

# Dětský mozek, neurogeneze versus anestetika, sedativa v r.2011

Radomir Čumlivski, Ulrich Oberndorfer, Gerhard Redl

Anaesth. Abteilung, Orthopaed.Spital Wien,  
Oesterreich

XVIII. Kongres ČSARIM, Praha 2011

# Minnesotská studie

Flick et al., Reading Center/ Dyslexia Institute Minnesota

„learning disability“ v souvislosti s anestezií do 3 let věku v 70. letech XX. století

7.200 dětí – 932 s LD do 19. roku

Závislost snížených kognitivních funkcí na **četnosti anestezií (2 a více)** a celkové **kumulované délce anestezie (120 Min.)**

Risk for Learning Disabilities Associated With Exposure to Anesthetics

Number of Anesthetics	Adjusted Hazard Ratio	95% CI
Single exposure (n = 449)	1.00	0.79 – 1.27
2 anesthetics (n = 100)	1.59	1.06 – 2.37
3 or more anesthetics (n = 44)	2.60	1.60 – 4.24

The estimated incidence of LD by the age of 19 years was 20.0% (95% confidence interval, 16.3% – 24.3%) in those with no exposure to anesthesia, 20.4% (95% CI, 16.3% – 24.3%) in those with single exposures, and 26.2% (95% CI, 26.2% – 42.9%) in those with multiple exposures.

# Tlak veřejnosti a institucí

Odkud jsou informace ovlivňující kolektivní znalosti – vědomí – veřejnosti? = media, internet.

Komentáře k závažným problémům medicíny?

# Fyziologie zrání mozku

## Neurogeneze:

- ✓ diferenciaci neuronů z kmenových buněk do specif. skupin
- ✓ migrace bb.
- ✓ tvorba synapsí - synaptogeneze, dendritů – propojování neuronů
- ✓ axonální myelinizace.

## Vulnerabilní fáze:

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

Fyziologicky: abundanční 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, sedativa – základní účinky

Různorodá chemická struktura a povaha

## Agonisté GABA- receptorů:

Benzodiazepiny, Barbituráty, Volatilní anestetika

## Antagonisté NMDA- receptorů:

Ketamin, N<sub>2</sub>O, Propofol

Podobné důsledky:

inhibice neuronální aktivity, reverzibilní alterace neuronálního přenosu **postihující GABA a/ nebo NMDA receptory** , avšak různé formy toxicity: z hyperaktivity / z útlumu fce neuronů.

# Vliv anestetik a sedativ na neurogenezu

Indukce apoptózy (kombinace)

Útlum tvorby dendritů

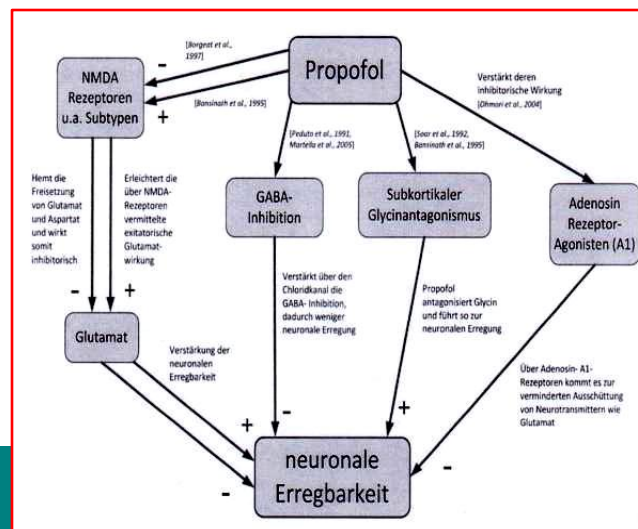
Útlum synaptogeneze (Ketamin- NMDA)

Útlum myelinizace

Přímé specifické toxické vlivy

## Farmaka s neurotoxickým potenciálem pro nezralý mozek:

**Propofol, Ketamin, Thiopental, Halotan, Isofluran, Sevoran, N<sub>2</sub>O, Midazolam, Diazepam, Metoclopramid, Phencyclidin, Clonazepam,..... Ethylalkohol, Pb**



# Vliv anestezie ve vulnerabilním věku na kognitivní schopnosti v dospívání a v dospělosti.

**Animální studie** potvrzují **neurotoxicitu anestetik i sedativ**, expozice vysoká, dlouhá:

Hlodavci , makakové – expozice anestetikům – zvýšená apoptóza atd  
histo, v intervalech, vývoj, učení

**Zvl. Ketamin, Isofluran+N<sub>2</sub>O+midazolam ...** (x Sevofluran + *synaptogeneze*)

Epidemiologické retrospektivní studie **potvrzují i nepotvrzují** negativní vliv:

Hansen, Flick 2009, - 45.000 dětí, do 1 roku OP 1977-1990 – dosažené akademické vzdělání -běží

DiMaggio 2009 - 384 dětí, N.Y.C., 1999-2002 Hernia inguinalis OP = **2,3x více**

Hansen, Christensen, Pedersen 2010 – Copenhagen -4500 dětí 1984-90 = **1**

DiMaggio 1999-05, 5824 párů dvojčat, jen 1 operováno = **2,3x**

Prospektivní internacionální studie McCann, 2010, děti 26.gest.-60.  
postmenstr.týden – op.hernia -2a., 5a. – do r. 2016

# Sledované psychologické a sociologické parametry

Poruchy chování, poruchy socializace, funkce v rodině, vývoje, autismus, paměť- poruchy retence, dyzlexie, kognitivní funkce“, shrnuto nejčastěji jako „nespecifická retardace vývoje“

Humánní studie: etické problémy, dlouhodobost, náročnost, kritéria (IQ, vzdělání, školní testy?).

Prospektivní, retrospektivní, epidemiologické.





# Není to snadné

Loepke – animální modely – srv. stupně zralosti  
jaký je skutečný rozsah poškození?  
jaké buňky podlehnou po CA? utlumené? hyperexcitované?  
2 % versus 50 % fyziologické apoptózy  
věková hranice neurotoxicity CA -novorozenci/ nezralí novorozenci

Blomgren – vliv MR, animální model, opakovaná CA  
vymizení kmenových buněk hippocampu a paměťových areí  
ozáření stimuluje růst

Ketamin – apoptóza difúzně v kůře, max. area optica

Mahr, Cejka et al. – autoregulace cerebrální perfúze x sevofluran 1,5 MAC

Libert al. – EEG/ BIS – děti: ketamin 0,5 - 1 - 1,5 - 2

Dávky analgetické (neuroprotektivní) x anestetické, **Kombinace léků**

**Nelze oddělit vliv anestetik, operačního stresu a pooperační zánětlivé reakce organismu.**

# Základní rozpor

- Anestetika, sedativa **poškozují** mozek nezralých pokusných zvířat s následky pro kognitivní vývoj, **ovlivňují** dětský mozek (neurotoxicita - následky?)

**X**

- Nedostatečná anestezie, sedace, léčení bolesti má dlouhodobé tělesné i duševní následky, ovlivňuje neurologický, psychologický, sociální vývoj. Vliv stresu a bolesti na apoptózu.

# Současný konsenzus (~FDA)

- Operace: další rizika x dlouhodobý výsledek
- Současná anesteziologická praxe v dětské anestezii je bezpečná
- Komplex opatření – monitorování hloubky anestezie
- Vyloučení jasně škodlivých léků
- Užít nejméně zatěžující variantu – kombinace RA + CA
- Informace rodičům
- Výzkum: standardizace problémů, nabídnout konkrétní faktické pokyny

# Informace rodičům

- APA (American Psychological Association)
- FDA (Food and Drug Administration)
- Assoc. Of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland
- International Anesthesia Research Society, SmartTots - USA [www.smarttots.org](http://www.smarttots.org)
- Současný stav informací neopravňuje k zásadní změně pediatrické anesteziologické praxe ani k alarmování veřejnosti.
- Nejsou přímé důkazy pro poškozování dětského mozku anestetiky
- Anestezie je nezbytná pro operace a dg.výkony důležité pro zdravý vývoj dítěte
- Anesteziolog trvale během operace pečlivě sleduje dítě - úroveň anestezie, eliminaci bolesti, vybírá nejšetrnější formu anestezie s ohledem na operaci a celkový zdravotní stav dítěte.
- Všechny své problémy diskutujte před operací s anesteziologem, společně dohodnete optimální řešení. (*anesteziologická vizita – konzilium*)

# Operační indikace dětí do 3 let

Operace z vitální indikace ?

Je op. nezbytná pro zdraví a/nebo vývoj dítěte?

Je op. odsunutelná po 3. (event.4.) roce života bez zdravot. rizika?

Pozdější op.: komplikovanější?, horší výsledky?, trvalé postižení?, zasáhne do vývoje?

## **Je indikace? Pak:**

Stanovit optimální premedikaci, anestezii – anestetika, analgézi pro dítě, charakter operace, možnosti zdrav. zařízení

**Ne ketamin, ne N<sub>2</sub>O-midazolam-isofluran**

**Dokonalá pooperační analgésie, odbourání stresu jsou prvořadé, to platí i pro procedurální bolesti.**

# Směry do blízké budoucnosti

- Pochopení klíčových mechanismů patofyziologie neurotoxicity anestetik – **co je relevantní? Mícha?**
- **Neuroprotektivní** léky při/ po anestezii zlepší zotavení CNS
- Bezpečná anestetika (nízká neurotoxicita) – vývoj??
- **Eliminace** léků s vysokým potenciálem neurotoxicity v animálním modelu (ketamin, N2O-Midazolam-Isofluran) z pediatrické praxe
- **Kombinace CA s RA** – kde je indikace, sníží koncentrace anestetik v mozku
- Neurotrofika po anestezii u dětí
- Zaměřit se na současná populární anestetika (sevo, propo)
- Monitorování CNS – BIS
- Určit neinvazivní biomarkery apoptózy
- Seriózní informace praktikujícím anesteziologům a rodičům

*...a vůbec, jak víme, že povedou takové studie k pochopení neurotoxicity anestetik?*

# Závěr

Dosud není dostatek informací k definitivnímu uzavření problému.

Není důvod měnit současnou praxi pediatrické anestezie, je považována za bezpečnou.

Je nezbytné trvale sledovat výsledky výzkumu a závěry odpovědných institucí.

Dámy a pánové, děkuji vám  
za pozornost.