

Dětský mozek a anestetika

Developing brain and anaesthetics

Radomir Čumlivski, Gerhard Redl

*Anästhesiologische Abt.,
Orthopädisches Spital Speising,
Wien, Österreich*

XVII.Kongres ČSARIM, Zlín 2010

Dětský mozek a anestetika

Poškozuje celková anestézie dětský mozek?

Pokud ano, jak závažně?

Prevalence neuropediatrických onemocnění

USA

Cerebral palsy	2,2/	1.000
Epilepsie	5-10/	1.000
CNS-Tumory	1-5/	1.000
Neuromuskul.nemoci	1/	2.900
Mitochondrial.nemoci	11,5/	100.000

Deutschland

Cerebral palsy	0,2- 0,25 %
Epilepsie	0,3-0,6 %
Neuromuskul.nemoci	0,058 %
Progresiv. encephalopathie	0,058 %
Migréna	2 – 11 %

Neurokognitivní poruchy:

Těžká mentální retardace (IQ \leq 50)	0,3 %
Střední mentální retardace (IQ \leq 70)	2,5 %
Specifické poruchy učení	7,5 %
Poruchy řeči	6-16 %
Poruchy pozornosti	2-18 %

Minnesota 1974 -1982

Wilder, Flick 2004, 2009, Institut for dyslexia and learning difficulties,
Minnesota, 1974-1982:

5357 dětí, z toho 593 (11 %) mělo celkem 875 operací v CA **do 4. roku života**

0, 1 CA..... Riziko = 1,0 rozvoje neurokognitivních problémů

2 CA..... Riziko = 1,6

3 CA Riziko = 2,6

Kumulativní celkové trvání CA: signifikantní riziko ≥ 120 min.

Kritika: reprezentativnost vybrané skupiny, minimální migrace, vícečetné operace =
v.s.primární handicap, komorbidity,....

Todd 2004: Anesthetic neurotoxicity: The collision between neuroscience and clinical
praxis

Fyziologie zrání mozku

Vulnerabilní fáze:

Intrauterinní 32-36. gestační týden (již od 21. týdne?) do 3.-4. roku života.

Neurogeneze:

- ✓ diferenciace neuronů do specif. subskupin
- ✓ migrace bb.
- ✓ tvorba synapsí - synaptogeneze, dendritů – propojování neuronů
- ✓ axonální myelinizace.

Abundantní produkce neuronů **x** 50-70 % odumírá.

Neuronální degenerace = **APOPTÓZA** = smrt neuronů, **je fyziologický jev.**

(indikátor: capsase 3.)

Vývoj: trvalá interneuronální signalizace - komunikace - zpětná vazba

Vývojové transmitery: GABA, glutamát

Anestetika – základní účinky

Ruznorodá chemická struktura a povaha

Podobný účinek:

inhibice neuronální aktivity, reverzibilní alterace neuronálního přenosu
postihující GABA a/nebo NMDA receptory.

Agonisté GABA- receptorů:

Benzodiazepiny, Barbituráty, Volatilní anestetika

Antagonisté NMDA- receptorů:

Ketamin, N₂O, Propofol

Vliv anestetik na nezralý mozek

Indukce apoptózy

Útlum tvorby dendritů

Útlum synaptogeneze (Ketamin- NMDA)

Přímé toxické vlivy

Farmaka s negativním potenciálem pro nezralý mozek:

Propofol, Ketamin, Thiopental, Halotan, Isofluran, Sevoran, N₂O, Midazolam, Diazepam, Metoclopramid, Phencyclidin, Clonazepam,..... Ethylalkohol, Pb

Sedace - (rtg, MR), procedurální bolest (onkologie,...), ICU

Celková anestézie - operace, vyšetření

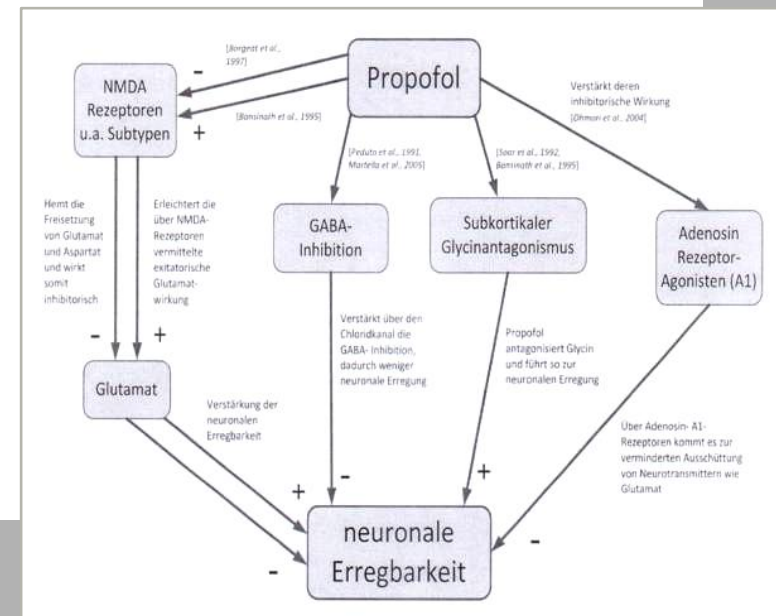
Ko-faktory: hypotenze, hypoxie, hypokapnie, hypoglykemie

Zánětlivá a stresová pooperační reakce

CA je neurologickým reverzibilním obrazem, kompatibilním s pojmem

“smrti mozku” – krátkodobost, reverzibilita ?

“Preconditioning “ – srdce, mozek dlouhodobá ochrana ? Vlivy negativní ?



(Vliv anestetik na **zralý** mozek zvířat i lidí)

Neuroprotektivní účinky:

Po hypoxicko- ischemickém impulzu i u fokální ischemické léze:

Thiopental, propofol, ketamin, etomidat.....



Stav zkoumání - úskalí

Humáni:

kazuistiky, retrospektivní studie (EBM?), epidemiologické studie, prospektivní studie ????????

Změna chování (Eckenhoff 1953), neurokognitivních funkcí

Ko-faktory: slabá preop. sedace, postop.bolest

„Boston Circulatory Arrest Trial“ - 8 let sledování po velkých kardiochir.operacích- normální vývoj,

Žádné studie nepotvrdily u dětí strukturální změny mozku po anestetických

Animální modely

Velké mezidruhové rozdíly, malé okno .

Primáti

Kravy, myši- 7 dní starí hlodavci- vývojový stupeň mozku odpovídá lidskému mozku v 36. gestačním týdnu,

histopatologické nálezy, poruchy chování, obtížné učení – často ale v dospělosti bez rozdílu.

Tkáňové kultury

Buněčné kultury

Nelze oddělit neonatální stres – operační stres – povahu operace (laparotomie, neurochirurgie, kardiochirurgie) - účinek anestézie- ko-faktory (provleklá hypotenze, hypoxie, inotropika, parenterální výživa)

Prenatální expozice anestetikům „in utero“

Studie od 1.-3. trimestru

Nejasná anestézie i délka expozice anestetiku, možná hypotenze?

Zvýšený svalový tonus, svalová slabost, zhoršená interakce s okolím

Hollmen 1978, Blair 1984, Hollenbeck 1986 (stomato)

Phenobarbital, phenytoin, alkohol - alkoholická fetální **encefalopatie**- mentál. retardace, abnorm. učení

CA vs. PDA

Porod, sectio Caesarea

Operace od 21. gestačního týdne do 4.roku života dítěte?

Expozice CNS anestetikům 1- *Loepke 2009*

- **Benzodiazepiny** – **krátkodobě, dlouhodobě** (3-11 měs.) – agitace, nespavost, halucinace, chorea, dystonie - pozitivní korelace s dávkou
- Zvířata: myš i krysa – diazepam v **supraklinických dávkách** ↑ apoptózu, **dose- dependent**, kognitiv.-norm., midazolam-0
- **Barbituráty** pentotal – přechodně neurol.abnormity, chorea, atetosa, zmatenost - krysa ↑ apoptózu, phenobarbital, phenytoin- dlouhodobě in utero: mentál retardace, abnorm.učení
- Thiopental – myš - 0
- **Ketamin** děti – 0 info? Struktura CNS?, kognitiv.fce?
- zvířata: single-shot - 0, opakované: ↑ apoptózu, ale ↓ **neurotoxický efekt bolestivých stimulu**
- Žádné neurokognitivní abnormity, **dávka – doba expozice**
- Zernikow: 2008 – single shot ketamin OK, ne kontinuálně
- **Propofol** zhorší chování i učení – krátkodobě
- Myš, in vitro - ↑ apoptózu dose-dependent
- **Halotan** lidé- náladovost, anxieta, enuresis, spánkové poruchy – mizí do 1 měs.
- Zvířata- neurotox. Pre-i postnatálně – horší učení, klesá densita synapsí

Expozice CNS anestetikům 2 -Loepke 2009

- **Isofluran** lidé- desorient., křeče, halucinace, epilepsie, ataxie, abstinence (po 24-158 h), neuroprotektivní při ischemii-hypoxii
- Zvířata: krysa, myš, morče, křeček – **Midazolam-N2O-Isofluran = masivní apoptóza**
- úzké časové okno, krysa i solo iso.
- **Isofluran + Xenon** – inhibice neurodege., dexmedetomidin též
- **Desfluran** neuroprotektivní při hypoxii-ischemii v modelu, 0 info
- **Sevofluran** – epileptiformní EEG- zvl. bez premedikace, ↓CO₂, MAC> 5,0 !
- Myš- sevo- **neuroprotektiv.u nezralého mozku+**
- **N2O** – intrauterinní (entonox),sekce – transitor.hypertonus, dysforie – chybí dlouhodobé sledování
- Myš- 50%-150% - solo: 0 účinek, s isofluranem potencuje apoptózu

Cave!

Dobrá kardiovaskulární tolerance anestetika

≠

Dobrá cerebrální tolerance anestetika

Příliš povrchní anestézie – **terapeutické okno** – nepřiměřeně hluboká anestézie

Monitorování cerebrální aktivity- BIS, entropie, EEG



Danish Registry Study Group – *Hansen*

Mayo Clinic Pediatric Anesthesia and Learning Disabilities Study Group - *Flick*

- Epidemiologická studie 45 000 dětí 1977-1990.
- Skupina z Minnesotskdětié studie 5397
- Operace v 0-1 roce.
- Zdroje informací
- „End point“: dosažené vzdělání, oficiální školní testy, IQ, korelace IQ ~
- přijímací testy

- American Society of Anesthesiologists; Assocoation of Pediatric
- Anesthetists, Federation of European Associations of Pediatric Anesthesia,
- Society for Pediatric Anesthesia..., **US Food and Drug Administration**

Účinky bolesti a stresu

Působení:

↑ stresové hormony

↑ apoptóza

↓ práh bolesti

Abnormální chování

Depresivita

Chronifikace bolesti

Prevence:

Premedikace midazolam a ketamin

CA + RA

Pooperační analgésie



Sedace/ Analgosedace

Historie: inj. lékové směsi: promethazin,
chlorpromazin, meperidin, petidin, skopolamin

Řiditelná hloubka dle potřeby:

- ✓ anxiolýza
- ✓ disociativní sedace
- ✓ mírná sedace
- ✓ hluboká sedace

Midazolam, propofol, etomidát, ketamin,
metoxyfluran, N₂O-O₂, dexmedetomidin

Riziko: hypoventilace - hypoxie

Monitorování – O₂ –inhalace

MR, CT, ICU



Pro budoucnost

- Seriózní výzkumy - zdrženlivost k mediím.
- Dr.Flick, Medscape Psychiatriy 2009: “The information has not reached a level that we can make recommendations about change in practice.”
- Oficiální místa – nejvyšší pozornost odborných organizací
- Jaká informace gravidním a rodičům?? ... a jaká anestezie?
- Tlak na farmakologický výzkum.
- Neurologické aspekty anestézie.



Pokus o závěr -1.varianta

- Protože máme zatím k dispozici jen ta anestetika, která máme k dispozici, nezbyvá nám nic jiného, než pokračovat v dosavadní praxi a očekávat další výsledky výzkumu farmaceutických firem.
- Potenciálně je neurotoxicita stále hrozbou pediatrické anestézie.

Pokus o závěr – 2.varianta: Co tedy?

- Prevence procedurální bolesti? ano
- Sedace?..... ano

Uvážlivě indikovat operace od 21. gestačního týdne do 4.roku života dítěte

- Typ anestézie?.....CA + RA, SPA? infiltrace rany?
- Premedikace?.....ano (midazolam, single-shot ketamin, EMLA)
- Vedení anestézie?.....”terapeutické okno“, neuro- monitor
- Vyběr anestetik..... **ne:** isofluran + N2O + Midazolam
Opakovaný, kontinuální nebo i.t. ketamin
ano: propofol, sevofluran, opioidy, RA

“Závislost na dávce a době expozice, kumulativní doba CA” – “timing”, hloubka CA

- Cave ko-faktory.....hypotenze, hypoxie, hypoglykemie, hypokapnie
- Pooperační analgésie.....adekvátní intenzitě bolesti, neprerušovaná
- Perioperační stress.....minimalizovat

Etika

- Žádný lék není prostý vedlejších účinků. Nelze ani v budoucnosti očekávat „zázračné“ anestetikum.
- Mechanizmy anestézie jsou (zatím) pohříchu uniformní.
- Nejsou jednoznačné informace potvrzující nebo vylučující kognitivní zhoršení u člověka
- Současně užívané léky v anestézii jsou bezpečné.
- Je etické o tom ujistovat rodiče.
- Soustředěný zájem a výzkum je nevyhnutelný
- Není důvod korigovat současnou racionální klinickou praxi (zatím). Ostatně k tomu nemáme ani žádné prostředky.



Pro praxi

Vulnerabilní období: 21. týden gestace – 4. rok života

Intrauterinní vliv

Kvalitativní i kvantitativní aspekt

Hloubka a délka anestézie

Timing operace, monitorování CNS, “prostoje v CA”

Předoperační úvaha- architektura anestézie:

Kombinace CA a RA

Volba anestetika

Význam premedikace

Význam nepřerušované analgésie

Humánní zkušenosti

- CA je neurologickým reverzibilním obrazem, kompatibilním s pojmem “smrti mozku” – krátkodobost reverzibilita ?
- “Preconditioning “ – srdce, mozek dlouhodobá ochrana ? Vlivy negativní ?
- Žádné studie nepotvrdily u dětí strukturální změny mozku po anestetických
- Pooperační behaviorální změny po CA– spontanní ústup cca do 1 měsíce – v.s. psychologické faktory
- Premedikace benzodiazepiny – snížila výskyt pooperačních poruch
- Vývoj po závažných operacích (kardiochirurgie, laparotomie, neurochirurgie) kohort.studie: deficit
- Vývoj po dlouhodobé expozici phenobarbitalu, phenytoinu „in utero“: mentální retardace, problem v učení, leč žádný kognitivní deficit
- Sectio Caesarea – není rozdíl ve vývoji do 4 let CA versus PDA ??

Humánní zkušenosti

- CA je neurologickým reverzibilním obrazem, kompatibilním s pojmem “smrti mozku” – krátkodobost reverzibilita ?
- “Preconditioning “ – srdce, mozek dlouhodobá ochrana ? Vlivy negativní ?
- Žádné studie nepotvrdily u dětí strukturální změny mozku po anestetických
- Pooperační behaviorální změny po CA– spontanní ústup cca do 1 měsíce – v.s. psychologické faktory
- Premedikace benzodiazepiny – snížila výskyt pooperačních poruch
- Vývoj po závažných operacích (kardiochirurgie, laparotomie, neurochirurgie) kohort.studie: deficit
- Vývoj po dlouhodobé expozici phenobarbitalu, phenytoinu „in utero“: mentální retardace, problem v učení, leč žádný kognitivní deficit
- Sectio Caesarea – není rozdíl ve vývoji do 4 let CA versus PDA ??