

# Kirurgiske indgreb og døgnrytmer

Michael Tvilling Madsen & Ismail Gögenur

## STATUSARTIKEL

Kirurgisk Afdeling,  
Sjællands  
Universitetshospital,  
Køge

Ugeskr Læger  
2018;180:V03180216

Mange sygdomme forekommer hyppigst på visse tidspunkter af døgnet, som det f.eks. er tilfældet med apopleksier og akut iskæmisk hjertesygdom [1-3]. Der er et komplekst samspil imellem døgnrytme og den humane homøostase, hvor forstyrrelser i den ene påvirker den anden i en vekselvirkning. I en kirurgisk kontekst er dette blevet undersøgt i både observationelle studier og interventionsstudier [4].

Med indførelsen af skånsom kirurgi (minimalt invasiv kirurgi) og såkaldte accelererede patientforløb (*fast track*-kirurgi) har man markant forbedret det postoperative forløb for patienterne [5, 6]. På trods af disse forbedringer er der fortsat betydelige problemer med morbiditet og mortalitet efter kirurgi [4, 7-10]. I denne

forbindelse spiller forstyrrelser i døgnrytmen formentlig en central rolle [11].

Typen, omfanget og varigheden af kirurgien påvirker døgnrytmen på en række forskellige parametre [4]. Derudover har et nyligt publiceret studie vist, at timingen af kirurgi påvirker den efterfølgende mortalitet og morbiditet hos elektivt opererede patienter. Patienter, der gennemgik åben hjerteklapkirurgi og blev opereret om eftermiddagen, havde lavere risiko for kardiovaskulære komplikationer end patienter, der blev opereret om morgenen [12]. Endvidere påviste man en betydelig døgnvariation i transkriptionsfaktorer, der er relateret til iskæmi og reperfusion, og at disse faktorer kunne være mål for fremtidig behandling. Samme kronoterapeutiske tilgang ser man inden for onkologien, hvor døgnrytmemoduleret behandling kan medføre både bedre effekt og færre bivirkninger [13].

Formålet med denne litteraturgennemgang er at beskrive døgnrytmer hos kirurgiske patienter og potentielle kliniske konsekvenser af en sådan forstyrret døgnrytme.

## DØGNRYTME HOS KIRURGISKE PATIENTER

Døgnrytmer findes i de fleste kropsfunktioner, men de mest kendte og velkarakteriserede er søvnrytmen, døgnrytmen i frigivelsen af melatonin og kortisol samt

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Forstyrrelser i døgnrytmen hos kirurgiske patienter er vist på en række forskellige biologiske rytmer.
- ▶ Disse ændringer i døgnrytmen kan oversættes til subjektivt ubehag hos patienten og ligeledes til klinisk relevante forskelle i sygelighed og dødelighed.
- ▶ Fremtidig forskning bør afdække effekten af selve timingen af en given kirurgi på tværs af kirurgiske procedurer. Potentielt kan der identificeres specifikke molekulære behandlingsmål, der vil kunne undersøges i interventionsforsøg.

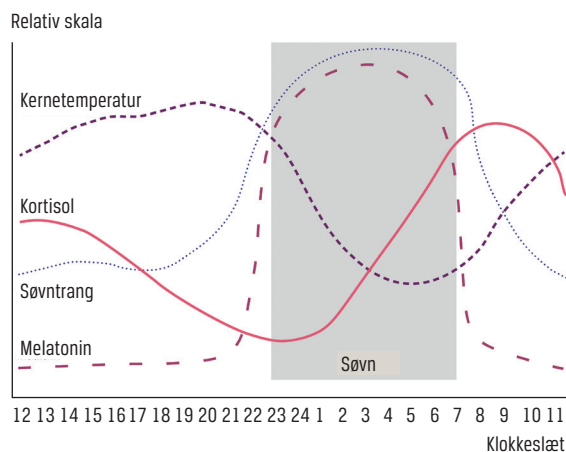
kernetemperaturrytmen (Figur 1). De basale mekanismer er gennemgået i øvrige artikler i dette temanummer.

I et af de første kirurgiske studier påviste man, at der på den første postoperative nat hos patienter, der gennemgik en gynækologisk procedure, var en signifikant reduceret (affladet) melatoninrytme sammenlignet med anden og tredje postoperative nat (Figur 2) [15]. Disse ændringer blev i studiet beskrevet som en konsekvens af det kirurgiske stressrespons, dvs. immunologisk og endokrinologisk aktivering som følge af kirurgien. Disse ændringer er sidenhen blevet undersøgt i en højere detaljegrad i en generel kirurgisk population ifm. større og mindre kirurgi [4]. Efter større tarmkirurgi fandt man uændret amplitude i rytmen, men til gengæld var der øget sekretion på den anden postoperative nat. Derudover fandt man en faseforskydning, således at den natlige melatonin top forekom senere på natten, end den gjorde før kirurgi (Figur 2). Ændringerne var ligeledes udtalte for både temperatur og kortisolniveau, hvor der sås en forhøjet natlig temperatur og et konsekvent forhøjet kortisolniveau to døgn postoperativt [4]. Lignende ændringer for temperatur og melatoninniveau er blevet påvist ved mindre kirurgi, hvor ændringerne dog var mindre udtalte end ved større kirurgi [4]. Dette vidner om et dosis-respons-»lignende« forhold, hvor kort operationstid og minimalt invasiv kirurgi medfører mindre kirurgisk stressrespons og derigennem mindre forstyrrelse i døgnrytmen for den enkelte patient end åben kirurgi. Ligeledes kan faktorer som anæstesiform, anvendelse af opioider som smertestillende middel eller eksponering for lys være faktorer, der påvirker patientens døgnrytmer efter kirurgi.

Søvnen er en af de mest døgnrytmeregulerede funktioner i kroppen. Kirurgiske indgrebs indvirkning på døgnrytmen og herunder ændringer i den postoperative søvn er velundersøgt [4, 10, 16, 17]. Hos patienter, der gennemgår større elektiv abdominalkirurgi, er der vha. polysomnografi påvist, at der var forskydninger i søvnstadiene fra præoperativt til postoperativt [17]. Specifikt et studie har vist, at der forekommer signifikant øget *rapid eye movements* (REM)-søvn og overfladisk (stadium 1 + 2) søvn om dagen [17]. Dertil kommer reduceret natlig REM-søvn og dyb søvn (stadium 3 + 4) postoperative nat et og to, således at den natlige postoperative søvn primært bestod af overfladisk søvn [17]. I Figur 3 gives et billede af udviklingen af individuelle søvnstadier i den postoperative periode. Som tiden går efter kirurgi, vil niveauet af stadium 1 + 2-søvn falde, og typisk på den postoperative nat tre eller fire vil man se øget REM-søvn og dyb søvn. Ud fra et klinisk perspektiv er disse ændringer vigtige, idet specielt den dybe søvn er vigtig for restitutionen. Det er påvist, at REM-søvnen er under særlig påvirkning af den endo-

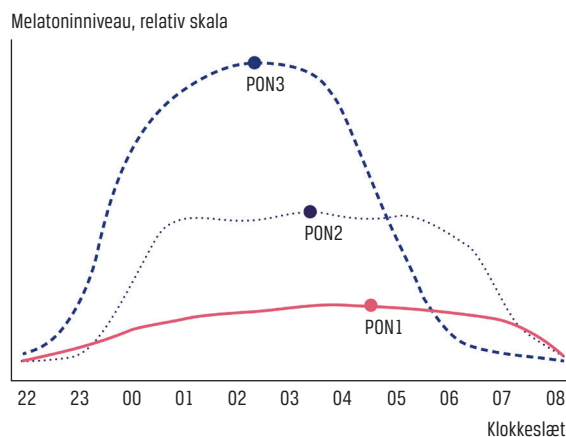
**FIGUR 1**

Diagramoversigt over rytmer for hhv. kernetemperatur, kortisolniveau, søvntræng og melatoninniveau hos raske mennesker igennem døgnet 24 timer. Figuren er reproduceret med udgangspunkt i [14].



**FIGUR 2**

Diagramoversigt over den natlige melatoninrytme for den postoperative periode. Der ses en afflading af melatoninfasen som en mindsket amplitude på postoperative nat (PON1), der langsomt stiger mod PON2. Derudover illustreres en faseforskydning (forsinkelser), hvor toppen (prikken på kurven) forekommer senere på natten ved PON1 og gående mod PON3 bliver tidligere (nærmormal). Figuren er reproduceret med udgangspunkt i [15].

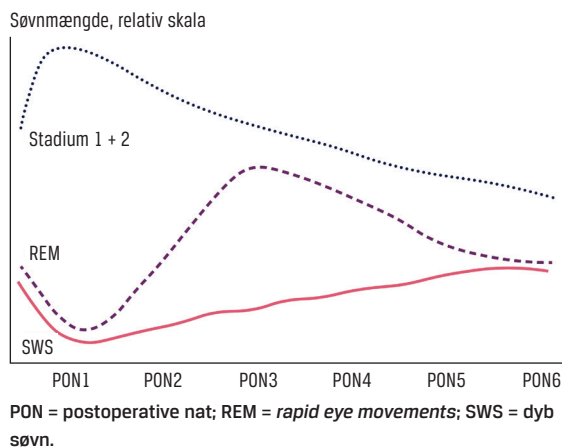


gene døgnrytme, og det er således påvist, at REM-søvn formentlig også forskydes efter kirurgi, så den i stedet for at forekomme om natten kommer i dagtimerne [17]. Ligesom de øvrige døgnrytmemarkører vil disse ændringer være mindre udtalte ved mindre kirurgiske procedurer end ved større procedurer. Målt vha. et accelerometer (aktigraf) eller en søvndagbog er det fundet, at søvnen på tværs af kirurgiske procedurer er karakteriseret ved en reduceret total søvntid, nedsat



FIGUR 3

Effekten af kirurgi på søvn. Diagramoversigt over ændringer i søvnstadier i den postoperative periode. Figuren er reproduceret med udgangspunkt i [18].



søvn effektivitet og længere søvn i dagtimerne [16, 19]. Ligeledes forekommer der et øget antal opvågninger efter kirurgi, og der sker en normalisering af søvnen, som tiden går efter kirurgi.

Hjerterytmevariabilitet (HRV) er et udtryk for balancen mellem det sympatiske og det parasympatiske nervesystem, hvilket i den menneskelige homøostase er påvirket af døgnrytmen. Ved brug af Holtermonitorering kan man beskrive HRV f.eks. i et perioperativt forløb. Hos kirurgiske patienter, som gennemgår både større og mindre kirurgi, har HRV vist sig at være forandret i den perioperative periode [4, 20]. I den postoperative natlige fase ses der øget hjerterytme og nedsat parasympatisk aktivitet selv ved mindre kirurgi [20]. Ved større abdominalkirurgi er der blevet påvist afflading af den normale dag-nat-variation (mindsket amplitude) af HRV for den postoperative nat to sammenlignet med præoperative målinger. Sådanne ændringer er blevet associeret med natlige ST-segmentdeviationer (kardial iskæmi) [4].

### KONSEKVENSER AF DØGNRYTMEFORSTYRRELSER HOS KIRURGISKE PATIENTER

Den forstyrrede døgnrytme efter kirurgi har kliniske konsekvenser, og fra patientens perspektiv er de objektivt beskrevne forstyrrelser i søvnen også at finde i den subjektive oplevelse af postoperativ søvn [4]. Samlet set kan patienten have en øget følelse af træthed, øget smerteperception og reduceret alment velbefindende, der på lang sigt kan lede til udvikling af depressive symptomer [4, 7]. Fra et klinisk perspektiv kan forstyrrelser i søvn som en del af det kirurgiske stressrespons være med til at øge forekomsten af postoperativ delirium [9]. Postoperative døgnrytmeforstyrrelser kan

medføre øget forekomst af postoperativ kognitiv dysfunktion, hvilket kan lede til øget risiko for genindlæggelse og nedsat rekonvalescens [8].

Koagulation er også påvirket af de endogene døgnrytmer. Patienter, der har fået koronarintervention udført om natten/morgenen, har en højere 30-dagesmortalitet end patienter, der har fået dagtidsintervention [21], hvilket kan forklares ud fra en øget protrombotisk tilstand i morgentimerne. I et nyligt publiceret, prospektivt kohortestudie med patienter, som fik foretaget åben hjerteklapkirurgi, blev det påvist, at eftermiddagskirurgi sammenlignet med morgenkirurgi var forbundet med en nedsat forekomst af postoperative komplikationer [12]. Specifikt blev der fundet reduceret risiko for større kardiovaskulære komplikationer (kardiovaskulær død, blodprop i hjertet og indlæggelse pga. hjertesvigt) [12]. Ligeledes har man i et randomiseret understudie fundet reduceret risiko for myokardieskade (målt ved troponinudslip) hos patienter, der var blevet opereret om eftermiddagen [12]. Den underliggende patofysiologiske mekanisme forklares i studiet med skade forbundet med iskæmi-perfusion i forlængelse af kirurgien. Hjertets egen evne til at imødegå iskæmi-perfusionsskader er underlagt døgnrytmevariationen, hvor mennesker generelt er mere sårbare i perioden efter opvågning end om eftermiddagen. På baggrund af dyreeksperimentelle studier og ex vivo-undersøgelser af hjertermuskler i samme studie blev Rev-Erba-antagonisme identificeret som en mulig farmakologisk strategi, der ville kunne beskytte hjertet mod iskæmi-perfusionsskader [12].

### INTERVENTIONER FOR AT UNDGÅ DØGNRYTMEFORSTYRRELSER HOS KIRURGISKE PATIENTER

Fra et teoretisk synspunkt eksisterer der flere forskellige interventioner, hvormed man kan korrigerer døgnrytmen i den perioperative periode, bl.a. lysterapi og tilskud af melatonin.

Melatonin er påvist at have en forbedrende effekt på perioperativ angst og smerter [22, 23], omend studierne indeholder en betragtelig heterogenitet. Denne variation findes bl.a. i den administrerede dosis, timingen af administration og administrationsvejen (oral, intravenøs eller sublingval). Der er stor interindividuel *first-pass*-effekt (levermetabolisme) ved tilskud af melatonin, hvorved systemisk koncentration varierer ved samme dosis. Som hypnotisk intervention kan melatonin påvirke både søvnhomøostasen og døgnrytmen ved hhv. indslumring og faseforskydning.

Hos kvinder, der havde brystkræft og gennemgik kirurgi, har melatonin vist sig at have en forbedrende effekt på subjektiv og objektiv målt søvn på både kort og lang sigt [24, 25]. Derimod havde postoperativt administreret melatonin ifm. elektiv kolecystektomi ikke no-

gen effekt på subjektiv søvnkvalitet [26]. Disse modstridende resultater kan som ovenfor beskrevet være et udtryk for variation i administration, dosis eller den kirurgiske procedure. Melatonin til forebyggelse af postoperativ kognitiv dysfunktion har vist blandede effekter med både positive [27] og negative fund [25]. Forskellene kan også her tilskrives forskellige operative procedurer, dosering af melatonin og redskabet til måling af postoperativ kognitiv dysfunktion. I et større hollandsk studie blev effekten af melatonin til forebyggelse af postoperativt delirium undersøgt, men her kunne man ikke påvise en forebyggende effekt af melatonin på postoperativ delirium [28].

## KONKLUSION

Døgnrytmeforstyrrelser hos kirurgiske patienter ses på flere niveauer, hvilket har klinisk betydning for den enkelte patient. Moderne minimalt invasive procedurer har mindsket døgnrytmeforstyrrelserne, men de er stadig til stede. Melatonin har formentlig en positiv effekt i behandlingen af perioperative søvnforstyrrelser og angst. Om melatonin kan have en plads i relation til andre perioperative døgnrytmeforstyrrelser er ikke tilstrækkeligt undersøgt endnu. Derimod kunne undersøgelse af selve den kirurgiske timing, som for nylig er påvist i relation til hjerteklapkirurgi, medføre bedring i den postoperative morbiditet.

**KORRESPONDANCE:** Michael Tvilling Madsen.

E-mail: mitm@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 26. juni 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. september 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Rasmus Dahlin Bojesen og Anders Emil Schack takkes for hjælp til produktion af figurerne.

## LITTERATUR

- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-6.
- Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999;137:S1-8.
- Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R et al. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes. *Sleep Med Rev* 2015;21:3-11.
- Gögenur I. Postoperative circadian disturbances. *Dan Med Bull* 2010; 57(12):B4205.
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
- Aarts M-A, Rotstein OD, Pearsall EA et al. Postoperative ERAS interventions have the greatest impact on optimal recovery: experience with implementation of ERAS across multiple hospitals. *Ann Surg* 2018; 267:992-7.
- Hansen MV. Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients. *Dan Med J* 2014;61(9):B4914.
- Krenk L, Kehlet H, Bæk Hansen T et al. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement: *Anesth Analg* 2014;118:1034-40.
- Kurbegovic S, Andersen J, Krenk L et al. Delirium in fast-track colonic surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:513-6.
- Rosenberg J. Sleep disturbances after non-cardiac surgery. *Sleep Med Rev* 2001;5:129-37.
- Kvaslerud T, Hansen MV, Rosenberg J et al. Circadian aspects of post-operative morbidity and mortality: circadian aspects of post-operative morbidity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1157-63.
- Montaigne D, Marechal X, Modine T et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonist: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet* 2018;391:59-69.
- Innominato PF, Roche VP, Palesh OG et al. The circadian timing system in clinical oncology. *Ann Med* 2014;46:191-207.
- Lack LC, Gradisar M, van Someren EJ et al. The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev* 2008;12:307-17.
- Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF et al. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2000;356:1244-5.
- Madsen MT, Rosenberg J, Gögenur I. Actigraphy for measurement of sleep and sleep-wake rhythms in relation to surgery. *J Clin Sleep Med* 2013;9:387-94.
- Gögenur I, Wildschjötz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2008;100:45-9.
- Gögenur I, Rosenberg J. Sleep in relation to non-cardiac surgery. I: Lee-Chiong T, red. *Sleep: a comprehensive handbook*. John Wiley & Sons, 2005.
- Gögenur I, Rosenberg-Adamsen S, Kiil C et al. Laparoscopic cholecystectomy causes less sleep disturbance than open abdominal surgery. *Surg Endosc* 2001;15:1452-5.
- Hansen MV, Rosenberg J, Gögenur I. Lack of circadian variation and reduction of heart rate variability in women with breast cancer undergoing lumpectomy: a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:317-22.
- Henriques JPS, Haasdijk AP, Zijlstra F et al. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2138-42.
- Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J et al. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia* 2014;69:1163-71.
- Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4: CD009861.
- Madsen MT, Hansen MV, Andersen LT et al. Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2015; 12:225-33.
- Hansen MV, Madsen MT, Andersen LT et al. Effect of melatonin on cognitive function and sleep in relation to breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:416531.
- Gögenur I, Kucukakin B, Bisgaard T et al. The effect of melatonin on sleep quality after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2009;108:1152-6.
- Fan Y, Yuan L, Ji M et al. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2017;39:77-81.
- de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2014;186:E547-E556.