

37. Murray E, Burns J, See TS et al. Interactive Health Communication Applications for people with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004274.
38. Greaves CJ, Campbell JL. Supporting self-care in general practice. *Br J Gen Pract* 2007;57:814-21.
39. Department of Health. Our health, our care, our say: a new direction for community services. London: The Stationery Office, 2006.
40. Olesen F, Vedsted P. Et koordineret sundhedsvæsen med integrerede forløb – er det forældet at tale om en primær og en sekundær sundhedstjeneste? *Tidsskrift for Dansk Sundhedsvæsen* 2008;84:186-91.

Vurdering af postoperativ kognitiv funktion

Stud.med. Kamilia S. Funder, afdelingslæge Jacob Steinmetz & overlæge Lars S. Rasmussen

En længerevarende postoperativ forringelse i hukommelse og koncentrationsevne betegnes ofte som postoperativ kognitiv dysfunktion (POCD). Det kan være både patienten og de pårørende, som bemærker en nyopstået svækkelse af den kognitive funktion, og symptomerne vil ikke sjældent først vise sig, når patienten efter dage eller uger skal genoptage arbejde eller fritidsinteresser. Mange ætiologiske faktorer har været foreslåede, men indtil videre må man antage, at årsagen til POCD er en kombination af multiple forhold.

Efter kirurgiske indgreb i universel anæstesi vil hjernens funktion være påvirket i kortere eller længere tid. Moderne anæstesimidler elimineres hurtigt fra blodet, men faldet i blodkoncentrationen skyldes overvejende en fordeling til perifere væv, og den terminale halveringstid er af en sådan størrelsesorden, at der kan måles betydelige koncentrationer i timer til dage postoperativt. Ud over anæstesimidler kan også perioperativ indgift af sedativa, analgetika, antiemetika og andre medikamenter påvirke den kognitive funktion.

Ikke sjældent spørger patienter om det samme igen og igen, og de kan have amnesi for de første timer efter et indgreb. Dette kan naturligvis være vigtigt at gøre sig klart, når man som kirurg skal informere om peroperative fund, eller når en dagkirurgisk patient sendes hjem med råd og vejledning.

POCD adskiller sig fra delir, der er en akut opstået, ofte fluktuerende tilstand med desorientering og nedsat opmærksomhed, hvor bevidsthedsniveauet kan være påvirket [1]. Symptomerne ved POCD minder om demens, men sidstnævnte omfatter også en svækkelse af emotionel kontrol eller social adfærd med f.eks. emotionel labilitet, apati eller forgrovet social adfærd. Derudover forudsætter demensdiagnosen en symptomvarighed på mindst seks måneder [2].

Formålet med denne artikel er at belyse nogle af de metodologiske problemer, der er forbundet med

påvisning af POCD. Dette er relevant både ved fortolkningen af foreliggende undersøgelser og ved planlægning af nye studier.

METODOLOGISKE PROBLEMER

Der er ikke enighed om, hvordan POCD skal defineres, men de foreslåede kriterier er baseret på brug af neuropsykologisk testning, hvor man ideelt sammenligner med et præoperativt testresultat eller, som alternativ, med et forventet præmorbiditets funktionsniveau. I de publicerede studier er der en meget stor variation i forekomsten af POCD, og de metodologiske problemer er her af afgørende betydning (se **Tablet 1**).

SPØRGESKEMAER

Man ville måske umiddelbart tro, at kognitiv forringelse kunne påvises med brug af spørgeskemaer, hvoraf der findes en hel række, som har vist sig nyttige til belysning af symptomerne ved tidlig demens. Disse spørgeskemaer er imidlertid ikke udviklet til brug hos kirurgiske patienter, hvor den kirurgiske grundsygdom og den postoperative rekonvalescens kan påvirke funktionsniveauet og evnen til at udføre daglige gøremål. Derudover har alle spørgeskemaer inden for dette felt den begrænsning, at patienter med svært forringet kognitiv funktion oftest ikke er-



FAKTABOKS

Postoperativ kognitiv dysfunktion (POCD) er en længerevarende forringelse af hukommelsen og koncentrationsevnen efter operation.

Spørgeskemaer synes ikke brugbare til at påvise POCD.

Påvisning af POCD skal ske ved hjælp af et sensitivt neuropsykologisk testbatteri.

Der er væsentlige metodologiske problemer i relation til POCD, f.eks. hvad angår tidspunkt for testning og definitionen af forringelse.

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet, Anæstesi- og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret 4231

kender dette – de glemmer, at de har dårlig hukommelse.

I en stor undersøgelse af frivillige forsøgspersoner så man på sammenhængen mellem deltagernes egen vurdering af det kognitive funktionsniveau og resultatet af neuropsykologisk testning [3]. Deltagernes egne vurderinger afspejlede, specielt hos de ældre, personens selvværd og selvtillid. Aldersgruppen omkring 50-års-alderen havde en høj forekomst af kognitive klager, endog sammenlignet med ældre aldersgrupper, og der var en sammenhæng med den pågældendes sociale status, således at store personlige krav til den kognitive funktion var ledsaget af flere klager.

I flere undersøgelser af hjertekirurgiske patienter har man tilsvarende fundet en klar sammenhæng mellem subjektive kognitive klager og forekomsten af angst og depression, hvorimod der er en betydeligt dårligere sammenhæng med den objektive vurdering ved neuropsykologisk testning [4].

NEUROPSYKOLOGISK TESTNING

Ved neuropsykologisk testning vurderer man objektivet det kognitive funktionsniveau. Der findes utallige forskellige neuropsykologiske test, der i et vist omfang belyser forskellige aspekter af den kognitive funktion, såsom hukommelse, opmærksomhed, koncentration, problemløsning og informationsbearbejdelse. Disse test kan udføres ved hjælp computer eller papir og blyant, og resultatet kan være en eller flere scorer og/eller en tid for gennemførelse (Figur 1).

Computerbaseret testning har den fordel, at standardiseringen lettes. De enkelte test sammensættes til et testbatteri, der gerne skulle muliggøre påvisning af en forringelse, såfremt den er til stede, dvs. høj sensitivitet. Traditionelle intelligencetest med f.eks. testning af ordforråd er ikke nødvendigvis velegnede til at påvise ændringer i den kognitive funktion. Sværhedsgraden af de enkelte test er af stor vigtighed. Er en test alt for vanskelig, så kan man ikke erkende en forringelse, idet resultatet så at sige ikke kan blive meget dårligere. Det samme problem kan ses, hvis testen er for let, således at den uden problemer kan gennemføres på trods af kognitiv forringelse [5].

Ved undersøgelse af kirurgiske patienter er det vigtigt, at testbatteriet er egnet til at bedømme ændringer over relativt kort tid, og at testen kan gennemføres uden at belaste patienten for meget, især hvad tidsforbruget angår. I en gennemgang af litteraturen er det fundet, at mere end 70 forskellige test er blevet anvendt i forskellige kombinationer med mellem en og 13 test i batteriet. Da hver test kan give mere end et resultat, kan der blive tale om et overordentligt stort antal variable, og hvis man anvender mange effektmål, vil man – alt andet lige – have en betydelig større chance for at finde en forringelse, om ikke andet så som følge af en tilfældighed, jf. masse-signifikans. Dette var tydeligt i en undersøgelse, hvor kognitiv forringelse sås hos 71% af patienterne ni dage efter kirurgi, men det var baseret på, at forringelsen kunne dreje sig om blot en ud af 28 variable [6].

EKSKLUSIONSKRITERIER OG BORTFALD

I de fleste undersøgelser af POCD har man ekskluderet patienter med forudgående cerebrale sygdomme som f.eks. demens. Derudover forudsætter selve den neuropsykologiske testning en vis motivation og interesse fra patientens side. Herved bliver den undersøgte population selekteret, og de mest skrøbelige patienter kommer ikke til at indgå. Ikke alle patienter ønsker at få udført den postoperative test, og i de fleste undersøgelser drejer det sig om 10-20%, der således mangler den postoperative opfølgning. Desværre må man antage, at bortfaldet er blandt de dårligst fungerende, og at man derfor i særlig høj grad hos disse ikke får mulighed for at vurdere, om der er sket en forringelse.

TIDSPUNKT FOR TESTNING OG INTERVAL MELLEML TESTSESSIONER

Hos kirurgiske patienter må man ved neuropsykologisk testning indgå et kompromis mellem det optimale, langvarige testbatteri, og det praktisk mulige, der kan gennemføres både præ- og postoperativt. Et



TABEL 1

Problemer i forbindelse med brugen af neuropsykologiske test hos kirurgiske patienter.

Problemstilling	Forklaring
Indlæring	En forbedring må forventes efter gentagelse af testen
Variabilitet mellem testsessioner	Neuropsykologiske test er følsomme over for små ændringer
Floor-ceiling effects	Testen er for let eller for svær (så der ikke kan påvises en ændring)
Manglende opfølgning	Patienten ønsker ikke fornyet test eller er forhindret i at møde op
Testsensitivitet	Der kan ikke påvises en forringelse, hvis testen ikke er sensitiv
Effekt af grundmorbus	Indflydelse på motivation og fysisk formåen
Effekt af medicinering	Beroligende og smertestillende medicin kan påvirke resultaterne
Pålidelighed af præoperativ test	Smerter og ængstelse før operation kan give en under-vurdering af det præoperative funktionsniveau
Tidspunkt for postoperativ test	Gennemførelse få dage efter operation kan overvurdere incidensen af postoperativ kognitiv dysfunktion, hvorimod gennemførelse flere måneder efter kan undervurdere incidensen

andet kompromis kommer i betragtning, når man skal fastlægge tidspunktet for den præ- og den postoperative test, og dermed intervallet mellem test-sessionerne.

Præoperativ testning er i de fleste undersøgelser udført dagen før operationen, hvor patienten har fået præoperativ information, anæstesiologisk tilsyn m.m. En testning så tæt på selve operationen kan meget vel være påvirket af, at patienten er anspændt og har tanker rettet mod det forestående indgreb. Det er således påvist, at 60-92% af kirurgiske patienter oplevede præoperativ angst, og patienten vil derfor næppe yde sit optimale ved en neuropsykologisk testning på det tidspunkt [7]. Resultatet kan blive en undervurdering af den præoperative kognitive funktion og dermed en risiko for at overse en postoperativ forværring.

Tidspunktet for den postoperative test er et andet vigtigt element. Kognitiv forringelse kan ofte påvises tidligt efter kirurgi, men selv ved udskrivelse kan resultatet være påvirket af smerter, opioidindtagelse, søvnmangel og mange andre faktorer, der påvirker den kognitive funktion. I en undersøgelse blev det således fundet, at POCD var hyppigere hos unge end hos de midaldrende [8]. De unge blev imidlertid i gennemsnit udskrevet en dag tidligere, og dette kan måske forklare forskellen mellem grupperne.

En neuropsykologisk test, der udføres nogle måneder postoperativt, må forventes at give mere pålidelige informationer om eventuel langvarig kognitiv svækkelse, men herved kan man måske forpasse chancen for at verificere en forbigående POCD, idet den kognitive funktion synes at bedres med tiden [9, 10]. Et andet problem er, at der i de postoperative måneder kan tilkomme cerebral sygdom såsom apopleksi.

STATISTISK ANALYSE OG DEFINITIONEN AF SIGNIFIKANT FORRINGELSE

Talrige forskellige metoder har været anvendt til at analysere neuropsykologiske testresultater for at afgøre, om der er sket en postoperativ kognitiv forringelse. I mange af de første undersøgelser kunne man ikke påvise nogen forringelse i grupper af kirurgiske patienter, men flere af disse sammenlignede gruppens middelværdier før og efter kirurgi uden hensyntagen til individuelle ændringer eller til indlæringseffekten. En mere følsom metode er baseret på at sammenligne præ- og postoperative testresultater for den enkelte patient for at afgøre, om der er sket en signifikant forringelse. Patienten siges at have POCD, hvis der ses en forringelse af en vis størrelse (*deficit*) i et nærmere defineret antal variable. En hyppigt anvendt definition af et *deficit* har været en forringelse, der overstiger en standardafvigelse for fordelingen af

FIGUR 1

Neuropsykologisk testning til vurdering af den kognitive funktion hos kirurgiske patienter. Modelfoto.



den præoperative testsession for den betragtede gruppe, dvs. et udtryk for variationen mellem individer. Man kan undre sig over, hvorfor denne definition har været anvendt, og det er et problem, at denne standardafvigelse vil variere fra population til population. Der er heller ikke enighed om, hvor mange test, der bør betragtes.

Ved brug af kontrolgrupper kan man få et mål for den forventede variation fra session til session. Der bør således indsamles testresultater fra kontrolgrupper, som er repræsentative for den givne population, og som gennemgår de samme test med samme intervaller som de kirurgiske patienter. Dette tillader også at korrigere for indlæringseffekten. Alle personer må forventes at blive bedre for hver gang, de prøver en neuropsykologisk test, og der må derfor være sket en forringelse, såfremt en patient opnår samme resultat før og efter kirurgi.

KONKLUSION

Der er talrige problemer forbundet med vurdering af, om den kognitive funktion forringes postoperativt, og der findes ikke egnede spørgeskemaer. Neuropsykologisk testning er derfor nødvendig, men der er ikke enighed om hverken valg af testbatteri, tidspunktet for testningen eller definitionen af en signifikant forringelse. Disse forhold bør have in mente ved planlægning af videnskabelige undersøgelser og ved læsning af litteratur på området.

KORRESPONDANCE: Lars S. Rasmussen, Anæstesi- og Operationsklinikken, HOC 4231, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lsr@rh.dk.

ANTAGET: 17. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Tak til lægesekretær Karen Margrethe Andersen for medvirken på modelfoto.

LITTERATUR

- Steinmetz J, Rasmussen LS. kognitive forstyrrelser efter kirurgi. Ugeskr Læger 2008;170:4032.
- WHO. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorders. www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf (15. april 2009).

3. Rabbitt P, Abson V. »Lost and Found«: Some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing. *Br J Psychol* 1990;81:1-16.
4. Newman S, Klinger L, Venn G et al. Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res* 1989;33:227-33.
5. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:275-89.
6. Ancelin ML, Roquefeuil GD, Ledéret B et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology. *Br J Psychiatry* 2001;178:360-6.
7. Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:127-30.
8. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
9. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857-61.
10. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.

Lenalidomid til behandling af transfusionskrævende myelodysplastisk syndrom

Læge Malene Risum & overlæge Inge Høgh Dufva

STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,
Hæmatologisk
Afdeling L

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er en stamcellesygdom, som karakteriseres af en defekt knoglemarvsv funktion, der medfører cytopeni i en eller flere cellelinjer i blodet, trods en oftest hypercellulær knoglemarv og en genetisk instabilitet, der medfører øget risiko for udvikling til akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommen har en incidens på 4,9/100.000 pr. år, hvilket svarer til 270 nye tilfælde pr. år i Danmark. Incidensen stiger med alderen, og den aldersspecifikke incidens er på henholdsvis 8,7, 24,5 og 31,3/100.000 pr. år for aldersgrupperne 60-70 år, 71-80 år og 81-90 år [1].

PATOGENESE

I de tidlige faser af sygdommen er billedet domineret af apoptose, der medfører ineffektiv hæmatopoiese og dermed cytopeni, blandt andet via opregulering af tumornekrosefaktor alfa (TNF- α). TNF- α produceres af monocytter og medfører apoptose formentlig via en caspasedieret dødsreceptor-signalvej (Figur 1A) [2]. Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er ligeledes opreguleret, hvilket medfører en øget angiogenese (Figur 1B) [3]. Knoglemarvens vaskularitet er direkte korreleret med andelen af myeloblaster, og VEGF er dermed forbundet med sygdomsprogression [4, 5].

PROGNOSESCORE

Prognosen i form af overlevelse og risiko for transformation til AML kan bedømmes ved hjælp af *International Prognostic Scoring System* (IPSS), i hvilket man inddeler patienterne i fire risikogrupper (lav, intermediær-1 (*int-1*), intermediær-2 (*int-2*) og høj) ud fra antal linjer med cytopeni i blodet, cytogenetiske afvigelser og blastandel i knoglemarven (Tabel 1) [6].

MELODYSPLASTISK SYNDROM OG GENETIK

Ved primær MDS har 40-60% af patienterne kromosomforandringer i knoglemarvscellerne, mens frekvensen ved terapirelateret MDS er helt oppe på 90%. Den hyppigste kromosomforandring ved MDS er del(5q), som ses hos 10-15% af patienterne [7]. Nogle af disse patienter har det såkaldte 5q-syndrom, defineret som de novo-MDS med en isoleret del(5q) omfattende 5q31-32, der kaldes *commonly deleted region* (CDR) og under 5% blaster i knoglemarv og blod. Syndromet kendetegnes klinisk af refraktær makrocytær anæmi, normalt eller øget trombocytal, eventuelt let leukopeni og typiske hypoloberede megakaryocytter i knoglemarven [7, 8]. Disse patienter har en gunstig prognose med en medianoverlevelse på 107 måneder, hvilket dog er signifikant kortere end for en matchet kontrolpopulation [9]. Patienter med MDS med isoleret del(5q) og > 5% blaster i marven har en signifikant kortere medianoverlevelse på 24 måneder og ved forekomst af yderligere > 2 kromosomforandringer falder den til 7,4 måneder. 80% af disse patienter progredierer til AML [9]. Del(5q) medfører ved AML dårlig prognose og ses oftest sammen med andre kromosomforandringer [10]. Ved molekylære analyser af 5q31-32 er det vist, at CDR ved 5q-syndromet er beliggende mere distalt i området, mens CDR ved avanceret MDS eller AML med del(5q) ligger mere proksimalt [9, 10].

KLINIK

MDS dækker over en bred vifte af kliniske præsentationer lige fra refraktær anæmi til transformation til AML og forekommer hyppigst hos ældre. Fælles for patienter med MDS er, at de ofte er anæmiske. Ved