

Akut og sent indsættende postoperative kognitiv svækkelse efter fasttrack kirurgi

- udforskning af forekomstmønsteret og relaterede risikofaktorer

Afdeling for hjerte- og lungekirurgi

Hussein Nasser Awada, MD, PhD



Hussein Nasser Awada 1

1

Facts omkring kognitive forstyrrelser i forbindelse med sygdom

- Postoperative kognitive forstyrrelser (*engelsk: Postoperative Cognitive Impairment*)
- *Delirium*; Celsus ~2000 år siden
- Hyppigste forekomne postoperative komplikation i dag
- Stor belastning i den kliniske hverdag

Associeret med øget morbiditet and mortalitet

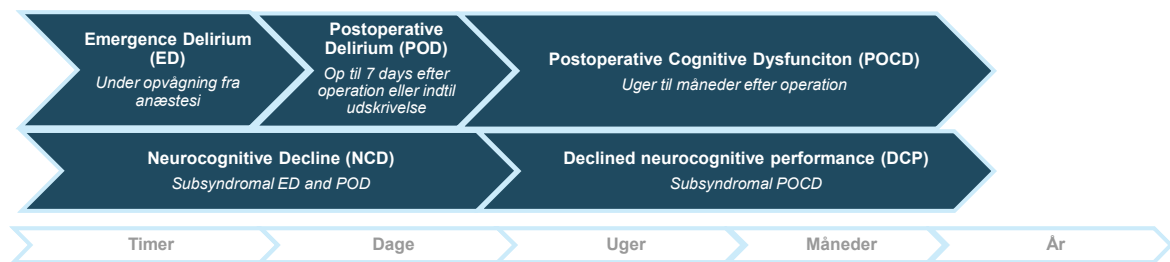
Estimerede årlige ekstraudgifter i USA alene ~ \$150 milliarder



Hussein Nasser Awada 2

2

Spektret af postoperative kognitive forstyrrelser



Hussein Nasser Awada

3

3

Delirium

- DSM-V kriterier
 - A Forstyrret bevidsthed
 - Reduceret klarhed og opmærksomhed med nedsat evne til at fokusere, opretholde eller ændre fokus
 - B Akut indsættende (timer til dage) og fluktuerende forløb i løbet af dagen
 - C Ændret kognition eller opfattelse
 - Hukommelsessvigt, desorientering, sprogforstyrrelse eller udvikling af perceptionsforstyrrelser
 - D Forstyrrelserne (A-C) kan ikke forklares bedre ved en anden neurokognitiv lidelse
 - E Sygehistorie/fund der bekræfter udløsende årsag (direkte fysiologisk konsekvens)

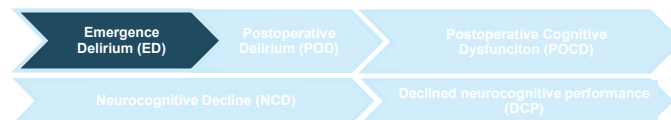
Hussein Nasser Awada

4

4

Emergence Delirium

- Forekommer i den umiddelbare postoperative periode
- Emergence agitation (hyperactive) vs. hypoactive emergence
- Forekomst 2-22%
 - U-formet kurve: ses hyppigst hos pædiatriske og geriatriske patienter
- Risikofaktorer: flygtige anæstesi midler (gas), postoperative smerter, opioider, inflammation.
- Associeret med øget LOS, øget risiko for at udvikle POD, osv.



Hussein Nasser Awada

®

Postoperative Delirium

- Mest velbeskrevne form for postoperativ kognitiv forstyrrelse
- Forekommer fra efter opvågning fra anæstesi og indtil udskrivelse (typisk op til 7 dage)
- Forekomst: 4-65%
 - Fast-track vs. non-fast-track
- Associeret med øget LOS, morbiditet and mortalitet
- Motoriske subtyper
 - Hvorfor er subtyperne vigtige?

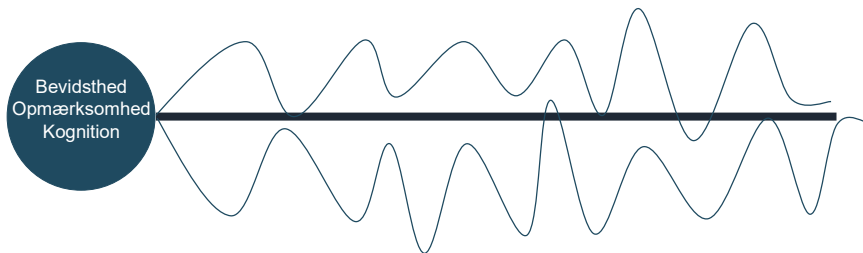


Hussein Nasser Awada

®

Motoriske subtyper af delirium

Hyperaktiv subtype	Hypoaktiv subtype	Blandet delirium
• Agitation • Rastløshed • Humørsvingninger • Hallucinationer • Besværet samarbejde	• Inaktivitet • Reduceret motorisk aktivitet • Træghed • Døsighed	• Skiftende mellem hyper- og hypoaktive form



Hussein Nasser Awada

7

7

Postoperativ Delirium

- **Hvorfor er subtyperne vigtige?**
 - Hypoaktiv delirium er den mest forekomne subtype
 - Omkring 65% af alle delirium subtyper
 - Oftest bliver den ikke opdaget i klinikken
 - Dårligste outcomes af alle delirium subtyper



Hussein Nasser Awada

8

8

Postoperativ Kognitiv Dysfunktion (POCD)

- Forekommer i den sene postoperative periode (>uger/måneder)
- Forekomst omkring 40% i ikke-fast-track forløb
- Kan persistere for måneder og år efter operation
- Reduceret uafhængighed og livskvalitet
- Associeret med øget morbiditet and mortalitet

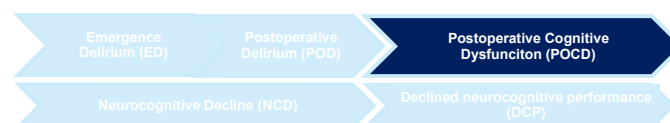


Hussein Nasser Awada

®

Postoperativ Kognitiv Dysfunktion (POCD)

- Defineret som: Kognitive test resultater på -2 SD
- Omfattende at screene for
- Udgør nødvendigvis ikke et problem på sengeafdelinger
- ↓Quality of Life
- ↑risiko for andre neurokognitive lidelser



Hussein Nasser Awada

®

Mildere former for postoperative kognitive forstyrrelser?

- Neurocognitiv decline (NCD) / Declined neurocognitive performance (DCP)
 - Forekomst 30-70%
 - Kan udvikle sig til POD / POCD
 - Associateret med øget LOS, morbiditet and mortalitet



Hussein Nasser Awada

11

11

Screeningsværktøjer

PCI type	Screeningsværktøj
ED	Richmond agitation and sedation scale (RASS) Confusion Assessment Method (CAM)
POD	Diagnostic Statistical Manual 5 th version (DSM-V) Confusion Assessment Method (CAM) and derivatives Delirium Detection Score (DDS) Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) Delirium Rating Scale (DRS)
POCD	Diagnostic Statistical Manual 5 th version (DSM-V) ISPOCD test battery Mini Mental Status Examination Mental State Questionnaire Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Hussein Nasser Awada

12

12

Nogle af de hyppigst anvendte screeningsværktøjer

Metode	Statistisk performance	Gns. Screeningstid	Bemærkninger
3D-CAM	Sensitivitet: 0.95 Specificitet: 0.94 Interrater reliability: 1.0	3.5 minutter	God statistisk performance %pædiatri
Nu-DESC	Sensitivitet: 0.32 Specificitet: 0.92 Interrater reliability: 0.68	1 minut	Hurtigst anvendelige redskab Svag statistisk performance Overser hypoaktiv delir
CAM-ICU	Sensitivitet: 0.28 Specificitet: 0.98 Interrater reliability: 0.89	4 minutter	Svag statistisk performance Designet specifikt til at vurdere delir i ICU

Sammenligning af delir screeningsværktøjer

- Luetz et al. (2010)
 - Comparison of delirium detection score (DDS), Nu-DESC and CAM-ICU against the reference standard conducted by a delirium expert (blinded to the study) who used DSM-IV criteria.
 - Sensitivity: CAM-ICU (81%) vs. Nu-DESC (83%) vs. DDS (30%)
 - Specificity: CAM-ICU (96%) vs. Nu-DESC (81%) vs. DDS (91%)
- Radtke et al. (2008)
 - Comparison of delirium detection score (DDS), Nu-DESC and CAM
 - Sensitivity: CAM (43%) vs. Nu-DESC (95%) vs. DDS (14%)
 - Specificity: CAM (98%) vs. Nu-DESC (87%) vs. DDS (99%)

3D-CAM

- Videreudviklet ud fra CAM
- Valideret til brug på postoperative patienter
- Oversat til dansk i 2017
- Har et dedikeret hold bag der jævnligt opdaterer træningsvideoer, spg mm.
- **Tester for følgende elementer**
 - (1) Akut ændring eller fluktuerende forløb
 - (2) Uopmærksomhed
 - (3) Uorganiseret tænkning
 - (4) Ændret bevidsthedsniveau

[illegible]

Hussein Nasser Awada

15

15

Pædiatri

- Cornell Assessment of Pediatric Delirium (videreudviklet RASS score)
 - Voksne: Kun i opvågningen
 - Børn: I opvågningen og sengeafdelingen

RASS Score ____ (if -4 or -5 do not proceed)						
Please answer the following questions based on your interactions with the patient over the course of your shift:						
	Never 4	Rarely 3	Sometimes 2	Often 1	Always 0	Score
1. Does the child make eye contact with the caregiver?						
2. Are the child's actions purposeful?						
3. Is the child aware of his/her surroundings?						
4. Does the child communicate needs and wants?						
	Never 0	Rarely 1	Sometimes 2	Often 3	Always 4	
5. Is the child restless?						
6. Is the child inconsolable?						
7. Is the child underactive—very little movement while awake?						
8. Does it take the child a long time to respond to interactions?						
					TOTAL	

Hussein Nasser Awada

16

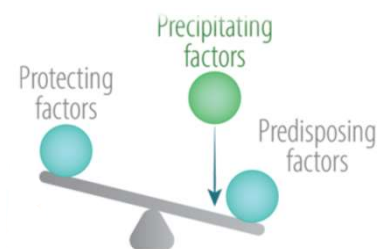
16

POCD

- International Study on Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD)
- Test batteri som består af 6 test
- Kræver præoperative testresultater til sammenligning
- Postoperative opfølgninger x flere
- Hver test batteri tager >1 time
- Stort forskningsområde ~ demens

Hvorfor udvikler patienter kognitive forstyrrelser efter anæstesi og kirurgi?

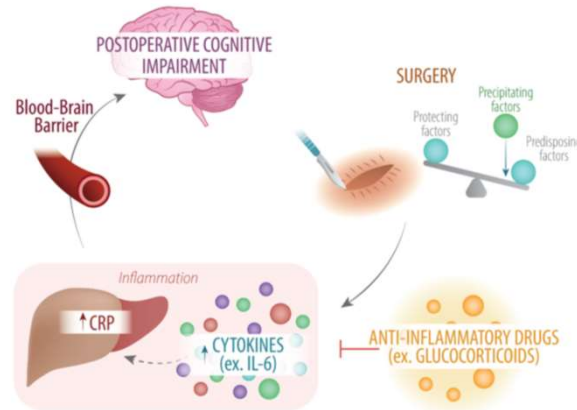
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disponerende faktorer • >Alder (>65 år) • Demens • Køn (Mand) • komorbiditet <ul style="list-style-type: none"> • Somatisk • Psykiatrisk • Dehydrering • Ernæringstilstand • Stofmisbruger | <ul style="list-style-type: none"> • Udløsende faktorer • Infektioner • Elektrolytforstyrrelser • Farmakologisk <ul style="list-style-type: none"> • opioider, benzodiazepiner • Inflammation • Forringet cerebral perfusion |
|---|---|



Hvorfor udvikler patienter kognitive forstyrrelser efter anæstesi og kirurgi?

Underliggende patofysiologi

- Ikke fuldt klarlagt
- Menes at være multifaktoriel
 - Ubalance i neurotransmissionen
 - Neurotoxicitet
 - Neuroendocrinologisk ubalance
 - Hypoperfusion
 - **Neuroinflammation**

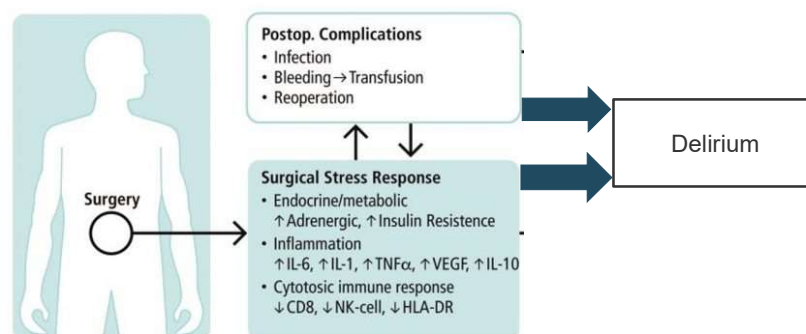


Hussein Nasser Awada

18

19

Det kirurgiske stressrespons



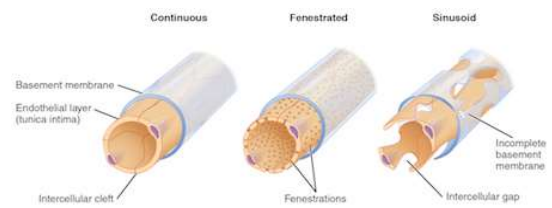
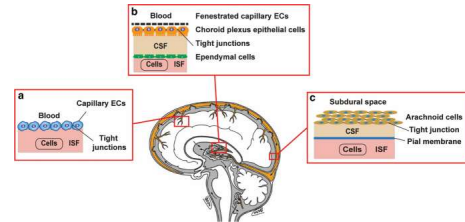
Hussein Nasser Awada

20

20

Intraoperative molekylære og cellulære forandringer

- Inflammationsstorm
 - ↑CPAR og S100B
 - ↑IL-6
- Læsioner i BBB = ↑risikoen for delir



Hussein Nasser Awada 21

Men hvad kan man gøre for at forhindre PCI?



Hussein Nasser Awada 22

Præoperative targets

- Detektering af eksisterende kognitive forstyrrelser
- BT, puls, rytme
- Ernæringsstatus
- KOL, DM
- Kroniske smerter?
- Medicinanamnese (AK/NOAK, psykofarmaka, neuromodulerende, immunsupprimerende)



Hussein Nasser Awada

23

23

Anæstesi- og operation

- Præmedicin (Tromboseprofylakse, ABx profylakse, PONV, Immunmodulerende)
- Intraoperative faktorer (anæstesimidler, blødning, væsketerapi, knivtid)
- **Anæstesidybde**

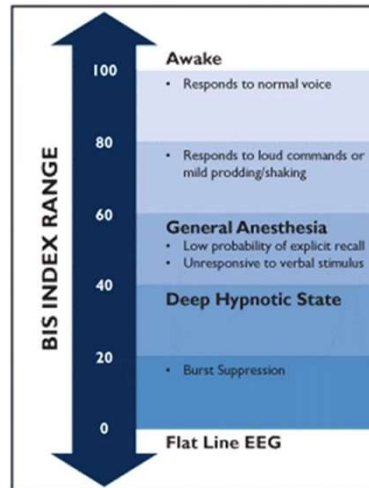


Hussein Nasser Awada

24

24

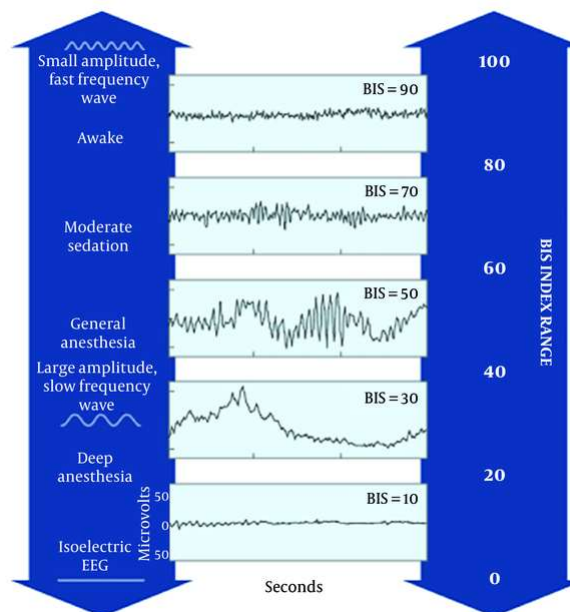
Anæstesidybde – BIS (Bispectral Index)



Hussein Nasser Awada

25

25



Hussein Nasser Awada

26

26

Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial

- This multicentre randomised clinical trial of 655 at-risk patients undergoing major surgery from eight centres in three countries assessed delirium for 5 days postoperatively using the 3 min confusion assessment method (3D-CAM) or CAM-ICU
- Patients were assigned to light or deep anaesthesia
- The primary outcome was the presence of postoperative delirium on any of the first 5 postoperative days.
- The incidence of postoperative delirium in the BIS 50 group was 19% and in the BIS 35 group was 28% (odds ratio 0.58 [95% confidence interval: 0.38–0.88]; $P=0.010$).
- At 1 yr, those in the BIS 50 group demonstrated significantly better cognitive function than those in the BIS 35 group (9% with AMTS ≤ 6 vs 20%; $P<0.001$).

Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, Pryor KO, Sessler DI, Veselis R, Frampton C, Sumner M, Ayeni A, Myles PS, Campbell D, Leslie K, Short TG. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021 Nov;127(5):704-712. doi: 10.1016/j.bja.2021.07.021. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34465469; PMCID: PMC3579421.

Hussein Nasser Awada 27



27

Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium

- randomized and single-centre study in > 65-year-old patients who have undergone a surgical intervention under general anaesthesia
- Patients were randomly assigned to two groups:
 - The visible BIS group (40-60)
 - hidden BIS neuromonitoring group
- Patients were assessed three times a day by research staff fully trained during the 72 h after the surgery to determine the presence of POD, and there was follow-up at 30 days
- Patients who developed delirium ($n = 69$) was significantly lower in the visible BIS group ($n = 27$; 39.1%) than in the hidden BIS group ($n = 42$, 60.9%; $p = 0.043$).
- The hospital stay was lower in the visible BIS group 6.56 ± 6.14 days versus the 9.30 ± 7.11 days ($p < 0.001$) for the hidden BIS group,

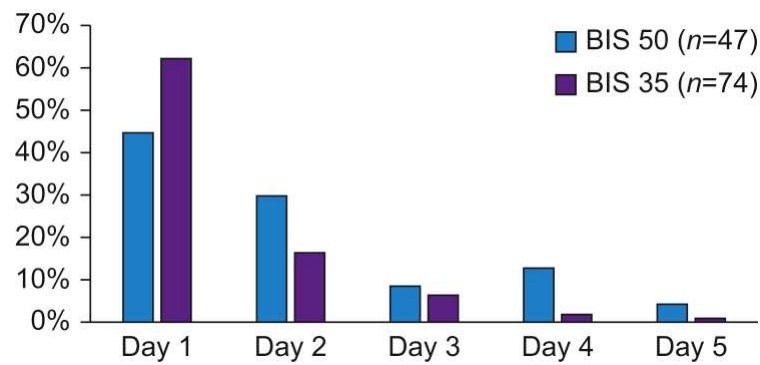
Pérez-Otal, B., Aragón-Benedi, C., Pascual-Bellosta, A. et al. Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium. *Sci Rep* 12, 12703 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16466-y>

Hussein Nasser Awada 28



28

Effekten af dyb anæstesi på delir?



Hussein Nasser Awada

29

29

High-dose preoperative glucocorticoid for prevention of emergence and postoperative delirium in liver resection: A double-blinded randomized clinical trial substudy

Hussein Nasser Awada^{1,2} | Kristin Julia Steinhorsdottir^{1,2} | Nicolai A. Schultz³ |
Jens G. Hillingsø³ | Peter Nørgaard Larsen³ | Øivind Jans¹ | Henrik Kehlet² |
Eske Kvamner Aasvang^{1,4}

- Electiv åben hepatektomi
- Høj- vs lavdosis glucocorticoid
 - High dose: 10 mg/kg methylprednisolone
 - Low dose: 8 mg dexamethasone
- Primær outcome: Forekomst af emergence delir og postoperativ delir
- Eksploratorive outcomes: motoriske subtyper, LOS og inflammation.

Hussein Nasser Awada

30

30

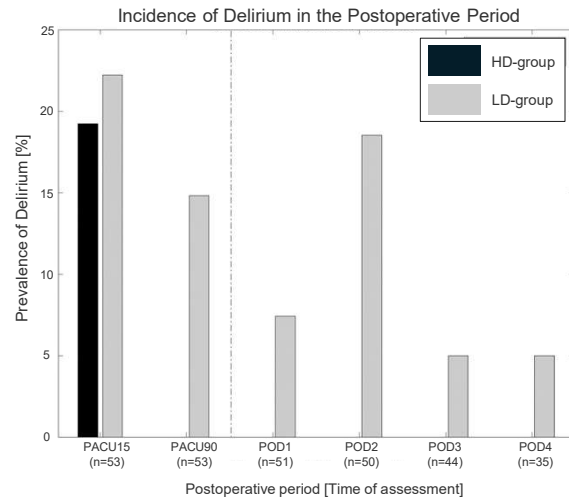
Resultater

- **Emergence delir i PACU (90 min)**

- HD-group n=0 (0%)
- LD-group n=4 (15%)
- $p=0.042$

- **Postoperativ delir dag 1-4**

- HD-group n=0 (0%)
- LD-group n=5 (19%)
- $p=0.021$



Hussein Nasser Awada

31

31

Hvad ellers?

- Median CRP niveau på postoperativ dag
 - ED/POD 86 mg/l vs. 62 mg/l in non-ED/POD, $p=0.046$
- Median PACU LOS
 - ED/POD 273 minutter vs. 178 i non-ED/POD, $p=0.001$
- Motoric subtypes
 - Hypoactive 63%
 - Hyperactive 25%
 - Mixed-type 12%
- Samtlige patienter (-1) med POD havde ED i PACU

Hussein Nasser Awada

32

32

PCI under indlæggelse

- Tidlig mobilisering
- Adækvat væskebehandling og ernæring
- Smertebehandling
- Tidlig seponering af katetre, dræn osv.
- Obs på andre konkurrerende tilstande = kan ↑risikoen for delir
- Screening for delir
- Iværksætte behandling af underliggende årsag tidligt
- **Monitorering**



Hussein Nasser Awada

33

33

Monitorering - WARD

Kontinuerlig monitorering af vitalparametre

- Trådløst udstyr bestående af:
 - One-lead ECG (HR, RR)
 - Pulse oximetry (Saturation)
 - Blood pressure
 - Gateway tablet
- Data transfer 24/7 via Bluetooth



1



2



3



4



Hussein Nasser Awada

34

34

Monitorering - WARD

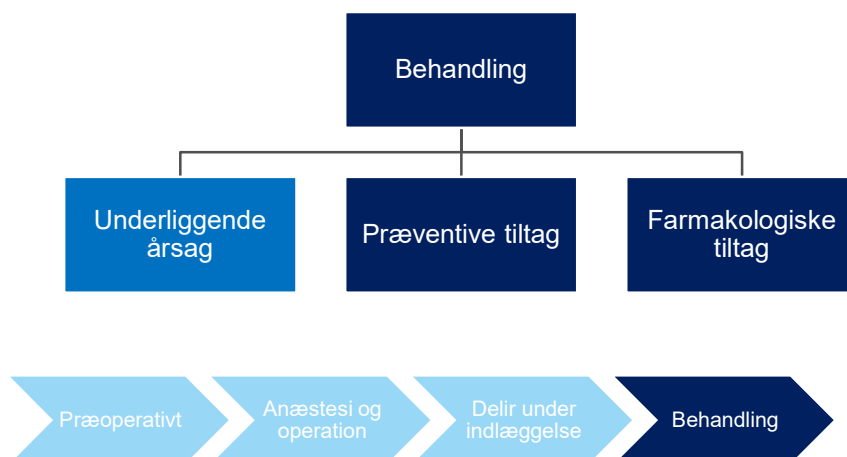
- Tidlig forudsigelse/opdagelse af AE/SAE
- Har vist god prædiktiv værdi for delir
 - Afvigelser i vitalparametre
 - Frekvens (antal per døgn)
 - Varighed af enkelte afvigelser

*Har tilladelse til at præsentere billedet

Hussein Nasser Awada 35

35

Behandling



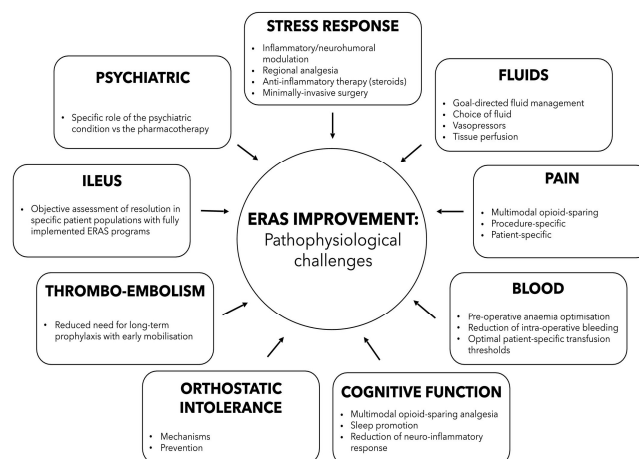
Hussein Nasser Awada 36

36

Præventive tiltag

- Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)
- Hospital Elder Life Program (HELP)
- Orientering om forløb
- Ernæring og passende væskebalance
- Brug af hjælpemidler
- Søvnskema
- Reducere polyfarmaci

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)



Kehlet, H., Anaesthesia, Volume: 75, Issue: S1, Pages: e54-e61, 2020

Farmakologiske tiltag

- Preventive tiltag
 - Sufficient smertebehandling (obs opioid)
 - Steroid
 - Lavdosis antipsykotika
 - Kolinesterasehæmmere eller dexmedetomidin
- Reduktive tiltag
 - Psykofarmaka herunder benzodiazepiner
 - Opioider, antikolinerge midler og sederende antihistaminer
- Medicinsk behandling er fortsat et stort emne for diskussion

Administration of Olanzapine to Prevent Postoperative Delirium in Elderly Joint-Replacement Patients: A Randomized, Controlled Trial

- randomized, double-blind, placebo controlled, prophylaxis trial at an orthopedic teaching hospital, enrolling 495 elderly patients age ≥ 65 years, who were undergoing elective knee- or hip-replacement surgery
- 400 patients received either 5 mg of orally-disintegrating olanzapine or placebo just before and after surgery.
- The primary efficacy outcome was the incidence of (DSM-III-R) delirium.
- The incidence of delirium was significantly lower in the olanzapine group than in the placebo group; this held true for both knee- and hip-replacement surgery.
- However, delirium lasted longer and was more severe in the olanzapine group.

Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty — But potentially related to opioid use

Hussein Nasser Awada^{a,b,*}, Iben Engelund Luna^a, Henrik Kehlet^{a,c}, Heidi Raahauge Wede^d, Susanne Jung Hoevsgaard^e, Eske Kvanner Aasvang^{a,b}

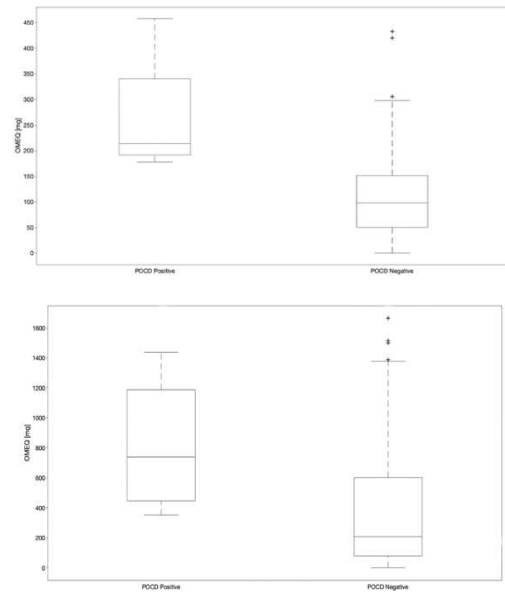
- POCD hos patienter til elektiv total hoftealloplastik (THA) eller total knæalloplastik (TKA)
- Outcome: Postoperativ opioidforbrug (oral morphine equivalent)
 - Andre outcomes: Inflammation (CRP) og søvnkvalitet (PSQI)

Screening

- ISPOCD test batteri
- Baseline kognitiv test 14 til 3 dage før operationen
 - THA patienter blev screening på POD 14
 - TKA patienter blev screening på POD 21
- POCD = significant forskel i mindst to forskellige ISPOCD tests
- DCP = Signifikant forskel i en ISPOCD test (mildere form for POCD)

POCD vs opioid

- Median opioidforbrug, dag 0-3
 - POCD-positiv OMEQ: 214 mg
 - POCD-negativ OMEQ: 97 mg
 - $p=0.008$
- OMEQ median opioidforbrug, day 0-14/21
 - POCD-positiv OMEQ: 739 mg
 - POCD-negativ OMEQ: 208 mg
 - $p=0.042$
- Søvnkvalitet (Pittsburgh Sleep Quality Index), ($p=0.07$)
- Inflammation, CRP ($p=0.41$)

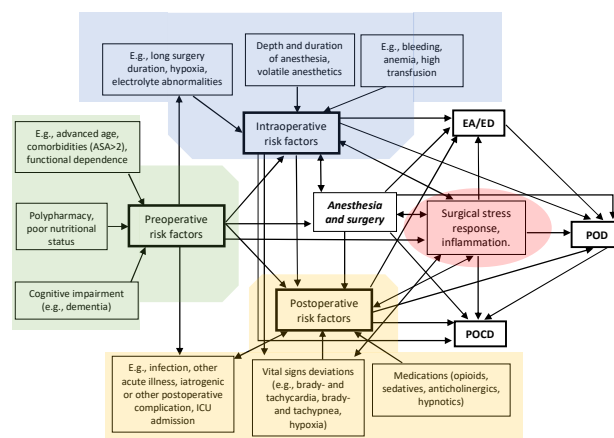


Hussein Nasser Awada

43

43

Kommer vi nærmere med forskningen?



Hussein Nasser Awada

44

44

Take home message

- Primærprevention
 - Grundig information og hjælpemidler
 - Optimering af patientens fysiologiske parametre
 - Detektering
- Find og iværksæt behandling af underliggende årsag