

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 opgeklare 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 koronêrevatomleiding 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 analyse 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 ontwrigting 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 ontwrigting 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 oorsigsartikel 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 neurotransmittore (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 rothippokampusnittede 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, dekstometorfaan 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

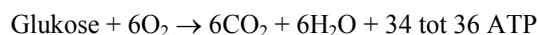
aneurismeklemmetjie, word outoregulasiekoppeling van metabolisme en bloedvloei versteur en word die perfusie slegs van druk afhanklik.⁶⁸

3.4.2 Serebrale energieproduksie en handhawing van energie substrate

Die brein se primêre energiebron is die aërobe 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 aërobies 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 (anaërobies) in die sitosol. Tydens anaërobe 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 energiestrate, naamlik ATP, ADP, kreatien, fosfokreatien (PCr) en ander nukleosiedtrifosfate soos sitidientrifosfaat (CTP) en uridientrifosfaat (UTP).

3.4.4 Kalsium en normale selffunksie

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 (*calcibindin*).^{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 neutrofiele wat bydra tot die neuronskade.^{115 116 117 118} Plaatjieaktiveringsfaktor (PAF) word vervaardig vanaf onaktiewe lisoplaatjiefaktor 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 κB (NF- κB) 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- κB 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- κB -ekspressie bevorder.¹²³ NF- κB 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 heroxygenasie-herperfusieskade. Aktivering van neutrofiele 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 neuronskade en staan bekend as eksitotoksiteit.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 eksitotoksiteit.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 eksitotoksiese 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 etomidat, 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 gladdespier 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 vasodilatasie 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 infarksievolumes tot gevolg gehad.²¹⁵ Verder is aangetoon dat nNOS-gebrekkige muis na vaskulêre afsluiting veel kleiner infarkties as normale muis 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 infarksievolumes.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. Elektrofisiologiese 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 outoregulاسie (diabetes, hipertensie, serebrovaskulêre siekte, hiperkapnie), anemie, lae SaO₂ of verhoogde aanvraag (opwarming tydens KPO). Analoog 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 diabeto.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 veseloopiese 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. Outoregulasie is ook by diabete ingekort.^{269 270} Sorg moet dus gedra word dat die bloeddruk by hipertensieërs 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 outoregulasie 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 (outoregulasie). 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 outoregulasie uitgeput is, is drukafhanklik. Hierdie aspek, tesame met die positiewe helling van outoregulasie 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 infarsie, 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 bevraagteken 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 outoregulatieplato van bloedvloei behou. Na α -stat-bloedgashantering tydens KPO keer outoregulatie 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 outoregulatie van SBV en vloei wat dan drukafhanklik word. Die verlies aan outoregulatie 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 bloedvloei 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 sitroensuursiklus-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 ouditoriese, 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 vasculêre weerstand, terwyl die kardiaal uitwerp min of meer konstant bly. Toediening van opioïede veroorsaak sentrale simpatolise en kan dan die kardiavasculêre 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 (*dizocilpine*), '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 sellaaag 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 Dit 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 outoregulering 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, fentaniël, sufentaniël, alfentaniël en remifentaniël. 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 bloedvloeï 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 kateleptiese 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 bloedvloeï, 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 propofolsedasie (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 propofolsedasie) 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 noradrenalienuitwerking in die serebrale korteks inhibeer nie, kom hulle tot die gevolgtrekking dat inhibisie van noradrenalienuitwerking 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 katesjolamienskonsentrasies 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 kunstmatige 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 sarsiestiltekonentrasies 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 atteneer?^{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 CMRO₂ en SBV 50% van die wakker toestand.⁴⁸⁸ Hoër dosisse verlaag nie die CMRO₂ verder nie.⁴⁸⁹ Verder mag die serebrale vasokonstriksie wat met die laer CMRO₂ 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_IO₂ < 5 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 CMRO₂ te verlaag, slegs indien die hipoksie nog 'n mate van breinaktiwiteit toelaat (EEG-aktiwiteit). Indien hipoksie egter self funksie 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 CMRO₂ 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 µM 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 CMRO₂ 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 CMRO₂ en serebrale bloedvloei: tiopentoon verminder SBV meer as isofluraan met die gevolg dat CDO₂ afneem en die C(a-v)O₂ 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- beskermende 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, intensivering 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 granulosisetaktivering 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 granulosisetaktivering 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 atteneer. 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

Lipopolisaggariëde 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. $TNF\alpha$ 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 vasodilasie 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 kardiale 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 neutrofielstotoksiteit 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 konyngaanleiding 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 induseer.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 polipeptiede se brein-beskerende 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 daarna 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 breinskaade 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) gebruik gemaak 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 -glutamietransferase, 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 ontwig 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 aksonskade 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 gereidelik 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).