

# Nedsatt mental funktion efter operation kan kopplas till 1-årsmortalitet

## Anestesimedlens roll ännu oklar

**ANNA ENLUND**, lägevikar, hjer-  
temedicinsk afdeling, Odense  
Universitetshospital, Danmark  
**MATS ENLUND**, docent, överläka-

re, Centrum för kli-  
nisk forskning, operationskli-  
niken, Centrallasarettet, Väster-  
ås [mats.enlund@ltv.se](mailto:mats.enlund@ltv.se)



Nedsatt mental funktion är vanligare än man kan tro efter större operationer, framför allt hos äldre personer [1]. Några rapporter visar att hos vissa individer kan symtomen kvarstå i månader och år och att det inte bara är äldre som drabbas [1-4]. Postoperativ kognitiv dysfunktion (POCD) är en välkänd komplikation till hjärtkirurgi och har förmodats bero på användandet av hjärt-lungmaskin med bl a mikroembolisering till hjärnan som skademekanism [5-7].

Incidens, orsaker, riskfaktorer och konsekvenser vid långvarig postoperativ kognitiv dysfunktion vid icke-kardiell kirurgi har däremot varit okända för många, trots att den första rapporten kom redan 1955 [8].

ISPOCD-gruppen (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) startades 1994 för att undersöka förekomsten av postoperativ dysfunktion hos äldre patienter efter stor abdominell eller ortopedisk kirurgi i narkos [1]. Denna första studie koordinerades, liksom efterföljande studier, från Rigshospitalet, Köpenhamns universitet, Danmark.

Mycket av det nuvarande kunskapsläget kring postoperativ dysfunktion kommer från ISPOCD-gruppens arbeten, vilka presenteras här, följt av några exempel på annan, senare forskning.

### METOD

Den metodologi som ISPOCD-gruppen utvecklat har blivit »stilbildande«, och den refereras därför relativt utförligt. Patienter rekryterades till ISPOCD-studierna från ett antal sjukhus i olika europeiska länder och från två sjukhus i USA. Alla centrum använde sig av samma protokoll. Artikelförfattarna deltog under tjänstgöring vid Samariterhemmets sjukhus, Uppsala universitet, som svenska representanter i ett par delstudier.

### Datinsamling

Patientdata inkluderade en fullständig medicinsk historia och uppgifter om intag av läkemedel, alkohol och tobak. Allt registrerades tillsammans med en baslinje för psykologiska varia-

»De viktigaste faktorerna ... var stigande ålder, hospitalisering och kirurgins omfattning och duration, dvs graden av kirurgiskt trauma.«

bler inför rekryteringen till studien. Ett fullständigt register upprättades, där alla läkemedel som administrerades i den perioperativa perioden och alla komplikationer registrerades. Psykometrisk testning utfördes dagen före kirurgin, 1 vecka postoperativt och 3 månader postoperativt.

Alla data, inklusive ISPOCD:s psykometriska testbatteri (se nedan), samlades i ett ändamålsenligt dataprogram, som även innehöll faciliteter för dataöverföring via Internet till en databas i Eindhoven, Nederländerna.

### Psykometriskt testbatteri

Testbatteriet översattes från engelska till modersmålen i de deltagande länderna.

Följande test ingick:

- Visual verbal learning test, baserat på Reys auditiva erinran om ord [9]
- Concept shifting test, baserat på Trail making test från Halsteads och Reitsans neuropsykologiska testbatteri [10]
- Stroop colour word interference test [11]
- Letter-digit coding, baserat på Symbol digit substitution task från Wechsler adult intelligence scale [12].

Tre parallella versioner av Letter-digit coding, Concept shifting test och Visual verbal learning test gavs i slumpmässig ordning. Därtill administrerades följande frågeformulär vid två tillfällen, vid det pre- och postoperativa testet efter 3 månader:

- Geriatric depression scale för att avgöra patientens sinnesstämning (Zung depression scale i den första studien).
- Subjective cognitive functioning, två versioner för dels patienten, dels en nära anhörig, för att avgöra subjektiva ändringar i kognitiv funktion (endast efter 3 månader).
- Instrumental activity of daily living, två versioner för dels patienten, dels en nära anhörig, för att avgöra behovet av hjälp med att telefonera, handla, sköta hushållsgöromål och matlagning och liknande aktiviteter.

### Statistisk analys och definition av kognitiv dysfunktion

Sju variabler från testbatteriet användes till en slutgiltig evaluering av den kognitiva funktionen. Diagnosen postoperativ kognitiv dysfunktion (POCD) baserades på jämförelsen av förändringar hos individuella patienter med förändringar i testpoäng hos en normativ kontrollgrupp. Totalt 176 frivilliga blev neuropsykologiskt testade med ISPOCD:s testbatteri med

### ■ SAMMANFATTAT

**Nedsatta mentala** funktioner postoperativt är vanligare än de flesta tror och förekommer efter både kardiell och icke-kardiell kirurgi.

**Risken** för fenomenet ökar med stigande ålder, men det förekommer även hos medelålders och yngre.

**Det finns** en koppling mellan nedsatt postoperativ mental funktion och mortalitet.

**Anestesimedlens** roll är oklar, men misstankar om orsaks-samband finns.

samma intervaller som patienterna. Dataanalyser genomfördes hos dels kontrollindivider, dels patienter.

**Kontrollindivider.** Förändringar i utförandet av varje test undersöktes separat genom att jämföra baslinjen (första testet) med det andra och tredje testet. Medelvärden och standardavvikelsen för dessa skillnader kalkylerades och användes därefter för att normalisera patientdata. Genomsnittsförändringar i kontrollgruppen uppfattades som en inlärningseffekt.

**Patienter.** Samma individuella förändringar för varje test kalkylerades, och man jämförde den preoperativa poängen med det andra och tredje testresultatet. Den genomsnittliga inlärningseffekten drogs ifrån dessa förändringar, och resultatet dividerades med standardavvikelsen av förändringarna hos kontrollgruppen för att få fram ett z-värde för vardera testet med passande tecken, + eller -. För ett givet test skulle ett stort positivt z-värde indikera att patienten försämrats från baslinjen jämfört med kontrollindividerna. Ett z-värde  $>1,96$  för ett enkelt testpoäng indikerade att förändringen i utförandet som mättes i detta test var stor och skulle finnas hos färre än 2,5 procent av kontrollindividerna. Ett sammansatt z-värde definierades ytterligare genom att först addera z-värden för vardera av de utvalda testen.

Summan av detta z-värde kalkylerades även för kontrollgruppen, och standardavvikelsen användes igen för att normalisera patientens z-värdessumma till ett sammansatt z-värde för vardera av de två postoperativa testen.

Kognitiv dysfunktion definierades som två z-värden i individuella test eller en kombinerad z-värdessumma på  $>1,96$ .

## RESULTAT AV ISPOCD-STUDIERN

### Ålder som riskfaktor

I den första studien fann man vid undersökning efter 1 vecka en POCD-incidens på 25,8 procent hos 1 218 patienter [1]. Vid kontroll efter 3 månader uppfyllde 9,9 procent av patienterna fortfarande de relativt stränga kriterierna för POCD. Hypotesen att stigande ålder utgör den största riskfaktorn kunde beäggas. Däremot kunde man i en multipel regressionsanalys inte finna att hypoxemi och/eller hypotoni bidrog till utfallet, trots att sådana episoder noterades i studien.

Motsvarande incidens för POCD i kontrollgruppen var 3,4 och 2,8 procent efter 1 vecka respektive 3 månader ( $P<0,0001$ ,  $P=0,0037$ ). Vid en senare uppföljning av en subgrupp ur den första studien fann man kvarstående POCD hos 1 procent av 336 undersökta patienter [13].

Även om man tidigare noterat försämring av den kognitiva förmågan i veckor till månader postoperativt hos yngre patienter [3], var hypotesen i en av ISPOCD:s senare delstudier att incidens av POCD är lägre hos yngre än hos äldre. I en studie inkluderades 508 patienter (375 kvinnor och 133 män) med medelålder 50,5 år (41,0–58,9) [14]; kontrollgruppen bestod av 183 frivilliga (133 kvinnor och 50 män) med medelålder 48,7 år (40,9–58,9). Vid undersökning 1 vecka postoperativt fann man kognitiv dysfunktion hos 19,2 procent av patienterna och hos 4,0 procent i kontrollgruppen ( $P<0,001$ ). Efter 3 månader var incidensen 6,2 respektive 4,1 procent (NS). POCD var således vanligt förekommande efter 1 vecka men ovanligt 3 månader efter kirurgi. POCD var förenat med minskad aktivitet under denna period. Subjektiv rapportering överestimerade incidensen av POCD.

### Kirurgins roll

Kognitiv försämring studerades i en efterföljande studie, i vilken vi deltog, hos 372 äldre patienter som genomgått betydligt

mindre omfattande kirurgi i narkos, antingen med inläggning på sjukhus maximalt 1 dygn eller polikliniskt [15]. POCD var signifikant mindre förekommande 1 vecka efter »chirurgia minor« än efter »chirurgia major« i den första studien: 6,8 respektive 25,8 procent ( $P=0,001$ ). Respektive incidenstal efter 3 månader var 6,6 och 9,9 procent ( $P=0,08$ ). En jämförelse mellan polikliniskt opererade och inläggande patienter visade lägre incidens av POCD efter 1 vecka hos de polikliniskt opererade: 3,5 jämfört med 9,8 procent ( $P=0,03$ ). Efter 3 månader var skillnaden mindre: 4,5 respektive 8,8 procent (NS). De viktigaste faktorerna för att utveckla POCD var stigande ålder, hospitalisering och kirurgins omfattning och duration, dvs graden av kirurgiskt trauma. Andra tänkbara faktorer som kan förklara skillnaden i POCD-incidens mellan stor eller liten operation är postoperativt stressvar (se nedan) och såväl postoperativ smärta som smärtstillande mediciner. Vi rekommenderade att undvika hospitalisering hos äldre för att reducera POCD. Men vi påpekade att även andra aspekter av patientens hälsosituation liksom sociala och ekonomiska faktorer måste beaktas.

Graden av stressvar i samband med kirurgin kan vara en möjlig prediktor för POCD. Stressnivån kan estimeras genom att mäta kortisol i saliven [16], vilket genomfördes kl 8 och kl 16 hos 187 patienter pre- och postoperativt i en av ISPOCD:s delstudier [17]. Resultaten korrelerades till förekomsten av POCD [18]. Kortisolkoncentrationen ökade signifikant postoperativt, och »dygnskurvan« blev utslätad. I denna delstudie förekom POCD hos 18,8 (1 vecka) respektive 15,2 procent (3 månader) av patienterna. Det fanns en signifikant relation mellan rubbningen i dygnsvariation av kortisol och förekomsten av POCD. Således kan störningen i det metabola stressvaret vid kirurgi utgöra en viktig mekanism för POCD.

### Anestesins roll

I en studie var hypotesen att regional anestesi är associerad med en lägre incidens av POCD än generell anestesi (narkos) hos äldre patienter som genomgått större kirurgi. I flera tidigare studier har olika grupper misslyckats att påvisa en sådan effekt, men begränsningar i bl a metodik och populationsstorlek skulle kunna förklara tidigare negativa utfall [19–24]. Totalt 483 äldre patienter randomiserades till regional eller generell anestesi [17]. En vecka postoperativt fann man POCD hos 19,7 procent av patienterna efter generell anestesi och hos 12,5 procent efter regional anestesi ( $P=0,06$ ). Efter 3 månader var motsvarande resultat 14,3 respektive 13,9 procent (NS). Incidensen av POCD efter 1 vecka var signifikant högre efter generell anestesi när man exkluderade patienter som inte fick den tilldelade anestesin (per protokoll-analys i stället för intention to treat-analys): 21,2 respektive 12,7 procent ( $P=0,04$ ). Mortaliteten var signifikant högre efter generell anestesi: 4/217 mot 0/211 ( $P<0,05$ ).

Bensodiazepiner kan utlösa konfusion hos äldre [25, 26]. Också POCD har tillskrivits långtidsverkande sedativa läkemedel, t ex nitrazepam [27, 28]. Hypotesen att diazepam och dess metaboliter kan korreleras med POCD 1 vecka efter kirurgi hos äldre patienter studerades hos 35 patienter [29]. POCD fanns hos 17 patienter (48,6 procent). Det var ingen signifikant skillnad i blodkoncentrationen av diazepam och desmetyldiazepam hos patienter med eller utan POCD. I en multipel linjär regressionsanalys som tog hänsyn till ålder, ingreppets duration

»Graden av stressvar i samband med kirurgin kan vara en möjlig prediktor för POCD.«

## »Pågående och framtida forskning kan ge spännande och kanske också skrämmande svar.«

och blodkoncentrationerna av diazepam och desmetyldiazepam var det endast åldern som korrelerade med z-värdesumman ( $P < 0,005$ ).

Denna studie visade bensodiazepinernas effekt på en liten selekterad grupp som skulle genomgå abdominell kirurgi med diazepam peroralt i premedicineringen och intravenöst vid start av narkosen. Den höga incidensen av POCD på 48,6 procent indikerade att dessa patienter varit utsatta för en större risk. Man fann dock inte något signifikant samband mellan blodkoncentrationen av bensodiazepiner och förändring i kognitiv funktion 1 vecka efter operation. Man fann att hög ålder var en risk för POCD även i denna lilla grupp. Antalet patienter var för litet för att göra en mer komplex analys, t ex av de kombinerade effekterna av bensodiazepinkoncentrationen i blodet och postoperativa komplikationer. Som konklusion kan sägas att kognitiv dysfunktion 1 vecka efter kirurgi inte kan förklaras av blodkoncentrationen av bensodiazepiner vid tiden för det neuropsykologiska testet. Detta utesluter dock inte ett farmakodynamiskt orsakssamband.

### Genetiskt betingad känslighet

I en genetiskt inriktad delstudie togs blodprov från alla patienter som var inkluderade i flera andra delstudier [14, 15, 17] för att undersöka huruvida incidensen av POCD kan vara högre hos patienter med  $\epsilon 4$ -allelen i apolipoprotein E (APOE). I tidigare populationsbaserade studier visade sig denna allel vara associerad med kognitiv försämring efter traumatisk hjärnskada [30, 31] och försämrad prognos [32]. Av totalt 976 patienter detekterades APOE-allel  $\epsilon 4$  hos 272 patienter [33]. POCD-incidensen efter 1 vecka var hos dessa patienter 11,7 jämfört med 9,9 procent hos dem som saknade  $\epsilon 4$ -allelen (NS). Motsvarande resultat vid analysen efter 3 månader var 10,3 respektive 8,4 procent (NS).

Multivariat logistisk regressionsanalys kunde heller inte identifiera  $\epsilon 4$ -allelen som riskfaktor för POCD vid någon tidpunkt. Den statistiska styrkan i studien var dock begränsad på grund av lägre POCD-incidens än förväntat.

### DISKUSSION

#### Anestesins roll och kopplingen till morbiditet och mortalitet

I den delstudie som undersökte incidensen av kognitiv dysfunktion vid generell eller regional anestesi hos äldre patienter var det ingen signifikant skillnad mellan grupperna efter 3 månader [17]. Sålunda tycktes det inte vara något orsaksgivande samband mellan generell anestesi och POCD på lång sikt.

Regional anestesi kan dock tänkas minska mortaliteten och incidensen av POCD tidigt efter kirurgin. Studien var inte menad att värdera postoperativa komplikationer. Post hoc-fyndet, signifikant lägre mortalitet efter regional anestesi, kan således vara betingat av slumpen. Man noterade också att postoperativa respiratoriska komplikationer och behov av förlängd intensivvård var mindre vanligt efter regional anestesi. Lägre morbiditet har tidigare rapporterats efter regional anestesi, och andra fördelaktiga effekter inkluderar mindre blodförluster och lägre risk för postoperativa tromboemboliska komplikationer [34]. Detta är förenligt med studiens resultat, där 2 patienter opererade med generell anestesi dog postoperativt på grund av lungemboli.

Det finns mer robusta data från ISPOCD om långtidseffekter

på morbiditet och mortalitet [35] och om försämring i indikatorer för livskvalitet [36].

Kopplingen till morbiditet har påtagligt stärkts av den framstående POCD-forskaren Terri Monk, Duke University, Durham, USA (medarbetare i ISPOCD). Gruppen hon leder har följt drygt 1 000 oselektade, icke-kardiellt opererade patienter och funnit (förutom att POCD förekommer i alla åldrar) signifikant högre 1-årsdödlighet för dem som uppvisat POCD både vid hemgång och vid undersökning efter 3 månader [37]. Samma grupp redovisade tidigare för samma patientpopulation tre signifikanta oberoende peroperativa riskfaktorer för död inom 1 år, varav en väckt stor sensation – kumulativ tid i djup anestesi [38]. Det bör påpekas att studien var hypotesgenererande, inte hypotesbegränsande.

### Experimentella stöd för anestesins roll

Narkos som riskfaktor för POCD, jämfört med regionalanestesi, har som nämnts inte kunnat påvisas tidigare, men metodologiska problem gör frågan fortsatt kontroversiell [17, 39–41]. Vissa experimentella stöd för anestesimedel som bov i dramat finns bl a i den prisbelönta Harvard-forskaren Zhongcong Xies forskning [42–44]. Det gäller såväl i djurmodeller som i humana cellinjer. En gemensam potentiell nämnare för såväl POCD som tidig död kan finnas i cellulärt inflammatoriskt svar som tydligt påverkas av vissa anestesimedel [45–48].

### SAMMANFATTNING

Nedsatt postoperativ mental funktion är ett fenomen som inte kan negligeras vare sig kvantitativt eller kvalitativt. Vissa riskfaktorer kan mer eller mindre säkert skönjas – den i särklass viktigaste och bäst belagda är hög ålder, även om fenomenet kan iakttas också hos yngre patienter. Hos yngre tycks återhämtningen gå snabbare. Det saknas ett tydligt svar på om genetiskt betingad känslighet finns.

Kirurgins omfattning såväl tidsmässigt som anatomiskt tycks spela roll för genesen. Tillägg av ett bensodiazepinpreparat till en åldrad patient kan nog vara oklokt. Även om ett större patientmaterial vore önskvärt för att säkerställa ett samband till postoperativ kognitiv dysfunktion, stöds en sådan varning av klinisk erfarenhet om risk för konfusion/delirium och förlängd återhämtning.

Huruvida anestesimedel i övrigt bidrar till postoperativ kognitiv dysfunktion är fortfarande oklart. Inte heller ISPOCD-gruppen lyckades få ett tydligt svar på frågan, men vissa indikationer finns i senare forskning. Pågående och framtida forskning kan ge spännande och kanske också skrämmande svar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mats Enlund har föreläst och/eller arrangerat utbildningar för AstraZeneca, GlaxoSmithKline och Sedana Medical samt fungerat som konsult till Baxter, GlaxoSmithKline och Sedana Medical.*

■ *Lars S Rasmussen, Rigshospitalet, Köpenhamn, har granskat manuskriptet.*

**Kommentera** denna artikel på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Möller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*. 1998;351:857–61.
- Enlund M, Mentell O, Flenninger A, Horneman G, Ronquist G. Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane- or propofol based anaesthesia for orthognathic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological

- cal methods. *Ups J Med Sci.* 1998;103:43-59.
13. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentow P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1246-51.
14. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology.* 2002;96:1351-7.
15. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1204-10.
17. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:260-6.
18. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, et al. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:1225-31.
24. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA.* 1995;274:44-50.
28. Starr JM, Whalley LJ. Drug-induced dementia. Incidence, management and prevention. *Drug Safety.* 1994;11:310-7.
29. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. Br J Anaesth.* 1999;83:585-9.
32. Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, Fiddes M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet.* 1997;350:1069-71.
33. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS; ISPOCD2 Investigators. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:855-61.
36. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med.* 2006;68:369-75.
37. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18-30.
38. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:4-10.
40. Lewis MC, Nevo I, Paniagua MA, Ben-Ari A, Pretto E, Eisdorfer S, et al. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: does cognitive decline predict morbidity and mortality? *Med Hypotheses.* 2007;68:484-92.
42. Culley DJ, Xie Z, Crosby G. General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:408-13.
43. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006;104:988-94.
44. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir R, Inouye SK, Culley DJ, et al. Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1300-6.
45. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:423-8.