

术后谵妄与脑电图监测的关系*

鲍林 综述 李正迁 尹毅青**^① 审校

(北京大学第三医院麻醉科, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2020)09-0853-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2020.09.019

随着现代医学微创理念的更新和技术飞跃, 围术期生理波动小, 术后恢复快, 老年患者接受手术的可能性显著增加。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年人手术后最常见的并发症, 严重影响患者的预后质量。脑电图(electroencephalogram, EEG)监测作为一种高性价比、低风险的技术, 通过提供客观的方法评估潜在的中枢神经系统结构或功能的改变。本文对 POD 的诊断现状以及 EEG 对 POD 的诊断价值进行文献总结。

1 POD 的发生率与后果

POD 在心脏手术发生率为 11%~46%, 在非心脏手术发生率为 13%~50%^[1]。目前认为 POD 的发生是由于多种因素导致的, 患者高危的基础状况和诱发因素共同导致 POD 发生。高危因素包括: 年龄 ≥ 75 岁、痴呆、认知障碍、谵妄病史、躯体功能障碍等; 诱发因素包括: 全身麻醉、多种药物使用(精神类药物、镇静药物)、感染、创伤、大血管或神经外科手术等^[1-3]。

POD 是一种可逆的急性精神紊乱状态, 会增加术后患者机械通气时间, 增加院内感染的发生率^[4], 延长患者住院时间, 导致术后认知功能减退以及增加患者死亡率^[5]。美国的一项调查研究显示, 谵妄患者每天的生存成本是非谵妄患者的 2 倍, 每年因为谵妄导致的花费多达 380 亿~1520 亿美元^[6]。

2 POD 的诊断及其局限性

2.1 意识模糊评估法

谵妄主要表现为 4 个特点: 急性发病且病情呈

波动性、意识水平改变、注意力障碍、思维混乱, 主要发生在术后 1~5 d^[7]。早期诊断 POD 是进行明确诊断, 早期干预的关键, 目前诊断的金标准是《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5)评分^[8], 该评分需由精神专科医师从多方面进行综合评定, 并不完全适用于 POD 快速诊断的临床需求。2017 年欧洲麻醉学会发布的 POD 指南中推荐使用意识模糊评估法(The Confusion Assessment Method or The Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit, CAM 或 CAM-ICU)^[7], 经过培训后的研究人员用 CAM 诊断谵妄的灵敏度为 94%, 特异度为 89%, 有助于临床诊疗中谵妄的识别。

使用 CAM 或 CAM-ICU 诊断谵妄需要进行特殊的培训, 无论是使用 CAM 或者 CAM-ICU, 可因评估人员专业性差别造成漏诊或误诊, 影响谵妄的早期诊断。一项针对非 ICU 的研究显示, 167 位护士使用 CAM 对 170 例年龄 >65 岁的手术患者进行 POD 评估, 其结果与专家评估进行对比, 有 75% 的 POD 患者未能评估正确, 双方评估一致性较差($\kappa = 0.34$)^[9]。另一项多中心的研究显示, ICU 床旁护士使用 CAM-ICU 对 181 例进行谵妄评估, 护士评估谵妄的敏感度为 47%, 特异度为 98%^[10]。临床工作中, 有高达 40% 的 POD 是可以预防的^[11], 贻误早期诊断会错失早期干预和治疗的时间窗。

2.2 血清学指标

S100 β 蛋白特异性存在于中枢系统中, 是反映

* 基金项目: 中央保健课题基金(W2017BJ25)

** 通讯作者, E-mail: yyq518@sina.com

^① (中日友好医院手术麻醉科, 北京 100029)

中枢神经系统炎症、损伤等病理生理过程中的血清学指标^[12,13]。Khan 等对 ICU 重症患者研究显示,以 0.1 ng/ml 为分界线,异常组谵妄持续时间(7.0 ± 3.2)d 较正常组(3.5 ± 5.4)d 有延长趋势($P = 0.076$),提示 S100 β 蛋白的升高可能会导致谵妄的持续时间延长^[14]。Michels 等^[15]对 39 篇文献超过 1500 例谵妄进行系统分析,血清学指标包括有:白介素-6、C 反应蛋白、白介素-8、白介素-10、白介素-1、肿瘤坏死因子、皮质醇、胰岛素样生长因子-1、S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶,结果显示只有 S100 β 蛋白和皮质醇可以在危重患者中预测谵妄的发生。Toft 等^[16]对 32 篇文献 7610 例年龄不小于 60 岁的患者进行分析,结果显示炎症生物标志物和代谢生物标志物可以帮助诊断谵妄和评估谵妄风险,但其预测或诊断谵妄的临床实用性有限^[16]。因此,人们一直在探索和寻求客观快速的诊断 POD 的手段。

3 EEG 监测的研究现状

3.1 EEG

神经元能够进行自发而有规律的电活动,电活动可以被 EEG 记录下来进行分析,经过放大等处理以波幅、频率和相位进行描述,反映大脑皮层电活动的情况。EEG 对神经元缺血、缺氧较为敏感,神经元受损且未出现明显临床症状和影像学改变前出现异常,可早期反映脑功能变化并评估神经功能的缺损情况。

Song 等^[17]对 95 例脑梗死进行脑电分析,低频脑电的患者术后认知功能损害是高频脑电图患者的 14 倍。Schleiger 等^[18]研究显示额叶 4 个电极的 δ 与 α 功率比对脑卒中后认知障碍的早期筛查和相关临床决策有独特的指导意义,可将 EEG 作为评估病情严重性、功能损害程度的指标。通过 EEG 和临床症状相结合,可以对脑梗死患者的并发症进行早期预警,指导患者的临床诊治和脑梗死后康复训练。

定量 EEG (quantitative electroencephalography, qEEG) 是对 EEG 数据进行分析处理,使 EEG 结果能用定量数学进行表达,进一步提高 EEG 诊断的准确性,可实现对痴呆的早期辅助诊断^[19]。Kim 等^[20]将阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 患者和正常人群的对比结果显示,明显地 θ 功率增加 (-0.072 ± 0.10 vs. 0.003 ± 0.04 , $P < 0.05$) 和 β 功率降低 (0.019 ± 0.04 vs. -0.021 ± 0.04 , $P <$

0.05)。早期 AD 患者出现脑电波变慢、复杂度减少等,是 AD 早期诊断有效的评估指标。

3.2 脑电双频指数 (bispectral index, BIS)

BIS 是通过分析脑电图的频率和功率,反映大脑皮层兴奋或抑制状态的监测技术。它涉及到时域、频域和双谱域,综合多项不同 EEG 参数,是由突发抑制率、“QUAZI”、 β 比率和“ShynchFastslow”综合而成的变量,以数字 0 ~ 100 表示^[21]。目前普遍认为 80 ~ 100 为清醒状态,随着镇静程度不断加深,数字趋于减小,40 ~ 59 为临床麻醉状态。BIS 目前主要应用于术中麻醉深度的监测, Lewis 等^[22]对 41 331 例全身麻醉的成人患者进行分析,使用 BIS 作为术中麻醉深度监测的患者比不使用 BIS 的患者有更低的术中知晓发生率 (0.3% vs. 0.9%, $P = 0.04$),术后苏醒更快 (睁眼时间缩短 1.78 min, $P < 0.0001$)。

BIS 作为 EEG 监测也可用于脑外伤患者意识水平的评估。Senapathi 等^[23]对 78 例脑外伤进行 BIS 监测,结果显示患者 BIS 水平与格拉斯哥评分 (Glasgow Coma Scale, GCS) 有明显的相关性。通过客观监测和主观判断可指导脑外伤患者的临床诊疗。

4 EEG 监测在谵妄评估方面的研究进展

谵妄的特征是注意力和认知发生剧烈且经常波动的变化,谵妄通常在全身麻醉结束后出现并逐渐消退。躁动型谵妄因为患者过度活跃或激动而容易被发现,但抑郁型谵妄由于缺乏活动和嗜睡,且评估经常是间歇性的,漏诊率较高。EEG 监测可以提供客观的测量,以补充临床评估这一复杂的波动障碍^[24]。

Kimchi 等^[25]对 200 例非插管患者进行脑电图检查,与谵妄最密切相关的是脑电波形中 θ 或 δ 慢化 ($OR = 10.3$),脑电图减慢与谵妄的严重程度、住院治疗延长和死亡率升高相关。脑电图慢化可能是评估谵妄严重程度的一个有价值的生物标志物,其引起对精神状态改变患者预后的高度关注。

Janssen 等^[26]对 35 项研究进行 meta 分析,在老年择期非心脏手术中使用 BIS 监测指导麻醉用药可以减少 POD 的发生 (16.5% vs. 21.4%, $P = 0.0036$)。Chan 等^[27]对 921 例 60 岁以上择期重大手术患者进行分析,术中使用 BIS 进行滴定麻醉维持 BIS 40 ~ 60 的患者,POD 和术后认知功能障碍

(postoperative cognitive dysfunction, POCD) 发生率均明显低于不使用 BIS 者 (15.6% vs. 24.1%, $P=0.01$; 10.2% vs. 14.7%, $P=0.025$), 且消耗的丙泊酚和吸入麻醉剂更少, 认为 BIS 监测与滴定式麻醉能防止意外的麻醉过深, 并可能有助于提高老年人术后的认知能力。Radtke 等^[28]对 1277 例 >60 岁的全身麻醉患者进行分析, 使用 BIS 监测会减少极低 BIS 值发生的概率, 进而减少可能的神经毒性, 降低 POD 发生率 (16.7% vs. 21.4%, $P=0.036$), 但不影响 POCD 发生率 (7 天: $P=0.062$; 90 天: $P=0.372$)。POD 是一种急性具有波动性的脑功能衰竭状态, 常见于术后早期, POCD 是一种慢性损伤, 表现为持续性认知功能紊乱。MacKenzie 等^[29]对 2654 例的研究显示, 脑电图引导麻醉可减少 38% POD 的发生 ($OR=0.62$, $P<0.001$)。然而, 目前的资料不足以评估脑电图监测与 POCD 之间的关系。Wildes 等^[30]对 1232 例 60 岁及以上患者的随机对照研究显示, 接受大手术的老年患者中, 脑电图引导麻醉与常规麻醉相比, 并没有降低 POD 的发生率, 该研究有一定的局限性: 该研究是单中心的研究, 其常规治疗流程可能影响干预措施的益处; 谵妄诊断有一定的困难, 部分患者并没有生物学标志; 谵妄病情处于波动状态对于评估结果存在影响等。Hesse 等^[31]认为应该警惕术中脑电图出现爆发性抑制, 其对麻醉恢复室 POD 的发生有一定的预测性, 提示我们对于高危患者要谨慎用药, 避免脑电图出现急性变化。

综上所述, BIS 用于术中麻醉深度的监测, 可以避免麻醉过深, 减少麻醉药物的使用, 降低麻醉药物的神经毒性作用, 进而降低 POD 的发生率, 改善预后质量。因此, 术中应用 BIS 监测麻醉深度对于患者术中的麻醉药物优化和术后最佳的脑功能恢复已经得到麻醉界的认同^[7,32]。

Plaschke 等^[33]通过对 114 例心脏手术后患者进行分析, POD 患者 BIS 平均值 (四分位数) 72.6 (69.6, 89.1), 较未谵妄患者 84.8 (76.8, 89.9) 明显降低, 特异度为 96%, 敏感度为 27%。van der Kooi 等^[34]对 28 例心胸外科手术后谵妄和 28 例非谵妄行 EEG 检查, 患者闭眼时, 额顶叶处的 EEG 特征性差别最大, 可以用来区分谵妄患者和非谵妄患者。因此, BIS 和 EEG 都可以用于临床监测来判断患者是否谵妄。

术后连续使用 EEG 有助于监测谵妄的发展和

严重程度, 并有助于发现癫痫的病因^[24]。Numan 等^[35]对 159 例年龄 ≥ 60 岁的患者进行术后单通道、EEG 监测, δ 波 (1 ~ 4 Hz) 对谵妄有一定的诊断价值, 受试者工作特征曲线下面积为 0.75。这种以连续变量代替二分法的客观检测方法是一种有前途的谵妄常规检测方法。

5 总结与展望

综上所述, POD 是老年患者术后常见的并发症, 围术期发生脑电波形中 θ 或 δ 慢化, 或术中 BIS < 20 常预示 POD 的发生, 可以导致严重的后果。目前, 已经确认 POD 有众多危险因素, 麻醉医师应高度重视并采取积极的措施来进行预防。由于老年患者特殊的病理生理状态, 对麻醉药物和手术的耐受程度差, 围术期脑功能监测显得尤为重要。EEG 作为一种高性价比、低风险的技术, 可以术中监测麻醉深度, 优化个人用药, 提高麻醉安全性, 降低医疗成本, 延伸到术后监测可提供客观的方法评估谵妄, 尽早发现高危人群, 进而早期干预, 早期治疗, 改善患者预后, 值得临床推广。同时, 也促使麻醉医师向围术期医师进行转变。

参考文献

- 1 Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*, 2014, 383 (9920): 911 - 922.
- 2 Marcantonio ER. Postoperative delirium; a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*, 2012, 308 (1): 73 - 81.
- 3 魏滨, 张华, 徐懋, 等. 髋部骨折老年患者发生严重术后谵妄的多因素分析. *中国微创外科杂志*, 2017, 17 (1): 38 - 41.
- 4 Bhattacharya B, Maung A, Barre K, et al. Postoperative delirium is associated with increased intensive care unit and hospital length of stays after liver transplantation. *J Surg Res*, 2017, 207: 223 - 228.
- 5 Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015, 350: h2538.
- 6 Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (1): 27 - 32.
- 7 Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34 (4): 192 - 214.
- 8 Jacob KS, Kallivayalil RA, Mallik AK, et al. Diagnostic and statistical manual-5: Position paper of the Indian Psychiatric Society. *Indian J Psychiatry*, 2013, 55 (1): 12 - 30.
- 9 Rice KL, Bennett M, Gomez M, et al. Nurses' recognition of

- delirium in the hospitalized older adult. *Clin Nurse Spec*, 2011, 25 (6): 299 – 311.
- 10 van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ, et al. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (3): 340 – 344.
- 11 Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 2015, 220 (2): 136 – 148.
- 12 Kabadi SV, Stoica BA, Zimmer DB, et al. S100B inhibition reduces behavioral and pathologic changes in experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35 (12): 2010 – 2020.
- 13 Michetti F, Corvino V, Geloso MC, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem*, 2012, 120 (5): 644 – 659.
- 14 Khan BA, Farber MO, Campbell N, et al. S100 calcium binding protein B as a biomarker of delirium duration in the intensive care unit – an exploratory analysis. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 855 – 861.
- 15 Michels M, Michelon C, Damasio D, et al. Biomarker predictors of delirium in acutely ill Patients: A systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32 (3): 119 – 136.
- 16 Toft K, Tontsch J, Abdelhamid S, et al. Serum biomarkers of delirium in the elderly: a narrative review. *Ann Intensive Care*, 2019, 9 (1): 76.
- 17 Song Y, Zang DW, Jin YY, et al. Background rhythm frequency and theta power of quantitative EEG analysis: predictive biomarkers for cognitive impairment post-cerebral infarcts. *Clin EEG Neurosci*, 2015, 46 (2): 142 – 146.
- 18 Schleiger E, Sheikh N, Rowland T, et al. Frontal EEG delta/alpha ratio and screening for post-stroke cognitive deficits: the power of four electrodes. *Int J Psychophysiol*, 2014, 94 (1): 19 – 24.
- 19 Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, et al. Role of EEG as biomarker in the early detection and classification of dementia. *Sci World J*, 2014, 2014: 906038.
- 20 Kim JS, Lee SH, Park G, et al. Clinical implications of quantitative electroencephalography and current source density in patients with Alzheimer's disease. *Brain Topogr*, 2012, 25 (4): 461 – 474.
- 21 张江超, 续飞, 郭向阳, 等. 脑电双频指数在麻醉中的应用. *中国微创外科杂志*, 2016, 16 (7): 661 – 664.
- 22 Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, et al. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9: D3843.
- 23 Senapathi T, Wiryana M, Aribawa I, et al. Bispectral index value correlates with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury patients. *Open Access Emerg Med*, 2017, 9: 43 – 46.
- 24 Palanca B, Wildes TS, Ju YS, et al. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *Br J Anaesth*, 2017, 119 (2): 294 – 307.
- 25 Kimchi EY, Neelagiri A, Whitt W, et al. Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes. *Neurology*, 2019, 93 (13): e1260 – e1271.
- 26 Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1095 – 1117.
- 27 Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25 (1): 33 – 42.
- 28 Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2013, 110 (Suppl 1): i98 – i105.
- 29 MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, et al. Processed Electroencephalogram monitoring and postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 2018, 129 (3): 417 – 427.
- 30 Wildes TS, Mickle AM, Ben AA, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: The ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, 321 (5): 473 – 483.
- 31 Hesse S, Kreuzer M, Hight D, et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth*, 2019, 122 (5): 622 – 634.
- 32 American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63 (1): 142 – 150.
- 33 Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (12): 2081 – 2089.
- 34 van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, et al. Delirium detection using EEG: what and how to measure. *Chest*, 2015, 147 (1): 94 – 101.
- 35 Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM, et al. Delirium detection using relative delta power based on 1-minute single-channel EEG: a multicentre study. *Br J Anaesth*, 2019, 122 (1): 60 – 68.

(收稿日期: 2020 – 02 – 17)

(修回日期: 2020 – 06 – 23)

(责任编辑: 李贺琼)