitkoms by KVO *beter* as by KV (Tabelle 7.9.1, 7.9.7).
6. Daar was by $\Delta AAI\%$ 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkose en die chirurgie ($p = 0,057$). KVO het moontlik 26,44% *beter* met MK as S gedoen, terwyl MK en S hier nie 'n verskil aan KV gemaak het nie (Tabel 7.9.2, Figuur 7.9.2).

7.10.3 Reaksietye

1. Die reaksietye het postoperatief *meer verleng* as wat die akkuraathede afgeneem het (7.6.3.2).
2. Wanneer die strengere kriterium vir 'n swak reaksietyduitskoms (agteruitgang van ≥ 2 veranderlike met $\geq 10\%$) toegepas is, was daar by 17/36 (47,22%) pasiënte agteruitgang; 5/18 (27,78%) van MK en 12/18 (66,67%) van S ($p = 0,0220$; Fisher se eksakte toets), terwyl daar nie 'n verskil tussen KVO 9/17 (52,94%) en KV 9/19 (42,11%) was nie ($p =$

0,3670; Fisher se eksakte toets). Volgens die reaksietye was daar dus nie tussen die chirurgiese prosedures 'n verskil in uitkoms nie, maar het die narkosetegniek moontlik 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad.

3. Ten opsigte van $\Delta Akk3\%$ en $\Delta RT4\%$ was *midazolam plus ketamien beter* as sufentaniel, terwyl $\Delta F\%$ statisties maar ook moontlik klinies beter met midazolam plus ketamien as met sufentaniel was (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).

4. By die volgende reaksietydveranderlikes het nóg die narkosetegniek, nóg die chirurgiese ingreep 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad: $\Delta RT1\%$, $\Delta Akk1\%$, $\Delta Akk2\%$, $\Delta RT3\%$ en $\Delta RTKum\%$ (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).

7.10.4 Chemiese merkers

1. Die chemiese merkers van breinskade het nie onderskei tussen die narkosetegnieke nie. NSE het egter betekenisvol vanaf 10 uur tot 30 uur na KPO hoër vlakke by KV bereik (Tabelle 7.7.1.1 en 7.7.1.2). By NKMax het nóg die narkosetegniek, nóg die chirurgiese ingreep 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms gehad (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7). Volgens AOKNK het *KVO 'n beter uitkoms* as KV gehad (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).

2. Die S-100 β -proteïen was by 30 uur en 48 uur na KPO statisties maar nie klinies betekenisvol hoër by KVO as by KV nie (Tabel 7.7.1.4). Daar was egter geen betekenisvolle verskil by die narkosetegnieke nie (Tabel 7.7.1.3). Ten opsigte van S100Max en AOKS100 was *MK beter vir KV, terwyl KVO beter met S gedoen* (ANCOVA, Tabelle 7.9.1 en 7.9.7).

3. Wanneer die bevindinge van Georgiadis *et al* as kriteria vir 'n goeie uitkoms toegepas word ('n maksimum NSE-vlak van minder as 20 $\mu g.l^{-1}$ en 'n maksimum S-100 β -vlak van minder as 1,1 $\mu g.l^{-1}$ op die dag van chirurgie),⁸³² het die NSE-styging nie tussen MK en S of tussen KVO en KV verskil nie. Volgens S-100 β het MK 'n beter uitkoms as S gehad ($p = 0,0250$; Fisher se eksakte toets), maar het nie betekenisvol by KVO en KV verskil nie. *MK was dus beter* ten opsigte van die S-100 β -uitkoms

4. Die korrelasies of verband tussen die uitkomsveranderlikes was nie altyd consistent en duidelik nie – sien bespreking ¶8.1.

HOOFSTUK 8

BESPREKING

Daar is bevind dat die narkosetegniek midasolam plus ketamien moontlik 'n beter neurologiese uitkoms as sufentaniel 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 neurobeskerende 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 breiniskemie 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 infarsie 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 *okspitale 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 *okspitale 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 *okspitale 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-okspitale* area getoon. Alfa-aktiwiteit het na 30 dae in die *okspitale* 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 reaksietydtoetse 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 gewy 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 reaksietyduitskoms 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 koronêrevatomleiding 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 ongekorrigeerde NSE op 'n bepaalde tydstip (NSEx) tot die preoperatiewe waarde (NSE1) (NSEx/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 NSEx/NSE1-verhouding piek by die beëindiging van KPO (tydstip 4). Verder word gesien dat die NSEx/NSE1-verhouding styg, ten spyte van 'n daling in die Hbx/Hb1-verhouding. Die NSEx/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 gekorrigeerde 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 reaksiedyuitkoms, 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 proteïen 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 kardiemiesuigingbloed nie na die pomp teruggevoer word nie.⁹¹⁴ Eendersyds, is die vet in die kardiemiesuigingbloed 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 -proteïen 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 -proteïen 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 -proteïen" wat in daardie studies bepaal is, 'n ander proteïen 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, kardiemiesuiging 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 -proteïen, sonder die vooraf bloedtransfusie in die bloed gemeet kan word, daar voortgaande vrystelling van die proteïen is, en tweedens, dat S-100 β -proteïen 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 halflewes is 1/32ste van oorspronklike konsentrasie oor) en na 3 ure (na 7 halflewes 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 sensitiviteit 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 sensitiviteit 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 sensitiviteit van 94,7% en spesifisiteit van 76,9% voorspel. Die preoperatiewe neuropsigologiese funksie kon die een-week postoperatiewe neuropsigologiese funksie met 'n sensitiviteit 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 reaksietyduitkoms (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 korrigeer 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 $\Delta\text{ART}\%2$. 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 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 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 outoregulasie 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 outoregulasiëkurwe 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 outoregulasie die SBV oor 'n wye omvang van druk; SBV bly konstant tot by 'n gemiddelde bloeddruk van bokant ongeveer 60 mm Hg.⁹⁷⁰ Bloedvloei in kollaterale en in die penumbra gebied waar outoregulasie uitgeput is, is egter drukafhanklik. Dit is derhalwe moontlik dat serebrale bloedvloei tydens insidente wanneer embolisasie plaasvind, drukafhanklik is. Daar is aanvanklik gedink dat outoregulasie 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-vloei van 1,0 tot 2,2 l.min⁻¹.m⁻².⁹⁷⁴ Murkin *et al* het aangetoon dat outoregulasie 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 outoregulasiëkurwe 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 CDO₂ dus drukafhanklik. Die SBV by drukke van 60 mm Hg en 70 mm Hg het nie betekenisvol verskil nie. Alhoewel die CMRO₂ 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 CDO₂ afneem met daling in SBV, verhoog die suurstofekstraksie sodat overte hipoksie nie intree nie. Die kritiese CDO₂ is daardie punt waar die CMRO₂ van CDO₂ 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 l.min⁻¹.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 l.min⁻¹.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 outoregulاسieplato tydens KPO tussen hierdie drukgrense nie horisontaal is nie, maar 'n positiewe helling het; hierdie helling was tydens normotermie steiler (1,78 ml.100 g⁻¹.min⁻¹.10 mm Hg⁻¹ styging in gemiddelde bloeddruk) as tydens hipotermie (0,86 ml.100 g⁻¹.min⁻¹.10 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 S_jO₂ 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 O₂ 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 heelliggaam 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 weerstandsindex 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 adrenalienafskeiding. 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 reaksietydutkomste 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 klepveranging 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, aortaklepvervanging) 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 ($\% \times \text{min}$) 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 $\Delta RT1\%$, $\Delta RT3\%$ op $\Delta Akk4\%$ (grens beduidend, $p = 0,0630$). Tyd2 het 'n negatiewe invloed gehad op $\Delta \alpha\%$, $\Delta PS\%$, $\Delta Akk2\%$ en $\Delta Akk4\%$, 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 $\Delta RT2\%$, $\Delta RTKum\%$ en $\Delta Akk4\%$. '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 hepariendosis, 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 kardiotosiesuiging in die perikardium. In vergeleke met torakotomie het sternotomie hoër vetkontaminasie van bloed tot gevolg.¹⁰⁶² Vet wat via die kardiotosiesuiging en veneuse kanule in die KPO-reservoir beland, word deur nóg veneuse, nóg arteriële filters verwyder.¹⁰⁶³ Selherwinning van kardiotosiebloed kan wel die vet-emboluslading verlaag en sodoende die neurologiese uitkoms verbeter.¹⁰⁶⁴

Die gebruik van aprotinien (Trasylo^R, Bayer) kan die volume van kardiotosiesuiging 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 selherwinning (*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 histopatologies 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 hipoperfusie tydperke 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 metabolismeverlagende 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 metabolismeverlagende 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 outoregulasielgrens 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 vasodilatasie 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 hoofsaak van 'n swak uitkoms is. Maar is dit werklik so, of is die hoër H⁺-ioonkonsentrasie dalk net 'n minder skuldige omstander 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 SjO₂-meting aangetoon dat diabete tydens normotermiese KPO (> 35°C) met perfusiedrukke van tussen 50 en 80 mm Hg blootgestel word aan serebrale iskemie terwyl hulle nie tydens hipotermiese KPO (32°C) desatureer het nie (SjO₂ < 50%). Die SjO₂ 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 $\Delta\delta\%$, $\Delta RT_{Kum}\%$, $\Delta Akk4\%$ 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 sufentaniel 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 sufentaniel 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. Sufentaniel 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 dosisse 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 infarksies 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 infarksies 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-tenoloog 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 benodig 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 benodig 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 diehipotermie (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 Fentaniel 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. Fentanieltransport 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 neurobeskermerende eienskappe nie. Die breinbeskermerende 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 dosisse 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 sufentaniël 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 breinbeskerende 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 sensitiviteit 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 teëgekomen 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.

HOOFSTUK 9**GEVOLGTREKING, TEKORTKOMINGE EN BYDRAE**

Geen vergelykende kliniese studie oor die invloed van sufentaniel en ketamien plus midasolam op die neurologiese uitkoms na KPO is in die literatuur teëgekome nie. Hierdie kliniese studie toon, by hierdie relatief klein steekproef, aan dat, in soverre dit breinskade aangaan, midasolam plus ketamien as primêre narkosetegniek moontlik voordelig is in vergelyke met sufentaniel. Die narkosetegniek het ook 'n invloed op van die metaboliese veranderlikes uitgeoefen, wat opsigself die uitkoms kon beïnvloed. Ketamien plus midasolam het, naamlik in vergelyke met sufentaniel, 'n betekenisvolle invloed op die temperatuurbeheer en hematokrit gehad. Daar word beoog om hierdie aspek verder na te vors.

Die interaksies wat tussen chirurgie en narkosetegniek voorgekom het, sal verder ondersoek moet word. Alhoewel daar geen voor die hand liggende verklaring daarvoor is nie, het die enkele interaksies daarop gedui dat KV beter gedoen het met midasolam plus ketamien. Die interaksies het klinies moontlik slegs ten opsigte van S-100 β gedui op 'n beter uitkoms van KVO-pasiënte met sufentaniel. Die ander interaksies het eerder daarop gedui dat die narkosetegniek nie 'n verskil aan die uitkoms na KVO gemaak het nie, maar dat midasolam plus ketamien die neurologiese uitkoms van klepvervanging bevoordeel het. Soos reeds bespreek, is die verband tussen uitkoms en S-100 β en 'n swak uitkoms (RT en QEEG) nie in hierdie studie duidelik aangetoon nie; in teendeel, enkele S-100 β -vlakke (S1003 en S1009) het eerder korreleer met 'n beter uitkoms. Alhoewel daar dus verskille tussen die narkosetegnieke was ten opsigte van S-100 β -vlakke, dui dit, volgens die bevindinge in hierdie studie nie noodwendig *per se* op 'n swak neurologiese uitkoms nie. Is S-100 β dus in die *scenario* van breinbesering eerder 'n onskuldige omstander, of miskien voordelig? Hierdie bevindinge moet met 'n groter steekproef pasiënte bevestig word.

Daar word nie aanbeveel dat sufentanielmonoanestesia nie meer gebruik mag word nie. Eweneens bestaan daar steeds twyfel oor die veiligheid van ketamien en van midasolam by veral pasiënte met swak hartfunksie (EF < 40%). S(+)-ketamien sal waarskynlik uiteindelik die plek van rasemiese ketamien inneem, aangesien eersgenoemde meer gunstige effekte op iskemiese prekondisionering het.

Die narkotiseur moet meer betrokke wees by die fisiologiese beheer tydens KPO en dit nie aan die KPO-technoloog en chirurg oorlaat nie. Die lakse optrede van die chirurg, narkotiseur, die pomptegnoloog en intensiviste lewer waarskynlik 'n groot bydrae tot die neurologiese uitkoms na hartchirurgie.

Daar moet aandag aan nie-narkoseaspekte van hartoperasies geskenk word, naamlik pasiëntseleksie en die voorkoming van breiniskemie deur binne die perke van outoregulاسie

te bly, verlaging van die emboluslading en handhawing van serebrale bloedvloei, veral by bejaardes, diabetes mellitus en in die teenwoordigheid van serebrovaskulêre siekte. Voorts moet relatiewe iskemie voorkom word deur voldoende CDO_2 te verseker tydens periodes van verhoogde CMRO_2 (opwarming).

Moniteringsmodaliteite wat serebrale iskemie intraoperatief aantoon, verdien aandag. Dit sal dan moontlik wees om iskemie te voorkom en nie net postoperatief die katastrofe te dokumenteer nie. Alhoewel KPO-tegnoloë dikwels hul taak in goedertrou uitvoer, word daar dikwels gevind dat hulle metodes (gewoontes) en vasgestelde protokolle uitgedien is en hoegenaamd nie meer wetenskaplik gefundeer is nie. Intraoperatiewe monitering sal hierdie tekortkominge in tegniek moontlik beter uitwys.

Die teleurstellende effekte van geneesmiddels as breinbeskermers kan moontlik gesoek word in die eienskap van die CMRO_2 -verlagers (die dampe, barbiturate, etomidaat, propofol, opioïede, bensodiasepiene), en die dempers van die iskemiese kaskades (die dampe, barbiturate, propofol, etomidaat, ketamien), om intra-iskemiese ophoping van dopamien en glutamaat te demp. Daar bestaan ook die moontlikheid dat die middels direk neurotoksies kan wees deur die vorming van vryradikale (opioïede, ketamien). Die interaksie tussen farmakologiese middels en hipotermie se effek op iskemie moet opgeklar word.

Daar bestaan tans nie narkosemiddels wat klinies voorspelbaar by die mens teen iskemiese skade beskerm nie. In teendeel, narkosemiddels besit die vermoë, om breinskade te vererger, soos by pasiënte waarvan die BBS beskadig is, byvoorbeeld MIV-pasiënte. Die inflammatoriese response op KPO kan ook deur die beskermingsmaatreëls beïnvloed word – goed of nadelig.¹²⁸⁰ Die ondeurdagte optrede van die narkotiseur, chirurg, pomptegnoloog en intensivis maak natuurlik die effek van *enige* wondermiddel wat intraoperatief toegedien word, nutteloos. 'n Groot aantal proefpersone sal benodig word om die invloed van alle perioperatiewe veranderlikes te bepaal.

Met al die literatuur wat voortdurend oor die onderwerp van neuropsigologiese uitkoms na hartchirurgie verskyn, is daar al 'n magdom inligting wat die klinikus in staat stel om eklekties 'n “veilige” narkosetegniek saam te stel vir hartoperasies wat met of sonder KPO uitgevoer word. Dit is egter die taak van die klinikus om dergelike protokolle prospektief te evalueer. Dit verg duisende pasiënte, wat ook die riskante gevalle insluit, betroubare meetmetodes en voldoende tyd.

Dit is oneties om duisende diere in proewe te gebruik indien daardie bevindinge nie in die kliniek bevestig of verwerp word nie; dan was al die werk op diere tog totaal sinneloos. Die bevindinge wat onder eksperimentele toestande by diere gemaak word, is nie noodwendig ekstrapoleerbaar na die mens nie, eerstens vanweë spesieverskille en tweedens, vanweë die hemelsbreë verskil tussen eksperimentele en die kliniese omstandighede.

Vele middels wat moontlik die brein teen iskemie kan beskerm, is al met groot entoesiasme getoets. Dit loop dikwels op twyfelagtige resultate uit. Noggans moet daar van hierdie resultate kennisgeneem word, aangesien toekomstige navorsing daarop gegrond word. Verder word die nut van middels wat *in vivo* in diere of *in vitro* aangetoon is, nooit in kliniese proewe bevestig nie. Publikasiesydigheid (*publication bias*) kan daartoe aanleiding gee dat middels wat wel klinies beproef word, nie altyd publiseer word nie; daar word meer krediet verleen aan proewe waar daar 'n duidelike of opspraakwekkende bevindinge gemaak word, terwyl kliniese proewe wat nie bevindinge van diere-eksperimente bevestig nie, negeer word.

Hiermee word daar nie impliseer dat prekliniese werk nutteloos is nie – inteeendeel. Dit bied egter hoogstens die basis of model waarop die kennis wat opgedoen is, klinies toegepas kan pas. Trouens, indien daar bevind word dat 'n middel wat in diere voordelig is, by die mens geen voordelige effek het nie, of nog erger, nadelig is, is dit oneties om nie sulke negatiewe resultate bekend te maak nie.

Hopelik sal daar uitkoms wees wat betref die voorkoming van die siektes wat chirurgie noodsaak (genetiese manipulasie, farmakoterapie, immunoterapie) of die daarstel van chirurgiese en KPO-tegnieke wat die kans op serebrale iskemie totaal uitskakel.

Ten einde die invloed van al die kovariate vas te stel, is steekproefgroottes nodig wat eerder klinies-betekenisvolle veranderinge kan aantoon; dit is waarskynlik heelwat meer pasiënte as wat daar vir hierdie studie beskikbaar gestel is, maar heelwat minder as groot steekproewe wat statisties hoogs betekenisvolle resultate oplewer, maar wat van weinig kliniese betekenis is.

Hierdie studie lewer moontlik meer vrae as oplossings op. Die bevindinge van hierdie studie was ook, na die outeur se mening, nie in alle opsigte klinkklaar nie – inteeendeel. Daar moet egter van die waarnemings kennisgeneem word, hetsy positief, negatief of twyfelagtig.

Die bydrae van hierdie studie lê daarin dat daar aangetoon is dat die narkosetegniek die uitkoms na KPO beïnvloed. Daar is ook aangetoon dat dit moeilik is om breinskade aan te toon, en dat die uitkoms, soos bevind met verskillende meetmetodes, nie noodwendig met mekaar verband hou nie. By die bepaling van die effek van breinbeskermende middels moet daar nie slegs konsentreer word op die effek van die maatreëls op die brein nie, maar ook die invloed van die maatreëls op veranderlikes wat opsigself die uitkoms kan verander. Navorsers moet hulle ook hou by metodes en uitkomstriteria wat vergelyking met ander ondersoeke moontlik maak. Daar sal ook gesoek moet word na 'n klinies bruikbare definisie van “betekenisvolle verandering” eerder as statistiese kriteria wat weinig inligting oor klinies relevante funksieverandering oplewer.

BYLAES**BYLAE A****ANALISE VAN KOVARIANSIE**

Wanneer die beskrywende statistiek en korrelasies tussen veranderlikes ondersoek word, word daar waargeneem dat daar betekenisvolle verskille by van die verklarende veranderlikes tussen die narkosetegnieke MK en S en die operasietipes KVO en KV voorgekom het. Hierdie waarnemings moet by die interpretasie van hierdie verskille in ag geneem word aangesien hierdie veranderlikes *per se* 'n invloed op die uitkoms kon gehad het. Daar is byvoorbeeld bevind dat die hematokrit tydens KPO beide statisties en klinies betekenisvol laer by MK was (Tabel 7.5.3). Verder is daar gevind dat daar by MK 'n kleiner verskil tussen die sentrale en die perifere temperatuur was en dat die sentrale temperatuur vóór KPO hoër was by S as by MK. Die sentrale temperatuur ná KPO was laer by S as by MK (Tabel 7.5.1). Daar is ook aangetoon dat die tydsduur vóór en tydens KPO langer by KVO as by KV was (7.2.2), dat die persentasieverandering in intraoperatiewe bloeddruk byna betekenisvol meer negatief by S as by MK was (Tabel 7.4.1). Uit die beskrywende statistiek blyk dit dat KVO ten opsigte van die QEEG (Tabel 7.6.1.2) en die NSE (Tabel 7.7.2) 'n beter uitkoms as die KV gehad het, en dat MK ten opsigte van die reaksietye 'n beter uitkoms gehad het (Tabel 7.6.2.1). Al hierdie intraoperatiewe veranderlikes (kovariate) kon 'n invloed op die uitkoms gehad het.

Die vraag ontstaan dus of die uitkoms uitsluitlik aan hierdie veranderlikes, insluitende die chirurgie, toeskryfbaar is en of ván hierdie veranderinge 'n suiwer middeleffek was (MK of S). Daar is der halwe besluit om die bydrae van hierdie “agtergrondsgeraas” wat byeffekte van die middels, operasietyd, ensovoorts op die uitkoms gehad he te ondersoek. Vanweë die relatief klein steekproefgrootte moes die aantal veranderlikes wat by die analise van kovariansie (ANCOVA) ingesluit was, beperk word. 'n Heelwat groter aantal pasiënte sal nodig wees om reg aan ANCOVA te laat geskied. Alhoewel ANCOVA voorheen die belang van intraoperatiewe veranderlikes geïdentifiseer het, is hierdie benadering tot die geïsoleerde effek van narkosemiddels nie in kliniese vergelykende studies teëgekom nie.

Die volgende kovariate (pre- en intraoperatiewe verklarende veranderlikes) kon by terugwaartse ANCOVA ingesluit word. Die gemiddeldes van die kovariate met hul gemiddeldes wat by die ANCOVA bereken is, word tussen hakies aangedui:

Ras (S0W1) (0,57)

Geslag (M1F0) (0,60)

Ouderdom (46,5 jaar)

Tyd1 (56,9 minute)

Tyd2 (77,6 minute)

Tyd3 (58,2 minute)

Δ BP1% (-14,7%)

Δ BP2% (-38,4%)

Δ BP3% (-19,6%)

T1 (35,9°C)

T2 (32,2°C)

T3 (36,2°C)

Ts-p1 (5,2 °C)

Ts-p2 (1,6°C)

Ts-p3(2,4°C)

PaCO₂2min (31,81 mm Hg)

Hkt2min (25,9)

Iso%min (30,2 %min)

MgSO₄ (76,8 mg/kg)

Die volgende uitkomsveranderlikes is ten opsigte van die aangepaste gemiddeldes van die verklarende intraoperatiewe veranderlikes geïnterpreteer:

QEEG-veranderlikes:

$\Delta\beta\%$

$\Delta\alpha\%$

$\Delta\delta\%$

$\Delta\theta\%$

$\Delta\alpha/\theta\%$

$\Delta PS\%$

$\Delta AAI\%$

Reaksietydveranderlikes:

$\Delta RT1\%$, $\Delta Akk1\%$

$\Delta RT2\%$, $\Delta Akk2\%$

$\Delta RT3\%$, $\Delta Akk3\%$

$\Delta RT4\%$, $\Delta Akk4\%$

$\Delta RTKum\%$, $\Delta F\%$

Chemiese merkers:

NKMax, AOKNK

S100Max, AOKS100

A1 Relatiewe β -uitkoms

Hoër ouderdom, 'n meer positiewe $\Delta BP2\%$, hoër T2 en hoër PaCO₂2min is geassosieer met 'n swakker uitkoms. 'n Hoër T3 is met 'n. Die toediening van isofluraan het verband gehou beter 'n $\Delta\beta\%$. Die narkose, chirurgie en interaksies het geen betekenisvolle invloed op $\Delta\beta\%$ gehad nie en stem ooreen met die bevinding by die beskrywende statistiek (Tabel A1).

Tabel A1: $\Delta\beta\%$. $pr = 0,20$ $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 43,32 (22,54); $p > |F| = 0,0545$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Chirurgie (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	$\Delta BP2\%$	T1
Koëffisiënt	4,45	-9,41	4,18	-0,38	-0,38	-6,26
p-waarde	0,491	0,121	0,571	0,019	0,035	0,165
95%VI	-8,59; 17,49	-21,45; 2,63	-10,72; 19,10	-0,86; 0,11	-0,72; -0,03	-15,23; 2,72
Verklarende veranderlike	T2	T3	Ts-p3	PaCO ₂ 2min	Iso%min	
Koëffisiënt	-3,14	12,78	2,13	-1,82	0,20	
p-waarde	0,043	0,020	0,104	0,019	0,006	
95%VI	-6,17; -0,11	2,13; 23,34	-0,47; 4,72	-3,32; -0,31	0,06; 0,33	

A2 Relatiewe α -uitkoms

Die $\Delta\alpha\%$ is slegs betekenisvol negatief deur Tyd2 beïnvloed (Tabel A2).

Tabel A2. $\Delta\alpha\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 36,27 (25,35); $p > |F| = 0,0108$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	S0W1 (Swart = 0; Blank = 1)	Tyd2	Tyd3
Koëffisiënt	5,98	-3,06	-11,58	15,87	-0,43	0,44
p-waarde	0,440	0,769	0,297	0,078*	0,006	0,112
95%VI	-9,57; 21,52	-24,08; 17,94	-33,77; 10,62	-1,90; 33,65	-0,72; -0,13	-0,11; 0,98

A3 Relatiewe δ -uitkoms

'n Meer positiewe verandering in $\Delta BP1\%$ en die toediening van $MgSO_4$ is geassosieer met 'n swakker δ -uitkoms terwyl die gebruik van isofluraan moontlik voordelig was (Tabel A3).

Tabel A3: $\Delta\delta\%$; $pr = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 47,09 (27,70); $p > |F| = 0,0266$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	Ts-p2	Ts-p3
Koëffisiënt	-9,12	-25,72	11,29	-1,21	-4,56	8,59
p-waarde	0,548	0,114	0,565	0,052*	0,173	0,051*
95%VI	-39,80; 21,55	-58,02; 6,59	-28,37; 50,94	-2,44; 0,01	-11,24; 2,12	-0,02; 17,21
Verklarende veranderlike	$\Delta BP1\%$	$\Delta BP2\%$	PaCO ₂ 2min	Iso%min	MgSO ₄	
Koëffisiënt	-1,20	-1,09	-4,05	0,49	-0,65	
p-waarde	0,046	0,078*	0,067*	0,036	0,047	
95%VI	-2,38; -0,02	-2,30; 0,12	-8,39; 0,30	0,03; 0,95	-1,28; -0,01	

A4 Relatiewe θ -uitkoms

Van die veranderlikes wat by $\Delta\theta\%$ 'n betekenisvolle rol gespeel het, was geslag (vroue beter), Ts-p1 (hoër beter), T2 (hoër beter) en Ts-p2 (laer beter). Ts-p3 se invloed was grens-betekenisvol (Tabel A4). Hierdie bevinding van die invloed van T2 is in teenstelling met die bevinding by $\Delta\beta\%$ waar 'n hoër temperatuur geassosieer is met 'n swakker uitkoms (Tabel A1). Hierdie teenstrydige bevinding mag daarop dui dat temperatuur as kovariaat in die omgewing van verskillende kovariate anders optree.

Tabel A4: $\Delta\theta\%$. $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 54,47 (37,78); $p > |F| = 0,0049$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	M1F0 (man = 1; vrou = 0)	Ts-p1	T2
Koëffisiënt	-26,67	-40,98	14,48	-21,42	5,19	5,87
p-waarde	0,012	0,001	0,224	0,037	0,004	0,030
95%VI	-47,08; 06,27	-62,68; -	-9,31; 38,27	-41,46; -1,38	1,76; 8,61	0,62; 11,12
Verklarende veranderlike	Ts-p2	Ts-p3	Hkt2min	Iso%min	MgSO ₄	
Koëffisiënt	-8,49	4,29	1,67	0,17	0,28	
p-waarde	0,004	0,097*	0,133	0,131	0,104	
95%VI	-14,01; -2,96	-0,82; 9,41	-0,54; 3,89	09,05; 0,39	-0,06; 0,62	

A5 Uitkoms van die α/θ -verhouding

Die enigste kovariaat wat 'n betekenisvol met die $\Delta\alpha/\theta\%$ geassosieer was, was die chirurgie, naamlik dat daar 'n groter agteruitgang by KV as KVO was, terwyl die narkoses nie 'n verskil gemaak het nie (Tabel A5). Dit stem ooreen met die bevindings by die beskrywende statistiek, naamlik dat MK en S dieselfde uitkoms gehad het, terwyl KV betekenisvol swakker as KVO gedoen het (Tabelle 7.6.1.1 en 7.6.1.2).

Tabel A5: $\Delta\alpha/\theta\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 42,69 (24,20); $p > |F| = 0,0364$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Tipe	S0W1 (Swart = 0; Wit = 1)	M1F0 (man = 1; vrou = 0)	Tyd2
Koëffisiënt	-8,30	-37,67	3,66	19,36	-6,35	-0,35
p-waarde	0,503	0,009	0,820	0,126	0,509	0,105
95%VI	-33,26; 16,67	-65,34; -	-28,93; 36,25	-5,8; 44,5	-25,73; 13,02	-0,79; 0,09
Verklarende veranderlike	Tyd3	Ts-p1	T2	Ts-p2	T3	
Koëffisiënt	0,68	3,38	4,94	-6,07	-13,07	
p-waarde	0,081*	0,122	0,104	0,062*	0,154	
95%VI	-0,09; 1,45	-0,69; 7,72	-1,07; 10,95	-12,46; 0,32	-31,30; 5,15	

AB6 Piekspespektrumuitkoms

Kovariate wat 'n betekenisvolle invloed op die uitkoms van die piekspespektrum gehad het was Tyd2, T1, Ts-p2, T3, Ts-p3, PaCO₂min en die gebruik van isofluraan (Tabel A6).

Tabel A6: $\Delta PS\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 63,12 (48,09); $p > |F| = 0,0011$

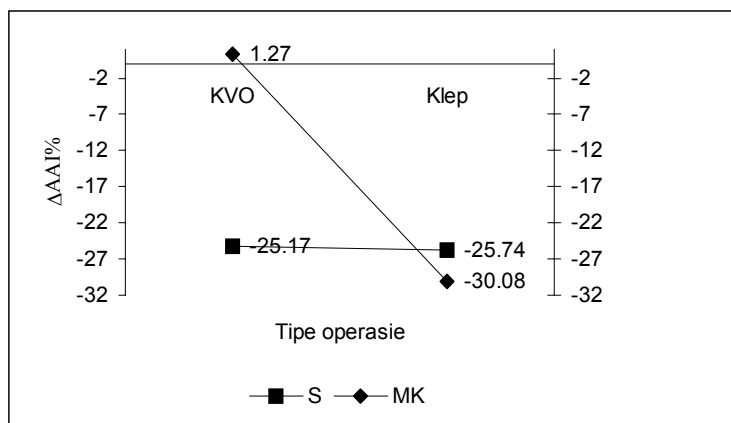
Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	GroepXTipe	S0W1 (Swart = 0; Blank = 1)	Tyd2	T1
Koëffisiënt	14,43	-8,41	-0,99	9,13	-0,36	-13,36
p-waarde	0,036	0,206	0,891	0,132	0,004	0,008
95%VI	1,04; 27,81	-21,73; 4,91	-15,56; 13,58	-2,94; 21,20	-0,59; -0,12	-22,97; -3,75
Verklarende veranderlike	Ts-p2	T3	Ts-p3	PaCO ₂ min	Iso%min	
Koëffisiënt	-3,14	13,59	4,82	-2,75	0,25	
p-waarde	0,005	0,006	0,003	0,001	0,001	
95%VI	-5,25; -1,03	4,33; 22,85	1,81; 7,82	-4,20; -1,31	0,12; 0,38	

A7 Uitkoms van AAI

Die verandering in α -attenuasieindeks (AAI) was betekenisvol gunstiger by KVO as KV, terwyl MK 'n marginaal nie-betekenisvol beter uitkoms as S gehad het. Verder was daar 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkose en tipe chirurgie ($p < 0,1$). Volgens die interaksie het KVO en KV ewe swak gedoen met S. Verder het KV statisties betekenisvol beter met S as MK gevaar; hierdie verskil was egter gering en nie klinies van belang nie (respektiewelik -25,73% teenoor -30,08%). KVO het egter beide statisties as klinies betekenisvol beter met MK as met S gevaar, naamlik 1,27% met MK-narkose teenoor -25,17% met sufentanielnarkose. (Tabel A7, Figuur A7.1).

Tabel A7: $\Delta AAI\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 49,28 (35,01); $p > |F| = 0,0045$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	Tyd1
Koëffisiënt	-26,44	-31,35	30,78	0,99	-0,39
p-waarde	0,066*	0,024	0,057	0,035	0,054*
95%VI	-54,76; 1,88	-58,20; -4,50	-1,04; 62,61	0,08; 1,91	-0,79; 0,01
Verklarende veranderlike	Tyd3	T1	T2	T3	
Koëffisiënt	1,39	30,13	10,03	-30,36	
p-waarde	0,003	0,009	0,001	0,007	
95%VI	0,50; 2,26	8,21; 52,04	4,28; 15,78	-51,86; -8,85	



Figuur A7.1: Interaksie tussen Narkose en tipe chirurgie ten opsigte van $\Delta AAI\%$. Let op die byna-betekenisvolle interaksie tussen Narkose en chirurgie ($p = 0,057$).

A8 Uitkoms van kumulatiewe reaksietyd ($\Delta RTKum\%$)

Die kovariate wat by hierdie uitkomsveranderlike 'n betekenisvolle rol gespeel het was ouderdom, $\Delta BP3\%$ en die dosis $MgSO_4$; aldrie het naamlik die uitkoms negatief beïnvloed. Blankes het 'n swakker uitkoms gehad en langer Tyd3 is byna betekenisvol met 'n swakker uitkoms geassosieer (Tabel A8).

Tabel A8: Δ RTKum%; $p_r = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 55,82 (35,57); $p > |F| = 0,0183$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klen = 1)	NarkoseX Chirurgie	S0W1 (Swart = 0; Blank = 1)	Jaar	Tyd3
Koëffisiënt	-4,28	-4,00	2,22	-12,56	-0,63	-0,36
p-waarde	0,461	0,548	0,774	0,062*	0,006	0,079*
95%VI	-16,08; 7,52	-18,87; 10,87	-13,54; 17,98	-25,80; 0,67	-1,07; -0,20	-0,76; 0,05
Verklarende veranderlike	T2	Ts-p2	Δ BP3%	Iso%min	MgSO ₄	
Koëffisiënt	-2,40	-1,46	-0,39	0,09	-0,23	
p-waarde	0,116	0,139	0,003	0,148	0,033	
95%VI	-5,42; 0,63	-3,43; 0,51	-0,63; -0,15	-0,04; 0,23	-0,44; -0,02	

B9 Uitkoms van die kumulatiewe akkuraatheid (Δ F%)

Die verandering in noukeurigheid (Δ F%) is betekenisvol positief beïnvloed deur 'n hoër T1, 'n meer positiewe Δ BP2% en 'n laer Δ BP3%. Δ F% is deur beide die beskrywende statistiek sowel as ANCOVA as betekenisvol meer positief by MK bevind (Tabelle 7.6.2.1, B9 en B9.1). Die verskil tussen MK en S is volgens die beskrywende statistiek statisties betekenisvol, maar nie klinies nie, terwyl die verskil (ongeveer 14%) soos wat die ANCOVA bevind het, ook van kliniese belang was. Δ F% is positief beïnvloed deur 'n hoër Δ BP2% (koëffisiënt = 0,41/% verandering in BP2) (Tabel A1). 'n Meer positiewe Δ BP2% is waarskynlik van belang en geassosieer met 'n beter uitkoms.

Tabel A9: Δ F%; $p_r = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = $p > |F| = 0,0183$; $p > |F| = 0,0049$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseXChirurgie	T1
Koëffisiënt	-14,36	-0,69	-1,09	10,61
p-waarde	0,002	0,856	0,833	0,005
95%VI	-22,92; -5,80	-8,44; 7,06	-11,59; 9,41	3,49; 17,72
Verklarende veranderlike	Δ BP2%	Δ BP3%	MgSO ₄	
Koëffisiënt	0,41	-0,30	-0,10	
p-waarde	0,029	0,038	0,117	
95%VI	0,05; 0,77	-0,58; -0,02	-0,22; 0,03	

A10 RT1-uitkoms ($\Delta RT1\%$)

'n Meer positiewe $\Delta RT1\%$ is betekenisvol geassosieer met jonger pasiënte, 'n korter Tyd1 en 'n kleiner Ts-p1 (Tabel A10).

Tabel A10: $\Delta RT1\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 45,42 (31,77); $p > |F| = 0,0105$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar
Koëffisiënt	3,05	1,73	-0,52	-0,43
p-waarde	0,607	0,803	0,948	0,037
95%VI	-8,94; 15,04	-12,33; 15,79	-16,70; 15,66	-0,84; -0,03
Verklarende veranderlike	Tyd1	Ts-p1	$\Delta BP3\%$	
Koëffisiënt	-0,25	-1,43	-0,19	
p-waarde	0,028	0,046	0,102	
95%VI	-0,47; -0,03	-2,83; -0,03	-0,42; 0,04	

A11 Uitkoms van akkuraatheid by RT1 ($\Delta Akk1\%$)

$\Delta Akk1\%$ is betekenisvol deur ouderdom, T3, Ts-p2, Ts-p3 en $\Delta BP2\%$ beïnvloed (Tabelle A11)

Tabel A11: $\Delta Akk1\%$; $pr = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 55,03 (34,42); $p > |F| = 0,0214$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	Tyd1	Tyd3
Koëffisiënt	0,39	1,19	-1,42	-0,25	-0,6	-0,09
p-waarde	0,843	0,585	0,570	0,002	0,093*	0,164
95%VI	-3,65; 4,44	-3,24; 5,62	-6,50; 3,67	-0,40; -0,10	-0,01; 0,14	-0,23; 0,04
Verklarende veranderlike	Ts-p1	Ts-p2	T3	Ts-p3	$\Delta BP2\%$	
Koëffisiënt	0,61	-1,10	4,67	1,32	-0,14	
p-waarde	0,084*	0,041	0,004	0,007	0,029	
95%VI	-0,09; 1,31	-2,16; -0,05	1,62; 7,72	0,40; 2,24	-0,26; -0,02	

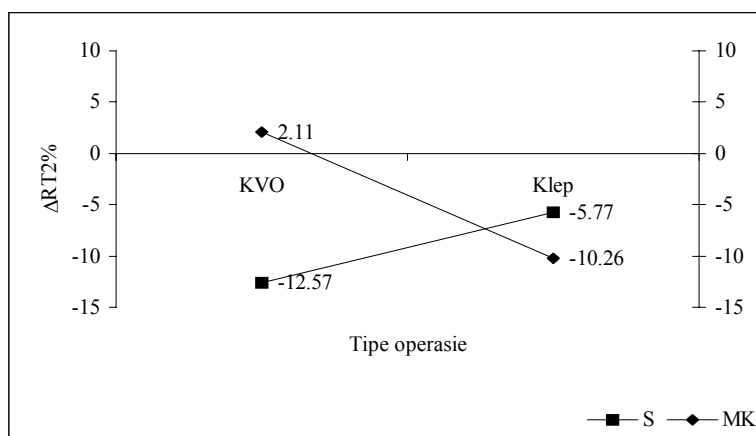
A12 RT2-uitkoms ($\Delta RT2\%$)

'n Laer Ts-p2, jonger ouderdom, swart ras, korter T3, kleiner Ts-p2, meer negatiewe $\Delta BP1\%$ en die gebruik van isofluraan was geassosieer met 'n verbetering in RT2. Anders as by die beskrywende statistiek, was daar met ANCOVA 'n betekenisvolle verskil tussen MK en S aangetoon; MK het 'n beter $\Delta RT2\%$ -uitkoms gehad (Tabelle A12). Volgens die beskrywende statistiek was Ts-p deurgaans kleiner by MK as S, (Tabel 7.5.1) en was KVO-pasiënte ouer as kleppasiënte (Tabel 7.1.3). Daar was ook 'n betekenisvolle interaksie tussen narkoses MK en S en tipes operasies (Figuur A12.1). Volgens die interaksie het KVO betekenisvolle beter met MK as met S gedoen terwyl KV betekenisvol beter met S as met MK gedoen het. Let egter daarop dat hierdie verskil ten opsigte van KVO groter was, met 'n verskil van +10,46% ten gunste van MK, terwyl die verskil tussen MK en S by die

KV wel statisties van belang was maar kleiner is met 'n verskil van +4,49% ten gunste van S.

Tabel A12: $\Delta RT2\%$; $p_r = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 57,67 (38,27); $p > |F| = 0,0124$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	SOW1 (Swart = 0; Blank = 1)	Jaar	Tyd3
Koëffisiënt	-14,68	-12,38	19,17	-14,61	-0,52	-0,48
p-waarde	0,023	0,119	0,026	0,043	0,028	0,034
95%VI	-27,20; -2,16	-28,16; 3,40	2,50; 35,84	-28,73; -0,48	-0,98; -0,06	-0,92; -0,04
Verklarende veranderlike	T2	Ts-p2	$\Delta BP1\%$	Iso%min	MgSO ₄	
Koëffisiënt	-2,56	-2,12	-0,59	0,15	-0,18	
p-waarde	0,117	0,046	0,005	0,056*	0,124	
95%VI	-5,80; 0,69	-4,20; -0,04	-0,98; -0,20	0,004; 0,308	-0,42; 0,05	



Figuur A12.1: Interaksie tussen narkose MK en S en tipes operasies KVO en KV ($p = 0,026$). Die verskil tussen MK en S by KVO is groter (10,46%) as die verskil tussen MK en S by KV (4,49%).

A13 Uitkoms van akkuraatheid by RT2 ($\Delta Akk2\%$)

$\Delta Akk2\%$ is betekenisvol deur verskeie kovariate beïnvloed; Akk2 was beter met hoër ouderdom, mans, kort Tyd2, groter Ts-p1, kleiner Ts-p2, meer positiewe $\Delta BP2\%$ en 'n meer negatiewe $\Delta BP3\%$. Let daarop dat die uitkoms by mans betekenisvol beter as by vroue was. Daar was geen betekenisvolle verskil tussen die narkoses nie. KVO het statisties marginaal nie-betekenisvol beter as KV gedoen. Hierdie verskil is egter klinies klein en nie van belang nie (Tabel A13).

Tabel A13: $\Delta\text{Akk}2\%$; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 83,97 (74,49); $p > |F| < 0,0001$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseXC chirurgie	Jaar	MIF0 (man = 1; vrou = 0)
Koëffisiënt	-2,03	-4,02	2,68	0,15	9,82
p-waarde	0,325	0,053*	0,235	0,047	< 0,001
95%VI	-6,22; 2,15	-8,09; 0,05	-1,87; 7,22	0,002; 0,29	6,31; 13,33
Verklarende veranderlike	Tyd2	Ts-p1	Ts-p2	$\Delta\text{BP}2\%$	
Koëffisiënt	-0,10	0,84	-1,40	0,24	
p-waarde	0,008	0,007	0,003	0,015	
95%VI	-0,16; -0,03	0,25; 1,43	-2,27; -0,53	0,05; 0,42	
Verklarende veranderlike	$\Delta\text{BP}3\%$	Hkt2min	PaCO ₂ 2min	Iso%min	
Koëffisiënt	-0,16	-0,63	-0,84	-0,06	
p-waarde	0,024	0,007	0,001	0,008	
95%VI	-0,29; -0,02	-1,07; -0,19	-1,30; -0,38	-0,09; -0,02	

A14 RT3-uitkoms ($\Delta\text{RT}3\%$)

$\Delta\text{RT}3\%$ het nie tussen MK en S nóg tussen KVO en KV verskil nie. Tyd1 en die gebruik van isofluraan het 'n betekenisvolle rol gespeel; korter Tyd1 en isofluraandosis (Iso%min), het die uitkoms bevoordeel (Tabel A14).

Tabel A14: $\Delta\text{RT}3\%$; $pr = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 36,32 (21,62); $p > |F| = 0,0502$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseXChirurgie	Jaar	Tyd1	Iso%min
Koëffisiënt	-2,81	-7,82	3,21	-0,45	-0,42	0,28
p-waarde	0,747	0,466	0,795	0,131	0,017	0,008
95%VI	-20,59; 14,96	-29,54; 13,90	-21,94; 28,37	-1,04; 0,14	-0,76; -0,08	0,08; 0,48

A15 Uitkoms van akkuraatheid by RT3 ($\Delta\text{Akk}3\%$)

Na ANCOVA het daar statisties 'n betekenisvolle verskil tussen MK en S na vore gekom; hierdie verskil was ook klinies van groot betekenis met MK wat gemiddeld 24,06% beter as S gevaar het. Die kovariate wat 'n betekenisvolle rol by die uitkoms gespeel het, was Ts-p1 en $\Delta\text{BP}2\%$ wat beide by groter waardes geassosieer was met 'n beter $\Delta\text{Akk}3\%$ -uitkoms (Tabel A15).

Tabel A15: $\Delta\text{Akk}3\%$ -uitkoms; $pr = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 62,76 (54,16); $p > |F| = 0,0001$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	MIF0 (man = 1; vrou = 0)	Ts-p1	$\Delta\text{BP}2\%$
Koëffisiënt	-26,39	-10,44	-17,15	-11,83	5,57	0,62
p-waarde	0,010	0,324	0,164	0,102	< 0,001	0,005
95%VI	-45,93; -6,84	-31,81; 10,93	-41,74; 7,43	-26,18; 2,52	3,48; 7,66	0,21; 1,04

A16 RT4-uitkoms

$\Delta RT4\%$ is betekenisvol positief beïnvloed deur jonger ouderdom, die manlike geslag, laer T2, laer $\Delta BP1\%$, 'n laer $PaCO_2$, die gebruik van isofluraan en kleiner dosisse $MgSO_4$. KVO was marginaal nie-betekenisvol beter as KV (Tabel A16).

Tabel A16: $\Delta RT4\%$; $pr = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 68,18 (45,72); $p > |F| = 0,0183$

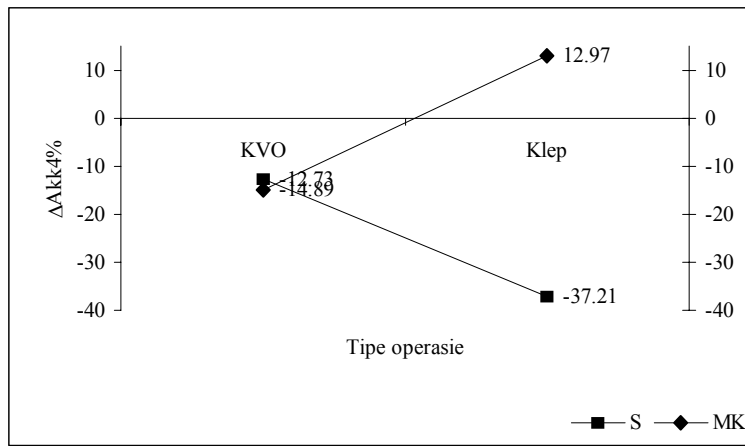
Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	MIF0 (Man = 1; Vrou = 0)	Jaar	T1
Koëffisiënt	-5,52	15,57	-6,94	21,36	-0,84	8,40
p-waarde	0,521	0,097*	0,499	0,015	0,010	0,192
95%VI	-23,26; 12,23	-3,16; 34,30	-28,14; 14,26	4,78; 37,95	-1,45; -0,23	-4,63; 21,42
Verklarende veranderlike	T2	$\Delta BP1\%$	Hkt2min	$PaCO_2$ min	Iso%min	$MgSO_4$
Koëffisiënt	-5,17	-0,75	-1,55	-2,78	0,41	-0,65
p-waarde	0,021	0,006	0,141	0,018	0,001	0,001
95%VI	-9,45; -0,89	-1,26; -0,24	-3,66; 0,57	-5,01; -0,55	0,19; 0,63	-1,02; -0,29

A17 Uitkoms van RT4Akk ($\Delta Akk4\%$)

$\Delta Akk4\%$ is bevorder deur jonger ouderdom, 'n korter Tyd3, 'n laer $\Delta BP1\%$, die gebruik van isofluraan en laer dosisse $MgSO_4$ (Tabel A17). Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkoses en die tipes operasies. Volgens die interaksie het KVO beter met S as met MK gedoen terwyl KV beter met MK as S gedoen het. Die verskil tussen MK en S by KVO was egter klinies nie van belang nie ('n verskil van 2,16%), terwyl MK by KV hoogs betekenisvol beter as S was (Figuur A17.1).

Tabel A17: $\Delta Akk4\%$; $pr = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 59,68 (35,04); $p > |F| = 0,0463$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	Tyd1	Tyd2
Koëffisiënt	2,17	27,86	-52,35	-1,45	0,66	-0,50
p-waarde	0,897	0,213	0,045	0,031	0,063*	0,167
95%VI	-32,47; 36,80	-17,50; 73,21	-103,47; -1,23	-2,77; -0,14	-0,04; 1,35	-1,22; 0,23
Verklarende veranderlike	Tyd3	T2	$\Delta BP1\%$	Iso%min	$MgSO_4$	
Koëffisiënt	-1,43	-8,67	-1,50	0,60	-0,63	
p-waarde	0,023	0,052*	0,007	0,012	0,052*	
95%VI	-2,64; -0,22	-17,44; 0,09	-2,55; -0,46	0,15; 1,05	-1,26; 0,01	



Figuur A17.1: Interaksie tussen narkoses MK en S en tipes operasies KVO en KV.

A18 Uitkoms van die verskil tussen NK1 en die hoogste NK-vlak (NKMax)

Daar was nie ’n betekenisvolle verskil tussen narkose of tipe chirurgie ten opsigte NKMax nie (Tabel A18). Die enigste kovariaat wat ’n betekenisvolle invloed op NKMax gehad het, was die tydsduur van KPO (Tyd2). Die betekenisvolle verskille tussen KVO en KV het eers postoperatief voorgekom, dus ná KPO en nadat NK gepiek het (Tabel 7.7.2 en Figuur7.7.1.2).

Tabel A18: NKMax; $p_r = 0,15$. $R^2\% (\hat{R}^2\%) = 22,43 (14,04)$; $p > |F| = 0,0469$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Tyd2
Koëffisiënt	1,80	4,83	-7,06	-0,15
p-waarde	0,579	0,149	0,131	0,018
95%VI	-4,70; 8,29	-1,81; 11,48	-16,32; 2,21	-0,27; -0,03

A19 Die area onder die kromme van NK (AOKNK)

Die AOKNK was volgens beide die beskrywende statistiek en die ANCOVA betekenisvol hoër by KV as by KVO. Behalwe vir die tipe chirurgie het geeneen van die kovariate het hier enige betekenisvolle rol gespeel nie. Die AOKNK was betekenisvol deur klep KV beïnvloed (Tabel A19).

Tabel A19: AOKNK; $p_r = 0,15$. $R^2\% (\hat{R}^2\%) = 27,42 (17,34)$; $p > |F| = 0,0175$

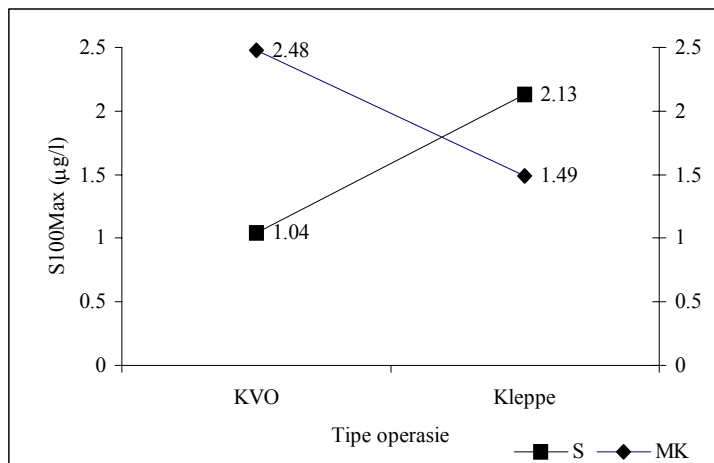
Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; KV = 1)	NarkoseX Chirurgie	Jaar	Tyd2
Koëffisiënt	4668,6	17705,3	-11074,0	316,08	-147,42
p-waarde	0,382	0,004	0,151	0,109	0,150
95%VI	-6024,6; 15361,8	-26397,4; 4249,3	-26397,4; 4249,3	-73,5; 705,6	-350,4; 55,6

A20 Die verskil tussen S1001 en die maksimum S100 (S100Max)

S100Max is marginaal beïnvloed deur die narkosetegniek met S lae as MK. Die kovariate wat 'n betekenisvolle bydrae tot 'n laer S100Max gelewer het, was 'n korter Tyd2 en Tyd3, en 'n hoër T3. Daar was 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkosetegniek en die chirurgie (Tabel A20). Volgens die interaksie het KVO beter gedoen met S, terwyl KV beter met MK gedoen het (Figuur A20.1).

Tabel A20: S100Max; $p_r = 0,15$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 37,77 (20,27); $p > |F| = 0,0531$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; Klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	Tyd2	Tyd3
Koëffisiënt	-1,44	-0,99	2,08	0,02	0,06
p-waarde	0,059*	0,135	0,018	0,040	0,015
95%VI	-2,95	-2,30; 0,32	0,38; 3,77	0,001; 0,05	0,01; 0,10
Verklarende veranderlike	T1	T3	$\Delta BP3\%$	PaCO ₂ min	
Koëffisiënt	1,02	-1,12	-0,02	-0,11	
p-waarde	0,092*	0,026	0,070*	0,139	
95%VI	-0,18; 2,21	-2,10; -0,15	-0,05; 0,002	-0,26; 0,04	



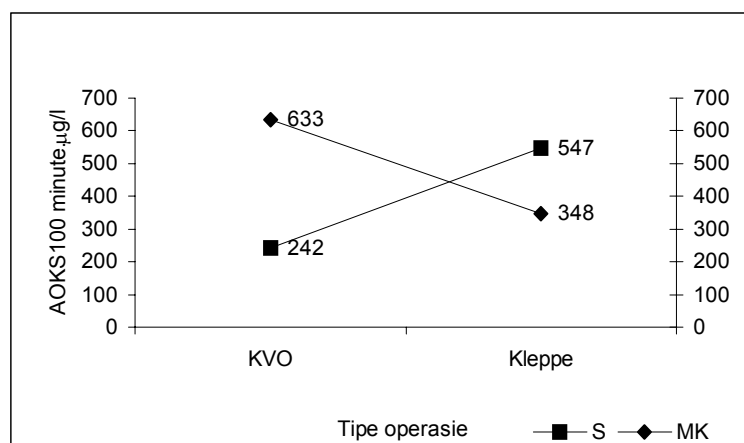
Figuur A20.1: Interaksie tussen die narkosetegniek en die operasie ten opsigte van S100Max ($p = 0,018$).

A21 Area onder die kromme van S-100 β -proteïen (AOKS100)

S het 'n betekenisvolle dempende invloed op AOKS100 gehad (Tabel A21). AOKS100 was byna-betekenisvol negatief beïnvloed deur KV. Daar was verder 'n betekenisvolle interaksie tussen die narkoses MK en S en die tipes operasies KVO en KV. Volgens die interaksie was KVO geassosieer met 'n laer AOKS100 indien S toegedien is, terwyl KV met MK beter gedoen het (Tabel A21 en Figuur A21.1). Die kovariate wat geassosieer was met 'n styging in die AOKS100, was 'n langer Tyd2 en Tyd 3. Tyd2 was ook betekenisvol langer by KVO as KV (Tabel 7.2.2) en T1 was betekenisvol hoër by S (Tabel 7.5.1).

Tabel A21: AOKS100; $p_r = 0,20$. $R^2\%$ ($\hat{R}^2\%$) = 52,25 (30,07); $p > |F| = 0,0280$

Verklarende veranderlike	Narkose (MK = 0; S = 1)	Tipe (KVO = 0; klep = 1)	NarkoseX Chirurgie	Tyd1	Tyd2	Tyd3
Koëffisiënt	-390,7	-284,55	589,20	-4,24	9,75	15,66
p-waarde	0,023	0,068*	0,004	0,112	0,002	0,006
95%VI	-724,2; -57,1	-591,4; -22,3	205,2; 973,2	-9,53; 1,06	3,92; 15,59	4,68; 25,65
Verklarende veranderlike	$\Delta BP2\%$	$\Delta BP3\%$	T1	T3	Ts-p2	T2
Koëffisiënt	7,82	-6,53	264,97	-168,70	44,06	-17,57
p-waarde	0,165	0,070*	0,060*	0,185	0,125	0,617
95%VI	-3,42; 19,06	-13,63; 0,57	-11,77; 541,71	-423,11; 85,72	-13,00; 101,12	-88,70; 53,57



Figuur A21.1: Interaksie tussen narkoses MK en S en tipes operasies KVO en KV ten opsigte van AOKS100 ($p = 0,004$).

A22 Opsomming van bevindings met ANCOVA

Die bevindinge van toepassing op die uitkomsveranderlikes word in Tabel A22 en A23 opgesom.

A22.1 Sufentaniël beter as midasolam plus ketamien

1. Sufentaniël was ten opsigte van die interaksie by AOKS100 en S100Max beter as MK vir KVO; MK was by klepvervangings beter.
2. Die $\Delta PS\%$ was by S beter as MK.

A22.2 Midasolam plus ketamien beter as sufentaniël

2. MK was by die res van die uitkomsveranderlikes, ook wat die interaksies betref beter as S ten opsigte van:

- $\Delta \theta\%$
- $\Delta AAI\%$ en interaksie. Hierdie interaksie was statisties betekenisvol ($p = 0,053$)
- $\Delta F\%$
- $\Delta RT2\%$ -interaksie MK beter by KVO; S was by KV beter as MK, maar is waarskynlik nie klinies belangrik nie.

- $\Delta Akk3\%$
- $\Delta Akk4\%$ -interaksie: In totaal sowel as by KVO was MK beter as S; KV het beter met S beter as MK gedoen maar die verskil was hoegenaamd nie klinies betekenisvol nie.

A22.3 KVO teenoor klepvervanging

KV het klinies slegs by $\Delta RT4\%$ beter as KVO gevaar; hierdie verskil was egter statisties marginaal nie-betekenisvol ($p = 0,097$). By al die ander uitkomsveranderlikes wat statisties en klinies van betekenis was, het KVO 'n beter uitkoms as KV gehad.

A22.4 Die bydrae van kovariate

Tabelle A1 tot A21 som die vergelykings op wat die invloed van kovariate op die uitkomsveranderlikes gehad het. Die volgende is bevind:

1. Hoër ouderdom het by 8 uit die 10 veranderlikes waar dit 'n betekenisvolle of byna-betekenisvolle rol gespeel het, geassosieer was met 'n swakker uitkoms.
2. Die rol van geslag en ras was nie konsekwent nie.
3. Die wil voor kom of langer operasietye (Tyd1, Tyd2 en Tyd3) geassosieer was met 'n swakker uitkoms (13 uit 16).
4. 'n Laer temperatuur voor KPO was by 3 uit die 5 veranderlikes geassosieer met 'n beter uitkoms.
5. Die rol van Ts-p1 was onseker.
6. Die rol van T2 was onseker (3 uit 6 veranderlikes het met 'n hoër en 3 uit 6 het met 'n laer temperatuur beter gedoen).
7. 'n Laer Ts-p2 is geassosieer met 'n beter uitkoms (6 uit 6).
8. Die invloed van 'n hoër of 'n laer T3 is onseker.
9. 'n Hoër Ts-p3 was by 4 van die 4 veranderlikes geassosieer met 'n beter uitkoms.
10. 'n Meer positiewe $\Delta BP1\%$ was deurgaans met 'n swakker uitkoms geassosieer (4 uit 4).
11. Die invloed van hoër en laer $\Delta BP2\%$ en $\Delta BP3\%$ was onderskeidelik 3 uit 5 ten gunste van 'n hoër bloeddruk en 3 uit 3 ten gunste van 'n laer bloeddruk.
12. Die laagste hematokrit het by slegs een uitkomsveranderlike 'n rol gespeel; 'n laer hematokrit was voordelig.
13. Die invloed van die $PaCO_2$ tydens KPO ($PaCO_{22}$) was: 'n hoër $PaCO_2$ is geassosieer met 'n swakker uitkoms (5 uit 5). 'n Laer $PaCO_{22}$ is geassosieer met 'n hoër S100Max.
14. Die gebruik van isofluraan is geassosieer met 'n beter uitkoms (7 uit 8).
15. Die $MgSO_4$ -dosis het verband gehou met 'n swakker uitkoms (4 uit 4).

Hierdie invloede sou beter na vore kom indien die steekproef veel groter was; hierdie tekortkoming het hierdie studie gekortwiek.

A22.5 In hierdie studie het meerveranderlike ANCOVA dus redelik konsistent op die volgende:

1. Midasolam plus ketamien voordeliger is as sufentaniel – dit verwerp die nulhipotese en bevestig die alternatiewe hipotese.
2. KVO het 'n beter uitkoms as KV gehad.
3. Ras en geslag het nie 'n bydrae tot uitkoms lewer nie.
4. 'n Hoër bloeddruk vóór en ná KPO is geassosieer met 'n swakker uitkoms. Die invloed van bloeddruk tydens KPO onseker was, maar 'n hoër bloeddruk was moontlik geassosieer met 'n beter uitkoms.
5. Die invloed van temperatuur in hierdie studie waar daar deurgaans van dieselfde temperatuurhantering gebruik gemaak is, was onseker.
6. Die hematokritte wat in hierdie studie ter sprake was, het weinig invloed op die uitkoms gehad.
7. 'n Hoër PaCO₂ tydens KPO is in hierdie studie met 'n swakker uitkoms geassosieer.
8. Die gebruik van isofluraan is 'n beter uitkoms geassosieer.
9. Die gebruik van MgSO₄ is met 'n swakker uitkoms geassosieer.

Tabel A22: Uitkomsveranderlikes by die narkosetegniek en chirurgie

Uitkomsveranderlike	Narkosetegniek			Chirurgie		
	MK (AG)	S (AG)	p	KVO (AG)	KV (AG)	p
$\Delta\beta\%$	-15,94	-9,06	0,491	-8,69	-16,32	0,121
$\Delta\alpha\%$	-3,49	-2,88	0,645	2,86	-9,23	0,517
$\Delta\delta\%$	-23,97	-26,50	0,548	-15,29	-35,19	0,114
$\Delta\theta\%$	-14,75	-32,79	0,010	-7,10	-40,45	<0,001
$\Delta\alpha/\theta\%$	-15,96	-20,72	0,503	-0,57	-36,11	0,009
$\Delta PS\%$	-12,96	-1,40	0,036	-1,00	-10,56	0,206
$\Delta AAI\% **$						
$\Delta RT1\%$	-9,62	-6,90	0,607	-8,93	-7,59	0,803
$\Delta Akk1\%$	-0,72	-0,38	0,843	-8,69	-16,32	0,585
$\Delta RT2\%$						
$\Delta Akk2\%$	-1,54	-0,97	0,491	2,58	-0,07	0,053*
$\Delta RT3\%$	-5,17	-6,08	0,747	-2,55	-8,70	0,466
$\Delta Akk3\%$	16,60	-17,46	0,010	8,24	-9,11	0,164
$\Delta RT4\%$	-3,92	-13,48	0,521	-14,97	-2,44	0,097
$\Delta Akk4\% **$						
$\Delta RTKum\%$	-5,08	-8,12	0,491	-5,23	-7,93	0,584
$\Delta F\%$	5,39	-9,45	0,002	-1,77	-2,30	0,856
NKMax $\mu g/l$	16,78	14,96	0,578	15,17	16,55	0,149
AOKNK $\mu g/l.minute$	23841	22393	0,382	17013	29222	0,044
S100Max**						
AOKS100**						

**Betekenisvolle interaksies.

Tabel A23: Opsomming van betekenisvolle invloede van narkosetegniek en operasie op uitkomsveranderlikes na ANCOVA [Uitkoms, liniêre voorspelling (Aangepaste gemiddelde)].

Uitkoms	Uitkoms	p	Klinies beter
$\Delta\theta\%$	MK(-14,86%); S (-32,69%)	0,012	MK
	KVO (-7,37%); KV (-40,18%)	0,001	KVO
$\Delta\alpha/\theta\%$	KVO (-0,57%); KV (-36,11%)	0,009	KVO
$\Delta PS\%$	S (1,40%); MK (-12,96%)	0,036	Moontlik S
$\Delta AAI\%$	Interaksie: KVO + MK (1,27%); KVO + S (-25,17%) KV + MK (-30,08%); KV + S (-25,74%)	0,057	MK
$\Delta F\%$	MK (5,39%); S (-9,46%)	0,002	Moontlik
$\Delta RT2\%$	Interaksie KVO + MK (2,11%); KVO + S (-12,57%) KV + MK (-10,26%); KV + S (-5,78%)	0,026	Moontlik
$\Delta Akk2\%$	KVO (2,58%); KV (-0,07%)	0,053*	Onbelangrik
$\Delta Akk3\%$	MK (16,60%); S (-17,46%)	0,010	MK
$\Delta RT4\%$	KVO (-14,97%); KV (-2,44%)	0,097*	KV
$\Delta Akk4\%$	Interaksie KVO + MK (-14,89%); KVO + S (-12,73%) KV + MK (12,97%); KV + S (-37,21%)	0,045	MK
AOKNK S100Max	KVO (17013.1 minute. $\mu g/l$); KV Interaksie KVO + MK (2,48 $\mu g/l$); KVO + S (1,04 $\mu g/l$) KV + MK (1,49 $\mu g/l$); KV + S (2,13 $\mu g/l$)	0,004 0,018	KVO S by KVO; MK by KV
AOKS100	Interaksie KVO + MK (632,8 minute. $\mu g/l$) minute. $\mu g/l$) << KVO + S (242,14 minute. $\mu g/l$) minute. $\mu g/l$) KV + MK (348,3 minute. $\mu g/l$) minute. $\mu g/l$) > KV + S (546,8 minute. $\mu g/l$) minute. $\mu g/l$)	0,004	S by KVO; MK by KV

A22.6 ANCOVA het die volgende klinies betekenisvolle verskille na vore gebring:

Die inkonsekwente invloed wat van die kovariate op die uitkomsveranderlikes gehad het (die tekens van die koëffisiënte) moet gesien word in die omgewing van ander kovariate waarin hulle optree. Daar moet verder gelet word op die waardes van R^2 en die \hat{R}^2 (aangepaste R^2). Hierdie statistiese indekse het daarop gedui dat 'n groot persentasie van die uitkomsveranderinge nie deur die verklarende veranderlikes wat in die vergelykings voorgekom het, verklaar is nie. Die \hat{R}^2 het gewissel van ongeveer 17% tot 74%. Dit kom voor of die kovariate die uitkomsveranderlikes $\Delta Akk2\%$ en $\Delta Akk3\%$ die beste verklaar het, terwyl die chemiese merkers en die hoëfrekwensie-EEG-aktiwiteit (β en α) die minste deur die kovariate verklaar is.

Daar kan na aanleiding van hierdie analise hoogstens beweer word dat daar 'n aanduiding is dat MK beter as S gevaar het en dat KVO beter as KV gevaar het. Verder, dat van die kovariate 'n monsekwente invloed op die uitkoms gehad het en dat daar interaksies tussen

die narkosetegniek en die chirurgie voorgekom het. Alhoewel die uitkomsverskil met MK en met S, nie baie skerp was nie, is daar dus die moontlikheid dat MK geassosieer was met 'n beter uitkoms. Dit is egter duideliker dat die narkosetegniek wel die uitkoms beïnvloed het.

VERWYSINGS

Daar is nie van kruisverwysings gebruikgemaak nie; wanneer daar meer as eenmaal na dieselfde literatuur verwys is, is daar telkens 'n nuwe verwysingsnommer aan toegeken.

- ¹ McClean RF, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel M, Fremes SE. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90: II-250-II-255.
- ² Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 58: 59-68.
- ³ The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563.
- ⁴ Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ⁵ McClean RF, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel M, Fremes SE. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90: II-250-II-255.
- ⁶ Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Long-term intellectual dysfunction following coronary bypass graft surgery: A six-month follow-up study. *IQ J Med* 1987; 62: 259-268.
- ⁷ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁸ McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ⁹ Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Neurologic and neuropsychologic morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*, 1987; 18: 700-707.
- ¹⁰ Kilo J, Czerny M, Grolitzer M, Zimpfer D, Baumer H, Wolmer E, Grimm M. Cardiopulmonary bypass affects brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 1926-1932.
- ¹¹ Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agent on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology*, 1989; 70: 179-188.
- ¹² Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-184.
- ¹³ Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-180.
- ¹⁴ The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563.
- ¹⁵ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 91-98.
- ¹⁶ Venn G, Klinger L, Smith P. Neuropsychologic sequelae of bypass twelve months after coronary artery surgery. *Br Heart J*, 1987; 57: 565.
- ¹⁷ Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, Carlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurologic complications of coronary bypass surgery. *Br Med J*, 1985; 291: 1384-1387.
- ¹⁸ Selnes OA, McKhann GM. Coronary artery bypass surgery and the brain. *N Engl J Med*, 2001; 344: 451-452.
- ¹⁹ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ²⁰ Rolfson DB, McElhaney JE, Rochwood K, Finnegan BA, Entwistle LM, Wong JF, Saurez-Almazor ME. Incidence and riskfactors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol*, 1999; 15: 771-776.
- ²¹ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ²² Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996; 10: 105-112.
- ²³ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ²⁴ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ²⁵ Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeaux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 1994; 271: 1004-1010.

- ²⁶ McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, Mellits ED, Brookmeyer R, Quaskey SA, Baumgartner WA, Cameron DE, Stuart RS, Gardner TJ. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 516-521.
- ²⁷ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.
- ²⁸ Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Rao V, Cohen G, Ivanov J. Perioperative predictors of stroke following coronary artery bypass surgery. *Perfusion*, 1997; 12: 36
- ²⁹ Ahlgren E, Aren C. Cerebral dysfunction – a feared complication of cardiac surgery. *Perfusion*, 1997; 12: 32.
- ³⁰ Lynn GM, Stefanko K, Reed JF III, Gee W, Nicholas G. Risk factors for stroke after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104: 1518-1523.
- ³¹ Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Peniston CM, Ikonomidis JS, Shirai T. Risk factors for stroke following bypass surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 468-474.
- ³² Yoon B-W, Bae H-J, Kang D-W, Lee S-H, Hong K-S, Kim K-B, Park BJ, Roh J-K. Intracranial cerebral arterial disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*, 2001; 32: 94-99.
- ³³ Petrovitch H, White L, Masaki KH, Ross GW, Abbott RD, Rodriguez BL, Lu G, Burchfield CM, Blanchette PL, Curb JD. Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and stroke on cognitive impairment in late life. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 1071-1021.
- ³⁴ Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MC, Rouch GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT; for the McSPI Research Group and the IREF Investigators. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke*, 1999; 30: 514-522.
- ³⁵ Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller TJ. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 44: 1246-1251.
- ³⁶ Newman MF, Reves JG. Toward a new frontier in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 322-323.
- ³⁷ Roses AD, Saunders AM. ApoE, Alzheimers disease, and recovery from brain stress. *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 826: 200-212.
- ³⁸ Laskowitz DT, Thekdi AD, Han SK, Myers JK, Pizzo SV, Bennett ER. Downregulation of microglial activation by apolipoprotein E and apoE-mimetic peptides. *Exp Neurol*, 2001; 167: 74-85.
- ³⁹ Laskowitz DT, Lee DM, Schmechel D, Staats H. Altered immune response in ApoE deficient mice. *J Lipid Res*, 2000; 41: 613-620.
- ⁴⁰ Grocott HP, Newman MF, El-Moalem H, Bainbridge D, Butler A, Laskowitz DT. Apolipoprotein E genotype differentially influences the proinflammatory and anti-inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122: 622-623.
- ⁴¹ Andrew MJ, Baker RA, Bennetts J, Kneebone AC, Knigh JL. A comparison of neuropsychologic deficit after extracardiac and intracardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001; 15: 9-14.
- ⁴² Zacny JP, Lichtor JL, Korttila K. Psychological and neurological disturbances related to anaesthesia. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*, 1992; 6: 645-661.
- ⁴³ Chinev S, Bakalova R, Kovacheva S, Ribarov SR. Lipid peroxidation in the rat induced by neuroleptanalgesia and its components. *European J Anaesthesiology*, 1998; 15: 686-694.
- ⁴⁴ Sinz EH, Kofke WA, Garman RH. Phenitoin, midazolam, and naloxone protect against fentanyl-induced brain damage in the rat. *Anesth Analg*, 2000; 91: 1443-1449.
- ⁴⁵ Zhu H, Cottrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87:944-951.
- ⁴⁶ Reinke LA, Kotake Y, Moore DR, Nanji AA. Free radical formation during ketamine anesthesia in rats: a cautionary note. *Free Radical Biol Med*, 1998; 24(6): 1002-1006.
- ⁴⁷ Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotention. *Anesth Analg* 1996; 83: 141-146.
- ⁴⁸ Ren XH, Zhao J, Ling K, Yin DL, Pei G. Differential neurotoxicity of etorphine-like opiates: lack of correlation with their ability to activate opiate receptors. *Toxicol*, 1998; 36(5): 735-743.
- ⁴⁹ Charchaflied J, Cottrell JE, Kass IS. The effect of fentanyl on electrophysiologic recovery of CA 1 pyramidal cells from anoxia in the rat hippocampus slice. *Anesth Analg*, 1998; 87(1): 68-71.
- ⁵⁰ Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotention. *Anesth Analg* 1996; 83: 141-146.
- ⁵¹ Choi DW, Viseskul V. Opioids and non-opioid enantiomers selectively attenuates N-methyl-D-aspartate neurotoxicity on cortical neurons. *Eur J Pharmacol*, 1993; 155(1-2): 27-35.
- ⁵² Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotension. *Anesth Analg* 1996; 83: 141-146.
- ⁵³ Kofke WA, Garman RH, Garman R, Rose ME. Opioid neurotoxicity: fentanyl-induced exacerbation of cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 1999; 818(2): 326-334.

- ⁵⁴ Kofke WA, Garman RH, Stiller RL, Rose ME, Garman R. Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth Analg*, 1996; 83(6): 1298-1306.
- ⁵⁵ Chinea S, Bakalova R, Kovacheva S, Ribarov SR. Lipid peroxidation in the rat induced by neuroleptanalgesia and its components. *European J Anaesthesiology*, 1998; 15: 686-694.
- ⁵⁶ Choi DW, Viseskul V. Opioids and non-opioid enantiomers selectively attenuate N-methyl-D-aspartate-neurotoxicity on cortical neurons. *Eur J Pharmacol*, 1988; 155(2): 27-35.
- ⁵⁷ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ⁵⁸ Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegal GJ, Albers RW, Agranoff BW, *et al.* eds. *Basic Neurochemistry*. Boston: Little, Brown, 1981; 471-495.
- ⁵⁹ Hernandez MJ, Brennan RW, Vanucci RC, Bowman GS. Cerebral bloodflow and oxygen consumption in the newborn dog. *Am J Physiol*, 1978; 234: R209.
- ⁶⁰ Kennedy C, Sokoloff L. An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and metabolic rate in childhood. *J Clin Invest* 1957; 36: 1130-1137.
- ⁶¹ Roberts B, Hardesty WH, Holling HE, Reivich M, Toole JF. Studies on extracranial cerebral blood flow. *Surgery*, 1964; 56: 826-833.
- ⁶² Kuhn RA. The speed of cerebral circulation. *N Eng J Med* 1962; 267: 689-695
- ⁶³ Sokoloff L. Localization of functional activity in the central nervous system by measurements of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 7-36.
- ⁶⁴ Meyer BJ. Breinsirkulasie Bloed-breinskans Serebrospinale vog. In: *Die Fisiologiese Basis van Geneeskunde*, Pretoria: HAUM Uitgewery, 1983; 39.1-39.8.
- ⁶⁵ Miller JD, Bell AB. Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. In: JH Wood, ed: *Cerebral blood flow*. New York: McGraw-Hill, 1987; 119-131.
- ⁶⁶ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab rev*, 1990; 2(2): 161-192.
- ⁶⁷ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab rev*, 1990; 2(2): 161-192.
- ⁶⁸ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ⁶⁹ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ⁷⁰ Meyer BJ. Breinsirkulasie Bloed-breinskans Serebrospinale vog. In: *Die Fisiologiese Basis van Geneeskunde*, Pretoria: HAUM Uitgewery, 1983; 39.1-39.8.
- ⁷¹ Nishiki K, Erecinska M, Wilson DF. Effects of amytal on metabolism of perfused rat heart: relationship between glycolysis and oxidative phosphorylation. *Am J Physiol* 1979; 237: C221-C230.
- ⁷² Noda L. Adenylate cyclase. *Enzymes* 1973; 8: 279-305.
- ⁷³ Siesjø BK. Brain metabolism and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978; 70(suppl): 56-59.
- ⁷⁴ Messick JM Jr, Milde LM. Brain protection. *Adv Anesthesiol*, 1987; 4:47-88.
- ⁷⁵ Siesjø BK. Calcium in the brain under physiological and pathophysiological conditions. *Eur Neur* 1990; 30(suppl1.2): 3-9.
- ⁷⁶ Vyskocil F, Kriz N, Bures J. Potassium-selective microelectrodes used for measuring the extracellular brain potassium during spreading depression and anionic depolarization in rats. *Brain Res*, 1972; 39: 255-259.
- ⁷⁷ MurdockJ, Hall R. Brain protection: physiology and pharmacological considerations. Part I: The physiology of brain injury. *Can J Anaesth*, 1990; 37: 663-771.
- ⁷⁸ Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol*, 1983; 13: 2-10.
- ⁷⁹ Crompton M, Moses R, Ludi H, Carafoli. The interactions between the transport of sodium and calcium in the mitochondria of various mammalian tissues. *Eur J Biochem*, 1978; 82: 25-31.
- ⁸⁰ MurdockJ, Hall R. Brain protection: physiology and pharmacological considerations. Part I: The physiology of brain injury. *Can J Anaesth*, 1990; 37: 663-771.
- ⁸¹ Murphy RA, Gerthoffer WT, Trevethick MA, Singer HA. Ca²⁺ dependent regulatory mechanisms in smooth muscle. *Int Symp Mechanisms of Vasodilation, Bibliogr Cardiol*, 1984; 38: 99-107.
- ⁸² Nicholls JG, Martin AB, Wallace BG. *From neuron to brain*. 1992; 465. Sunderland, Mass: Sinauer Associates.
- ⁸³ Hochachka PW. Defense strategies against hypoxia and ischemia. *Science*, 1983; 231:234-241.
- ⁸⁴ Duffey TE, Kohle SJ, Vannucci RC. Carbohydrate and energy metabolism in perinatal rat brain: relation to survival in hypoxia. *J Neurochem*, 1975; 24: 271-276.
- ⁸⁵ Siesjø BK. Pathophysiology of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*, 1992; 77: 169-184.
- ⁸⁶ Nakai H, Yamamoto YL, Diksis M, Worsley KJ, Takara E. Triple-tracer autoradiography demonstrates effects of hyperglycemia on cerebral blood flow, pH, and glucose utilization in cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 1988; 19: 764-772.
- ⁸⁷ Naritomi H, Sasaki M, Kanashiro M, Kitani M, Sawada T. Flow threshold for cerebral energy disturbance and Na⁺ pump failure as studied *in vivo* by ³¹Na and ²³Na nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 1988; 8: 16-23.
- ⁸⁸ Ljunggren B, Norberg K, Siesjø BK. Influence of tissue acidosis upon restriction of brain energy metabolism following total ischemia. *Brain Res* 1974; 77: 173-57.

- ⁸⁹ Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8: 51-57.
- ⁹⁰ Branston NM, Strong AJ, Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. *J Neurol Sci* 1977; 2: 305-321.
- ⁹¹ Jones TP, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitz Gibbon SJ, De Girolami U, Ojemann RG. Threshold of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*, 1981; 54: 773-782.
- ⁹² Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev*, 1985; 65: 101-148.
- ⁹³ Siesjö BK. Pathophysiology of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*, 1992; 77: 169-184.
- ⁹⁴ Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev*, 1985; 65: 101-148.
- ⁹⁵ Ben-Ari, Krnjevic K, Crepel V. Activators of ATP-sensitive K channels reduce anaoxia depolarization in CA3 hippocampal neurons. *Neuroscience* 1990; 37: 55-60.
- ⁹⁶ Obrenovitch TP, Garofalo O, Harris RJ, Bordi L, Ono M, Momma F, Bachelard, HS, Symon L. Brain tissue concentration of ATP, phosphocreatine, lactate and tissue pH in relation to reduced cerebral blood flow following experimental acute middle cerebral artery occlusion. *J Cerebral Blood Flow Metabol*, 1988; 8: 866-874.
- ⁹⁷ Folbergrova J, Minamisawa H, Ekholm A, Siesjö. Phosphorylase and labile metabolites during anoxia: correlation to membrane fluxes of K⁺ and Ca²⁺. *J Neurochem* 1990; 55: 1690-1696.
- ⁹⁸ Rothman SM, Olney JW. Glutamate and pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986; 19: 105-111.
- ⁹⁹ Siesjö BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 1989; 9: 127-140.
- ¹⁰⁰ McBurney RN, Neering IR. Neuronal calcium homeostasis. *Trends Neurosci* 1987; 10: 164-169.
- ¹⁰¹ Lobner D, Lipton P. Intracellular calcium levels and calcium fluxes in the CA1 region of the rat hippocampal slice during *in vitro* ischemia: Relation to electrophysiological cell damage. *J Neurosci* 1993; 13: 4861-487.
- ¹⁰² Bickler PE, Hansen BM. Causes of calcium accumulation in rat cortical brain slices during hypoxia and ischemia: role of ion channels and membrane damage. *Brain Research* 1994; 665: 269-76.
- ¹⁰³ Kristal BS, Dubinsky JM. Mitochondrial permeability transition in the central nervous system: Induction by calcium cycling-dependent and -independent pathways. *J Neurochem*, 1997; 69: 524-538.
- ¹⁰⁴ Tzanzami N, Hirsch T, Dallaporta B, Petit PX, Koremer G. Mitochondrial implication in accidental and programmed cell death: Apoptosis and necrosis. *J Bioenerg Biomem* 1997; 29: 185-93.
- ¹⁰⁵ Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
- ¹⁰⁶ Siesjö BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 1989; 9: 127-140.
- ¹⁰⁷ Fergar D, Kriegelstein J. Determination of intracellular Ca²⁺ concentration can be a useful tool to predict neuronal damage and neuroprotective properties of drugs. *Brain Research* 1996; 732: 87-94.
- ¹⁰⁸ Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med*, 1988; 16: 954-963.
- ¹⁰⁹ Siesjö BK. Cerebral mechanisms of ischemia: neurochemical basis for therapy. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 47-62.
- ¹¹⁰ Siesjö BK. Pathophysiology of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*, 1992; 77: 169-184.
- ¹¹¹ Siesjö BK. Pathophysiology of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*, 1992; 77: 169-184.
- ¹¹² Atlante A, Gagliardi S, Minervini GM, Ciotti MT, Marra E, Calissano P. Glutamate neurotoxicity in rat cerebellar granule cells: a major role for xanthine oxidase in oxygen radical formation. *J Neurochem*, 1997; 68(5): 2038-2045.
- ¹¹³ Satoh T, Numakawa T, Abiru Y, Yamagata T, Ishikawa Y, Enokido Y, Hatanaka H. Production of reactive oxygen species and release of L-glutamate during superoxide anion-induced cell death of cerebellar granule neurons. *J Neurochem*, 1998; 70(1): 316-324.
- ¹¹⁴ Wolfe LS. Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbo-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem* 1982; 38: 1-14.
- ¹¹⁵ Chopp M, Zhang RL, Chen H, Li Y, Jiang N, Rucshe JR. Post-ischemic administration of an anti-Mac-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*, 1994; 25: 869-876.
- ¹¹⁶ Connolly ES Jr, Winfree CJ, Springer TA, Naka Y, Liao H, Yan SD, Solomon RA, Gutierrez-Ramos JC, Pinsky DJ. Cerebral protection in homozygous null ACAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. Role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. *J Clin Invest*, 1996; 97: 209-216.
- ¹¹⁷ Benjelloun N, Renolleau S, Represa A, Ben-Ari Y, Charriat-Marlangue C. Inflammatory responses in the cerebral cortex after ischemia in the P7 neonatal rat. *Stroke*, 1999; 30: 1916-1923.
- ¹¹⁸ Del Zoppo GJ. Microvascular response to cerebral ischemia/inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 823: 132-147.

- ¹¹⁹ Lindsberg P, Hallenbeck, Feurestein G. Platelet-activating factor in stroke and brain injury. *Ann Neurol* 1991; 30: 117-129
- ¹²⁰ Kochanek PM, Dutka AJ, Kumaroo KK, Hallenbeck JM. Effects of prostaglandin, indomethacin, and heparin on cerebral blood flow and latelet adhesion after multifocal ischemia of canine brain. *Stroke* 1988; 19: 693-699
- ¹²¹ Baldwin AS Jr. The NF- κ B proteins: New discoveries and insights. *Ann Rev Immunol*, 1996; 14: 649-681.
- ¹²² O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF- κ B: A crucial transcription factor for glial and neuronal fuction. *Trends Neurosci*, 1997; 20: 252-258.
- ¹²³ Guirrini L, Blasi F, Denis-Donini S. Synaptic activation of NF- κ B by glutamate in cerebellar granule neurons *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 9077-9081.
- ¹²⁴ Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Activation and mechanisms of action. *Trends Neurosci*, 1995; 18: 130136.
- ¹²⁵ Woodroofe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology*, 1995; 45(Suppl 6): S6-S10.
- ¹²⁶ Pleines UE, Morganti-Kossmann C, Rancan M, Joller H, trenz O, Kossman T. S-100 β reflects the extent of injury and the outcome, whereas neuron specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001; 18: 491-498.
- ¹²⁷ Csuka E, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Lenzlinger PM, Joller H, Trenz O, Kossmann T. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-alpha, TGF-beta and blood-brain-barrier function. *J Neuroimmunol*, 1999; 101: 211-221.
- ¹²⁸ Fabry Z, Waldschmidt MM, Hendrickson D, Keiner J, Love-Homan L, Takei F, Hart MN. Adhesion molecules on murine brain microvascular endothelial cells: expression and regulation of ICAM-1 and Lpg 55. *J Neuroimmunol*, 1992; 36: 1-11.
- ¹²⁹ Barger SW, Van Eldik LJ. S-100 beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *J Biol Chem*, 1992; 267: 9689-9694.
- ¹³⁰ Donato R. S-100-protein. *Cell Calcium*, 1986; 7:123-145.
- ¹³¹ Mahnke K, Bhardwaj R, Sorg C. Heterodimers of the calcium-binding protein MRI P8 and MRI P14 are expressed on the surface of human monocytes upon adherence to fibronectin and collagen. Relation to TNF-alpha, IL-6, and superoxide production. *J Leukoc Biol*, 1995; 57: 63-71.
- ¹³² Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol*.
- ¹³³ Kossmann T, Hans VH, Imhoff HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, Morganti-Kossmann C. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*, 1995; 4: 311-317.
- ¹³⁴ Quinlan GJ, Westerman ST, Mumby S, Pepper JR, Gutteridge JMC. Plasma hypoxanthine levels during crystalloid and blood cardioplegias: Warm blood cardioplegia increases hypoxanthine levels with a greater risk of oxidative stress. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 1999 (Feb); 40(1): 65-69.
- ¹³⁵ Parks DA, Granger ND. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986; 548: 87-99.
- ¹³⁶ Wiezorek JS, Brown DH, Kupperman DE, Brass CA. Rapid conversion to high xanthine oxidase activity in viable Kuppfer cells during hypoxia. *J Clin Invest* 1994; 94: 2224-2230.
- ¹³⁷ Moores HK, Beehler CJ, Hanley ME, Shanley PF, Stevens EE, Repine JE, Terada LS. Xanthine oxidase promotes neutrophil sequestration but not injury in hyperoxic lung. *J Appl Physiol*, 1994; 76: 941-948.
- ¹³⁸ Flaherty JT, Weisfeldt ML. Reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine* 1988; 5: 409-419.
- ¹³⁹ McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
- ¹⁴⁰ Siesj  BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1989; 1: 165-211.
- ¹⁴¹ McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
- ¹⁴² Siesj  BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissue *in vitro*. *J Cerebral Blood Flow Metabol*, 1985; 5: 253-258.
- ¹⁴³ Satoh T, Numakawa T, Abiru Y, Yamagata T, Ishikawa Y, Enokido Y, Hatanaka H. Production of reactive oxygen species and release of L-glutamate during superoxide anion-induced cell death of cerebellar granule neurons. *J Neurochem*, 1998; 70(1): 316-324.
- ¹⁴⁴ Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-423.
- ¹⁴⁵ Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; 492 (suppl): 153-168.
- ¹⁴⁶ Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14: 60-67.

- ¹⁴⁷ Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*; 87: 1620-1624.
- ¹⁴⁸ Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology* 1987; 37: 1281-1286.
- ¹⁴⁹ Horn M, Schlote W. Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. *Acta Neuropathol* 1992; 85: 79-87.
- ¹⁵⁰ Brown AW, Levy DE, Kublik M, Harrow J, Plum F, Brierley JB. Selective chromatolysis of neurons in the gerbil brain: a possible consequence of "epileptic" activity produced by common carotid artery occlusion. *Ann Neurol* 1979; 5: 127-138.
- ¹⁵¹ Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982; 11: 491-498.
- ¹⁵² Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 1982; 239: 57-69.
- ¹⁵³ Maeda M, Sugiyama T, Akai F, Jikihara I, Hayashi Y, Tagaki H. Single stranded DNA as an immunocytochemical marker for apoptotic change of ischemia in the gerbil hippocampus. *Neurosci Lett* 1998; 240: 69-72.
- ¹⁵⁴ Kinoshita M, Tomohito H, Kinoshita A, Kumar S, Noda M. Up-regulation of the Nedd2 gene encoding an ICE/Ced-3-like cysteine protease in the gerbil brain after transient global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 507-514.
- ¹⁵⁵ Nitatori T, Sato N, Waguri S, Karasawa Y, Araki H, Shibana K, Kominami, E, Uchiyama Y. Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia is apoptosis. *J Neurosci* 1995; 15: 1001-1011.
- ¹⁵⁶ Kihara S, Shiraishi T, Nakagawa S, Toda K, Tabuchi K. Visualization of DNA double strand breaks in the gerbil hippocampal CA1 following transient ischemia. *Neurosci Lett* 1994; 175: 133-136.
- ¹⁵⁷ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ¹⁵⁸ Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1982; 13: 339-346.
- ¹⁵⁹ Nakano S, Kogure K, Fujikura H. Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in rat brain. *Neuroscience*, 1990; 38: 115-124.
- ¹⁶⁰ Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal ischemia: A role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996; 16: 195-201.
- ¹⁶¹ Koorn R, Brannan TS, Martinez-Tica J, Wainberger J, Reich DL. Effects of etomidate on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat: A study using cerebral microdialysis. *Anesth Analg*, 1994; 78: 73-79.
- ¹⁶² Weiloch T. Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Science*, 1985; 230: 681-683.
- ¹⁶³ Brannan T, Weinberger J, Knott P, Taff I, Kaufmann H, Togasaki D, Nieves-Rosa J, Maker H. Direct evidence of acute massive striatal dopamine release in gerbils with unilateral stroke. *Stroke*, 1987; 18: 108-110.
- ¹⁶⁴ Weinberger J, Cohen G, Nieves-Rosa J. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. *Stroke*, 1983; 14: 986-989.
- ¹⁶⁵ Lipton SA, Rosenburg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*, 1994; 330: 613-622.
- ¹⁶⁶ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ¹⁶⁷ Albers GW. Potential uses of N-Methyl-D-Aspartate antagonists in cerebral ischemia. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 177-197.
- ¹⁶⁸ Foster AC, Gill R, Iversen LL, Kemp JA, Wong EH, Woodruff GN. Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists as neuroprotective agents. *Prog Clin Biol Res* 1990; 361: 301-329.
- ¹⁶⁹ Drejer J, Benveniste H, Diemer NH, Schousboe A. Cellular origin of ischemia induced glutamate release from brain tissue *in vivo* and *in vitro*. *J Neurochem* 1985; 45: 145-151.
- ¹⁷⁰ Deshpande JK, Siesjö BK, Wieloch T. Calcium accumulation and neuronal cell damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 89-95.
- ¹⁷¹ Babcock AM, Liu H, Paden CM, Churn SB, Pittman AJ. *In vivo* glutamate neurotoxicity is associated with reductions in calcium/calmodulin-dependent protein kinase II immunoreactivity. *J Neurosci Res* 1999; 56(1): 36-43.
- ¹⁷² Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, 1987; 325: 529-531.
- ¹⁷³ Klechner NW, Dinglidine R. Requirements for glycine in activation of NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 1988; 241: 835-837.
- ¹⁷⁴ Albers GW. Potential uses of N-Methyl-D-Aspartate antagonists in cerebral ischemia. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 177-197.

- ¹⁷⁵ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ¹⁷⁶ Rothstein JD, Martin L, Levey AI, Dykes-Hoberg M, Jin L, Wu D, Nash N, Kuncl RW. Localization of neuronal and glial glutamate transporters. *Neuron*, 1994; 13: 713-725
- ¹⁷⁷ Kanai Y, Smith CP, Hediger MA. A new family of neurotransmitter transporters: The high affinity glutamate transporters. *FASEB J*, 1994; 8: 1450-1459.
- ¹⁷⁸ Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schilke JP, Welty DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*, 1996; 16: 675-686.
- ¹⁷⁹ Atwell D, Barbour B, Szatkowski M. Nonvesicular release of neurotransmitter. *Neuron*, 1993; 11: 401-407.
- ¹⁸⁰ Kanai Y, Nussberger S, Romero MF, Boron WF, Hebert SC, Hediger MA. Electrogenic properties of the epithelial and neuronal high affinity glutamate transporter. *J Biol Chem*, 1995; 270: 16561-16568.
- ¹⁸¹ Szatkowski M, Barbour B, Atwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by revers electrogenic uptake. *Nature*, 1990; 348: 443-446.
- ¹⁸² Nicholls D, Atwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 462-668.
- ¹⁸³ Drejer J, Benveniste H, Diemer NH, Schousboe A. Cellular origin of ischemia induced glutamate release from brain tissue *in vivo* and *in vitro*. *J Neurochem* 1985; 45: 145-151.
- ¹⁸⁴ Szatkowski M, Atwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischemia: Two phases of glutamate release by different mechanisms. *Trends Neurosci*, 1994; 17: 359-365.
- ¹⁸⁵ Ilievich UM, Zornow MH, Choi KT, Strnat MA, Scheller MS. Effects of hypothermia or anesthetics on hippocampal glutamate and glycine concentrations after repeated transient global cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1994; 80: 177-186.
- ¹⁸⁶ Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schilke JP, Welty DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*, 1996; 16: 675-686.
- ¹⁸⁷ Bergles DE, Jahr CE. Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron*, 1997; 19: 1297-1308.
- ¹⁸⁸ Peters CE, Korcok J, Gelb AB, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protects against oxidative stress in primary astrocyte cultures. Comparison with hypothermia. *Anesthesiology*, 2001; 94: 314-321.
- ¹⁸⁹ Seki Y, Feustel PJ, Keller RW Jr, Tranmer BI, Kimelberg HK. Inhibition of ischemia-induced glutamate release in rat striatum by hidrokinate and anion channel blocker. *Stroke*, 1999; 30: 433-440.
- ¹⁹⁰ Brand A, Leibfritz D, Richter-Landsberg C. Oxidative stress-induced metabolic alterations in rat brain astrocytes studies by multinuclear NMR spectroscopy. *J Neurosci Res*, 1999; 58: 576-585.
- ¹⁹¹ Globus MY-T, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdez I, Ginsberg MD. Intra-ischemic extracellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. *Neurosci Lett*, 1988; 91: 36-40.
- ¹⁹² Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹⁹³ Atwell D, Barbour B, Szatkowski M. Nonvesicular release of neurotransmitter. *Neuron*, 1993; 11: 401-407.
- ¹⁹⁴ Szatkowski M, Atwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischemia: Two phases of glutamate release by different mechanisms. *Trends Neurosci*, 1994; 17: 359-365.
- ¹⁹⁵ Ilievich UM, Zornow MH, Choi KT, Strnat MA, Scheller MS. Effects of hypothermia or anesthetics on hippocampal glutamate and glycine concentrations after repeated transient global cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1994; 80: 177-186.
- ¹⁹⁶ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹⁹⁷ Globus MY, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989; 9: 892-896.
- ¹⁹⁸ Miura Y, Mackensen GB, Nellgård B, Pearlstein RD, Bart RD, Dexter F, Warner DS. Effects of isoflurane, ketamine, and fentanyl/N₂O on concentrations of brain and plasma catecholamines during near-complete cerebral ischemia in the rat. *Anesth Analg*, 1999; 88: 787-792.
- ¹⁹⁹ Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligen PW. Is there a relationship between serum S-100 β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 199: 132-137.
- ²⁰⁰ Harris DN, Baily SM, Smith PL, Taylor KM, Patridge A, Bydder GM. Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, 1993; 342: 586-649.
- ²⁰¹ Moncada S, Higgs EA. Biological relevance of L-arginine: nitric oxide pathway. In: Moncada S, Nistico G, Higgs EA, eds. *Nitric oxide: brain and immune system*. London: Portland Press Proceedings, 1993: 1-12.

- ²⁰² Moshage H. Nitric oxide determinations: much ado about NO[•]-thing? (Editorial). *Clin Chem*, 1997; 43: 553-556.
- ²⁰³ Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intracellular messenger in the brain. *Nature*, 1988; 336: 385-388.
- ²⁰⁴ Bredt D. Neurobiological roles of nitric oxide synthase. In: Moncada S, Nistico G, Higgs EA, eds. *Nitric oxide: brain and immune system*. London: Portland Press Proceedings, 1993: 97-110.
- ²⁰⁵ Pelligrino DA, Wang Q, Koenig HM, Albrecht RF. Role of nitric oxide, adenosine, N-methyl-D-Aspartate receptors, and neuronal activation in hypoxia-induced pial arteriolar dilation in rats. *Brain Research*, 1995 Dec 15; 704(1): 61-70.
- ²⁰⁶ Paakkari I, Lindsberg P. Nitric oxide and the central nervous system. *Annals of Medicine* 1995; 27(3): 369-377.
- ²⁰⁷ Plöchl W, Liam B-L, Cook DJ, Orszulak TA. Cerebral response to haemodilution during cardiopulmonary bypass in dogs: the role of nitric oxide synthase. *Br J Anaesth*, 1999; 82: 237-243.
- ²⁰⁸ Tseng EE, Brock MV, Kwon CC, Annanata MV, Lange MS, Troncoso JC, Johnston MV, Baumgartner WA. Increased intracerebral excitatory amino acids and nitric oxide after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 371-376.
- ²⁰⁹ Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 1993; 364: 626-632.
- ²¹⁰ Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly (ADP)-ribose synthetase in neurotoxicity. *Science*, 1994; 263: 687-689.
- ²¹¹ Moshage H. Editorial: Nitric oxide determinations: Much ado about NO[•] -thing. *Clinical Chemistry*, 1997; 43(4): 553-556.
- ²¹² Brock MV, Blue ME, Lowenstein CJ, Nothnig FA, Lange MS, Johnston MV, Baumgartner WA. Induction of neuronal nitric oxide after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1996; 62: 1313-1320.
- ²¹³ Tseng EE, Brock MV, Lange MS, Blue ME, Troncoso JC, Kwon CC, Lowenstein CJ, Johnston MV, Baumgartner WA. Neuronal nitric oxide synthase inhibition reduces neuronal apoptosis after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64: 1639-1647.
- ²¹⁴ Tseng EE, Brock MV, Lange MS, Troncoso JC, Lowenstein CJ, Blue ME, Johnston MV, Baumgartner WA. Nitric oxide mediates neurologic injury after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 65-71.
- ²¹⁵ Yoshida T, Limmroth V, Irikura K, Moskowitz MA. The NOS inhibitor, 7-nitroindazole, decreases focal infarct volume but not the response to topical acetylcholine in pial vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994; 14: 924-929.
- ²¹⁶ Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science*, 1994; 265: 1883-1885.
- ²¹⁷ Faraci FM, Breese KR. Nitric oxide mediates vasodilatation to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the brain. *Circ Res*, 1993; 72: 476-480.
- ²¹⁸ Wahlestedt C, Golanov E, Yamamoto S, Yee F, Ericson H, Yoo H, Inturrisi CE, Reis DJ. Antisense oligodeoxynucleotides to NMDA-R1 receptor channel protect cortical neurons from excitotoxicity and reduce focal ischemic infarctions. *Nature*, 1993; 363: 260-263.
- ²¹⁹ Lin S-Z, Chiou A-L, Wang Y. Ketamine antagonizes nitric oxide release from cerebral cortex after middle cerebral artery ligation in rats. *Stroke*, 1006; 27: 747-752.
- ²²⁰ Henry LC, Fazekas JF, Suliva JF. Cerebral hemodynamics and syncope. *Am J Med Sci* 1961; 241: 173-178.
- ²²¹ Jones TP, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitz Gibbon SJ, De Girolami U, Ojemann RG. Threshold of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*, 1981; 54: 773-782.
- ²²² Millikan CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*, 1987; 38: Philadelphia: Lea & Febiger.
- ²²³ Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev*, 1985; 65: 101-148.
- ²²⁴ Duchon MRI. Effect of metabolic inhibition on the membrane properties of isolated mouse primary sensory neurons. *J Physiol (Lond)*, 1990; 424: 387-409.
- ²²⁵ Del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: Is it harmful? *Arch Neurol*, 2001; 58: 669-672.
- ²²⁶ Selnes OA, McKhann GM. Coronary artery bypass surgery and the brain. *N Engl J Med*, 2001; 344: 451-452.
- ²²⁷ Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Machler H, Freidl W, Payer F, Rigler B, Harrison MI, Lechner H. Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: a pre- and postoperative assessment. *Neurology*, 1993; 43: 775-778.
- ²²⁸ Van Gijn J. Leukoaraiose and vascular dementia. *Neurology*, 1998; 51(Suppl 3): S3-8.
- ²²⁹ Redmond JM, Greene PS, Goldsborough MA, Cameron DE, Stuart RS, Sussman MS, Watkons L Jr, Laschinger JC, McKhann GM, Johnston MV, Baumgartner WA. Neurologic injury in cardiac surgical patients with history of stroke. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 42-47.
- ²³⁰ Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992; 31: 556-559.
- ²³¹ Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA*, 1970; 212: 1333-1340.
- ²³² Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Suppl 1): S14-18.

- ²³³ Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(1): 113-119.
- ²³⁴ Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 1994; 25: 1393-1399.
- ²³⁵ Stump DA, Tegeler CH, Rogers AT, Coker LH, Newman SP, Wallenhaupt SL, Hammon JW. Neuropsychological deficits are associated with the number of emboli detected during cardiac surgery. *Stroke*, 1993; 24: 509.
- ²³⁶ Stump DA, Rogers AT, Kon ND, Wallenhaupt SL, Hammon JW. When emboli occur during coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 79: A49.
- ²³⁷ Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Supp 1): S14-18.
- ²³⁸ Moody DM, Bell AM, Challa VR, Johnston WE, Prough DS. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol*, 1990; 28: 477-486.
- ²³⁹ Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998; 65: 1651-1655.
- ²⁴⁰ Kincaid EH, Jones TJ, Stump DA, Brown WR, Moody DM, Deal DD, Hammon JW Jr. Processing scavenged blood with cell saver reduces cerebral lipid micro-embolization. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70: 1296-1300.
- ²⁴¹ Persson LI, Johansson BB, Hansson HA. Ultrastructural studies on blood-brain barrier dysfunction after cerebral air embolism in the rat. *Acta Neuropathol*, 1978; 44: 53-56.
- ²⁴² Helps SC, Parsons DW, Reilly PL, Gorman DF. The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow. *Stroke*, 1990; 21: 94-99.
- ²⁴³ Tamiya T, Yamasaki M, Maeo Y, Yamashiro T, Ogoshi S, Fujimoto S. Complement activation in cardiopulmonary bypass, with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg*, 1988; 46: 47-57.
- ²⁴⁴ Hallenbeck JM, Leitch DR, Durka AJ, Greenbaum LJ Jr, McKee AE. Prostaglandin I₂, indomethacin and heparin promote postischemic recovery in dogs. *Ann Neurol*, 1982; 12: 145-156.
- ²⁴⁵ Malmgren R, Thorsen T, Lie RT, Holmsen H. Microbubble-induced serotonin secretion in human platelets. *Throm Haemost*, 1991; 65: 399-402.
- ²⁴⁶ Johnston WE, Stump DA, DeWitDS, Vinter-Johansen J, O'Steen WK, James RL, Prough S. Significance of gaseous microemboli in the cerebral circulation during cardiopulmonary bypass in the dog. *Circulation*, 1993; 88: II-319-329.
- ²⁴⁷ Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang B-L, Santillan G, Fujibayashi Y. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 4: 595-600.
- ²⁴⁸ Nollert G, Jonas RA, Reichart B. Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: A review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 48: 247-253.
- ²⁴⁹ Nandate K, Vuylsteke A, Ratsep I, Messahel S, Oduro-Dominah A, Menon DK, Matta BF. Effects of isoflurane, sevoflurane and propofol anaesthesia on jugular venous oxygen saturation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 631-633.
- ²⁵⁰ Shaaban Ali M, Harmer M, Latto P. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2001; 56: 24-37.
- ²⁵¹ Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis LB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1702-1708.
- ²⁵² Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*, 1994; 90(5 Pt 2): II-243-249.
- ²⁵³ Goto T, Yoshitake A, Baba T, Shibata Y, Sakata R, Uozumi H. Cerebral ischemic disorders and cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass surgery: preoperative evaluation using magnetic resonance imaging and angiography. *Anesth Analg*, 1997; 84: 5-11.
- ²⁵⁴ Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, Newman M, Greeley WJ, Smith R, Reves JG. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1990; 82 (suppl IV): IV-407-412.
- ²⁵⁵ Robson MJ, Alston RP, Deary IJ, Andrews PJD, Souter MJ, Yates S. Cognition after coronary artery bypass is not related to postoperative jugular bulb oxyhemoglobin desaturation. *Anesth Analg*, 2000; 91: 1317-1327.
- ²⁵⁶ Millar SM, Alston RP, Andrews PJD, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 229-236.
- ²⁵⁷ Shaaban Ali M, Harmer M, Latto P. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2001; 56: 24-37.
- ²⁵⁸ Meyer BJ. Breinsirkulasie Bloed-breinskans Serebrospinale vog. In: *Die Fisiologiese Basis van Geneeskunde*, Pretoria: HAUM Uitgewery, 1983; 39.1-39.8.

- ²⁵⁹ Edmonds HL, Griffiths L, Van der Laken J, Slater A, Shields C. Quantitative electroencephalographic monitoring during myocardial revascularization predicts postoperative disorientation and improves outcome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 555-563.
- ²⁶⁰ Toner I, Taylor KM, Lockwood G, Newman S, Smith PLC. EEG changes during cardiopulmonary bypass surgery and postoperative neuropsychological deficit: the effect of bubble and membrane oxygenators. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 312-319.
- ²⁶¹ Bashein G, Nessly M, Bledsoe S, Townes BD, Davis KB, Coppel DB, Hornbein TF. Electroencephalography during surgery with cardiopulmonary bypass and hypothermia. *Anesthesiology*, 1992; 76: 878-891.
- ²⁶² Gugino LD, Chabot RJ, Aglio LS, Aranki S, Dekkers R, Maddi R. QEEG changes during cardiopulmonary bypass: Relationship to postoperative neuropsychological function. *Clin Electroencephalogr*, 1999; 30: 53-63.
- ²⁶³ Drummond JC, Todd MM, Hoi SU. The effect of high dose sodium thiopental on brainstem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology*, 1985; 64: 249-254.
- ²⁶⁴ Moody DM, Bell AM, Challa VR, Johnston WE, Prough DS. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol*, 1990; 28: 477-486.
- ²⁶⁵ McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ²⁶⁶ Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 178-183.
- ²⁶⁷ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab rev*, 1990; 2(2): 161-192.
- ²⁶⁸ Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: The modifying effect of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute drug-induced hypotension. *Circulation*, 1976; 53: 720-727.
- ²⁶⁹ Kadoi Y, Goto F, Someya T, Kamiyashiki, Fujita N. Time course of changes in jugular venous oxygen saturation during hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass in diabetes mellitus. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 45: 858-862.
- ²⁷⁰ Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, Newman M, Greeley WJ, Smith R, Reves JG. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1990; 82 (suppl IV): IV-407-412.
- ²⁷¹ Cook DJ, Orszulak T, McGlinch B. Hypothermia alters the cerebral blood flow response to changing hematocrit. *Anesth Analg*, 1996; 82: SCA87.
- ²⁷² Cook DJ, Proper JA, Orszulak TA, Daly RC, Oliver WC Jr. Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 415-419.
- ²⁷³ Michler RE, Sandhu AA, Young WL, Schwartz AE. Low-flow cardiopulmonary bypass: importance of pressure in maintaining cerebral blood flow. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60 (6 Suppl): S525-528.
- ²⁷⁴ Macha M, Yamazaki K, Gordon LM, Watach MJ, Konishi H, Billiar TR, Borovetz HS, Kormos RL, Griffith BP, Hattler BG. The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *ASAIO J*, 1996; 42: M800-M804.
- ²⁷⁵ Murkin JM, Marzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study on the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 349-362.
- ²⁷⁶ Murkin JM, Marzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study on the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 340-348.
- ²⁷⁷ Cook DJ, Orszulak A, Daly RC. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on cerebral and renal blood flow in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 420-427.
- ²⁷⁸ Wong BI, McClean RF, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel MJ, Woods RB, Fremez SE. Central-nervous-system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1992; 1383-1384.
- ²⁷⁹ Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ²⁸⁰ Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, *et al.* Neuropsychological function following cardiopulmonary bypass (CPB): Does warm bypass adversely affect central nervous system outcome? Abstract presented at the 15th Annual meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, San Diego, CA, April 1993.
- ²⁸¹ Baker RA, Andrew MJ, Ottens J, Newland RF, Sanderson AJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 1456.
- ²⁸² Lichtenstein SV, El Dalati H, Panos A, Slutsky AS. Long cross-clamp time with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1: 1443 (letter).
- ²⁸³ Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269-274.

- ²⁸⁴ Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effects of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989; 20: 904-910.
- ²⁸⁵ Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, McAllister AC. Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 1992; 733-738.
- ²⁸⁶ McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ²⁸⁷ Regragui I, Birdi I, Izzat MB, Black AMS, Lopatzidis A, Day CJE, Gardner F, Bryan AJ, Angelini GD. The effect of temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 1036-1045.
- ²⁸⁸ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ²⁸⁹ Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Peniston CM, Ikonomidis JS, Shirai T. Risk factors for stroke following bypass surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 468-474.
- ²⁹⁰ Wass CT, Waggoner JR 3rd, Cable DG, Schaff HV, Schroeder DR, Lanier WL. Selective brain cooling during hypothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6): 2008-2014.
- ²⁹¹ Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Hammon JW, Stump DA. Differential aortic perfusion during CPB facilitates independent cooling of brain and avoids cerebral hyperthermia. EACTS, Internet; <http://www.ctsnet.org/abstract/3876>: 4/22/2001
- ²⁹² Boston US, Sungurtekin H, McGregor CGA, Macoviak JA, Cook DA. Differential perfusion: A new technique for isolated brain cooling during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 1346-1350.
- ²⁹³ Shaaban Ali M, Harmer M, Latta P. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2001; 56: 24-37.
- ²⁹⁴ Von Knobelsdorff G, Tonner PH, Hänel F, Bischoff P, Scholtz J, Schulte am Esch J. Prolonged rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass does not attenuate reduction of jugular bulb oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 689-693.
- ²⁹⁵ Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Buda DA. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 672-676.
- ²⁹⁶ Gugino LD, Chabot RJ, Aglio LS, Aranki S, Dekkers R, Maddi R. QEEG changes during cardiopulmonary bypass: Relationship to postoperative neuropsychological function. *Clin Electroencephalogr*, 1999; 30: 53-63.
- ²⁹⁷ Sorohan JG, Newman MF, Croughwell ND, Lowry BA, Sladen RN. Blood product requirements in normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass patients. *Anesth Analg*, 1996; 82: SCA84.
- ²⁹⁸ Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67: 1547-1556.
- ²⁹⁹ Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC, Bryce RD. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: 1671-1677.
- ³⁰⁰ Rand PW, Lacombe E, Hunt HE, Austin WH. Viscosity of human blood under normothermic and hypothermic conditions. *J Appl Physiol*, 1964; 19: 118-122.
- ³⁰¹ Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Minimum hematocrit at different cardiopulmonary bypass temperature in dogs. *Circulation*, 1998; 98: 1170-1175.
- ³⁰² Sungurtekin H, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Mullany CJ. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg*, 1999; 89: 1078-1083.
- ³⁰³ Brown MM, Wade JP, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. *Brain*, 1985; 108: 81-93.
- ³⁰⁴ Dexter F, Hindman BJ. Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. A counterproposal to the "luxury perfusion" hypothesis. *Anesthesiology*, 1995; 83: 405-412.
- ³⁰⁵ Plöchl W, Cook DJ. Quantification and distribution of cerebral emboli during cardiopulmonary bypass in swine: the impact of PaCO₂. *Anesthesiology*, 1999; 90: 183-190.
- ³⁰⁶ Hänel F, Von Knobelsdorff G, Werner C, Schulte am Esch J. Hypercapnia prevents jugular bulb desaturation during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1998; 89: 19-23.
- ³⁰⁷ Cook DJ, Plöchl W, Orszulak TA. Effect of temperature and PaCO₂ on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 415-420
- ³⁰⁸ Hänel F, Von Knobelsdorff G, Werner C, Schulte am Esch J. Hypercapnia prevents jugular bulb desaturation during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1998; 89: 19-23.
- ³⁰⁹ Millar SM, Alston RP, Andrews PJD, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 229-236.
- ³¹⁰ Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: S20-24.

- ³¹¹ Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie PN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of P_aCO_2 . *Anesth Analg* 1987; 66: 825-832.
- ³¹² McNeill BR, Murkin JM, Farrar JK, Gelb AW. Autoregulation and the CO_2 responsiveness of cerebral blood flow after cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth*, 1990; 37: 313-317.
- ³¹³ Henriksen L. Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans: a study of the cerebral bloodflow response to changes in $PaCO_2$, O_2 , and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 366-378.
- ³¹⁴ Aoki M, Jonas RA, Stromski ME, Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzman DH. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thor Surg* 1993; 55: 1093-1103.
- ³¹⁵ Prough DS, Stump DA, Troost BT. $PaCO_2$ management during cardiopulmonary bypass: intriguing physiologic rationale, convincing clinical data, evolving hypothesis? *Anesthesiology* 1990; 72: 3-6.
- ³¹⁶ Kjellmer I. Mechanisms of perinatal brain damage. *Ann Med*, 1991; 23: 675-679.
- ³¹⁷ Cazevieuille C, Muller A, Meynier F, Bonne C. Superoxide and nitric oxide cooperation in hypoxia/reoxygenation-induced neuron injury. *Free Radic Biol Med*, 1993; 14: 389-395.
- ³¹⁸ Siesjö BK, Ekholm A, Katsura K, Theander S. Acid-base changes during complete brain ischemia. *Stroke*, 1990; 21(11 Suppl): III194-199.
- ³¹⁹ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.
- ³²⁰ Murkin JM. Pro: Tight intraoperative control improves outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 14: 475-478.
- ³²¹ Davies MG, Hagen PO. Alterations in endothelial cell and smooth muscle cell relaxation induced by high glucose concentrations can be prevented by aminoguanidine. *J Surg Res*, 1996; 63: 474-479.
- ³²² Kawai N, Stummer W, Ennis SR, Betz AL, Keep RF. Blood-brain barrier glutamine transport during normoglycemic and hyperglycemic focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999; 19: 79-86.
- ³²³ Niwa M, Hara A, Iwai T. Prevention of ischemia-induced hippocampal neuronal damage by 2-deoxy-D-glucose in gerbils. *Life Sci*, 1999; 64: PL193-198.
- ³²⁴ Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cell Neurobiol*, 1998; 18: 621-638.
- ³²⁵ Owens WD. Comment letter on draft guidelines for prevention so surgical site infection. American Society of Anesthesiologists, 1999.
- ³²⁶ Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggrawal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 194-203.
- ³²⁷ Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 352-360.
- ³²⁸ DeBrouwere R. Con: Tight intraoperative control does not improve outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 14: 479-481.
- ³²⁹ Auer RN. Progress review: Hypoglycemic brain damage. *Stroke*, 1986; 17: 699-708.
- ³³⁰ Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 1994; 25: 1393-1399.
- ³³¹ Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, Standing SJ, Kay JDS, Pillai R, Johnsson P Westaby S. Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 645-649.
- ³³² Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Jansson E, Haggmark S, Lindholm R, Appelblad M, Aberg T. Clinical effects of heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 957-964.
- ³³³ Nollert G, Nagashima M, Bucarius J, Shin'oka T, Jonas RA. Oxigenation strategy and neurological damage after deep hypothermic circulatory arrest. I. Gaseous microemboli. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117: 1166-1171.
- ³³⁴ Nollert G, Nagashima M, Bucarius J, Shin'oka T, Lidov HGW, DuPlessis A, Jonas RA. Oxigenation strategy and neurological damage after deep hypothermic circulatory arrest. II. Hypoxic versus free radical injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117: 1172-1179.
- ³³⁵ Kincaid EH, Jones TJ, Stump DA, Brown WR, Moody DM, Deal DD, Hammon JW Jr. Processing scavenged blood with cell saver reduces cerebral lipid micro-embolization. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70: 1296-1300.
- ³³⁶ Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Suppl 1): S14-18.
- ³³⁷ Chung F, Seyone C, Dyck B, Chung A, Ong D, Taylor A, Stone R. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg*, 1990; 71: 217-224.
- ³³⁸ Baker RA, Andrew MJ, Ottens J, Newland RF, Sanderson AJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 1456.

- ³³⁹ Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern F, Brusino F, Smith LR, Reves JG. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral bloodflow by neonates, infants and children. *Circulation*, 1989; 80 (suppl I): I-209-215.
- ³⁴⁰ Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*, 1994; 90(5 Pt 2): II243-249.
- ³⁴¹ Kadoi Y, Goto F, Someya T, Kamiyashiki, Fujita N. Time course of changes in jugular venous oxygen saturation during hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass in diabetes mellitus. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 45: 858-862.
- ³⁴² Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*, 1994; 90(5 Pt 2): II243-249.
- ³⁴³ Korf J, Aghajanian GK, Roth RH. Increased turnover of norepinephrine in the rat cerebral cortex during stress: role of the locus coeruleus. *Neuropharmacology*, 1973; 12: 933-938.
- ³⁴⁴ Angel A, Gratton DA. The effect of anaesthetic agents on cerebral cortical responses in the rat. *Br J Pharmacol*, 1982; 76: 541-549.
- ³⁴⁵ Black S, Mahla M, Cucchiara RF. Neurologic monitoring. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, New York: Churchill Livingstone, 1994; 1319-1344.
- ³⁴⁶ Sara SJ. Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann NY Acad Sci*, 1985; 444: 178-193.
- ³⁴⁷ Angel A. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71: 148-163.
- ³⁴⁸ Ungerstedt U. Sterotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand*, 1971; 367 (Suppl): 1-48.
- ³⁴⁹ Roizen MF, White PF, Eger EI II, Brownstein M. Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain-stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats. *Anesthesiology*, 1978; 49: 252-255.
- ³⁵⁰ De Sarro GB, Ascioti C, Froio F, Libri V, Nistico G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 - and α_2 adrenoreceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol*, 1987; 90: 675-685.
- ³⁵¹ Siesjø BK. Brain metabolism and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978; 70(suppl): 56-59.
- ³⁵² Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ³⁵³ Cucchiara RF, Theye RA, Michenfelder JD. The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* 1974; 40: 571-574.
- ³⁵⁴ Stullken EH Jr, Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH. The nonlinear response of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 1977; 46: 28-34.
- ³⁵⁵ Todd MM, Drummond JC, Shapiro HM. Comparative cerebrovascular and metabolic effects of halothane, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology*, 1982; 57: A332
- ³⁵⁶ Maekawa T, Tommasino C, Shapiro HM, Keifer-Goodman J, Kohlenberger RW. Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane in the rat. *Anesthesiology*, 1986; 65: 144-151.
- ³⁵⁷ Eger EI II, Stevens WC, Cromwell TH. The electroencephalogram in man anesthetized with Forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 504-508.
- ³⁵⁸ Wollman H, Smith AL, Hoffman JC. Cerebral blood flow and oxygen consumption during electro-encephalographic seizure with ethrane. *Fed Proc*; 28: 356.
- ³⁵⁹ Michenfelder JD, Theye RA. *In vivo* toxic effects of halothane on canine metabolic pathways. *Am J Physiol* 1975; 229: 1050.
- ³⁶⁰ Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit *Anesthesiology* 1988; 68(4): 548-551.
- ³⁶¹ Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology*, 1990; 73: 125-131.
- ³⁶² Maekawa T, Tommasino C, Shapiro HM, Keifer-Goodman J, Kohlenberger RW. Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane in the rat. *Anesthesiology*, 1986; 65: 144-151.
- ³⁶³ Ori C, Dam M, Pizzolato G, Battistin L, Giron G. Effects of isoflurane anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology*, 1986; 65: 152-156.
- ³⁶⁴ Mihic SJ, YE Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, Mascia MP, Valenzuela CF, Hanson KK, Greenblatt, EP, Harris RA, Harrison NL. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_(A) and glycine receptors. *Nature*, 1997; 389: 385-389.
- ³⁶⁵ Nishikawa K, MacIver M. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses. *Anesthesiology*, 2000; 92: 228-236.
- ³⁶⁶ Eilers H, Bickler PE. Hypothermia and isoflurane similarly inhibit glutamate release evoked by chemical anoxia in rat cortical brain slices. *Anesthesiology*, 1996; 85(3): 600-607.

- ³⁶⁷ Blanck TJJ, Haile M, Xu F, Zhang J, Heerd P, Veselis RA, Beckman J, Kang R, Adamo A, Hemmings H. Isoflurane pretreatment ameliorates postischemic neurologic dysfunction and preserves hippocampal Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase in a canine cardiac arrest model. *Anesthesiology*, 2000; 93: 1285-1293.
- ³⁶⁸ Hilfiker S, Pierbone VA, Czernic AJ, Kao H-T, Augustine GJ, Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Phil Trans Roy Soc Lond B*, 1999; 354: 269-279.
- ³⁶⁹ Chum SB, Yaghmai A, Povlishock J, Rafiq A, DeLorenzo R. Global forebrain ischemia results in decreased immunoreactivity of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *J cereb Blood Flow Metab*, 1992; 12: 784-793.
- ³⁷⁰ Wollman H, Alexander SC, Cohen PJ, Smith TC, Chase PE, Van der Molen RA. Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. Thiopental induction to nitrous oxide and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 1965; 26: 329-334.
- ³⁷¹ Jobs DR, Kennel EM, Bush GL, Mull TD, Lecky JH, Behar MG, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47: 16-18.
- ³⁷² Eisele JH. Cardiovascular effects of nitrous oxide. In: *Nitrous Oxide*, 1985; 125-156: New York: Elsevier.
- ³⁷³ Galley HF, Webster NR. Brain nitric oxide synthase activity is decreased by intravenous anesthetics. *Anesth Analg*, 1996; 83: 591-594.
- ³⁷⁴ Kuroda Y, Strebel S, Rafferty C, Bullock R. Neuroprotective doses of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists profoundly reduce the minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. *Anesth Analg*, 1993; 77: 795-800.
- ³⁷⁵ Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T. Nitric oxide synthase inhibitor blocks spinal sensitization induced by formalin injection into the rat paw. *Anesth Analg*, 1993; 77: 886-890.
- ³⁷⁶ Galley HF, Webster NR. Brain nitric oxide synthase activity is decreased by intravenous anesthetics. *Anesth Analg*, 1996; 83: 591-594.
- ³⁷⁷ Zhan R-Z, Fujiwara N, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji. Differential inhibitory effects of thiopental, thiamylal and phenobarbital on both voltage-gated calcium channels and NMDA receptors in rat hippocampus slices. *Br J Anaesth*, 1998; 81: 932-939.
- ³⁷⁸ Rod MRI, Auer RN. Combination therapy with nimodipine and dizocilpine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Stroke*, 1992; 23: 725-732.
- ³⁷⁹ Britton P, May Lu XC, Laskosky MS, Tortella FC. Dextromethorphan protects against cerebral injury following transient, but not permanent, focal ischemia in rats. *Life Science*, 1997; 60: 1729-1737.
- ³⁸⁰ Klette KL, Lin Y, Clapp LE, Decoster MA, Moreton JE, Tortella FC. Neuroprotective sigma ligands attenuate NMDA and trans-ACPD-induced calcium signalling in rat primary neurons. *Brain Research*, 1997; 756: 231-240.
- ³⁸¹ Borst JGG, Sakmann B. Calcium influx and transmitter release in fast CNS synapse. *Nature* (London), 1996; 383: 431-434.
- ³⁸² Olson RW. Barbiturates. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26: 254.
- ³⁸³ Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB. The role of the $GABA_A$ receptor / Chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 8: 757.
- ³⁸⁴ Michenfelder JD. The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41: 231-236.
- ³⁸⁵ Astrup J, Moller-Sørensen P, Rahbeck-Sørensen H. Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: 263-268.
- ³⁸⁶ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ³⁸⁷ Drummond JC, Todd MM, Schubert A, Sang H. Effect of acute administration of high dose pentobarbital on human brain stem and median nerve somatosensory evoked potentials. *Neurosurgery*, 1987; 20(6): 830-835.
- ³⁸⁸ Zhan R-Z, Fujiwara N, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji. Differential inhibitory effects of thiopental, thiamylal and phenobarbital on both voltage-gated calcium channels and NMDA receptors in rat hippocampus slices. *Br J Anaesth*, 1998; 81: 932-939.
- ³⁸⁹ Zhan R-Z, Fujiwara N, Endoh H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Thiopental inhibits increases in $[Ca^{2+}]_i$ induced by membrane depolarization, NMDA receptor activation and ischemia in rat hippocampal and cortical slices. *Anesthesiology*, 1998; 89: 456-466.
- ³⁹⁰ Sano T, Dietrich WD, Drummond JC, Cole DJ. A comparison of cerebral protective effects of etomidate, thiopental and isoflurane in a model of forebrain ischemia. *Anesth Analg*, 1993; 96: 990-997.
- ³⁹¹ Tymianski M, Charlton MP, Carlen PL, Tator CH. Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons. *J Neurosci* 1993; 13: 2085-2104.
- ³⁹² Zhan R, Fujiwara N, Endoh H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Thiopental inhibits increases in $[Ca^{2+}]_i$ -induced by membrane depolarization, NMDA-receptor activation, and ischemia in the rat hippocampal and cortical slices. *Anesthesiology*, 1998; 89(2): 456-466.
- ³⁹³ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.

- ³⁹⁴ Evans RH, Hill RG. GABA-mimetic action of etomidate. *Br J Pharmacol* 1977; 61: 484.
- ³⁹⁵ Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, Amtoft O, Madson JB. CBF and CMRO₂ during continuous etomidate infusion supplemented N₂O and and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumor. A dose response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 490-494.
- ³⁹⁶ Schwartz DM, Bloom MJ, Pratt MJ Jr, Costello JA. Anesthetic effects on neuroelectric events. *Semin Hearing* 1988; 9: 99-112.
- ³⁹⁷ Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, Hahn JF, Lesser RP. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg*, 1986; 65: 1004-1006.
- ³⁹⁸ Gancher S, Laer KD, Krieger W. Activation of epileptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology* 1984; 61: 616.
- ³⁹⁹ Ghoneim MM, Yamada T. Etomidate: a clinical and electrographical comparison with thiopental. *Anesth Analg* 1977; 56: 479.
- ⁴⁰⁰ Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. The general anesthetic propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1990; 55: 2135-2138.
- ⁴⁰¹ Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 781-788.
- ⁴⁰² Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Einfluss von Disoprivan (Propofol) auf die Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns und die CO₂-Reaktivität der Hirngefäße beim Menschen. *Anesthetist* 1987; 36: 60-65.
- ⁴⁰³ Fox J, Gelb AW, Enns J, Murkin JM, Farrar JK, Manninen PH. The responsiveness of cerebral blood flow to arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1992; 77: 453-456.
- ⁴⁰⁴ Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P. Effects of high dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology*, 1981; 55: 203-211.
- ⁴⁰⁵ Keykhah MM, Smith DS, Carlsson C, Safo Y, Englebach I, Harp JR. Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. *Anesthesiology*, 1985; 63: 274-277.
- ⁴⁰⁶ Cervantes M, Antonio-Ocampo A, Ruelas R, Contreras-Gomez A, Chavez-Carrillo I. Effects of diazepam on fentanyl-induced epileptoid EEG activity and increase of multineuronal firing in limbic and mesencephalic brain structures. *Arch Med Res*, 1996, 27(4): 495-502.
- ⁴⁰⁷ Shibata S, Tominaga K, Watanabe S. κ -Opioid receptor agonist protects against ischemic reduction of 2-deoxyglucose uptake in morphine-tolerant rats. *European Journal of Pharmacology* 1995; 279(2-3): 197-202.
- ⁴⁰⁸ Phillis JW, DeLong RE, Towner JK. Naloxone enhances cerebral reactive hyperemia in the rat. *Neurosurgery* 1985; 17(4): 596-599.
- ⁴⁰⁹ Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical use (Editorial). *Br J Anaesth*, 1996; 77: 441-444.
- ⁴¹⁰ Thomson AM, West DC, Lodge D. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in the rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? *Nature*, 1985: 313: 479-481.
- ⁴¹¹ Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anesthetics and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methylaspartate. *Br J Pharmacol*, 1983; 79: 565-575.
- ⁴¹² Cartwright PD, Pingle SM. Midazolam and diazepam in ketamine anesthesia. *Anaesthesia*, 1984; 59: 439-442.
- ⁴¹³ Freye E, Latasch L, Schmidhammer H. Pharmacodynamics effects of S-(+)-ketamine on EEG, evoked potentials and respiration. A study in the awake dog. *Anaesthetist*, 1992; 41: 527-533.
- ⁴¹⁴ Bailey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, New York: Churchill Livingstone, 1994; 291-387.
- ⁴¹⁵ Nelson SR, Howard RB, Cross RS, Samson F. Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain. *Anesthesiology* 1980; 52: 330-334.
- ⁴¹⁶ Ferrer-Allado T, Brechner VL, Dymond A, Cozen H, Crandall P. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology* 1973 ; 38: 333-344.
- ⁴¹⁷ Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 69-75.
- ⁴¹⁸ Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB. Ketamine anesthesia inpatients with intracranial pathology. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 1200-1204.
- ⁴¹⁹ Albanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology*, 1997; 87(6): 1328-1334.
- ⁴²⁰ Rosén I, Hägerdal. Electroencephalographic study of children during ketamine anesthesia. *Acta Anaesth Scand*, 1976; 20: 32-39.
- ⁴²¹ Ryder S, Way WL, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. *Eur J Pharmacol*, 1978; 49: 15-23.
- ⁴²² Lodge D, Anis NA, Burton NR. Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett*, 1982; 29: 281-286.
- ⁴²³ Himmelseher S, Pfenniger E, Geogheff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg*, 1996; 83: 505-512.

- ⁴²⁴ Albanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology*, 1997; 87(6): 1328-1334.
- ⁴²⁵ Wu J, Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. NO_x-concentrations in the rat hippocampus and striatum have no direct relationship to anaesthesia induced by ketamine. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 183-189.
- ⁴²⁶ Li CY, Chou TC, Wong CS, Ho ST, WuCC, Yen MH, Ding YA. Ketamine inhibits nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated alveolar macrophages. *Can J Anaesth*, 1997; 44: 989-995.
- ⁴²⁷ Galley HF, Webster NR. Brain nitric oxide synthase activity is decreased by intravenous anesthetics. *Anesth Analg*, 1996; 83: 591-594.
- ⁴²⁸ Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*, 1991; 14: 60-67.
- ⁴²⁹ Luo D, Leung E, Vincent SR. Nitric oxide-dependent efflux of cGMP in rat cerebellar cortex: an *in vivo* microdialysis study. *J Neurosci*, 1994; 14: 236-271.
- ⁴³⁰ Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*, 1991; 14: 60-67.
- ⁴³¹ France CP, Snyder AM, Woods JH. Analgesic effects of phencyclidine-like drugs in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989; 250: 197-201.
- ⁴³² Daniell LC. The noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, phencyclidine and ketamine increases the potency of general anesthetics. *Pharmacol Biochem Behav*, 1990; 36: 111-115.
- ⁴³³ Lin S-Z, Chiou A-L, Wang Y. Ketamine antagonizes nitric oxide release from cerebral cortex after middle cerebral artery ligation in rats. *Stroke*, 2006; 27: 747-752.
- ⁴³⁴ Shimaoka M, Iida T, Ohara A, Taenaka N, Mashimo T, Honda T, Yoshiya I. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 238-242.
- ⁴³⁵ Wu J, Kikuchi Y, Sato K, Okumura F. NO_x-concentrations in the rat hippocampus and striatum have no direct relationship to anaesthesia induced by ketamine. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 183-189.
- ⁴³⁶ Sato K, Wu J, Kikuchi T, Wang Y, Watanebe I, Okumura F. Differential effects of ketamine and pentobarbitone on acetylcholine release from the rat hippocampus and striatum. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 381-384.
- ⁴³⁷ Furchgott RF, Zawatski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288: 373-376.
- ⁴³⁸ Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 274: 1209-1215.
- ⁴³⁹ Schwieger IM, Szlam F, Hug CC jr. The pharmacokinetics of ketamine in dogs anesthetized with enflurane. *J Pharmacokinetic Biopharmacol*, 1991; 19: 145-165.
- ⁴⁴⁰ Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 274: 1209-1215.
- ⁴⁴¹ Giovanni MG, Mutolo D, Bianchi L, Michelassi A, Pepeu G. NMDA receptor antagonists decrease GABA outflow from the septum and increase acetylcholine outflow in the hippocampus: a microdialysis study. *J Neurosci*, 1994; 14: 1358-1365.
- ⁴⁴² Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*, 1991; 254: 1515-1518.
- ⁴⁴³ Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989; 244: 1360-1362.
- ⁴⁴⁴ Lathi AC, Koffel B, La Porte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1995; 13(9): 9-19.
- ⁴⁴⁵ Nakao S, Arai T, Mori K, Yasuhara O, Tooyama I, Kimura H. High-dose ketamine does not induce c-fos protein expression in the rat hippocampus. *Neuroscience Lett*, 1993; 151: 33-36.
- ⁴⁴⁶ Nagata A, Nakao S, Miyamoto E, Inada T, Tooyama I, Kimura H, Shingu K. Propofol inhibits ketamine-induced c-fos expression in the rat posterior cingulate cortex. *Anesth Analg*, 1998; 87: 1416-1420.
- ⁴⁴⁷ Kubota T, Anzawa N, Hirota K, Yoshida H, Kushikata T, Matsuki A. Effect of ketamine and pentobarbital on noradrenaline release in the medial prefrontal cortex in rats. *Can J Anesth*, 1999; 46: 388-392.
- ⁴⁴⁸ Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. Racemic Ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology*, 2000; 92(1): 94-101.
- ⁴⁴⁹ Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. Racemic Ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology*, 2000; 92(1): 94-101.
- ⁴⁵⁰ Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha-2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
- ⁴⁵¹ Miura Y, Mackensen GB, Nellgård B, Pearlstein RD, Bart RD, Dexter F, Warner DS. Effects of isoflurane, ketamine, and fentanyl/N₂O on concentrations of brain and plasma catecholamines during near-complete cerebral ischemia in the rat. *Anesth Analg*, 1999; 88: 787-792.

- ⁴⁵² Ito H, Watanabe Y, Isshiki A, Uchino H. Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABA_A receptors. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43(2): 153-162.
- ⁴⁵³ Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T, Takeshita H. The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1974; 40: 433-441.
- ⁴⁵⁴ Astrup J, Moller-Sørensen P, Rahbeck-Sørensen H. Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: 263-268.
- ⁴⁵⁵ Tateishi A, Fleisher JE, Drummond JC, Scheller MS, Zornow MH, Grafe MRI, Shapiro HM. Nimodipine does not improve neurologic outcome after 14 minutes of cardiac arrest in cats. *Stroke* 1989; 20(8): 1044-1050.
- ⁴⁵⁶ Heath DL, Vink R. Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats. *Neurosci Lett* 1997; 228(3): 175-178.
- ⁴⁵⁷ Kass IS, Cotrell JE, Chambers G. Magnesium and cobalt, not nimodipine, protect against anoxic damage in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*, 1989; 69(5): 710-715.
- ⁴⁵⁸ Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulphate in acute stroke: A randomized double-blind study. *Clinical Neuropharmacology*, 2001; 24: 11-15.
- ⁴⁵⁹ Sommers De K. *Farmakologie*. Heineman, Johannesburg, 1997; 29.
- ⁴⁶⁰ Drummond JC, Shapiro HM. *Cerebral Physiology*. In: Miller RD, ed. *Anesthesia* New York: Churchill Livingstone, 1994; 689-729.
- ⁴⁶¹ Reddy SVR, Yaksh TL, Anderson RE, Sundt TM. Effect in the cat of locus coeruleus lesions on the response of cerebral blood flow and cardiac output to altered PaCO₂. *Brain Res*, 1985; 365: 278-288.
- ⁴⁶² Roizen MF, White PF, Eger EI II, Brownstein M. Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain-stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats. *Anesthesiology*, 1978; 49: 252-255.
- ⁴⁶³ De Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V, Nistico G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 - and α_2 -adrenoreceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol*, 1987; 90: 675-685.
- ⁴⁶⁴ Hoffman WE, Cheng MA, Thomas C, Baughman VL, Albrecht RF. Clonidine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete ischemia in rats. *Anesth Analg* 1991; 73(4): 460-464.
- ⁴⁶⁵ Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha-2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
- ⁴⁶⁶ Talke P, Bickler PE. Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology*, 1996; 85(3): 551-557.
- ⁴⁶⁷ Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(1): 113-119.
- ⁴⁶⁸ Doyle PW, Matta BF. Burst suppression or isoelectric encephalogram for cerebral protection: evidence from metabolic suppression studies. *Br J Anaesth*, 1999; 83: 580-584.
- ⁴⁶⁹ Warner DS, Takaoka S, Wu B, Ludwig PS, Pearlstein RD, Brinkhous AD, Dexter F. Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximum brain protection from pentobarbital in a rat model of focal ischemia. *Anesthesiology*, 1996; 84: 1475-1485.
- ⁴⁷⁰ Kwon JY, Bacher A, Deyo DJ, Disterhoft JF, Uchida T, Zornow MH. Effects of pentobarbital and isoflurane on conditioned learning after transient global cerebral ischemia in rabbits. *Anesthesiology*, 2000; 92: 171-177.
- ⁴⁷¹ Michenfelder JD, Theye RA. Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology*, 1973; 39: 510-517.
- ⁴⁷² Doyle PW, Matta BF. Burst suppression or isoelectric encephalogram for cerebral protection: evidence from metabolic suppression studies. *Br J Anaesth*, 1999; 83: 580-584.
- ⁴⁷³ Michenfelder JD. The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology*, 1974; 41: 231-236.
- ⁴⁷⁴ Doyle PW, Matta BF. Burst suppression or isoelectric encephalogram for cerebral protection: evidence from metabolic suppression studies. *Br J Anaesth*, 1999; 83: 580-584.
- ⁴⁷⁵ Woodcock TE, Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, Guiraudon GM, McKenzie FN. Pharmacologic EEG suppression during cardiopulmonary bypass: cerebral hemodynamic and metabolic effects of thiopental or isoflurane during hypothermia and normothermia. *Anesthesiology* 1987; 67: 218-224.
- ⁴⁷⁶ Globus MY-T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Busto R, Scheinberg P. Substantia nigra lesion protects against ischemic damage in the striatum. *Neurosci Lett*, 1987; 80: 251-256.
- ⁴⁷⁷ Koorn R, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effects of etomidate on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat: A study using cerebral microdialysis. *Anesth Analg*, 1994; 78: 73-79.
- ⁴⁷⁸ Bhardwaj A, Brannan T, Weinberger J. Pentobarbital inhibits extracellular release of dopamine in the ischemic striatum. *J Neural Transm*, 1990; 82: 111-117.
- ⁴⁷⁹ Koorn R, Kahn RA, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effect of isoflurane and halothane on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 827-835.

- ⁴⁸⁰ Koorn R, Kahn RA, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effect of isoflurane and halothane on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 827-835.
- ⁴⁸¹ Kahn R, Martinez-Tica J, Reich DL, Weinberger J, Brannan T. The effect of propofol infusion on dopamine release in rat corpus striatum during reversible forebrain ischemia. *Anesth Analg*, 1993; 76: S175.
- ⁴⁸² Selman WR, Spetzler EF, Roessmann UR, Rosenblatt JI, Crumrine RC. Barbiturate-induced coma therapy for focal cerebral ischemia: effect after temporary and permanent MCA occlusion. *J Neurosurg* 1981; 55: 220-226.
- ⁴⁸³ Warner DS, McFarlane C, Todd MM. Sevoflurane and halothane reduce the focal ischemic brain damage in the rat: possible influence of thermoregulation. *Anesthesiology*, 1993; 79: 987-992.
- ⁴⁸⁴ Gelb AW, Boisvert DP, Tang C, Lam AM, Marchak BE, Dowman R, Mielke BW. Primate brain tolerance to temporary focal cerebral ischemia during isoflurane- or sodium nitroprusside hypotension. *Anesthesiology*, 1989; 70(4): 678-683.
- ⁴⁸⁵ Michenfelder JD. The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology*, 1974; 41: 231-236.
- ⁴⁸⁶ Stullken EH Jr, Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH. The nonlinear response of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 1977; 46: 28-34.
- ⁴⁸⁷ Albrecht RF, Miletich DJ, Rosenberg R, Zahed B. Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane and pentobarbital. *Anesthesiology*, 1977; 47: 252-256.
- ⁴⁸⁸ Astrup J, Rosenørn J, Cold GE, Bendtsen A, Møller-Sørensen P. Minimum cerebral blood flow and metabolism during craniotomy. Effect of thiopental loading. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984; 28: 478-481.
- ⁴⁸⁹ Astrup J, Møller-Sørensen P, Rahbeck-Sørensen H. Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: 263-268.
- ⁴⁹⁰ Michenfelder JD, Theye RA. Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology*, 1973; 39: 510-517.
- ⁴⁹¹ Kass IS, Lipton P. Protection of hippocampal slices from young rats against anoxic transmission damage is due to better maintenance of ATP. *J Physiol*, 1989; 413: 1-11.
- ⁴⁹² Michenfelder JD. The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology*, 1974; 41: 231-236.
- ⁴⁹³ Kass IS, Abramowicz AE, Cotrell JE, Chambers G. The barbiturate thiopental reduces ATP levels during anoxia but improves electrophysiological recovery and ionic homeostasis in the rat hippocampus slice. *Neuroscience* 1992 ;49: 537-543.
- ⁴⁹⁴ Kass IS, Abramowicz AE, Cotrell JE, Chambers G. The barbiturate thiopental reduces ATP levels during anoxia but improves electrophysiological recovery and ionic homeostasis in the rat hippocampus slice. *Neuroscience* 1992 ;49: 537-543.
- ⁴⁹⁵ Kass IS, Lipton P. Protection of hippocampal slices from young rats against anoxic transmission damage is due to better maintenance of ATP. *J Physiol*, 1989; 413: 1-11.
- ⁴⁹⁶ Kass IS, Abramowicz AE, Cotrell JE, Chambers G. The barbiturate thiopental reduces ATP levels during anoxia but improves electrophysiological recovery and ionic homeostasis in the rat hippocampus slice. *Neuroscience* 1992 ;49: 537-543.
- ⁴⁹⁷ Newman MF, Croughwell ND, Narda D, White WD, William D, Sanderson I, Spillane W, Reves JG. Pharmacologic electroencephalographic suppression during cardiopulmonary bypass: A comparison of thiopental and isoflurane. *Anesth and Analg* 1998; 86(2): 246-251.
- ⁴⁹⁸ Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 178-183.
- ⁴⁹⁹ Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, Amtoft O, Madson JB. CBF and CMRO₂ during continuous etomidate infusion supplemented N₂O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumor. A dose response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 490-494.
- ⁵⁰⁰ Davis DW, Mans AM, Biebuyck JF, Hawkins RA. Regional glucose utilization in rats during etomidate anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 751-757.
- ⁵⁰¹ Kass IS, Lipton P. Protection of hippocampal slices from young rats against anoxic transmission damage is due to better maintenance of ATP. *J Physiol*, 1989; 413: 1-11.
- ⁵⁰² Kass IS, Abramowicz AE, Cotrell JE, Chambers G. The barbiturate thiopental reduces ATP levels during anoxia but improves electrophysiological recovery and ionic homeostasis in the rat hippocampal slice. *Neuroscience* 1992 ;49: 537-543.
- ⁵⁰³ Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63(4): 371-377.
- ⁵⁰⁴ Edelman GJ, Hoffman WE, Charbel FT. Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporal cerebral artery occlusion. *Anesthesia and Analgesia*, 1997; 85(4): 821-825.
- ⁵⁰⁵ Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Gianotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitations and advantage of brain protection. *Journal of Neurosurgery*, 1997; 87(6): 817-824.

- ⁵⁰⁶ Newman MF, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. CNS Subgroup of McSPI. *Anesth Analg*, 1995; 81: 452-457.
- ⁵⁰⁷ Yamaguchi S, Midorikawa Y, Okuda Y, Kitajima T. Propofol prevents delayed neuronal death following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can J Anesth* 1999; 46(6): 593-598.
- ⁵⁰⁸ Yamasaki T, Nakakimura K, Matsumoto M, Xiong L, Ishikawa T, Sakabe T. Effects of graded suppression of the EEG with propofol on the neurological outcome following incomplete cerebral ischaemia in rats. *European Journal of Anaesthesiology*, 1999; 16(5): 320-329.
- ⁵⁰⁹ Moyer JH, Pontius R, Morris G, Hirschberger R. Effect of morphine and *N*-allylnormorphine on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Circulation* 1957; 15: 379.
- ⁵¹⁰ Jobes DR, Kennell EM, Bush GL, Mull TD, Lecky JH, Behar MG, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47: 16-18.
- ⁵¹¹ McPherson RW, Traystman RJ. Fentanyl and cerebral responsiveness in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 180.
- ⁵¹² Vernhiet J, Macrez P, Renou AM, Constant P, Billerey J, Caille JM. Effets des fortes doses de morphinomimetiques (fentanyl et fentathiényl) sur la circulation cérébrale du sujet normal. *Ann Anesthesiol Fr*, 1977; 18: 803-810.
- ⁵¹³ McPherson RW, Traystman RJ. Fentanyl and cerebral responsiveness in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 180.
- ⁵¹⁴ Milde LN, Milde JH, Gallagher WJ. Effects of sufentanil on cerebral circulation and metabolism in dogs. *Anesth Analg*, 1990; 70: 138-146.
- ⁵¹⁵ Keykhah MM, Smith DS, Carlsson C, Safo Y, Englebach I, Harp JR. Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. *Anesthesiology*, 1985; 63: 274-277.
- ⁵¹⁶ Werner C, Hoffman WE, Baughman VL, Albrecht RF, Schulte J. Effects of sufentanil on cerebral blood flow velocity, and metabolism in dogs. *Anesth Analg*, 1991; 72: 177-181.
- ⁵¹⁷ Bunegin L, Albin MS, Ernst PS, Garcia C. Cerebrovascular responses to sufentanil citrate in primates with and without intracranial hypertension. *Anesth Analg*, 1990; 70: S42.
- ⁵¹⁸ Stephan H, Groger P, Weyland A, Hoeft A, Sonntag H. Einfluss von Sufentanil auf Hirndurchblutung, Hirnstoffwechseln und die CO₂-Reaktivität der menschlichen Hirngefäße. *Anaesthetist* 1991; 40: 153-160.
- ⁵¹⁹ Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA. Sufentanil anaesthesia reduces cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption. *Can J Anaesth*, 1988; 35: S131.
- ⁵²⁰ Nelson SR, Howard RB, Cross RS, Samson F. Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain. *Anesthesiology* 1980; 52: 330-334.
- ⁵²¹ Gilland E, Hagberg H. NMDA receptor-dependent increase of cerebral glucose utilization after hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996; 16(5): 1005-1013.
- ⁵²² Drummond JC, Shapiro HM. Cerebral Physiology. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, New York: Churchill Livingstone, 1994; 689-729.
- ⁵²³ De Jong RH, Bonin JD. Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and death. *Anesth Analg*, 1981; 60: 385.
- ⁵²⁴ O'Dwyer C, Prough DS, Johnston WE. Determinants of cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996; 10: 54-64.
- ⁵²⁵ Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1296-1299.
- ⁵²⁶ Michenfelder JD. *Anesthesia and the brain: Clinical, Functional, Metabolic, and Vascular Correlates*. Churchill Livingstone, New York, 1988.
- ⁵²⁷ Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S, Shenaq SA, Safi HJ. Deep hypothermia with circulatory arrest: Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 19-31.
- ⁵²⁸ Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 788-799.
- ⁵²⁹ Berntman L, WelshFA, Harp JR. Cerebral protective effect of low-grade hypothermia. *Anesthesiology* 1981; 55: 495.
- ⁵³⁰ Andriakos PG, Hughes CW, Thomas SJ. Anesthesia for cardiac surgery, in Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia, PA, Lippincot, 1989, 979-1013.
- ⁵³¹ Rupp SM, Severinghaus JW. Hypothermia. In Miller RD ed. *Anesthesia* (ed 2). New York: Churchill Livingstone, 1986; 2009.
- ⁵³² Sano T, Drummond JC, Patel PM, Grafe MR, Watson JC, Cole DJ. A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and mild hypothermia in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1992; 76: 221-228.
- ⁵³³ Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and barbiturates: Individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption *Anesthesiology* 1983; 58: 527-532.
- ⁵³⁴ Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.

- ⁵³⁵ Kass IS, Abramowicz AE, Cotrell JE, Chambers G. The barbiturate thiopental reduces ATP levels during anoxia but improves electrophysiological recovery and ionic homeostasis in the rat hippocampal slice. *Neuroscience* 1992; 49: 537-543.
- ⁵³⁶ McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ⁵³⁷ Eilers H, Bickler PE. Hypothermia and isoflurane similarly inhibit glutamate release evoked by chemical anoxia in rat cortical brain slices. *Anesthesiology*, 1996; 85(3): 600-607.
- ⁵³⁸ Koorn R, Kahn RA, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effect of isoflurane and halothane on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 827-835.
- ⁵³⁹ Kimbro JR, Kelly PJ, Drummond JC, Cole DJ, Patel PM. Isoflurane and pentobarbital reduced AMPA toxicity *in vivo* in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology*, 2000; 92: 806-812.
- ⁵⁴⁰ Tymianski M, Charlton MP, Carlen PL, Tator CH. Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons. *J Neurosci* 1993; 13: 2085-2104.
- ⁵⁴¹ Zhan R, Fujiwara N, Endoh H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Thiopental inhibits increases in $[Ca^{2+}]_i$ -induced by membrane depolarization, NMDA-receptor activation, and ischemia in the rat hippocampal and cortical slices. *Anesthesiology*, 1998; 89(2): 456-466.
- ⁵⁴² Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ⁵⁴³ Kimbro JR, Kelly PJ, Drummond JC, Cole DJ, Patel PM. Isoflurane and pentobarbital reduced AMPA toxicity *in vivo* in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology*, 2000; 92: 806-812.
- ⁵⁴⁴ Bhardwaj A, Brannan T, Weinberger J. Pentobarbital inhibits extracellular release of dopamine in the ischemic striatum. *J Neural Transm*, 1990; 82: 111-117.
- ⁵⁴⁵ Koorn R, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effects of etomidate on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat: A study using cerebral microdialysis. *Anesth Analg*, 1994; 78: 73-79.
- ⁵⁴⁶ Lee SR, Cheun JK. Propofol administration reduces hippocampal neuronal damage induced by kainic acid in rats. *Neurol Res*, 1999; 21(2): 225-338.
- ⁵⁴⁷ Orser BA, Bertlik M, Wang L-Y, MacDonald JF. Inhibition of propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor on cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1761-1768.
- ⁵⁴⁸ Rehberg B, Duch DS. Suppression of central nervous system sodium channels by propofol. *Anesthesiology* 1999; 91(2): 512-520.
- ⁵⁴⁹ Kahn R, Martinez-Tica J, Reich DL, Weinberger J, Brannan T. The effect of propofol infusion on dopamine release in rat corpus striatum during reversible forebrain ischemia. *Anesth Analg*, 1993; 76: S175.
- ⁵⁵⁰ Zhu H, Cotrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87: 944-951.
- ⁵⁵¹ Yamaguchi S, Midorikawa Y, Okuda Y, Kitayama T. Propofol prevents delayed neuronal death following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can J Anesth*, 1999; 46(6): 593-598.
- ⁵⁵² Hans P, Bonhomme V, Collette J, Albert A, Moonen G. Propofol protects cultured rat hippocampal neurons against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamate toxicity. *J Neurosurg Anesth*, 1994; 6: 249-253.
- ⁵⁵³ Sitar SM, Hanifi-Moghaddam P, Gelb A, Cechetto DF, Siushansian R, Wilson JX. Propofol prevents the peroxide-induced inhibition of glutamate in cultured astrocytes. *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1446-1453.
- ⁵⁵⁴ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ⁵⁵⁵ Choi DW, Viseskul V. Opioids and non-opioid enantiomers selectively attenuate N-methyl-D-aspartate-neurotoxicity on cortical neurons. *Eur J Pharmacol*, 1988; 155(2): 27-35.
- ⁵⁵⁶ Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int J Cardiol*, 1998; 64 Suppl 1: S61-S66.
- ⁵⁵⁷ Spandou E, Karkavelas G, Soubasi V, Avgostides-Savvopoulou P, Loizidis T, Guiba-Tziampiri. Effect of ketamine on hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Brain Research*, 1999; 819(1-2): 1-7.
- ⁵⁵⁸ Shapira Y, Shobami E. Experimental studies on brain oedema after blunt head injury: Experimental approach from animal experimentation to actual or possible clinical application. *Eur J Anaesthesiol*, 1993; 10: 155-173.
- ⁵⁵⁹ Shapira Y, Artru AA, Lam AM. Ketamine decreases cerebral infarct volume and improves neurological outcome following experimental head trauma in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1992; 4: 231-240.
- ⁵⁶⁰ Rothman SM, Thurston JH, Hauhart RE, Clark GD, Solomon JS. Ketamine protects hippocampal neurons from anoxia *in vitro*. *Neuroscience*, 1987; 21(3): 673-678.
- ⁵⁶¹ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ⁵⁶² Schoemaker H, Morelli M, Deshmukh P, Yamamura HI. $[^3H]$ Ro5-4864 benzodiazepine binding in the kainate lesioned striatum and Huntington's disease basal ganglia. *Brain Res*, 1982; 248: 396-401.

- ⁵⁶³ Bender AS, Hertz L. Pharmacologic evidence that the non-neuronal diazepam binding site in primary cultures of glial cells is associated with a calcium channel. *Eur J Pharmacol*, 1985; 110: 287-288.
- ⁵⁶⁴ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ⁵⁶⁵ Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha-2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
- ⁵⁶⁶ Werner C, Hoffman WE, Thomas C, Miletich DJ, Albrecht RF. Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology* 1990; 923-929.
- ⁵⁶⁷ Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.
- ⁵⁶⁸ Werner C, Kochs E, Von Knobelsdorff G, Hoffman WE, Schulte am Esch J. Catecholamine infusion reverses neuronal protection induced by mild hypothermia. *Anesthesiology* 1994; 81: A853.
- ⁵⁶⁹ Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effects of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989; 20: 904-910.
- ⁵⁷⁰ Globus MY-T, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdez I, Ginsberg MD. Intra-ischemic extracellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. *Neurosci Lett*, 1988; 91: 36-40.
- ⁵⁷¹ Nakashima K, Todd MM. The effect of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1994; 81: A815.
- ⁵⁷² Patel PM, Drummond JC, Cole DJ, Yaksh TL. Differential temperature sensitivity of ischemia-induced glutamate release and eicosanoid production in rats. *Brain Res* 1994; 650: 205-211.
- ⁵⁷³ Yamamoto H, Mitani A, Cui Y, Takechi S, Irita J, Suga T, Arai T, Kataoka K. Neuroprotective effect of mild hypothermia cannot be explained in terms of a reduction of glutamate release during ischemia. *Neuroscience*, 1999; 91: 501-509.
- ⁵⁷⁴ Tohyama Y, Sako K, Yonemasu Y. Hypothermia attenuates the activation of protein kinase C in focal ischemic brain: dual autoradiographic study of [³H]phorbol 12,13-dibutylate and iodof[¹⁴C]antipyrine. *Brain Res* 1998; 782(1-2): 348-351.
- ⁵⁷⁵ Zhao W, Richardson JS, Mombourquette MJ, Weil JA, Ijaz S, Shauib A. Neuroprotective effects of hypothermia and U-78517F in cerebral ischemia are due to reducing oxygen-based free radicals: An electron paramagnetic resonance study with gerbils. *J Neurosci Res*, 1996; 45: 282-288.
- ⁵⁷⁶ Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: Their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1995; 7: 216-212.
- ⁵⁷⁷ Kozłowski P, Buchan AM, Tuor UI, Xue D, Huang ZG, Chaundy KE, Saunders JK. Effect of temperature in focal ischemia of rat brain studied by ³¹P and ¹H spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 1997; 37: 346-354.
- ⁵⁷⁸ Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke*, 1994; 25: 147-152.
- ⁵⁷⁹ Tuzgen S, Kaynar MY, Guner A, Gumustas K, Belce A, Etus V, Ozyurt E. The effect of epidural cooling on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1998; 36: 654-657.
- ⁵⁸⁰ Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *New Engl J Med* 1980; 302: 789-794.
- ⁵⁸¹ Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP, Clancy MS, Kolff J, Deeb GM. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 252-258.
- ⁵⁸² Solis RT, Noon GP, Beall AC Jr, DEBakey ME. Particulate microembolism during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1974; 17: 332-344.
- ⁵⁸³ Patterson RH, Rosenfeld L, Porro RS. Transitory cerebral microvascular blockade after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1976; 31: 735-741.
- ⁵⁸⁴ Ishikawa T, Setoyama K, Kawata R, Sano T, Sakabe T. Neuronal protection by mild hypothermia is mediated by inhibition of protein kinase C activation. *Anesthesiology* 1994; 81: A855.
- ⁵⁸⁵ Yamashita K, Eguchi Y, Kariwara K, Ito H. Mild hypothermia ameliorates Ubiquitin synthase and prevents delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Stroke* 1991; 22: 1574-1581.
- ⁵⁸⁶ Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *New Engl J Med* 1980; 302: 789-794.
- ⁵⁸⁷ Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, *et al.* Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.
- ⁵⁸⁸ Moore FD Jr, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri CF. The effect of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208: 95-103.
- ⁵⁸⁹ Obadia JF, Ben Baouali A, Maupoli V, Rochette L. Crystalloid versus blood cardioplegia in patients operated on for myocardial revascularisation. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37: 45-51.
- ⁵⁹⁰ Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstorm A, Loberg EM, Ungerstedt U, Steen PA, Hagberg H. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 1997; 20:8(15): 3359-3362.

- ⁵⁹¹ Thoresen M, Wyatt J. Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia – an old idea revisited [Review]. *Acta Paediatr* 1997; 86(10): 1029-1033.
- ⁵⁹² Thoresen M, Bagenholm R, Loberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(1): F3-F9.
- ⁵⁹³ Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, McIntosh TK. Effects of the excitatory amino acid receptor antagonists kynurenate and indole-2-carboxylic acid on behavioral and neurochemical outcome following experimental brain injury. *J Neurosci*, 1993; 13: 5383-5392.
- ⁵⁹⁴ Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HS, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J. Glycine antagonist (gavestine) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 355: 1949-1954.
- ⁵⁹⁵ Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, McIntosh TK. Effects of the excitatory amino acid receptor antagonists kynurenate and indole-2-carboxylic acid on behavioral and neurochemical outcome following experimental brain injury. *J Neurosci*, 1993; 13: 5383-5392.
- ⁵⁹⁶ Kawamata T, Katayama Y, Hovda DA, Yoshino Y, Becker DP. Administration of excitatory amino acid antagonists via microdialysis attenuates the increase in glucose utilization seen following convulsive brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992; 12: 12-24.
- ⁵⁹⁷ Hicks RR, Smith DH, McIntosh TK. Kynurenate is neuroprotective following experimental brain injury in the rat. *Brain Res*, 1994; 655: 91-96.
- ⁵⁹⁸ Ramson RW, Stec NL. Cooperative modulation of [³H]MK-801 binding to the N-methyl-D-aspartate receptor-ion channel complex by L-glutamate, glycine and polyamines. *J Neurochem*, 1988; 51: 830-836.
- ⁵⁹⁹ Els T, Bruckmann J, Röhn G, Daffetshofer M, Schulte Mönning J, Ernestus R-I, Hennerici M. Spermidine: A predictor for neurological outcome and infarct size in focal cerebral ischemia? *Stroke*, 2001; 43: 43-46.
- ⁶⁰⁰ Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Scatton B. Prevention by eliprodil (SL 82.0715) of traumatic brain damage in the rat. Existence of a large (18 h) therapeutic window. *Brain Res*, 1993; 620: 32-41.
- ⁶⁰¹ Schroder UH, Opitz T, Jager T, Sabelhaus CF, Breder J, Reymann KG. Protective effect of group I metabotropic glutamate receptor activation against hypoxic/hipoglycemic injury in the rat hippocampal slices: timing and involvement of protein kinase C. *Neuropharmacology*, 1999; 38(2): 209-216.
- ⁶⁰² Tremblay R, Hewitt K, Lesiuk H, Mealing G, Durkin JP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor neuroprotection is linked to its ability to reverse the NMDA-induced inactivation of protein kinase C in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry* 1999; 72(1): 102-111.
- ⁶⁰³ Marro PJ, Hoffman D, Schneiderman R, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of allopurinol on NMDA receptor modification following recurrent asphyxia in newborn piglets. *Brain Res*, 1998; 787(1): 71-77.
- ⁶⁰⁴ Marro PJ, Anderson CB, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of allopurinol on hypoxia-induced modification of the NMDA receptor in newborn piglets. *Neurochem Res*. 1999; 24(10): 1301-1306.
- ⁶⁰⁵ Satoh T, Numakawa T, Abiru Y, Yamagata T, Ishikawa Y, Enokido Y, Hatanaka H. Production of reactive oxygen species and release of L-glutamate during superoxide anion-induced cell death of cerebellar granule neurons. *J Neurochem*, 1998; 70(1): 316-324.
- ⁶⁰⁶ Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 May; 105(5): 823-832.
- ⁶⁰⁷ Aoki M, Jonas RA, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Hickey PR, Holtzman DH. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jul; 58(1): 146-153.
- ⁶⁰⁸ Horakova L, Stolic S, Chromikova Z, Pekarova A, Dercova L. Mechanisms of hippocampal reoxygenation injury. *Mol Chem Neuropathol*, 1998; 33(3): 223-236.
- ⁶⁰⁹ Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; Suppl 492: 153-168.
- ⁶¹⁰ Schreiber SJ, Megow D, Raupach A, Victorov IV, Dirnagl U. Age-related changes of oxygen free radical production in the rat brain slice after hypoxia: on-line measurement using enhanced chemiluminescence. *Brain Research* 1995; 703(1-2): 227-230.
- ⁶¹¹ Di Bello MG, Masini E, Ionnides C, Fomusi Ndisang J, Raspanti J, Bani Sacchi T, Mannaioni PF. Histamine release from rat mast cells induced by the metabolic activation of drugs of abuse into free radicals. *Inflamm Res*, 1998; 47(3): 122-130.
- ⁶¹² Reinke LA, Kotake Y, Moore DR, Nanji AA. Free radical formation during ketamine anesthesia in rats: a cautionary note. *Free Radical Biol Med*, 1998; 24(6): 1002-1006.
- ⁶¹³ Pyatak PS, Abuchowski A, Davis FF. Preparation of a polyethylene glycol:superoxide dismutase adduct, and an examination of its blood circulation life and anti-inflammatory activity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1980; 29: 113-127.
- ⁶¹⁴ Butterworth J, Legault C, Stump D, Coker L, Hammon JW, Troost BT, Royster RL, Prough DS. A randomized, blinded trial of the antioxidant pergoregin: No reduction in neuropsychological deficit, inotropic drug support, or myocardial ischemia after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999; 13: 690-694.
- ⁶¹⁵ Mireles LC, Lum MA, Dennery PA. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes. *Pediatr Res*, 1999; 45(3): 355-362.

- ⁶¹⁶ Tagami M, Yamagata K, Ikeda K, Nara Y, Fujino H, Kubota A, Numano F, Yamori Y. Vitamin E prevents apoptosis in cortical neurons during hypoxia and oxygen reperfusion. *Lab Invest* 1998; 78(11): 1415-1429.
- ⁶¹⁷ Van Gossom A, Kuriam R, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Decrease in lipid peroxidation measured by breath pentane output in normals after oral supplementation of Vitamin E. *Clin Nutr* 1988; 7: 53-57.
- ⁶¹⁸ Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total radical trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochem Biophys Acta* 1987; 924: 408-419.
- ⁶¹⁹ Cort WM, Scott JW, Araujo M, Mergens WJ, Cannalunga MA, Osadca M, Harley H, Parrish DR, Pool WR. Antioxidant activity of 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2 carboxylic acid. *J Am Oil Chem Soc*, 1975; 52(6): 174-178.
- ⁶²⁰ De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol on oxidative stress in an *in vitro* model of anoxia-reoxygenation in rat brain. *Brain Research* 1998; 800(1): 136-144.
- ⁶²¹ De la Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. The invitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg*, 1998; 87(5): 1141-1146.
- ⁶²² Peters CE, Korcok J, Gelb AB, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protects against oxidative stress in primary astrocyte cultures. Comparison with hypothermia. *Anesthesiology*, 2001; 94: 314-321.
- ⁶²³ Bao YP, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: Concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth*, 1998; 81: 584-589.
- ⁶²⁴ Peters CE, Korcok J, Gelb AB, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protects against oxidative stress in primary astrocyte cultures. Comparison with hypothermia. *Anesthesiology*, 2001; 94: 314-321.
- ⁶²⁵ Almaas R, Saugstad OD, Pleasure D, Rootwelt. Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2 neurons. *Anesthesiology*, 2000; 92(3): 764-774.
- ⁶²⁶ Lupp A, Kerst S, Karge E, Quack G, Klingner W. Investigation on the possible antioxidative properties of the NMDA-receptor antagonists ketamine, memantine, and amantidine in comparison to nicanartine *in vitro*. *Exp Toxic Pathol*, 1998; 50: 4-6
- ⁶²⁷ Lantos J, Roth E, Temes G. Effects of lidocaine on cerebral lipidperoxidation and neutrophil activation following complete compression ischemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1996; 331(2): 179-188.
- ⁶²⁸ Mizunuma T, Ohta S, Suzuki M. Subarachnoid administration of lidokaine reduces delayed neuronal damage due to forebrain ischemia in rats. *Masui*, 1996; 45(4): 421-427.
- ⁶²⁹ Hyvonen PM, Kowolik MJ. Dose-dependent suppression of the neutrophil respiratory burst by lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(5): 565-1998.
- ⁶³⁰ Horakova L, Stolic S, Chromikova Z, Pekarova A, Dercova L. Mecanisms of hippocampal reoxygenation injury. *Mol Chem Neuropathol*, 1998; 33(3): 223-236.
- ⁶³¹ Marro PJ, McGowan JE, Razdan B, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Brain Research. Effect of allopurinol on uric acid levels and brain cell membrane Na^+, K^+ -ATPase activity during hypoxia in newborn piglets. *Brain Research* 1994; 650(1): 9-15.
- ⁶³² Moorhouse PC, Grootveld M, Halliwell B, Quinlan JG, Gutteridge JMC. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett* 1987; 213: 23-28.
- ⁶³³ Palmer C, Vanucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol. *Pediatric Research* 1990; 27(4 pt 1): 332-336.
- ⁶³⁴ Palmer C, Towfighi J, Roberts RL, Heitjan DF. Allopurinol administration after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day-old rats. *Pediatric Research* 1993 Apr;33(4 Pt 1):405-411.
- ⁶³⁵ Marro PJ, McGowan JE, Razdan B, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Brain Research. Effect of allopurinol on uric acid levels and brain cell membrane Na^+, K^+ -ATPase activity during hypoxia in newborn piglets. *Brain Research* 1994; 650(1): 9-15.
- ⁶³⁶ Williams GD, Palmer C, Heitjan DF, Smith MB. Allopurinol preserves cerebral energy metabolism during perinatal hypoxia-ischemia: a ^{31}P NMR study in unanesthetized immature rats. *Neuroscience Letters*. 1992; 144(1-2): 103-106.
- ⁶³⁷ Shadid M, Moison R, Steendijk P, Hiltermann L, Berger HM, Van Bel F. The effect of anitoxidadative therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism, and electrical activity of the newborn brain. *Pediatr Res*, 1998; 44(1): 119-124.
- ⁶³⁸ Van Bel F, Shadid M, Moison MW, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, Van de Bor M, Berger HM. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics*, 198; 101: 185-193.
- ⁶³⁹ Shadid M, Buonocore G, Groenendaal F, Moison R, Ferrali M, Berger HM, Van Bel F. Effect of deferoxamine and allupurinol on non-protein-bound iron concentration in plasma and cortical braintissue of newborn lambs following hopoxia-ischemia. *Neuroscience Letters* 1998; 248(1): 5-8.
- ⁶⁴⁰ Thordstein M, BagenholmR, Thiringer K, KjellmerI. Scavengers of free oxygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatric Research*. 1993; 34(1): 23-26

- ⁶⁴¹ Shimaoka M, Iida T, Ohara A, Taenaka N, Mashimo T, Honda T, Yoshiya I. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 238-242.
- ⁶⁴² Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Steven IBS. Ketamine inhibits glutamate-, *N*-methyl-D-aspartate, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology*, 1995; 82: 205-213.
- ⁶⁴³ Tseng EE, Brock MV, Lange MS, Troncoso JC, Lowenstein CJ, Blue ME, Johnston MV, Baumgartner WA. Nitric oxide mediates neurologic injury after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 65-71.
- ⁶⁴⁴ Di Loreto S, Balestrino M, Pellegrini P, Berghella AM, Del Beato T, Di Marco F, Adorno D. Blockade of *N*-methyl-D-aspartate receptor prevents hypoxic neuronal death and cytokine release. *Neuroimmunomodulation*, 1997; 4(4): 195-199.
- ⁶⁴⁵ Baldwin AS Jr. The NF- κ B proteins: New discoveries and insights. *Ann Rev Immunol*, 1996; 14: 649-681.
- ⁶⁴⁶ Sakai T, Ichiyama T, Whitten CW, Giesecke AH, Lipton JM. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF- κ B expression. *Can J Anesth*, 2000; 47: 1019-1024.
- ⁶⁴⁷ Bethea JR, Castre M, Keane RW, Lee TT, Dietrich WD, Yezierski RP. Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor-B activation. *J Neuroscience*, 1998; 18: 3251-3260.
- ⁶⁴⁸ Guirriani L, Blasi F, Denis-Donini S. Synaptic activation of NF- κ B by glutamate in cerebellar granule neurons *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 9077-9081.
- ⁶⁴⁹ Moynagh PN, Williams DC, O'Neill LA. Interleukin-1 activates transcription factor NF- κ B in glial cells. *Biochem J*, 1993; 294: 343-347.
- ⁶⁵⁰ O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF- κ B: A crucial transcription factor for glial and neuronal function. *Trends Neurosci*, 1997; 20: 252-258.
- ⁶⁵¹ Sakai T, Ichiyama T, Whitten CW, Giesecke AH, Lipton JM. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF- κ B expression. *Can J Anesth*, 2000; 47: 1019-1024.
- ⁶⁵² Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int J Cardiol*, 1998; 64 Suppl 1: S61-S66.
- ⁶⁵³ Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen JJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB. Effects of anaesthesia on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein response in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998; 42: 63-70.
- ⁶⁵⁴ Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1997; 85: 1394-1398.
- ⁶⁵⁵ Teoh KH, Bradley CA, Gaudie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl): II347-II353.
- ⁶⁵⁶ Daneyemez M, Kurt E, Cosar A, Yuce E, Ide T. Methylprednisolone and vitamin E in perinatal hypoxic-ischemic brain damage in rats. *Neuroscience*, 1993; 92(2): 693-697.
- ⁶⁵⁷ Spapen H, Zhang H, Vincent JL. Potential therapeutic value of lazarets in endotoxemia and other forms of sepsis. *Shock*, 1997; 8(5): 321-327.
- ⁶⁵⁸ Bagenholm R, Andine P, Hagberg H. Effect of the 21-amino steroid tirilazad mesylate (U-74006F) on brain damage and edema after perinatal hypoxia-ischemia in the rat. *Pediatric Research* 1996; 40(3): 399-403.
- ⁶⁵⁹ Chopp M, Zhang RL, Chen H, Li Y, Jiang N, Rucshe JR. Post-ischemic administration of an anti-Mac-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*, 1994; 25: 869-876.
- ⁶⁶⁰ Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, Noguchi T. Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation. *Blood*, 2000; 95: 3781-3787.
- ⁶⁶¹ Murakami K, Okajima K, Uchiba M, Johno M, Nakagaki T, Okabe H, Takatsuki K. Activated protein C attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in the rat. *Blood*, 1996; 87: 642-647.
- ⁶⁶² Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effect of the anticoagulant activated protein C on the response of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN, or phorbol ester. *J Immunol*, 1994; 153: 3664-3672.
- ⁶⁶³ Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Viganò-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest*, 1987; 79: 918-925.
- ⁶⁶⁴ Taylor FB Jr, Chang AC, Peer GT, Mather T, Blick K, Catlett R, Lockhart MS, Esmon CT. DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by *Escherichia coli* without preventing shock or organ damage. *Blood*, 1991; 78: 364-368.
- ⁶⁶⁵ Shibata M, Kumar SR, Amar A, Fernandez JA, Hofman F, Griffin JH, Zlokovic V. Anti-inflammatory, antithrombotic, and neuroprotective effects of activated protein C in the murine model of focal ischemic stroke. *Circulation*, 2001; 103: 1799-1805.
- ⁶⁶⁶ Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 667-672.
- ⁶⁶⁷ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TIPS*, 2000; 21: 423-424.
- ⁶⁶⁸ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.

- ⁶⁶⁹ Chen J, Graham SH, Zhu RL, Simon RP. Stress proteins and tolerance to focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 566-577.
- ⁶⁷⁰ Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, Handa N, Fukunaga R, Kimura K, Kamada T. 'Ischemic Tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528: 21-24.
- ⁶⁷¹ Marber MS, Latchman DS, Walker LM, Yellow DM. Cardiac stressprotein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-1272.
- ⁶⁷² Gidday JM, Dhah AR, Mecern RG, Wang Q, Pelligrino DA, Holzman DM, Park TS. Nitric oxide mediates cerebral ischemia tolerance in a neonatal rat model of hypoxic preconditioning. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999; 19: 331-340.
- ⁶⁷³ Gonzalez-Zulueta M, Feldman AB, Klesse LJ, Kalb RG, Dillman JF, Parda LF, Dawson TM, Dawson VL. Requirements for nitric oxide activation of p21 (ras)/extracellular regulated kinase in neuronal ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 436-441.
- ⁶⁷⁴ Rubino A, Yellon DM. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? *Trend Pharmacol Sci*, 2000; 21: 225-230.
- ⁶⁷⁵ Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M. Essential role of adenosine, adenosine A₁ receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 4666-4670.
- ⁶⁷⁶ Gonzalez-Zulueta M, Feldman AB, Klesse LJ, Kalb RG, Dillman JF, Parda LF, Dawson TM, Dawson VL. Requirements for nitric oxide activation of p21 (ras)/extracellular regulated kinase in neuronal ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 436-441.
- ⁶⁷⁷ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TiPS*, 2000; 21: 423-424.
- ⁶⁷⁸ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁷⁹ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁸⁰ Noma A. ATP-regulated channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-148.
- ⁶⁸¹ Sugden PH, Bogoyevitch MA. Intracellular signaling through protein kinase in the heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 478-492.
- ⁶⁸² Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁸³ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁸⁴ Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol* 1991; 261: H1675-H1686.
- ⁶⁸⁵ Cason BA, Gordon HJ, Avery EG, Hicky RF. The role of ATP sensitive potassium Channels in myocardial protection. *J Card Surg* 1995; 10: 441-444.
- ⁶⁸⁶ Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellow DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K⁺ channels? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial model. *Circ Res*, 1995; 77: 1030-1035.
- ⁶⁸⁷ Forman MB, Velasco CE, Jackson EK. Adenosine attenuates reperfusion injury following regional myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 9-17.
- ⁶⁸⁸ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁸⁹ Downey JM, Guang SL, Thornton JD. Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 3-8.
- ⁶⁹⁰ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁹¹ Leung J, Stanley T III, Mathew J, Curling P, Barash P, Salmenpera M, Reves JG, Hollenberg M, Mangano DT. An initial multicenter, randomized controlled trial on the safety and efficacy of acadesine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. SPI Research Group. *Anesth Analg*, 1994; 78(3): 1021-1022.
- ⁶⁹² Pérez-Pinzón MA, Mumford PL, Rosenthal M, Sick TJ. Anoxic preconditioning in hippocampal slices: role of adenosine. *Neuroscience* 1996; 75: 687-694.
- ⁶⁹³ Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M. Essential role of adenosine, adenosin A₁ receptors and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4666-4670.
- ⁶⁹⁴ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TiPS*, 2000; 21: 423-424.
- ⁶⁹⁵ Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 1998; 45:7: 670-682.
- ⁶⁹⁶ Pérez-Pinzón MA, Mumford PL, Rosenthal M, Sick TJ. Anoxic preconditioning in hippocampal slices: role of adenosine. *Neuroscience* 1996; 75: 687-694.
- ⁶⁹⁷ Chopp M, Chen H, Ho K-L, Dereski MO, Brown E, Hetzel FW, Welch KM. Transient hyperthermia protects against subsequent forebrain ischemic cell damage in the rat. *Neurology* 1989; 39: 1396-1398.
- ⁶⁹⁸ Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991; 84: 341-349.
- ⁶⁹⁹ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TiPS*, 2000; 21: 423-424.

- ⁷⁰⁰ Lowenstein CJ. NO news is good news. *Pro Natl Sci Acad USA*, 1999; 96: 10953-10954.
- ⁷⁰¹ Gonzalez-Zulueta M, Feldman AB, Klesse LJ, Kalb RG, Dillman JF, Parda LF, Dawson TM, Dawson VL. Requirements for nitric oxide activation of p21 (ras)/extracellular regulated kinase in neuronal ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 436-441.
- ⁷⁰² Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TiPS*, 2000; 21: 423-424.
- ⁷⁰³ Haessler R, Kuzume K, Chien GL, Wolff RA, Davis RF, Van Winkle DM. Anaesthetics alter the magnitude of infarct limitation by ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1574-1580.
- ⁷⁰⁴ Mullenheim J, Rulands R, Wietschorke T, Frassdorf J, Preckel B, Schlack W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. *Anesth Analg*, 2001; 93: 265-270.
- ⁷⁰⁵ Molajavyi A, Preckel B, Comfere T, Mullenheim J, Thamer V, Schlack W. Effekts of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 2001; 94: 623-629; discussion 5A-6A.
- ⁷⁰⁶ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ⁷⁰⁷ Valtysson J, Hillered L, Andine P, Hagberg H, Presson L. Neuropathologic end points in experimental stroke pharmacology: the importance of both early and late evaluation. *Acta Neurochir (Wien)*, 1994; 129: 58-63.
- ⁷⁰⁸ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ⁷⁰⁹ Sauer D, Weber E, Luond G, Silva FD, Allergrini PR. The competitive antagonist CGP 40119 permanently reduces brain damage after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995; 15: 602-610.
- ⁷¹⁰ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TiPS*, 2000; 21: 423-424.
- ⁷¹¹ Ceccarelli B, Aporti F, Finesso M. Effects of brain gangliosides on functional recovery in experimental regeneration and reinnervation. *Adv Exp Biol*, 1976; 71: 275-293.
- ⁷¹² McCall JM, Brauchler JM, Hall ED. A new compound for stroke and trauma: effects of 21-aminosteroids on lipidperoxidation. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1987; 38: 417-420.
- ⁷¹³ Gozes I, Brenneman DE. A new concept in pharmacology of neuroprotection. *J Molecular Neuroscience*, 2000; 14: 61-68.
- ⁷¹⁴ Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, Orgogozo JM. Glycine antagonist (gavestine) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 355: 1949-1954.
- ⁷¹⁵ Wardlaw JM, Warlow CP, Sandercock PAG, Dennis MS, Lindley RI. Neuroprotection disappointment yet aGAIN (Letter). *Lancet*, 2000; 356: 597.
- ⁷¹⁶ Grocott HP, Newman MF, El-Moalem H, Bainbridge D, Butler A, Laskowitz DT. Apolipoprotein E genotype differentially influences the proinflammatory and anti-inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122: 622-623.
- ⁷¹⁷ Astrup J, Rosenørn J, Cold GE, Bendtsen A, Sørensen PM. Minimum cerebral blood flow and metabolism during craniotomy. Effect of thiopental loading. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984; 28: 478.
- ⁷¹⁸ Davis DW, Mans AM, Biebuyck JF, Hawkins RA. Regional glucose utilization in rats during etomidate anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 751-757.
- ⁷¹⁹ Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63(4): 371-377.
- ⁷²⁰ Newman MF, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *CNS Subgroup of McSPI. Anesth Analg*, 1995; 81: 452-457.
- ⁷²¹ Young WL, Prohovnic I, Correll JW, Pstapkovich N, Ornstein E, Matteo RS, Baker KZ. A comparison of the hemodynamic effects of sufentanil and isoflurane in humans undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology*, 1989; 71: 863-869.
- ⁷²² Drummond JC, Shapiro HM. *Cerebral Physiology*. In: Miller RD, ed. *Anesthesia* New York: Churchill Livingstone, 1994; 689-729.
- ⁷²³ Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Gianotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurism surgery: time limitations and advantage of brain protection. *Journal of Neurosurgery*, 1997; 87(6): 817-824.
- ⁷²⁴ Woodcock TE, Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, Guiraudon GM, McKenzie FN. Pharmacologic EEG suppression during cardiopulmonary bypass: cerebral hemodynamic and metabolic effects of thiopental or isoflurane during hypothermia and normothermia. *Anesthesiology* 1987; 67: 218-224.
- ⁷²⁵ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interacion of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ⁷²⁶ Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac surg*, 1999; 67: 1547-1556.

- ⁷²⁷ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ⁷²⁸ Rowlands G. Scoring systems in the management of surgical sepsis. *Surg Res Comm* 1994; 15: 153-165.
- ⁷²⁹ Russel GB, Biebuyck JF. Cerebral metabolism and anaesthesia. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996; 1/86/1-1/86/19.
- ⁷³⁰ Duffy FH, Hughes JR, Miranda F, Bernad P, Cook P. Status of Quantitative EEG (QEEG) in Clinical Practice. *Clinical Electroencephalography*, 1994; 25: VI-XXII.
- ⁷³¹ Picton TW. The P300 wave of human event related potentials. *J Clin Neurophysiol*, 1992; 9: 456-479.
- ⁷³² De Feo P, Gallai V, Mazotta G, Crispino G, Torlone E, Perriello G, Ventura MM, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Modest decrements of plasma glucose concentration causes early impairment in cognitive and later activation of glucose counter-regulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal men. *J Clin Invest*, 1988; 82: 436-444.
- ⁷³³ Pozzessere G, Valle E, De Crignis S, Cordischi VM, Fattapposta F, Rizzo PA, Pietravalle P, Cristina G, Morano S, Di Mario U. Abnormalities of cognitive function in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. *Diabetes*, 1991; 40: 952-958.
- ⁷³⁴ Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M, Zimpfer D, Baumer H, Wolmer E, Grimm M. Cardiopulmonary bypass affects brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 1926-1932.
- ⁷³⁵ Sotaniemi KA, Mononen H, Hokkanen TE. Long-term cerebral outcome after open-heart surgery: a five year neuropsychologic follow up study. *Stroke* 1986; 17: 410-416.
- ⁷³⁶ Townes BD, Bashein G, Hornbein TF, Coppel DB, Goldstein DE, Davis KB, Nessly ML, Bledsoe SW, Veith RS, Ivey TD. Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. A prospective controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 98: 774-782.
- ⁷³⁷ Knapp A, Spooner C, Yarcheski A. Sleep patterns and stress in patients having coronary bypass. *Heart Lung* 1992; 21: 342-349.
- ⁷³⁸ Baird DL, Murkin JM, Lee DL. Neurologic findings in coronary artery bypass patients: perioperative or preexisting. *J Cardiothorac and Vascular Anesthesia* 1997; 11(6): 694-698.
- ⁷³⁹ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁷⁴⁰ Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neuropsychologic outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1289-1295.
- ⁷⁴¹ Consensus Group: Proceedings, Conference on Cardiopulmonary Bypass. CNS dysfunction after cardiac surgery: Defining the problem. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1287-1362.
- ⁷⁴² Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neuropsychologic outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1289-1295.
- ⁷⁴³ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁷⁴⁴ Murkin JM, Stump DA, Blumenthal JA, McKhann G. Defining dysfunction: group means versus incidence analysis – a statement of consensus. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64: 904-905.
- ⁷⁴⁵ Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*, 2000; 17: 113-122.
- ⁷⁴⁶ Ingebrigsten T, Waterloo K, Jacobson EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance image and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*, 1999; 45: 468-476.
- ⁷⁴⁷ Els T, Bruckmann J, Röhn G, Daffetshofer M, Schulte Mönning J, Ernestus R-I, Hennerici M. Spermidine: A predictor for neurological outcome and infarct size in focal cerebral ischemia? *Stroke*, 2001; 43: 43-46.
- ⁷⁴⁸ Osuna E, Pérez-Cárceles MD, Luna A, Pounder DJ. Efficacy of cerebrospinal fluid biochemistry in diagnosis of brain insult. *Forensic Sci Int*, 1992; 52: 193-198.
- ⁷⁴⁹ Vázquez MD, Sánchez-Rodríguez, Osuna E, Diaz J, Cox DE, Pérez-Cárceles, Martinez, Luna A, Pounder DJ. Creatine Kinase BB and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid in the diagnosis of brain insult. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 1995; 16(3): 210-214.
- ⁷⁵⁰ Thomas DGT, Palfreyman JW, Ratcliffe JG. Serum myelin basic protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. *Lancet*. 1978; 21: 113-115.
- ⁷⁵¹ Pourcyrous M, Bada HS, Yang W, Parvenova H, Wong SP, Korones SB, Leffler CW. Prognostic significance of cerebrospinal fluid cyclic adenosine monophosphate in neonatal asphyxia. *Journal of Pediatrics*, 1999; 134(1): 90-96.
- ⁷⁵² Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. *Surg Neurol*, 1995; 43: 267-271.
- ⁷⁵³ Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg*, 1996; 10(5): 471-476.

- ⁷⁵⁴ Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen S-L. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol*, 1989; 46: 753-756.
- ⁷⁵⁵ Martens P, Raabe A, Jonhsson P. Serum S-100 And neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*, 1998; 29: 2363-2366.
- ⁷⁵⁶ Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S-100 β after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Annals of Thoracic Surgery*, 1999; 68: 2202-2208.
- ⁷⁵⁷ Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S-100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2000; 14: 698-701.
- ⁷⁵⁸ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82(2): 266-267.
- ⁷⁵⁹ Jancovic BD, Djordjijevic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S-100 protein, neuron-specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci*, 1991; 60: 119-127.
- ⁷⁶⁰ Persson L, Hardemark HG, Gustafsson G, Rundstrom G, Mendel Hartvig I, Esscher T. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*, 1987; 18: 911-918.
- ⁷⁶¹ Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Serum S100 protein, a potential marker of cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 88-92.
- ⁷⁶² Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100 β protein concentration in healthy adults is age and sex independent. *Clin Chem*, 1998; 44: 1056-1058.
- ⁷⁶³ Fanò G, Biocca S, Fulle S, Mariggio MA, Belia S, Calissano P. The S-100: a protein family in search of a function. *Prog Neurobiol*, 1995; 46: 77-82.
- ⁷⁶⁴ Van Engelen BGM, Lamers KJB, Gabreels FJM, Wevers RA, Van Geel WJA, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*, 1992; 38: 813-816.
- ⁷⁶⁵ Lindberg L, Olsson A-K, Anderson K, Jögi P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 116: 281-285.
- ⁷⁶⁶ Çamci E, Tuğrul M, Korkut K, Tireli E. Blood S-100 protein concentration in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001; 15: 29-34.
- ⁷⁶⁷ Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan RS, Dunne J, Latto IP. Early release of S-100 protein as marker of brain damage after warm cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2000; 55: 798-810.
- ⁷⁶⁸ Blomquist S, Johnsson P, Lührs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Ståhl E. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker of cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 699-703.
- ⁷⁶⁹ Lindberg L, Olsson A-K, Anderson K, Jögi P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 116: 281-285.
- ⁷⁷⁰ Pleines UE, Morganti-Kossmann C, Rancan M, Joller H, Trenz O, Kossmann T. S-100 β reflects the extent of injury and the outcome, whereas neuron specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001; 18: 491-498.
- ⁷⁷¹ Kumar P, Dhital K, Hoessein-Nia M, Patel S, Holt D, Treasure T. S-100 protein release in a range of cardiothoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997; 113: 953-954.
- ⁷⁷² Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Serum S100 protein, a potential marker of cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 88-92.
- ⁷⁷³ Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron-specific enolase in asphyxiated newborns: Association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch of Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan; 72(1): F39-42.
- ⁷⁷⁴ Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, Motsch J, Martin E. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*, 2001; 103: 2694-2698.
- ⁷⁷⁵ Butterworth RJ, Abrahams HD, Sherwood RA, Bath PMW. Serum S-100 predicts outcome after acute stroke. *Cerebrovasc dis*, 1996; 6(Suppl 2): 50.
- ⁷⁷⁶ Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke*, 1999; 30: 1869-1874.
- ⁷⁷⁷ Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuron (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*, 1979; 33: 319-329.
- ⁷⁷⁸ Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuron (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem*, 1979; 33: 319-329.
- ⁷⁷⁹ Schmitt B, Bauersfeld U, Schmid ER, Tuchschnid P, Molinari L, Fanconi S, Brandtlow C. Serum and CSF levels of neuron-specific enolase (NSE) in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a marker of brain injury? *Brain Dev*, 1998; 20: 536-539.

- ⁷⁸⁰ Nygaard Ø, Langbakk B, Romner B. Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder. *Scand J Clin Invest*, 1998; 58: 183-186.
- ⁷⁸¹ Isgro F, Schmidt C, Pohl P, W Saggau. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 640-644.
- ⁷⁸² Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992; 115: 106-111.
- ⁷⁸³ Zink BJ. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin North Am*, 1996; 14: 115-150.
- ⁷⁸⁴ Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma*, 2001; 18: 569-573.
- ⁷⁸⁵ Woertgen C, Rothoerl RD, Holschuh M, Metz C, Bravanski A. Comparison of serial S-100 B and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 1997; 139: 1161-1165.
- ⁷⁸⁶ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82(2): 266-267.
- ⁷⁸⁷ Johnson P, Lindqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Ståhl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Anaesth*, 1995; 9: 694-699.
- ⁷⁸⁸ Betz AL, Crockard A. Brain edema and the blood brain barrier, in: *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Crockard A, Hayward R, Hoff JT, (eds), Blackwell Scientific: Oxford, 1992: 353-372.
- ⁷⁸⁹ Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*, 2000; 17: 113-122.
- ⁷⁹⁰ Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goerler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*, 1999; 30: 1190-1195.
- ⁷⁹¹ Horn M, Seger F, Scholte W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke*, 1995; 26: 290-297.
- ⁷⁹² Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*, 1997; 28: 1961-1965.
- ⁷⁹³ Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffetshofer M, Hennerici M. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 1997; 148: 101-105.
- ⁷⁹⁴ Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*, 2000; 17: 113-122.
- ⁷⁹⁵ Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg*, 1996; 10(5): 471-476.
- ⁷⁹⁶ Woertgen C, Rothoerl RD, Holschuh M, Metz C, Bravanski A. Comparison of serial S-100 B and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 1997; 139: 1161-1165.
- ⁷⁹⁷ Jenkins A, Teasdale G, Hadley MDM Macpherson P, Rowan JO. Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injury. *Lancet*, 1986; 2: 445-446.
- ⁷⁹⁸ Steinberg GK, De La Paz R, Mitchell RS, Bell TE, Albers GW. MRI I and cerebral fluid enzymes as sensitive indicators of subclinical cerebral injury after open-heart valve replacement surgery. *American Journal of Neuroradiology* 1996 Feb; 17(2): 205-212; discussion 213-215.
- ⁷⁹⁹ Ingebrigsten T, Waterloo K, Jacobson EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance image and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*, 1999; 45: 468-476.
- ⁸⁰⁰ Georgiadis D, Berger A, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski H-R, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 138-147.
- ⁸⁰¹ Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke*, 1999; 30: 1869-1874.
- ⁸⁰² Grocott HP, Croughwell ND, Verkerk GC, Amory DW, White WD, Kirchner J, Newman MF. Serum S-100 β as a predictor of neurological and neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: S65.
- ⁸⁰³ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82(2): 266-267.
- ⁸⁰⁴ Hill GE, Whitten CW, Landers DF. Review: The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 367-375.
- ⁸⁰⁵ Grum CM, Simon RH, Danzker DR, Tosi TH. Evidence for adenosine triphosphate degradation in critically ill patients. *Chest* 1985; 88: 763-767.
- ⁸⁰⁶ Russell GAB, Jeffers G, Cooke RWI. Plasma hypoxanthine: A marker for hypoxic ischaemic induced periventricular leucomalacia? *Arch Dis Child* 1992; 67: 388-392.

- ⁸⁰⁷ Quinlan GJ, Westerman ST, Mumby S, Pepper JR, Gutteridge JMC. Plasma hypoxanthine levels during crystalloid and blood cardioplegias: Warm blood cardioplegia increases hypoxanthine levels with a greater risk of oxidative stress. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 1999 (Feb); 40(1): 65-69.
- ⁸⁰⁸ Dorrepaal CA, Van Bel F, Moison RM, Shadid M, Van de Bor M, Steendijk P, Berger HM. Oxidative stress during posthypoxic-ischemic reperfusion in the newborn lamb: the effect of nitric oxide synthesis inhibition. *Pediatric Research*, 1997; 41(3): 321-326.
- ⁸⁰⁹ Tan S, Zhou F, Nielsen VG, Wang Z, Gladson CL, Parks DA. Sustained hypoxia-ischemia results in reactive nitrogen and oxygen species production and injury in the premature fetal rabbit brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998; 57(6): 544-553.
- ⁸¹⁰ Moshage H. Editorial: Nitric oxide determinations: Much ado about NO[•]-thing. *Clinical Chemistry*, 1997; 43(4): 553-556.
- ⁸¹¹ NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury. *JAMA*, 1999; 282: 974-983.
- ⁸¹² Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain pathol*, 1992; 1: 1-12
- ⁸¹³ Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir*, 1998; 140: 787-792.
- ⁸¹⁴ Bull BS, Huse WM, Brauer FS. Heparin therapy during extracorporeal circulation: II. The use of dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; 69: 685.
- ⁸¹⁵ Hofsté WJ, Linssen CAM, Boezeman EHJF, Hengeveld JS, Leusink JA, de Boer A. Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: relation to pre-and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput*, 1997; 14: 29-36.
- ⁸¹⁶ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁸¹⁷ Miller EN, Satz P, Vissher BR. Computerized and conventional neuropsychological assessment of HIV infected homosexual men. *Neurology*, 1991; 41: 1608-1616.
- ⁸¹⁸ Ayuso-Mateos JL, Pereda M, Gómez del Barrio A, Echevarria S, Fariñas MC, Garcia-Palomo D. Slowed reaction time in HIV-1-seropositive intravenous drug users without AIDS. *European Neurology*, 1999; 44: 72-78.
- ⁸¹⁹ Williamson AM, Feyer A-M. Moderate sleepdeprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med*, 2000; 57: 649-655.
- ⁸²⁰ Drakbin DL, Austin JH. Spectrophotometric studies: spectrophotometric constants for common hemoglobin derivatives in human, dog, and rabbit blood. *J Biol Chem*, 1932; 98: 719
- ⁸²¹ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part III – does haemolysis affect their accuracy? *Perfusion* 1997; 12: 171-177.
- ⁸²² Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ⁸²³ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ⁸²⁴ Beaudoux J-L, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti M-J. Influence of hemolysis on measurement of S-100 β protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clinical Chemistry*, 2000; 46(7): 989-990.
- ⁸²⁵ Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, Malmkvist G, Alling C, Solem J-O, Ståhl E. Neuron-specific enolase in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Annals of Thoracic Surgery*, 2000; 69: 750-754.
- ⁸²⁶ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part III – does haemolysis affect their accuracy? *Perfusion*, 1997; 12: 171-177.
- ⁸²⁷ Beaudoux J-L, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti M-J. Influence of hemolysis on measurement of S-100 β protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clinical Chemistry*, 2000; 46(7): 989-990.
- ⁸²⁸ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part III – does haemolysis affect their accuracy? *Perfusion*, 1997; 12: 171-177.
- ⁸²⁹ Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, Malmkvist G, Alling C, Solem J-O, Ståhl E. Neuron-specific enolase in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Annals of Thoracic Surgery*, 2000; 69: 750-754.

- ⁸³⁰ Slade P, Sanchez P, Townes B, Aldea GS. The use of neurocognitive tests in evaluating the outcome of cardiac surgery: Some methodologic considerations. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 4-8
- ⁸³¹ Georgiadis D, Berger A, Kovatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase levels for neurological outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 138-147.
- ⁸³² Georgiadis D, Berger A, Kovatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase levels for neurological outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 138-147.
- ⁸³³ Khatri P, Babyak M, Croughwell ND, Davis R, White WD, Newman MF, Reves JG, Mark DB, Blumenthal JA. Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 110-116.
- ⁸³⁴ McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet*; 349: 1282-1284.
- ⁸³⁵ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ⁸³⁶ Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1982; 13: 339-346.
- ⁸³⁷ Nakano S, Kogure K, Fujikura H. Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in rat brain. *Neuroscience*, 1990; 38: 115-124.
- ⁸³⁸ Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal ischemia: A role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996; 16: 195-201.
- ⁸³⁹ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ⁸⁴⁰ Valtysson J, Hillered L, Andine P, Hagberg H, Presson L. Neuropathologic end points in experimental stroke pharmacology: the importance of both early and late evaluation. *Acta Neurochir (Wien)*, 1994; 129: 58-63.
- ⁸⁴¹ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ⁸⁴² Folkard S. Diurnal variation in logical reasoning. *Br J Psychol*, 1975; 66: 1-8.
- ⁸⁴³ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular & brain Metabolism Reviews*, 1990; 2(2): 161-192.
- ⁸⁴⁴ Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: The modifying effect of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute drug-induced hypotension. *Circulation*, 1976; 53: 720-727.
- ⁸⁴⁵ Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 84: 585-594.
- ⁸⁴⁶ Newman SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1351-1355.
- ⁸⁴⁷ McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, Selnes OA, Mellits ED, Enger C, Quaskey SA, Baumgartner WA, Cameron DE, Stuart RS, Gardner TJ. Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 510-515.
- ⁸⁴⁸ Browne SM, Halligan P, Taggart DP. Cognitive outcome after CABG (Letter). *Ann Thorac Surg*, 1997; 64: 1225.
- ⁸⁴⁹ Vanninen R, Äikiä M, Könönen M, Partanen K, Tulla H, Hartikainen P, Partanen J, Manninen H, Enberg P, Hiperläinen M. Subclinical complications after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol*, 1998; 55: 618-627.
- ⁸⁵⁰ Toner I, Taylor KM, Newman S, Smith PLC. Cerebral functional changes following cardiac surgery: Neuropsychological and EEG assessment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 1998; 13: 13-20.
- ⁸⁵¹ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ⁸⁵² Svensson LS, Husain A, Penny DL, Swanson RA, Margolis DS, Kimmel WA, Nadolny Y, Shahian DM. A prospective randomized study of neurocognitive function and S-100 protein after antegrade or retrograde brain perfusion with hypothermic arrest for aortic surgery. *J Thorac and Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 163-166.
- ⁸⁵³ Stump DA. Selection and clinical significance of neuropsychological tests. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1340-1344.
- ⁸⁵⁴ Murkin JM. Perioperative neuropsychologic testing. Editorial. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 1-3.
- ⁸⁵⁵ Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 15-19.

- ⁸⁵⁶ Slade P, Sanchez P, Townes B, Aldea GS. The use of neurocognitive tests in evaluating the outcome of cardiac surgery: Some methodologic considerations. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 4-8
- ⁸⁵⁷ Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 15-19.
- ⁸⁵⁸ Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 15-19.
- ⁸⁵⁹ Slade P, Sanchez P, Townes B, Aldea GS. The use of neurocognitive tests in evaluating the outcome of cardiac surgery: Some methodologic considerations. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 4-8
- ⁸⁶⁰ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gravenor V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ⁸⁶¹ Newman SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1351-1355.
- ⁸⁶² Williamson AM, Feyer A-M. Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med*, 2000; 57: 649-655.
- ⁸⁶³ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁸⁶⁴ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁸⁶⁵ Herbert M. Assessment of performance in studies of anaesthetic agents. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 33-38.
- ⁸⁶⁶ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.
- ⁸⁶⁷ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁸⁶⁸ Jonkman EJ, Poortvliet DCJ, Veering MM, De Weerd AW, John ER. The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985; 61: 333-341.
- ⁸⁶⁹ Pritchard LS, John ER. QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain Topog*, 1992; 4: 249-257.
- ⁸⁷⁰ Jonkman EJ, Poortvliet DCJ, Veering MM, De Weerd AW, John ER. The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985; 61: 333-341.
- ⁸⁷¹ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁸⁷² Hofsté WJ, Linssen CAM, Boezeman EHJF, Hengeveld JS, Leusink JA, de Boer A. Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: relation to pre- and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput*, 1997; 14: 29-36.
- ⁸⁷³ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 1975; 12: 189-198.
- ⁸⁷⁴ Yoshiko K, Kitano T, Negoro T, Yasuura K, Ohhara Y, Takagi Y, Murase K. [Postoperative electroencephalographic change in old patients with cardiac surgery]. [Japanese]. *Kyobu Geka – Japanese Journal of Thoracic Surgery*, 1997; 50(8 Suppl): 695-701.
- ⁸⁷⁵ Chabot RJ, Gugino LD, Aglio LS, Maddi R, Cote W. QEEG and neuropsychological profiles of patients after undergoing cardiopulmonary bypass surgical operations. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 98-105.
- ⁸⁷⁶ Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neuropsychologic outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1289-1295.
- ⁸⁷⁷ Consensus Group: Proceedings, Conference on Cardiopulmonary Bypass. CNS dysfunction after cardiac surgery: Defining the problem. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1287-1362.
- ⁸⁷⁸ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁸⁷⁹ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 1975; 12: 189-198.
- ⁸⁸⁰ Reves JG. Benzodiazepines. In Pryse-Roberts C, Hug CC (Eds): *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1984, p. 157.
- ⁸⁸¹ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gravenor V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ⁸⁸² Murkin JM, Stump DA, Blumenthal JA, McKhann G. Defining dysfunction: group means versus incidence analysis – a statement of consensus. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64: 904-905.

- ⁸⁸³ Herbert M, Wilkinson RT. The effect of noise-disturbed sleep on subsequent performance. In: Ward WD, Ed: Proceedings of the International Congress on Noise as a Public Health Problem. US Environmental Protection Agency, Washington, 1973.
- ⁸⁸⁴ Herbert M. Assessment of performance in studies of anaesthetic agents. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 33-38.
- ⁸⁸⁵ Williamson AM, Feyer A-M. Moderate sleepdeprivation produces impairment in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med*, 2000; 57: 649-655.
- ⁸⁸⁶ Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992; 31: 556-559.
- ⁸⁸⁷ Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA*, 1970; 212: 1333-1340.
- ⁸⁸⁸ Chang L, Speck O, Miller EN, Braun J, Jovicich J, Koch C, Itti L, Ernst T. Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology*, 2001; 57: 1001-1007.
- ⁸⁸⁹ Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Speck O. Perfusion MRI I detects rCBF abnormalities in early stages of HIV-cognitive motor complex. *Neurology*, 2000; 54: 389-396.
- ⁸⁹⁰ McAllister TW, Saykin AJ, Flashman LA, Sparling MB, Johnson SC, Guerin SJ, Mamourian AC, Weaver JB, Yanofsky N. Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury. *Neurology*, 1999; 53: 1300-1308.
- ⁸⁹¹ Yurgelun-Todd D, Waternaux C, Cohen B, Gruber S, English C, Renshaw R. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients compared with subjects during word production. *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 200-205.
- ⁸⁹² Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 14494-14499.
- ⁸⁹³ Harris GJ, Pearlson GD, McArthur JC, Zeger S, LaFrance ND. Altered cortical blood flow in HIV-seropositive individuals with and without dementia: a single photon emission computed tomography study. *AIDS*, 1994; 8: 495-499.
- ⁸⁹⁴ Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Speck O. Perfusion MRI I detects rCBF abnormalities in early stages of HIV-cognitive motor complex. *Neurology*, 2000; 54: 389-396.
- ⁸⁹⁵ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Butte B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ⁸⁹⁶ Sotaniemi KA, Mononen H, Hokkanen TE. Long-term cerebral outcome after open-heart surgery: a five year neuropsychologic follow up study. *Stroke* 1986; 17: 410-416.
- ⁸⁹⁷ Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Butte B, Graven V, Grocott G, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- ⁸⁹⁸ Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic Dysfunction after Cardiac Surgery: What Is the Problem? *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1996; 10(1): 91-98.
- ⁸⁹⁹ Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 495-500.
- ⁹⁰⁰ Soenne L, Roine RO. Editorial: Blood test for cognitive decline? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 491-493.
- ⁹⁰¹ Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, Malmkvist G, Alling C, Solem J-O, Ståhl E. Neuron-specific enolase in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Annals of Thoracic Surgery*, 2000; 69: 750-754.
- ⁹⁰² Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82(2): 266-267.
- ⁹⁰³ Johnson P, Lindqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Ståhl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Anaesth*, 1995; 9: 694-699.
- ⁹⁰⁴ Gao F, Harris DNF, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part I – the effect of heparin, protamine and propofol. *Perfusion*, 1997; 12: 163-165.
- ⁹⁰⁵ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ⁹⁰⁶ Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke*, 1999; 30: 1869-1874.
- ⁹⁰⁷ Van Engelen BGM, Lamers KJB, Gabreels FJM, Wevers RA, Van Geel WJA, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*, 1992; 38: 813-816.
- ⁹⁰⁸ Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan RS, Dunne J, Latta IP. Early release of S-100 protein as marker of brain damage after warm cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2000; 55: 798-810.
- ⁹⁰⁹ Lindberg L, Olsson A-K, Anderson K, Jögi P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 116: 281-285.

- ⁹¹⁰ Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull*, 1995; 37: 417-429.
- ⁹¹¹ Suzuki F, Kato K. Induction of adipose S-100 protein release by free fatty acids in adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1986; 889:84-90.
- ⁹¹² Kojima K, wekerle H, Lassmann H, Berger T, Linington C. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD4+ T cells specific for an astrocyte protein, S-100 beta. *Journal of Neural Transmission*, 1997; 49(Suppl): 43-51
- ⁹¹³ Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S-100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 1999; 67: 1721-1725.
- ⁹¹⁴ Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiomy suction on the brain injury marker S-100 β after cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery*, 2000; 69: 847-850.
- ⁹¹⁵ Moody DM, Bell AM, Challa VR, Johnston WE, Prough DS. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol*, 1990; 28: 477-486.
- ⁹¹⁶ Arrants JE, Gadsden RH, Huggins MB, Lee WH Jr. Effects of extracorporeal circulation upon blood lipids. *Ann Thorac Surg*, 1973; 15: 230-242.
- ⁹¹⁷ Linstedt U, Kropp P, Möller C, Zenz M. Diagnostischer Wert des S-100-Proteins und der Neuronenspezifischen Enolase als Serummarker zerebraler Störungen nach Allgemeinnarkosen. *Anaesthetist*, 2000; 49: 887-892.
- ⁹¹⁸ Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S-100 β after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Annals of Thoracic Surgery*, 1999; 68: 2202-2208.
- ⁹¹⁹ Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S-100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2000; 14: 698-701.
- ⁹²⁰ Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S-100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2000; 14: 698-701.
- ⁹²¹ Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligen PW. Is there a relationship between serum S-100 β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 132-137.
- ⁹²² Harris DN, Baily SM, Smith PL, Taylor KM, Patridge A, Bydder GM. Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, 1993; 342: 586-649.
- ⁹²³ Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Ståhl E. Serum S-100 protein: A potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 88-92.
- ⁹²⁴ Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligen PW. Is there a relationship between serum S-100 β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 132-137.
- ⁹²⁵ Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD. Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 148-154.
- ⁹²⁶ Pleines UE, Morganti-Kossmann C, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 β reflects the extent of injury and the outcome, whereas neuron specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001; 18: 491-498.
- ⁹²⁷ Reeves RH, Yao J, Crowley MRI, Buck S, Zhang X, Yarowsky P, Gearhart JD, Hilt DC. Astrocytosis and axonal proliferation in the hippocampus of S-100b transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 5359-5363.
- ⁹²⁸ Marshak DR. S-100 beta as a neurotrophic factor. *Prog Brain Res*, 1990; 86: 169-181.
- ⁹²⁹ Siesjö BK. Calcium and cell death. *Magnesium*, 1989; 8: 233-237.
- ⁹³⁰ Pleines UE, Morganti-Kossmann C, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 β reflects the extent of injury and the outcome, whereas neuron specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001; 18: 491-498.
- ⁹³¹ Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligen PW. Is there a relationship between serum S-100 β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 132-137.
- ⁹³² Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol*.
- ⁹³³ Kossmann T, Hans VH, Imhoff HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, Morganti-Kossmann C. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*, 1995; 4: 311-317.
- ⁹³⁴ Soenne L, Roine RO. Editorial: Blood test for cognitive decline? *Anesthesiol Scand*, 1999; 43: 491-493.
- ⁹³⁵ Hemmingsen R, Mesjholm B, Vorstrup S, Lester J, Engell HC, Boysen G. Carotid surgery, cognitive function, and cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks. *Ann Neurol*, 1986; 20: 13-19.

- ⁹³⁶ Slade P, Sanchez P, Townes B, Aldea GS. The use of neurocognitive tests in evaluating the outcome of cardiac surgery: Some methodological considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001; 15: 4-8.
- ⁹³⁷ Vanninen R, Äikiä M, Könönen M, Partanen K, Tulla H, Hartikainen P, Partanen J, Manninen H, Enberg P, Hiperläinen M. Subclinical complications after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol*, 1998; 55: 618-627.
- ⁹³⁸ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁹³⁹ Gugino LD, Chabot LS, Aglio LS, Maddi R, Gosnell J, Aranki S. QEEG and neuropsychological profiles of patients prior to undergoing cardiopulmonary bypass surgical procedures. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 87-97.
- ⁹⁴⁰ Larrabee G, Crook G. Performance subtypes of everyday memory function. *Dev Neuropsychol*, 1989; 5: 267-283.
- ⁹⁴¹ Chabot RJ, Gugino LD, Aglio LS, Maddi R, Cote W. QEEG and neuropsychological profiles of patients after undergoing cardiopulmonary bypass surgical operations. *Clin Electroencephalogr*, 1997; 28(2): 98-105.
- ⁹⁴² Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ⁹⁴³ Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S-100 β after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Annals of Thoracic Surgery*, 1999; 68: 2202-2208.
- ⁹⁴⁴ Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, Di Carlo A, Noferi D, Carbonetto F, Pretelli P, Calamai G, Vaccari M, Abbate R, Inzitari D. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol*, 2000; 45: 151-159.
- ⁹⁴⁵ Geordiadis D, Berger A, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski H-R, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 138-147.
- ⁹⁴⁶ Ali MS, Vaughan RS, Harmer M. Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2000; 85: 936-942.
- ⁹⁴⁷ Hammon JW, Stump D. Commentary: Biochemical markers of brain injury after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 130-131.
- ⁹⁴⁸ Kligman D, Hilt DC. The S-100 protein family. *Trends in Biochemical Sciences*, 1988; 13: 437-443.
- ⁹⁴⁹ Hammon JW, Stump D. Commentary: Biochemical markers of brain injury after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 130-131.
- ⁹⁵⁰ Wimmer-Greinecker G, Matheis G, Brieden M, Ditrich M, Oremek G, Westphal K, Winkelmann BR, Moritz A. Neuropsychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 46: 207-212.
- ⁹⁵¹ Ucles P, Almarcequi C, Lorento S, Romero F, Marco M. Evaluation of cerebral function after carotid endarterectomy. *J Clin Neurophysiol*. 1997; 14: 242-249.
- ⁹⁵² Hofsté WJ, Linssen CAM, Boezeman EHJF, Hengeveld JS, Leusink JA, de Boer A. Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: relation to pre-and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput*, 1997; 14: 29-36.
- ⁹⁵³ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.
- ⁹⁵⁴ Hofsté WJ, Linssen CAM, Boezeman EHJF, Hengeveld JS, Leusink JA, de Boer A. Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: relation to pre-and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput*, 1997; 14: 29-36.
- ⁹⁵⁵ Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, Cartlidge NE, Heavisude D, Julian DG, Shaw DA. Early neurologic complications of coronary bypass surgery. *Br Med J*, 1985; 291: 1384-1387.
- ⁹⁵⁶ Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MC, Rouch GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT; for the McSPI Research Group and the IREF Investigators. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a Group at extraordinary risk. *Stroke*, 1999; 30: 514-522.
- ⁹⁵⁷ Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Rao V, Cohen G, Ivanov J. Perioperative predictors of stroke following coronary artery bypass surgery. *Perfusion*, 1997; 12: 36-???
- ⁹⁵⁸ Ahlgren E, Aren C. Cerebral dysfunction – a feared complication of cardiac surgery. *Perfusion*, 1997; 12: 32-35.
- ⁹⁵⁹ Mezrow CK, Sadeghi AM, Gandas A. Cerebral blood flow and metabolism in hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1992; 54: 609-616.
- ⁹⁶⁰ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.

- ⁹⁶¹ Sungurtekin H, Plöchl W, Cook DJ. Relationship between cardiopulmonary bypass flow rate and cerebral embolization in dogs. *Anesthesiology*, 1999; 91: 1387-1393.
- ⁹⁶² Shaaban Ali M, Harmer M, Latto P. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2001; 56: 24-37.
- ⁹⁶³ Arrowsmith JE, Grocott, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 378-393.
- ⁹⁶⁴ Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg*, 1987; 66: 825-832.
- ⁹⁶⁵ Greeley W, Ungerleider R, Kern F, Brusino F, Smith L, Reves J. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow by neonates infants and children. *Circulation*, 1989; 80: 1209-1215.
- ⁹⁶⁶ Newman MF, Croughwell ND, White WD, Lowry E, Baldwin BI, Clements FM, Davis RD, Jones RH, Amory DW, Reves JG. Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1996; 94 (9 Suppl): II353-357.
- ⁹⁶⁷ Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*, 1994; 90(5 Pt 2): II-243-249.
- ⁹⁶⁸ Sungurtekin H, Boston US, Cook DJ. Bypass flow, mean arterial pressure, and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 14: 25-28.
- ⁹⁶⁹ Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 118-123.
- ⁹⁷⁰ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular & brain Metabolism Reviews*, 1990; 2(2): 161-192.
- ⁹⁷¹ Govier AV, Reves JG, McKay RD, Karp RB, Zorn GL, Morawetz RB, Smith LR, Acams M, Freeman AM. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1984; 38: 592-600.
- ⁹⁷² Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie PN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of P_aCO₂. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-832.
- ⁹⁷³ Brusino FG, Reves JG, Smith LR, Prough DS, Stump DA, McIntyre RW. The effect of age on cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 541-547.
- ⁹⁷⁴ Govier AV, Reves JG, McKay RD, Karp RB, Zorn GL, Morawetz RB, Smith LR, Acams M, Freeman AM. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1984; 38: 592-600.
- ⁹⁷⁵ Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie PN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of P_aCO₂. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-832.
- ⁹⁷⁶ Brusino FG, Reves JG, Smith LR, Prough DS, Stump DA, McIntyre RW. The effect of age on cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 541-547.
- ⁹⁷⁷ Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 118-123.
- ⁹⁷⁸ Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 118-123.
- ⁹⁷⁹ Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 118-123.
- ⁹⁸⁰ Henriksen L. Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans. A studie of cerebral blood flow response to changes in CO₂, O₂ and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1986; 6: 366-78.
- ⁹⁸¹ Schwartz AE, Sandhu AA, Kaplon RJ, Young WL, Jonassen AE, Adams DC, Edwards NM, Sistino JJ, Kwiatkowski P, Michler RE. Cerebral bloodflow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: 165-169.
- ⁹⁸² Sungurtekin H, Boston US, Cook DJ. Bypass flow, mean arterial pressure, and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 14: 25-28.
- ⁹⁸³ Newman MF, Croughwell ND, White WD, Lowry E, Baldwin BI, Clements FM, Davis RD, Jones RH, Amory DW, Reves JG. Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1996; 94 (9 Suppl): II353-357.
- ⁹⁸⁴ Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 118-123.
- ⁹⁸⁵ Grubenhofner G, Lassnigg AM, Schneider B, Rajek MA, Pernerstorfer T, Hiesmayr MJ. Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998; 65: 653-658.
- ⁹⁸⁶ Millar SM, Alston RP, Andrews PJD, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 229-236.
- ⁹⁸⁷ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.

- ⁹⁸⁸ Gold JF, Krieger KH, Isom OW. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 1302-1314.
- ⁹⁸⁹ Gold JF, Krieger KH, Isom OW. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 1302-1314.
- ⁹⁹⁰ Keats AS, Slogoff S. Perfusion pressure and coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 204-205.
- ⁹⁹¹ Reves JG, White WD, Amory DW. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997; 113: 1118-1119.
- ⁹⁹² Plöchl W, Orszulak TA, Cook DJ, Sarpal RS, Dickerman DL. Support of mean arterial pressure during tepid cardiopulmonary bypass: Effect of phenylephrine and pump flow on systemic oxygen supply and demand. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999; 13: 441-445.
- ⁹⁹³ Sungurtekin H, Plöchl W, Cook DJ. Relationship between cardiopulmonary bypass flow rate and cerebral embolization in dogs. *Anesthesiology*, 1999; 91: 1387-1393.
- ⁹⁹⁴ Boston US, Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 260-264.
- ⁹⁹⁵ Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggawal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 194-203.
- ⁹⁹⁶ Slater, JM, Orszulak A, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 542-547.
- ⁹⁹⁷ Plöchl W, Orszulak TA, Cook DJ, Sarpal RS, Dickerman DL. Support of mean arterial pressure during tepid cardiopulmonary bypass: Effect of phenylephrine and pump flow on systemic oxygen supply and demand. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999; 13: 441-445.
- ⁹⁹⁸ Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998; 65: 1651-1655.
- ⁹⁹⁹ Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MC, Rouch GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT; for the McSPI Research Group and the IREF Investigators. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke*, 1999; 30: 514-522.
- ¹⁰⁰⁰ Nemoto EM, Klematavicius R, Melick JA, Yonas H. Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) during hypothermia in rats. *Anesth Analg*, 1996; 83: 1262-1267.
- ¹⁰⁰¹ Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha-2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
- ¹⁰⁰² Werner C, Hoffman WE, Thomas C, Miletich DJ, Albrecht RF. Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology* 1990; 923-929.
- ¹⁰⁰³ Reeker W, Werner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete ischemia in rats. *Can J Anesth*, 2000; 46: 572-578.
- ¹⁰⁰⁴ Kahn HJ, Bauml R, Van Eldik LJ, Dunn RJ, Marks A. Immunoreactivity of S-100β in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. *Modern Pathol*, 1991; 4: 698-701.
- ¹⁰⁰⁵ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TIPS*, 2000; 21: 423-424.
- ¹⁰⁰⁶ Lowenstein CJ. NO news is good news. *Pro Natl Sci Acad USA*, 1999; 96: 10953-10954.
- ¹⁰⁰⁷ Gonzalez-Zulueta M, Feldman AB, Klesse LJ, Kalb RG, Dillman JF, Parda LF, Dawson TM, Dawson VL. Requirements for nitric oxide activation of p21 (ras)/extracellular regulated kinase in neuronal ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 436-441.
- ¹⁰⁰⁸ Dawson VL, Dawson TM. Neuronal ischemic preconditioning. *TIPS*, 2000; 21: 423-424.
- ¹⁰⁰⁹ Chen F, Lee TJ. Role of nitric oxide in neurogenic vasodilation of porcine cerebral artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265: 339-345.
- ¹⁰¹⁰ Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and cerebral circulation. *Stroke*, 1994; 25: 692-703.
- ¹⁰¹¹ Radomski NW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*, 1987; 388: 1057-1058.
- ¹⁰¹² Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 1993; 364: 626-632.
- ¹⁰¹³ Matsumoto M, Iida Y, Wakamatsu H, Ohtake K, Nakakimura K, Xiong L, Sakabe T. The effects of N^G-nitro-L-arginine-methyl ester on neurological and histopathologic outcome after transient spinal cord ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1999; 89: 696-702.
- ¹⁰¹⁴ Yamamoto S, Golanov EV, Berger SB, Reis DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases focal ischemic infarction in rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992; 12: 717-726.
- ¹⁰¹⁵ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular & brain Metabolism Reviews*, 1990; 2(2): 161-192.
- ¹⁰¹⁶ Reeker W, Werner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete ischemia in rats. *Can J Anesth*, 2000; 46: 572-578.

- ¹⁰¹⁷ Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha-2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
- ¹⁰¹⁸ Werner C, Hoffman WE, Thomas C, Miletich DJ, Albrecht RF. Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology* 1990; 923-929.
- ¹⁰¹⁹ Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood *in vitro*. *Aesth Analg*, 1999; 89: 665-669.
- ¹⁰²⁰ Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M, Nandate K, Shigematsu A. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood. *Can J Anaesth*, 2001; 48(8): 819-823.
- ¹⁰²¹ Li C-Y, Chou T-C, Wong C-S, Ho S-T, Wu C-C, Yen M-H, Ding Y-A. Ketamine inhibits nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated rat alveolar macrophages. *Can J Anesth*, 1997; 44(9): 989-995.
- ¹⁰²² Royblat L, Talmor D, Rachinsky M, Gleemberg L, Pekar A, Appelbaum A, Gurman GMS, Pira Y, Duvidani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998; 87: 266-271.
- ¹⁰²³ Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001; 15: 15-19.
- ¹⁰²⁴ Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychologic complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1982; 61: 903-911.
- ¹⁰²⁵ Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MC, Rouch GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT; for the McSPI Research Group and the IREF Investigators. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a Group at extraordinary risk. *Stroke*, 1999; 30: 514-522.
- ¹⁰²⁶ Souter MJ, Andrews PJD, Alston RP. Jugular venous saturation following cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 1998; 81:239-241.
- ¹⁰²⁷ Millar SM, Alston RP, Andrews PJD, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 229-236.
- ¹⁰²⁸ Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis LB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1702-1708.
- ¹⁰²⁹ Millar SM, Alston RP, Andrews PJD, Souter MJ. Cerebral hypoperfusion in immediate postoperative period following coronary artery bypass grafting, heart valve, and abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 229-236.
- ¹⁰³⁰ Geordiadis D, Berger A, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski H-R, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 138-147.
- ¹⁰³¹ Plöchl W, Krenn CG, Cook DJ, Gollob E, Pezawas T, Schima H, Ipsiroglu O, Wollenek G, Grubhofer G. Can hypocapnia reduce cerebral embolization during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 845-849.
- ¹⁰³² Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Supp 1): S14-18.
- ¹⁰³³ Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang B-L, Santillan G, Fujibayashi Y. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 4: 595-600.
- ¹⁰³⁴ Neville MJ, Butterworth J, James RL, Hammon JW, Stump DA. Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 121: 125-136.
- ¹⁰³⁵ Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 1994; 25: 1393-1399.
- ¹⁰³⁶ Stump DA, Tegeler CH, Rogers AT, Coker LH, Newman SP, Wallenhaupt SL, Hammon JW. Neuropsychological deficits are associated with the number of emboli detected during cardiac surgery. *Stroke*, 1993; 24: 509.
- ¹⁰³⁷ Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 178-183.
- ¹⁰³⁸ Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*, 2000; 31: 707-713.
- ¹⁰³⁹ Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 495-500.
- ¹⁰⁴⁰ Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke*, 1999; 30: 1869-1874.

- ¹⁰⁴¹ Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S-100 β during cardiac operations. *Ann Thor Surg*, 1998; 65: 1645-1650.
- ¹⁰⁴² Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S-100 β during cardiac operations. *Ann Thor Surg*, 1998; 65: 1645-1650.
- ¹⁰⁴³ Herrmann M, Ebert AD, Tober D, Hann J, Huth C. A contrastive analysis of release of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16: 513-518.
- ¹⁰⁴⁴ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after surgery. Role of neurochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000; 31: 645-650.
- ¹⁰⁴⁵ Georgiadis D, Berger A, Kovatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase levels for neurological outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 138-147.
- ¹⁰⁴⁶ Stump DA, Rogers AT, Kon ND, Wallenhaupt SL, Hammon JW. When emboli occur during coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 79: A49.
- ¹⁰⁴⁷ Aavramides EJ, Murkin JM. The effect of surgical dislocation of the heart on cerebral blood flow in the presence of a single, two-stage venous cannula during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*, 1996; 43 (Supl): A36.
- ¹⁰⁴⁸ Watters MPR, Cohen AM, Monk CR, Angelini GD, Ryder IG. Reduced cerebral embolic signals in beating heart coronary surgery detected by transcranial doppler ultrasound. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 629-631.
- ¹⁰⁴⁹ Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, Mohr FW. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 1162-1166.
- ¹⁰⁵⁰ Murkin JM, Boyd WD, Ganapathy S, Adams SJ, Peterson SJ. Beating heart surgery: Why expect less central nervous system morbidity? *Ann Thorac Surg*, 2000; 68: 1498-1501.
- ¹⁰⁵¹ Ricci M, Karamanoukian HL, Abraham R, Von Fricken K, D'Ancona G, Choi S, Bergsland J, Salerno TA. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 1471-1475.
- ¹⁰⁵² Murkin JM, Boyd WD, Ganapathy S, Adams SJ, Peterson SJ. Beating heart surgery: Why expect less central nervous system morbidity? *Ann Thorac Surg*, 2000; 68: 1498-1501.
- ¹⁰⁵³ Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Peterson RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 704-710.
- ¹⁰⁵⁴ Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Peterson RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 704-710.
- ¹⁰⁵⁵ Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 118: 414-421.
- ¹⁰⁵⁶ Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 118(3): 414-420; discussion 420-421.
- ¹⁰⁵⁷ Svennevig JL. Off-pump vs on-pump surgery. A review. *Scand Cardiovasc J*, 2000; 34: 7-11.
- ¹⁰⁵⁸ Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis LB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1702-1708.
- ¹⁰⁵⁹ Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Jansson E, Haggmark S, Lindholm R, Appelblad M, Aberg T. Clinical effects of heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 957-964.
- ¹⁰⁶⁰ Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, et al. Clinical effects of heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 11: 645-649.
- ¹⁰⁶¹ Wukasch DC, Malloy KP, Rubio PA, Reed CC, Sandiford FM, Reul GJ, Milam DJ, Cooley DA. Fat embolization resulting from median sternotomy. *Tex Med*, 1975; 71: 35-41.
- ¹⁰⁶² Arrants JE, Gadsden RH, Huggins MB, Lee WH Jr. Effects of extracorporeal circulation upon blood lipids. *Ann Thorac Surg*, 1973; 15: 230-242.
- ¹⁰⁶³ Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Suppl 1): S14-18.
- ¹⁰⁶⁴ Kincaid EH, Jones TJ, Stump DA, Brown WR, Moody DM, Deal DD, Hammon JW Jr. Processing scavenged blood with cell saver reduces cerebral lipid micro-embolization. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70: 1296-1300.
- ¹⁰⁶⁵ Trasylol[®] database, Bayer.
- ¹⁰⁶⁶ Stump DA, Jones TJ, Hammon JW, Moody DM, Brown WR, Deal D. Does aprotinin use influence the volume of shed blood and the number of microemboli during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1460.
- ¹⁰⁶⁷ Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 May; 105(5): 823-832.
- ¹⁰⁶⁸ Aoki M, Jonas RA, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Hickey PR, Holtzman DH. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jul; 58(1): 146-153.

- ¹⁰⁶⁹ Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ¹⁰⁷⁰ The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563.
- ¹⁰⁷¹ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹⁰⁷² Heyer EH, Adams DC, Delphin E, McMahon DJ, Steneck SD, Oz MC, Michler RE, Rose EA. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting done with mild or moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997; 114: 170-277.
- ¹⁰⁷³ Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis LB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1702-1708.
- ¹⁰⁷⁴ Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. A prospective randomized comparison of cerebral venous saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 1020-1029.
- ¹⁰⁷⁵ Robson MJ, Alston RP, Deary IJ, Andrews PJD, Souter MJ, Yates S. Cognition after coronary artery bypass is not related to postoperative jugular bulb oxyhemoglobin desaturation. *Anesth Analg*, 2000; 91: 1317-1326.
- ¹⁰⁷⁶ Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. Racemic Ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology*, 2000; 92(1): 94-101.
- ¹⁰⁷⁷ Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. Racemic Ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology*, 2000; 92(1): 94-101.
- ¹⁰⁷⁸ Reeker W, Werner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete ischemia in rats. *Can J Anesth*, 2000; 46: 572-578.
- ¹⁰⁷⁹ Sessler DI. Temperature monitoring. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 1994; 1365-1382.
- ¹⁰⁸⁰ Matthews HR, Meade JB, Evans CC. Peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Thorax*, 1974; 29: 338-342.
- ¹⁰⁸¹ Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indicator of the severity of shock. *Circulation*, 1969; 39: 131-138.
- Matthews HR, Meade JB, Evans CC. Peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Thorax*, 1974; 29: 338-342.
- ¹⁰⁸² Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1992; 43: 109-142.
- ¹⁰⁸³ Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science*, 1992; 257: 494-496.
- ¹⁰⁸⁴ Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 9265-9269.
- ¹⁰⁸⁵ Nagashima T, Ohinata H, Kuroshima. Involvement of nitric oxide in noradrenaline-induced increase in blood flow through brown adipose tissue. *Life Sci*, 1984; 54: 17-25.
- ¹⁰⁸⁶ Rivier JI, Shen G. In the rat, endogenous nitric oxide modulates the response of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-1 β , vasopressin, and oxytocin. *J Neurosci*, 1994; 14: 1985-1993.
- ¹⁰⁸⁷ Schammell TE, Elmquist JK, Saper CP. Inhibition of nitric oxide synthase produces hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever. *Am J Physiol*. 1996; 271: R333-R338.
- ¹⁰⁸⁸ Adler MW, Geller EB. Physiological role of opioids: temperature regulation. In: Herz A (Red): *Opioids II*. In *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1993; 104/II: 205.
- ¹⁰⁸⁹ Macintyre PE, Pavlin ED, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanaesthetic shivering. *Anesth Analg*, 1987; 66: 751.
- ¹⁰⁹⁰ Adler MW, Geller EB, Rosow CE, Cochin J. The opioid system and temperature regulation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1988; 28: 429-439
- ¹⁰⁹¹ Clark WG, Lipton JM. Changes in body temperature after administration of acetylcholine, histamine, morphine, prostaglandins and related agents, II. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985; 9: 479-485.
- ¹⁰⁹² Kumar S, Bhargava HN. Time course of the change in the change in central nitric oxide synthase activity following chronic treatment with morphine in mice: reversal by naltrexone. 1997; *Gen Pharmacol*: 29: 223-227.
- ¹⁰⁹³ Machelska H, Ziolkowska B, Mika J, Przewlocka B, Przewlocki R. Chronic morphine increases biosynthesis of nitric oxide synthases in the rat spinal cord. *NeuroReport*, 1997; 8: 2743-2747
- ¹⁰⁹⁴ Bhargava HN. Enhancement of morphine actions in morphine-naïve and morphine-tolerant mice by LY 235959, a competitive antagonist of the NMDA receptor. *Gen Pharmacol*, 1997; 28: 61-640.

- ¹⁰⁹⁵ Ulugol A, Dost T, Dokmeci D, Akpolat M, Karadag CH, Docmeci I. Involvement of NMDA receptors and nitric oxide in the thermoregulatory effect of morphine. *J Neural Transm*, 2000; 107: 515-521
- ¹⁰⁹⁶ Wong BI, McClean RF, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel MJ, Woods RB, Frenes SE. Central-nervous-system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1992; 1383-1384.
- ¹⁰⁹⁷ Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ¹⁰⁹⁸ Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, *et al.* Neuropsychological function following cardiopulmonary bypass (CPB): Does warm bypass adversely affect central nervous system outcome? Abstract presented at the 15th Annual meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, San Diego, CA, April 1993.
- ¹⁰⁹⁹ Baker RA, Andrew MJ, Ottens J, Newland RF, Sanderson AJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 1456.
- ¹¹⁰⁰ Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269-274.
- ¹¹⁰¹ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹⁰² McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ¹¹⁰³ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹⁰⁴ Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effects of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989; 20: 904-910.
- ¹¹⁰⁵ Greeley WJ, Ungerleider RM, Smith LR, Reves JG. The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 737-745.
- ¹¹⁰⁶ Croughwell N, Smith LR, Quill T, Newman M, Greeley W, Kern F, Lu J, Reves JG. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 549-554.
- ¹¹⁰⁷ Taylor RH, Burrow FA, Bissonette B. Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass by neonates and children. *Anesth Analg*, 1992; 74: 636-642.
- ¹¹⁰⁸ Stump DA, Jones TJJ, Brown WR, Deal DD, Hammon JW, Moody DM. The volume of embolic cerebral ischemic lesions is less during hypothermic CPB. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1463.
- ¹¹⁰⁹ Jones TJ, Stump DA, Deal DD, Vernon JC, Manuel JC. Hypothermia protects the brain from embolization by reducing and redirecting the embolic load. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1465.
- ¹¹¹⁰ Cook DJ, Plöchl W, Orszulak TA. Effect of temperature and PaCO₂ on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 415-420
- ¹¹¹¹ Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum*, 2001; 4(Suppl 1): S14-18.
- ¹¹¹² Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intra-ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987; 7: 729-738.
- ¹¹¹³ Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, McAllister AC. Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 1992; 733-738.
- ¹¹¹⁴ Regragui I, Birdi I, Izzat MB, Black AMS, Lopatzidis A, Day CJE, Gardner F, Bryan AJ, Angelini GD. The effect of temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 1036-1045.
- ¹¹¹⁵ Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. A prospective randomized comparison of cerebral venous saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 1020-1029.
- ¹¹¹⁶ Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC, Bryce RD. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: 1671-1677.
- ¹¹¹⁷ Newman MF, Croughwell ND, White WD, Lowry E, Baldwin BI, Clements FM, Davis RD, Jones RH, Amory DW, Reves JG. Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1996; 94 (9 Suppl): II353-357.
- ¹¹¹⁸ Mutch WAC, Sutton IR, Teskey JM, Cheang MS, Thomson IR. Cerebral pressure-flow relationship during cardiopulmonary bypass in the dog at normothermia and moderate hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994; 14: 510-518.
- ¹¹¹⁹ Johnsson P, Messeter K, Ryding E, Kugelberg J, Ståhl E. Cerebral vasoreactivity to carbon dioxide during cardiopulmonary perfusion at normothermia and hypothermia. *Ann Thorac Surg*, 1989; 48: 769-775.
- ¹¹²⁰ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.

- ¹¹²¹ Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 1547-1556.
- ¹¹²² Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol*, 1990; 28: 26-33.
- ¹¹²³ Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.
- ¹¹²⁴ Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC, Kraydieh S, Globus MY, Busto R. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: Histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 380-389.
- ¹¹²⁵ Minamisawa H, Nordstrom CH, Smith ML, Siesjö BK. The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990; 10: 365-374.
- ¹¹²⁶ Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intra-ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987; 7: 729-738.
- ¹¹²⁷ Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol*, 1990; 28: 26-33.
- ¹¹²⁸ Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. A randomized trial. *Circulation*, 2001; 104(Suppl I): I-85-I-91.
- ¹¹²⁹ Kaukinen L, Porkkala H, Kaukinen S, Pehkonen E, Kärkelä J, Aaran R-K, Tarkka M. Release of brain-specific creatine kinase and neuron-specific enolase into cerebrospinal fluid after hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 44: 361-368.
- ¹¹³⁰ Nemoto EM, Klematavicius R, Melick JA, Yonas H. Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) during hypothermia in rats. *Anesth Analg*, 1996; 83: 1262-1267.
- ¹¹³¹ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹³² The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563.
- ¹¹³³ Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ¹¹³⁴ Guyton RA, Mellit RJ, Weintraub WS. A critical assessment of neurological risk during warm heart surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 488-492.
- ¹¹³⁵ The Warm Heart Investigators: Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563.
- ¹¹³⁶ Ikonidis JS, Rao V, Wiesel RD, Hayashida N, Shirai T. Myocardial protection for coronary bypass grafting: the Toronto Hospital perspective. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60: 824-832.
- ¹¹³⁷ Baker AJ, Naser B, Benaroya M, Mazer CD. Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1187-1191.
- ¹¹³⁸ Wareing TH, Davial-Roman VG, Barzilai B, Murphy SF, Kouchoukos NT. Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 453-462.
- ¹¹³⁹ Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 109: 249-258.
- ¹¹⁴⁰ Guyton RA, Mellit RJ, Weintraub WS. A critical assessment of neurological risk during warm heart surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 488-492.
- ¹¹⁴¹ Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, Murkin JM, Martin TD, Craver JM, Gott JP, Guyton RA. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on the neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 514-522.
- ¹¹⁴² Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsey J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 59: 298-304.
- ¹¹⁴³ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹⁴⁴ Wong BI, McClean RF, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gaweł MJ, Woods RB, Fries SE. Central-nervous-system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1992; 1383-1384.
- ¹¹⁴⁵ McClean RF, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gaweł M, Fries SE. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90: II-250-II-255.
- ¹¹⁴⁶ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.

- ¹¹⁴⁷ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹⁴⁸ Nakashima K, Todd MM. The effect of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1994; 81: A815.
- ¹¹⁴⁹ Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC, Kraydieh S, Globus MY, Busto R. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: Histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 380-389.
- ¹¹⁵⁰ Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*, 1995; 26: 2040-2043.
- ¹¹⁵¹ Grocott HP, Croughwell ND, Lowry E, White W, Newman MF. Comparison between jugular venous bulb and nasopharyngeal temperatures during cardiac surgery. *Anaesth Analg*, 1996; 82: SCA85.
- ¹¹⁵² Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Buda AB. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 268-269.
- ¹¹⁵³ Shaaban Ali M, Harmer M, Latta P. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2001; 56: 24-37.
- ¹¹⁵⁴ Von Knobelsdorff G, Tonner PH, Hänel F, Bischoff P, Scholtz J, Schulte am Esch J. Prolonged rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass does not attenuate reduction of jugular bulb oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 689-693.
- ¹¹⁵⁵ Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Buda DA. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 672-676.
- ¹¹⁵⁶ Wass CT, Waggoner JR 3rd, Cable DG, Schaff HV, Schroeder DR, Lanier WL. Selective brain cooling during hypothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6): 2008-2014.
- ¹¹⁵⁷ Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Hammon JW, Stump DA. Differential aortic perfusion during CPB facilitates independent cooling of brain and avoids cerebral hyperthermia. EACTS, Internet; <http://www.ctsnet.org/abstract/3876>: 4/22/2001
- ¹¹⁵⁸ Boston US, Sungurtekin H, McGregor CGA, Macoviak JA, Cook DA. Differential perfusion: A new technique for isolated brain cooling during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 1346-1350.
- ¹¹⁵⁹ Sorohan JG, Newman MF, Croughwell ND, Lowry BA, Sladen RN. Blood product requirements in normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass patients. *Anesth Analg*, 1996; 82: SCA84.
- ¹¹⁶⁰ Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67: 1547-1556.
- ¹¹⁶¹ Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹¹⁶² McLean RF, Wong BI. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10(1): 45-53.
- ¹¹⁶³ Friedman LK, Ginsburg MD, Belayev L, Alonso OF, Lin B, Globus MY. Intraischemic but not postischemic hypothermia prevents nonselective hippocampal downregulation of AMPA and NMDA receptor gene expression after global ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001; 86: 34-37.
- ¹¹⁶⁴ Peters CE, Korcok J, Gelb AB, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protects against oxidative stress in primary astrocyte cultures. Comparison with hypothermia. *Anesthesiology*, 2001; 94: 314-321.
- ¹¹⁶⁵ Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Hayashida Y, Itamo T, Nagao S. Influence of rewarming conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. *J Neurosurg*, 1999; 91: 114-120.
- ¹¹⁶⁶ Asai S, Zhao H, Takahashi Y, Nagata T, Kohno T, Ishikawa K. Minimal effect of brain temperature changes on glutamate release in rat following severe global brain ischemia: A dialysis electrode study. *Neuroreport*, 1998; 9: 3863-3868.
- ¹¹⁶⁷ Zhao H, Asai S, Kanematsu K, Kunitatsu T, Kohno T, Ishikawa K. Realtime monitoring of the effects of normothermia and hypothermia on extracellular glutamate re-uptake in the rat following global brain ischemia. *Neuroreport*, 1997; 8: 2389-2393.
- ¹¹⁶⁸ Popovic R, Liniger R, Bickler PE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an *in vitro* model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1343-1349.
- ¹¹⁶⁹ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹¹⁷⁰ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹¹⁷¹ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.

- ¹¹⁷² Popovic R, Liniger R, Bickler PE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an *in vitro* model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1343-1349.
- ¹¹⁷³ Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. A prospective randomized comparison of cerebral venous saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 1020-1029.
- ¹¹⁷⁴ Engelman RM, Verrier ED. Optimal temperature for routine cardiopulmonary bypass. *Advances in Cardiac Surgery*, 2001; 13: 121-141.
- ¹¹⁷⁵ Stoelting RK, Dierdorf SF. Diseases of the nervous system. In: Stoelting RK, Dierdorf SF, eds. *Anesthesia and co-existing disease*. New York: Churchill Livingstone, 1993; 181-250.
- ¹¹⁷⁶ Çamci E, Tuğrul M, Korkut K, Tireli E. Blood S-100 protein concentration in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001; 15: 29-34.
- ¹¹⁷⁷ Cook DJ, Plöchl W, Orszulak TA. Effect of temperature and PaCO₂ on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 415-420.
- ¹¹⁷⁸ Plöchl W, Cook DJ. Quantification and distribution of cerebral emboli during cardiopulmonary bypass in swine: the impact of PaCO₂. *Anesthesiology*, 1999; 90: 183-190.
- ¹¹⁷⁹ Plöchl W, Krenn CG, Cook DJ, Gollob E, Pezawas T, Schima H, Ipsiroglu O, Wollenek G, Grubhofer G. Can hypocapnia reduce cerebral embolization during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 845-849.
- ¹¹⁸⁰ Plöchl W, Krenn CG, Cook DJ, Gollob E, Pezawas T, Schima H, Ipsiroglu O, Wollenek G, Grubhofer G. Can hypocapnia reduce cerebral embolization during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 845-849.
- ¹¹⁸¹ Nevin M, Colchester AFC, Adams S, Pepper JR. Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in aetiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass. *Lancet*, 1987; ii: 1493-1495.
- ¹¹⁸² Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular & brain Metabolism Reviews*, 1990; 2(2): 161-192.
- ¹¹⁸³ Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, Henze T, Menck S, Sonntag H. Acid-base management during cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 51-57.
- ¹¹⁸⁴ Patel RL, Turtle MRI J, Chambers DJ, Newman S, Venn GE. Hyperperfusion and cerebral dysfunction: effect of differing acid-base management during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1993; 7: 457-464.
- ¹¹⁸⁵ Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 349-362.
- ¹¹⁸⁶ Kirshbom PM, Skaryak LR, DiBernardo LR, Kern FH, Greeley WJ, Gaynor JW, Ungerleider RM. pH-stat cooling improves cerebral metabolic recovery after circulatory arrest in a piglet model of aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 147: 147-157.
- ¹¹⁸⁷ Aoki M, Jonas RA, Stromski ME, Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzman DH. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thor Surg* 1993; 55: 1093-1103.
- ¹¹⁸⁸ Baisden CE, Hillis A, Rajab H, Reiter CG, Knight WL. Low hemoglobin during cardiopulmonary bypass is associated with stroke in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1465.
- ¹¹⁸⁹ Sungurtekin H, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Mullany CJ. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg*, 1999; 89: 1078-1083.
- ¹¹⁹⁰ Brown MM, Wade JP, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. *Brain*, 1985; 108: 81-93.
- ¹¹⁹¹ Dexter F, Hindman BJ. Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. A counterproposal to the "luxury perfusion" hypothesis. *Anesthesiology*, 1995; 83: 405-412.
- ¹¹⁹² Geordiadis D, Berger A, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski H-R, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000; 119: 138-147.
- ¹¹⁹³ Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood *in vitro*. *Anesth Analg*, 1999; 89: 665-669.
- ¹¹⁹⁴ Li C-Y, Chou T-C, Wong C-S, Ho S-T, Wu C-C, Yen M-H, Ding Y-A. Ketamine inhibits nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated rat alveolar macrophages. *Can J Anesth*, 1997; 44(9): 989-995.
- ¹¹⁹⁵ Royblat L, Talmor D, Rachinsky M, Gleemberg L, Pekar A, Appelbaum A, Gurman GMS, Shpira Y, Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998; 87: 266-271.
- ¹¹⁹⁶ Lynn GM, Stefanko K, Reed JF III, Gee W, Nicholas G. Risk factors for stroke after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104: 1518-1523.

- ¹¹⁹⁷ Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Peniston CM, Ikonomidis JS, Shirai T. Risk factors for stroke following bypass surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 468-474.
- ¹¹⁹⁸ Kadoi Y, Goto F, Someya T, Kamiyashiki, Fujita N. Time course of changes in jugular venous oxygen saturation during hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass in diabetes mellitus. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 45: 858-862.
- ¹¹⁹⁹ Boston US, Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 260-264.
- ¹²⁰⁰ Slater, JM, Orszulak A, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72: 542-547.
- ¹²⁰¹ Craver JM, Bufkin BL, Weintraub WS, Guyton RA. Neurologic events after coronary bypass grafting: further observations with warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1429-1434.
- ¹²⁰² Cook DJ. Changing temperature management of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1254-1271.
- ¹²⁰³ Siesjö BK, Ekholm A, Katsura K, Theander S. Acid-base changes during complete brain ischemia. *Stroke*, 1990; 21(11 Suppl): III194-199.
- ¹²⁰⁴ Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychological decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 17: 428-432.
- ¹²⁰⁵ Heath DL, Vink R. Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats. *Neurosci Lett* 1997; 228(3): 175-178.
- ¹²⁰⁶ Kass IS, Cotrell JE, Chambers G. Magnesium and cobalt, not nimodipine, protect against anoxic damage in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*, 1989; 69(5): 710-715.
- ¹²⁰⁷ Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulphate in acute stroke: A randomized double-blind study. *Clinical Neuropharmacology*, 2001; 24: 11-15.
- ¹²⁰⁸ Nelson KB, Grether JK. Can magnesium reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995, 95(2); 263-269.
- ¹²⁰⁹ Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulphate in acute stroke: A randomized double-blind study. *Clinical Neuropharmacology*, 2001; 24: 11-15.
- ¹²¹⁰ Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹²¹¹ Georgiadis D, Berger A, Kovatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase levels for neurological outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 128-147.
- ¹²¹² Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 178-183.
- ¹²¹³ Zaiden JR, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary bypass grafting. *Anesthesiology* 1991; 74: 406-411.
- ¹²¹⁴ Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 178-183.
- ¹²¹⁵ Zaiden JR, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary bypass grafting. *Anesthesiology* 1991; 74: 406-411.
- ¹²¹⁶ Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neuropsychologic outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1289-1295.
- ¹²¹⁷ Stephan H, Groger P, Weyland A, Hoefl A, Sonntag H. Einfluss von Sufentanil auf Hirndurchblutung, Hirnstoffwechseln und die CO₂-Reaktivität der menschlichen Hirngefäße. *Anaesthetist* 1991; 40: 153-160.
- ¹²¹⁸ Young WL, Prohovnic I, Correll JW, Pstapkovich N, Ornstein E, Matteo RS, Baker KZ. A comparison of the hemodynamic effects of sufentanil and isoflurane in humans undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology*, 1989; 71: 863-869.
- ¹²¹⁹ Newman MF, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *CNS Subgroup of McSPI. Anesth Analg*, 1995; 81: 452-457.
- ¹²²⁰ Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, Guo A, Wisniewski A, Mangano DT. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Anesthesiology* 1999; 90(5): 1255-1264.
- ¹²²¹ Souter MJ, Andrews PJD, Alston RP. Propofol does not ameliorate cerebral oxyhemoglobin desaturation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998; 86: 926-931.
- ¹²²² Lesser JB, Koorn R, Vloka JD, Kuroda MM, Thys DM. The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43: 989-998.
- ¹²²³ Sinz EH, Kofke WA, Garman RH. Phenitoin, midazolam, and naloxone protect against fentanyl-induced brain damage in the rat. *Anesth Analg*, 2000; 91: 1443-1449.
- ¹²²⁴ Zhu H, Cotrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87:944-951.

- ¹²²⁵ Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Gianotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurism surgery: time limitations and advantage of brain protection. *Journal of Neurosurgery*, 1997; 87(6): 817-824.
- ¹²²⁶ Young Y, Menon DK, Tisavipat N, Matta BF, Jones JG. Propofol neuroprotection in a rat model of ischemia reperfusion injury. *European Journal of Anaesthesiology*, 1997; 14(3): 320-326.
- ¹²²⁷ Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 1994; 1319-1344.
- ¹²²⁸ Koorn R, Kahn RA, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effect of isoflurane and halothane on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 827-835.
- ¹²²⁹ Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1226-1228.
- ¹²³⁰ Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1982; 13: 339-346.
- ¹²³¹ Nakano S, Kogure K, Fujikura H. Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in rat brain. *Neuroscience*, 1990; 38: 115-124.
- ¹²³² Back T, Ginsberg MD, Dietrich D, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: Effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996; 16: 202-213.
- ¹²³³ Yao H, Markgraf CG, Dietrich WD, Prado R, Watson BD, Ginsburg MD. Glutamate antagonist MK801 attenuates incomplete but not complete infarction in thrombotic distal middle cerebral occlusion in Wistar rats. *Brain Res*, 1994; 642: 117-122.
- ¹²³⁴ Patel PM, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Watson M. Isoflurane and pentobarbital reduce the frequency of transient ischemia depolarizations during focal ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1998; 86: 773-780.
- ¹²³⁵ Yao H, Markgraf CG, Dietrich WD, Prado R, Watson BD, Ginsburg MD. Glutamate antagonist MK801 attenuates incomplete but not complete infarction in thrombotic distal middle cerebral occlusion in Wistar rats. *Brain Res*, 1994; 642: 117-122.
- ¹²³⁶ Lundell JC, Scuderi PE, Butterworth JF. Less isoflurane is required after than before cardiopulmonary bypass to a constant bispectral index value. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001; 15: 551-554.
- ¹²³⁷ Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, Guo A, Wisniewski A, Mangano DT. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1255-1264.
- ¹²³⁸ Ferrer-Allado T, Brechner VL, Dymond A, Cozen H, Crandall P. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology* 1973 ; 38: 333-344.
- ¹²³⁹ Ilievich UM, Zornow MH, Choi KT, Strnat MA, Scheller MS. Effects of hypothermia or anesthetics on hippocampal glutamate and glycine concentrations after repeated transient global cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1994; 80: 177-186.
- ¹²⁴⁰ Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotention. *Anesth Analg* 1996; 83: 141-146.
- ¹²⁴¹ Chinev S, Bakalova R, Kovacheva S, Ribarov SR. Lipid peroxidation in the rat induced by neuroleptanalgesia and its components. *European J Anaesthesiology*, 1998; 15: 686-694.
- ¹²⁴² Reinke LA, Kotake Y, Moore DR, Nanji AA. Free radical formation during ketamine anesthesia in rats: a cautionary note. *Free Radical Biol Med*, 1998; 24(6): 1002-1006.
- ¹²⁴³ Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: Neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotension. *Anesth Analg* 1996; 83: 141-146.
- ¹²⁴⁴ Kofke WA, Garman RH, Garman R, Rose ME. Opioid neurotoxicity: fentanyl-induced exacerbation of cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 1999; 818(2): 326-334.
- ¹²⁴⁵ Kofke WA, Garman RH, Stiller RL, Rose ME, Garman R. Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth Analg*, 1996; 83(6): 1298-1306.
- ¹²⁴⁶ Chinev S, Bakalova R, Kovacheva S, Ribarov SR. Lipid peroxidation in the rat induced by neuroleptanalgesia and its components. *European J Anaesthesiology*, 1998; 15: 686-694.
- ¹²⁴⁷ Choi DW, Viseskul V. Opioids and non-opioid enantiomers selectively attenuate N-methyl-D-aspartate-neurotoxicity on cortical neurons. *Eur J Pharmacol*, 1988; 155(2): 27-35.
- ¹²⁴⁸ Charchaflieh J, Cottrell JE, Kass IS. The effect of fentanyl on electrophysiologic recovery of CA1 pyramidal cells from anoxia in the rat hippocampus slice. *Anesth Analg*, 1998; 87(1): 68-71.
- ¹²⁴⁹ Gurwell JA, Nath A, Sun Q, Zhang J, Marint KM, Chen Y, Hauser KF. Synergistic neurotoxicity of opioids and human immunodeficiency virus-1 Tat protein in striatal neurons invitro. *Neuroscience*, 2001; 102(3): 555-563.
- ¹²⁵⁰ Chinev S, Bakalova R, Kovacheva S, Ribarov SR. Lipid peroxidation in the rat induced by neuroleptanalgesia and its components. *European J Anaesthesiology*, 1998; 15: 686-694.

- ¹²⁵¹ Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, Guo A, Wisniewski A, Mangano DT. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1255-1264.
- ¹²⁵² Sinz EH, Kofke WA, Garman RH. Phenitoin, midazolam, and naloxone protect against fentanyl-induced brain damage in the rat. *Anesth Analg*, 2000; 91: 1443-1449.
- ¹²⁵³ Reves JG. Benzodiazepines. In Pryse-Roberts C, Hug CC (Eds): *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1984, p. 157.
- ¹²⁵⁴ Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth*, 2000; 8: 800-806.
- ¹²⁵⁵ Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*, 2001; 95(4): 933-938.
- ¹²⁵⁶ Oztas B, Kaya M, Camurcu S. Influence of profound hypothermia on the blood-brain barrier permeability during acute hypertension. *Pharmacol Res*, 1992; 26: 75-84.
- ¹²⁵⁷ Oztas B, Kaya M. The effect of profound hypothermia on blood-brain barrier permeability during penthylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Res*, 1994; 19: 221-227.
- ¹²⁵⁸ Remsen LG, Pagel MA, McCormick CI, Fiamengo SA, Sexton G, Neuwelt EA. The influence of anesthetic choice, PaCO₂, and other factors on osmotic blood-brain barrier disruption on rats with brain tumor Xenografts. *Anesth Analg*, 1999; 88(3): 559-567.
- ¹²⁵⁹ Chi OZ, Lee DI, Liu X, Weiss H. The effects of morphine on blood-brain barrier the disruption by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Anesth Analg*, 2000; 90: 603-608.
- ¹²⁶⁰ Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of fentanyl, methohexital, and thiopental on brain endothelial permeability. *Anesthesiology*, 1995; 82(2): 451-458.
- ¹²⁶¹ Chi OZ, Wei HM, Anwar M, Sinha AK, Klein SL, Weiss HR. Effects of fentanyl on alpha-aminoisobutyric acid transfer across the blood-brain barrier. *Anesth Analg*, 1992; 75(1): 31-36.
- ¹²⁶² Saija A, Princi P, De Pasquale R, Costa G. Modifications of the permeability of the blood-brain barrier and local cerebral metabolism in pentobarbital- and ketamine-anesthetized rats. *Neuropharmacol*, 1989; 29(9): 997-1002.
- ¹²⁶³ Bouw R, Ederoth P, Lundberg J, Ungerstedt U, Nordstrom CH, Hammarlund-Udenaes M. Increased blood-brain barrier permeability of morphine in a patient with severe brain lesions as determined by microdialysis. *Acta Anaesth Scand*, 2001; 45(3): 390-392.
- ¹²⁶⁴ Henthorn TK, Liu Y, Mahapatro M, Ng KY. Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 289(2): 1084-1089.
- ¹²⁶⁵ Himmelseher S, Pfenninger E, Georgieff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg*, 1996; 83: 505-512.
- ¹²⁶⁶ Reeker W, Werner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete ischemia in rats. *Can J Anesth*, 2000; 46: 572-578.
- ¹²⁶⁷ Himmelseher S, Pfenninger E, Georgieff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg*, 1996; 83: 505-512.
- ¹²⁶⁸ Proescholdt M, Heimann A, Kempfski O. Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Research*, 2001; 904: 245-251.
- ¹²⁶⁹ Aizenman E, Sinor JD, Brimecombe JC, Herin GA. Alterations of N-methyl-D-aspartate receptor properties after chemical ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000; 295: 572-577.
- ¹²⁷⁰ Molajavvi A, Preckel B, Comfere T, Mullenheim J, Thamer V, Schlack W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 2001; 94: 623-629; discussion 5A-6A.
- ¹²⁷¹ Mullenheim J, Rulands R, Wietschorke T, Frassdorf J, Preckel B, Schlack W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. *Anesth Analg*, 2001; 93: 265-270.
- ¹²⁷² Molajavvi A, Preckel B, Comfere T, Mullenheim J, Thamer V, Schlack W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 2001; 94: 623-629; discussion 5A-6A.
- ¹²⁷³ Kempfski O, Proescholdt M. Effekte von Ketamin bei globuler zerebraler Ischaemie. *Anaesthetist* 1997; 46 Suppl 1: S61-S64.
- ¹²⁷⁴ Tseng EE, Brock MV, Kwon CC, Annanata MV, Lange MS, Troncoso JC, Johnston MV, Baumgartner WA. Increased intracerebral excitatory amino acids and nitric oxide after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 371-376.
- ¹²⁷⁵ Oberpichler H, Brungs H, Krieglstein J. Effect of delayed administration of methohexital and ketamine on posthypoxic cell damage of primary neuronal cultures. *Pharmacology*, 1990; 40(3): 165-173.
- ¹²⁷⁶ Sakai T, Ichiyama T, Whitten CW, Giesecke AH, Lipton JM. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-κB expression. *Can J Anesth*, 2000; 47: 1019-1024.
- ¹²⁷⁷ Rehberg B, Duch DS. Suppression of central nervous system sodium channels by propofol. *Anesthesiology* 1999; 91(2): 512-520.
- ¹²⁷⁸ Popovic R, Liniger R, Bickler PE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an *in vitro* model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1343-1349.

¹²⁷⁹ Popovic R, Liniger R, Bickler PE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an *in vitro* model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 2000; 92: 1343-1349.

¹²⁸⁰ Del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: Is it harmful? *Arch Neurol*, 2001; 58: 669-672.