

Anestezie a dětský mozek, znanosti a praxe 2019.

Radomir Čumlivski

Abt.für Anästhesie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Orthopädisches Spital Wien- Speising
Österreich

XXVI. Kongres ČSARIM, Brno.

„Minnesotská studie“ = retrospektivní epidemiologická studie.



Snížené kognitivní schopnosti, dyslexie.

Flick et al., Reading Center/ Dyslexia Institute Minnesota
Wider: 1976-82,

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

4.500 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

Historie: anestezie a neurotoxicita u dětí.

- ✓ Je jen šťastnou náhodou, že anestezii nevyalezl ani Hipokrates, ani Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim seu Paracelsus, ani Ambroise Paré, nýbrž : 1.Celková anestezie, WTG Morton 16.X.1846.
- ✓ 1.Pochybnosti stran neurotoxicity u dětí: Minnesotská studie. 70. léta 20.století- dyslexie, kognitivní omezení a délka anestezie.
- ✓ Studie na zvířatech hlodavci, primáti –apoptoza Jevtovic - Toodorovic
- ✓ Humánní retrospektivní studie
- ✓ DiMaggio, Loepke, Tom Hansen
- ✓ Vývojová neurofyziologie přináší další informace – 2016
- ✓ Ketamin single shot ano, opakovaně ne (DGAI 2008)
- ✓ Weiss M, Hansen T., Engelhardt T.: Ensuring safe anaesthesia for neonates, infants and young children: what really matters? 2016
- ✓ Todorovic a kol.: Isofluran+ Dormicum+ N2O – Prokázaná masívní neurotoxicita apoptoza v experimentu
- ✓ Apoptóza ve vývoji CNS
- ✓ Působení CA na CNS – mechanizmy 2013
- ✓ SmartTots - USA
- ✓ Dánsko nabízí svůj registr dětí jako optimální pomůcku.
- ✓ FDA 2014, 2016 USA
- ✓ Studie GAS, PANDA, MASK
- ✓ Euro – americká dichotomie ve významu neurotoxicity od r. 2016.
- ✓ MASK 2019: Kritika FDA 2016 a 17.
- ✓ GAS = 1. prospektivní studie 2019.

Strategické otázky?

Má neurotoxicita v subhumánních studiích význam v humánní pediatrické anestezii?

Lze definovat vulnerabilní fázi ve vývoji mozku?
(*ergo: existuje bezpečná fáze ve vývoji mozku pro anestetika?*)

Specifická neurotoxicita anestetik x jiné perioperační negativní faktory?

Mám korigovat svoji anesteziologickou praxi? Jak?

Doporučené postupy – analgezie, sedace?

Organizace perioperační péče?

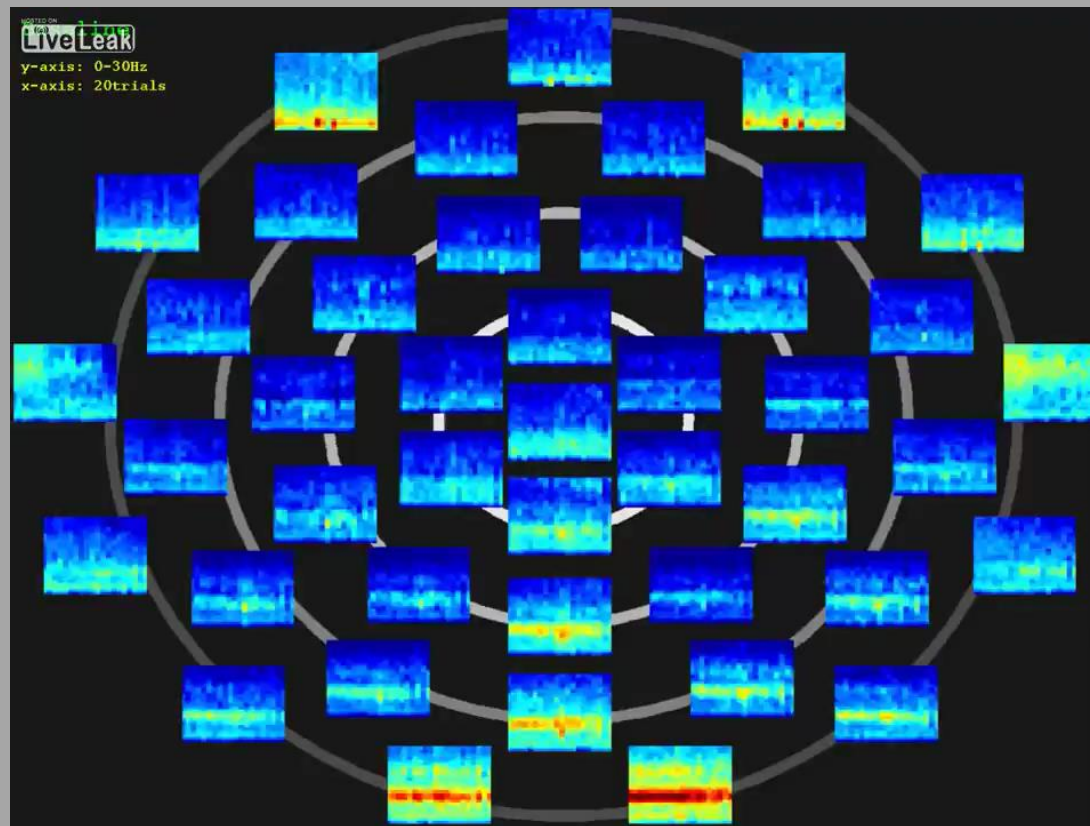
Riziko

Anestetika ≠ Anestezie

Účinky anestezie:

Interhemisferická + rostro-kaudální disociace funkce CNS.
Nehomogenní působení anestetik na CNS.

(46-svodové EEG, Purdon, Brown, 2014)



(Purdon, Brown, 2013)

Účinky anestetik – souhrn poznatků.

- CA nesnižuje uniformně CBF ani metabolismus v celém mozku.
- **Neexistuje uniformní mechanismus** odpovědný za účinek anestetik.
- Úvod do anestézie a vyvádění z ní se děje různými mechanismy.
- **Vyvíjející se CNS** reaguje na CA **jinak**, než **zralý CNS**.

- Účinek anestetik:
GABA, NMDA receptory
“**drug – dependent**” = různá farmaka působí v různých místech CNS
“**dosis –dependent**” = rozdíl subanestetických a anestetických dávek
neurotoxické / neuroprotektivní

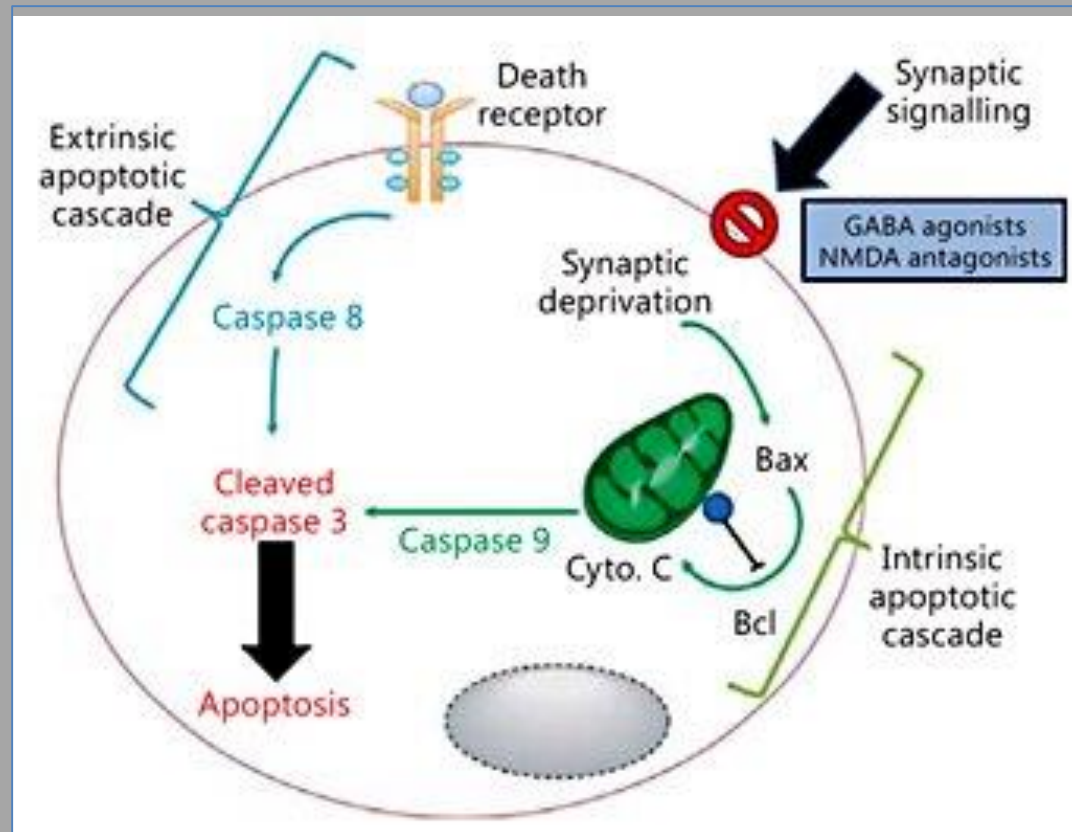
Subanestetické: *dysharmonie*, různé regiony se zvýšeným a sníženým metabolismem v různém čase x **sedace?**

“Bezpečná hloubka celkové anestézie u dětí” .

Mechanismy neurotoxického působení anestetik.

GABA, NMDA látky **blokují neurotransmisi** v GABA a glutamátovém systému – působí synaptickou deprivací – **chybí neuronální stimulace** – aktivuje se intrinsec. neuroapoptotická kaskáda

k tomu snižená neuronální migrace, pokles tvorby dendritů a spine formations = **anestetika zasahují nefyziologicky do vývoje.**



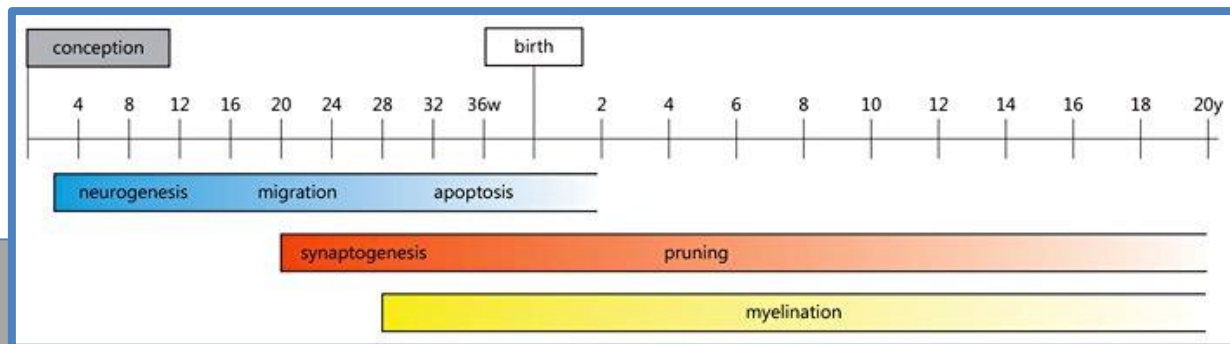
Dynamika vývoje a **funkce** CNS.

Sinner: Anaesthesia 2014, 69, 1009-1022

- Neurogeneze (4.týden), Gliogeneze, Synaptogeneze– dendrity (20.týden- 36 m života.)
- Diferenciace neuronů - Migrace neuronů do specifických skupin a podskupin
- Myelinizace (27.týden)

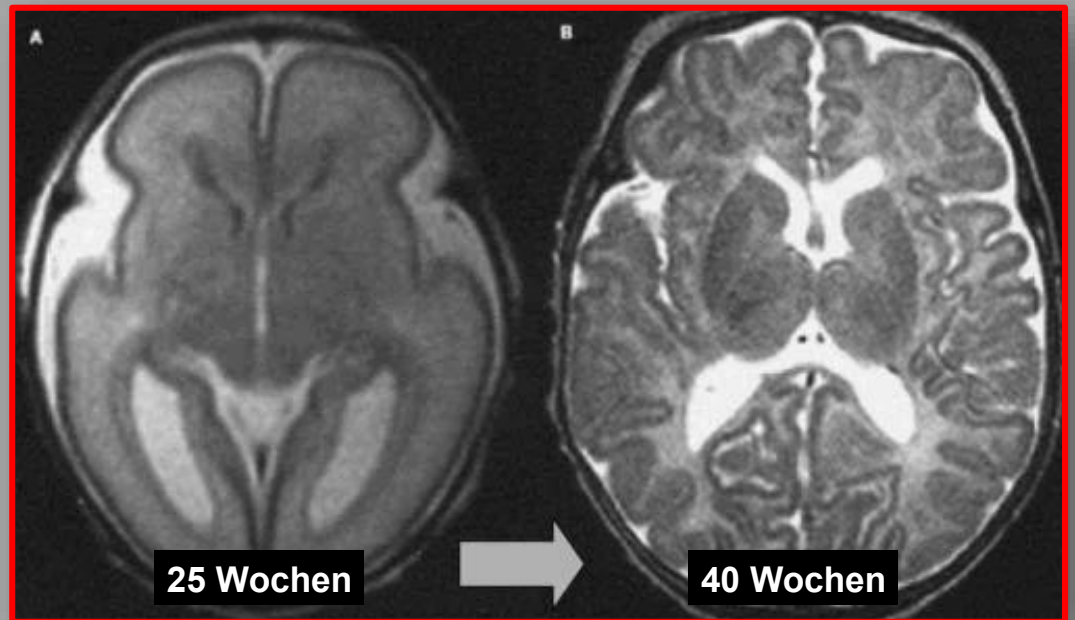
- 125 000 ve 3.měsíc těhotenství – 1 000 000 000 000 neuronů při narození
- 250 000 buněčných dělení neuronů/ hodinu
- Apoptóza – fyziologický jev.

- Průběžně: 1 000 000 interneurálních komunikací/ sec.**



Vývoj CNS: **dendrity – synaptogeneze**
diferenciace CNS
myelinizace

Anestetika zasahují odlišně v různých vývojových fázích.



MR embryonálního mozku
dítěte 25.týden – 40.týden.

Lze definovat vulnerabilní věk dětí z hlediska neurotoxicity anestetik?

“There is no safe age for general anaesthesia.”
“Žádný věk není pro celkovou anestezii bezpečný.”

Loepke: Congress ESA 2016, London, ústní sdělení.



Konsensus:

3.trimestr - ukončení synaptogeneze = 36. měsíc života = 3 roky

Stanovisko FDA = Food and Drug Administration (USA, 2016)

Zdrženlivost v operačních indikacích do definitivních výsledků validních EBM studií.

GAS, MASK, PANDA ?

Uvážit především odložitelnost operací do bezpečného věku = po 4. roce života.

Konsensus – seznam odložitelných operací v daném operačním spektru konkrétní nemocnice.

1. randomizovaná prospektivní studie **GAS**

“**G**eneral **A**nesthesia versus **S**pinal anesthesia”

The Lancet 2/2019

- 722 dětí (84% chlapci) do 3 let
- Hernia ≈ 54 minut,
- Skupiny: Celková anestezie x Spinální anestezie

- **POZITIVNÍ:**
- Věk 5 let – silná relevantní prediktabilita pro budoucí dosažitelné vzdělání.
- **IQ, paměť, pozornost, výkonné funkce, zručnosti spojené s pamětí, kontrola impulzivity, plánování, chování – není rozdíl CA a Spinální.**
- IQ AG 98,87 x S 99,08, dosud NEJsilnější důkaz!!!
- **Jedna krátká celková anestezie není škodlivá**

- **ALE:**
- Složení skupiny, podstatné deviace od protokolu v S – nutná celk.anestetika,
- nepostihuje dlouhé a opakované krátké anestezie (též chir. zátěž)
- Užít jen sevofluran
- Nejistí některé exekutivní funkce, sociální a emocional chování - vývoj později
- **Mnohočetné rizikové/ protektivní faktory v dalším životě modelují výsledný stav.**

MASK = Mayo Anesthesia Safety in Kids.

Caleb, Brambrink 4/2019

1994-2007, 997 dětí, op. + CA do 3 let věku. Test 8-12let, 15-20 let.

1x (45 min.) -380 dětí, více x (187 min.) 206 dětí, bez CA 411 dětí.

Nejasné, co v různých fázích vývoje anestezie tlumí – co tedy hodnotit?

OTB Operant Test Battery koreluje s **IQ**.

(motivace, rozeznání barev, polohy, učení, krátkodobá paměť, časový odhad)

Srv.: Subhumánní primáti: ↓ rychlost, ↓ přesnost. (24 h kontinuální infuze Ketaminu.)

Děti:

OTB: Neliší se u 1x (45 min) ani vícečetné expozice (187 min.) CA od neexponovaných.

Vliv CA dle:

IQ, úroveň dosaženého vzdělání, hodnocení učitele – žádné nebo malé odchylky,

Má-li CA skutečně vliv na dlouhodobý vývoj CNS dětí, pak je to malý nebo subtilní vliv na omezenou oblast funkcí.

Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment PANDA

105 dvojic jednovaječných dvojčat

Op.: 1 mělo op. hernia inguinalis do 3 let, cca 60 Min., 2. neoperované, Test v 8 a 15 letech.
Bez rozdílu IQ proti neexponovaným sourozencům.

ALE:

CBCL Children Behavior CheckList

Neuropsychologické hodnocení hodnotí rodiče MASK , PANDA.

- Aggressive Behavior
- Anxious/Depressed
- Attention Problems
- Rule-Breaking Behavior
- Somatic Complaints
- Social Problems
- Thought Problems
- Withdrawn/Depressed.

Výsledky podobné MASK: zhoršené chování po 1 a po vícečetných expozicích CA.

Komplexní neuro-psychologické vyšetření dětí - MASK.

Zaccariello, Frank, Lee et al., BJA 5/ 2019

MASK – analýza : 5 Faktorů,

1. Rychlost zpracování, motorická koordinace, vizuálně-motorická integrace
2. Vyjadřovací/ verbální obratnost, učení, paměť
3. Pozornost
4. Koncentrace
5. Plánování, schopnost řešit problémy.

3 svazky dle celkové neuro-psych.výkonnosti:v testech: nižší (10 %)- střední – vyšší (33 %).

Děti s 1 expozicí CA: bez rozdílu od neexponovaných

Děti s vícečetnou expozicí:

Horší výsledky v 1. faktoru,

Svazek s nižší výkonností: 23,3 % děti s vícečetnou expozicí CA.

Vyšší výskyt ADHD.

ADHD - 1 i vícečetná CA – o 31 % vyšší výskyt ADHD .

(Ing, Sun,Olfson, Anesth Analg 2017)

Co je pro CNS významnější?

Neurotoxická anestetika?

Ostatní závažné faktory?

Celková anestezie matky v těhotenství - faktory:

Transplacentární přestup anestetik.

Výrazný pokles perfuze placenty i při mírné (“tolerovatelné”) hypotenzi matky.

Intraoperační hypoxie matky, snížení SO_2 = hypoxie plodu? (“Mt.Everest in utero”)

Vyšší hladiny stresových hormonů matky.

Útlak v. cava inf. při poloze na zádech – preload, městnání.

USA x Evropa: 2 linie.

Anestetika - neurotoxicita

Ostatní faktory.

“Ostatní” rizikové faktory

s negativním potenciálem pro CNS v dětské anestezii.

Anesteziologické pracoviště s nedostatkem praxe

90% dětských operací - v nemocnici s < 100 dětských op./ rok.

(T.Hansen 2014,2015, Ziegler, Becke 2019)

Nezkušený anesteziologický tým – znalosti, zručnost, cit pro dětské tkáně, zkušenosti.

Nedostatečná přístrojová výbava a pomůcky, nedostatečné monitorování.

Neadekvátní vedení anestezie.

Maligní trias v dětské anestezii – rizikové faktory.

I. Neznámý pacient

II. Nezkoušený anesteziolog
(neznámé a špatně vybavené pracoviště)

III. Naléhající – spěchající operatér

i.

B.S.v Ungern-Sternberg et al: The Lancet, (2010), 376,773f

Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia:
a prospective cohort study

Příprava a vedení pediatrické anestezie – rizikové faktory pro CNS.

Předoperační fáze- organizace:

Deydratace, hypoglykémie, neadekvátní premedikace + nedostatečný dohled (hypoventilace, hypoxie), stres, deprivace.

Anestezie – hladký netraumatizující úvod:

Hemodynamika (bradykardie, tachykardie, hypotenze) - ↓ perfuze CNS.

Hypoxie/ hyperoxie, hypokapnie/ hyperkapnie.

Infúzní management: Hypo- i hypervolémie, hyponatremie.

Hrazení krevních ztrát.

Hloubka anestezie – monitorování (BIS, Entropy,...),

Kvalitní analgetická komponenta (nahradí hluboká anestezie chybějící analgezií?)

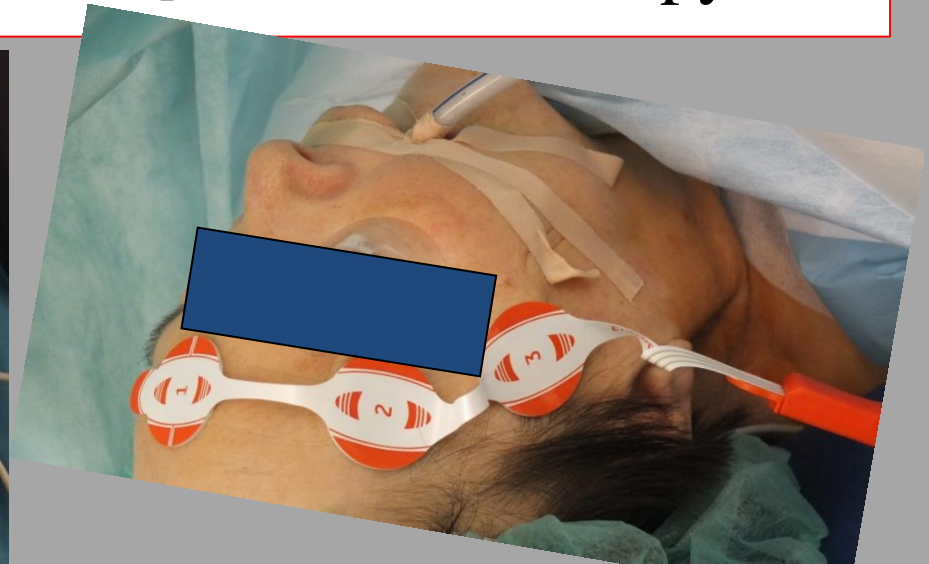
Zotavování – monitorování, dohled:

Hemodynamika, dýchání – dýchací cesty (hypoventilace...).

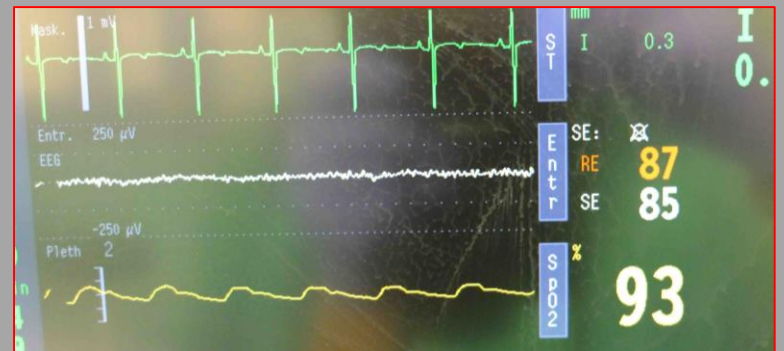
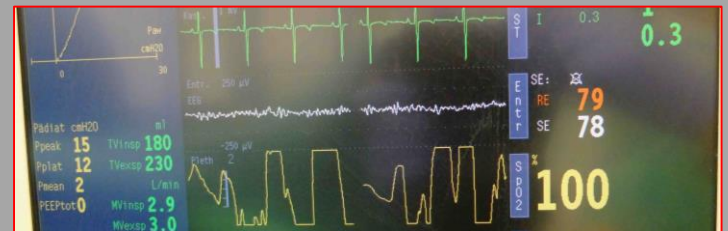
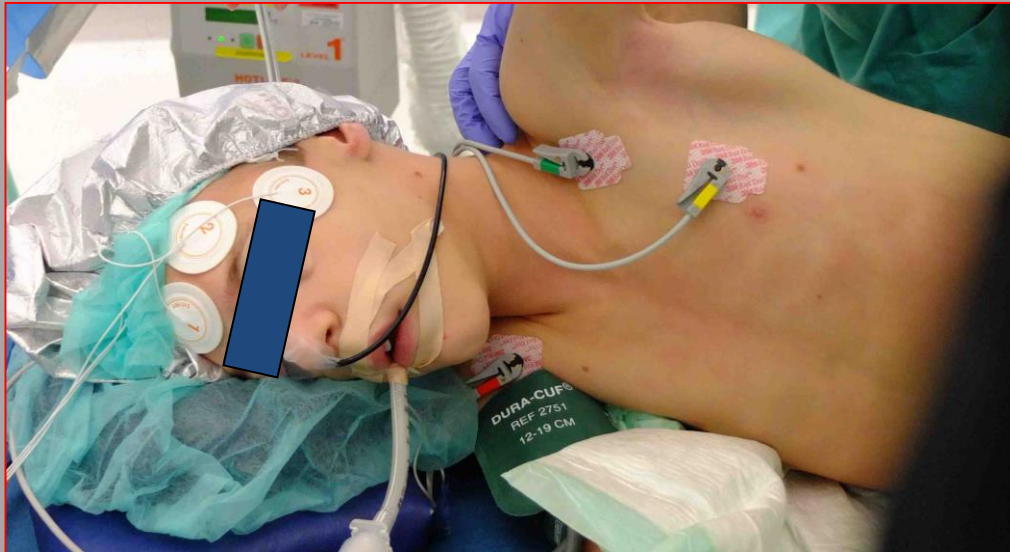
Analgezie – kvalitní a kontinuální (bolest), sedace, deprivace dítěte - stres.

Hloubka anestezie

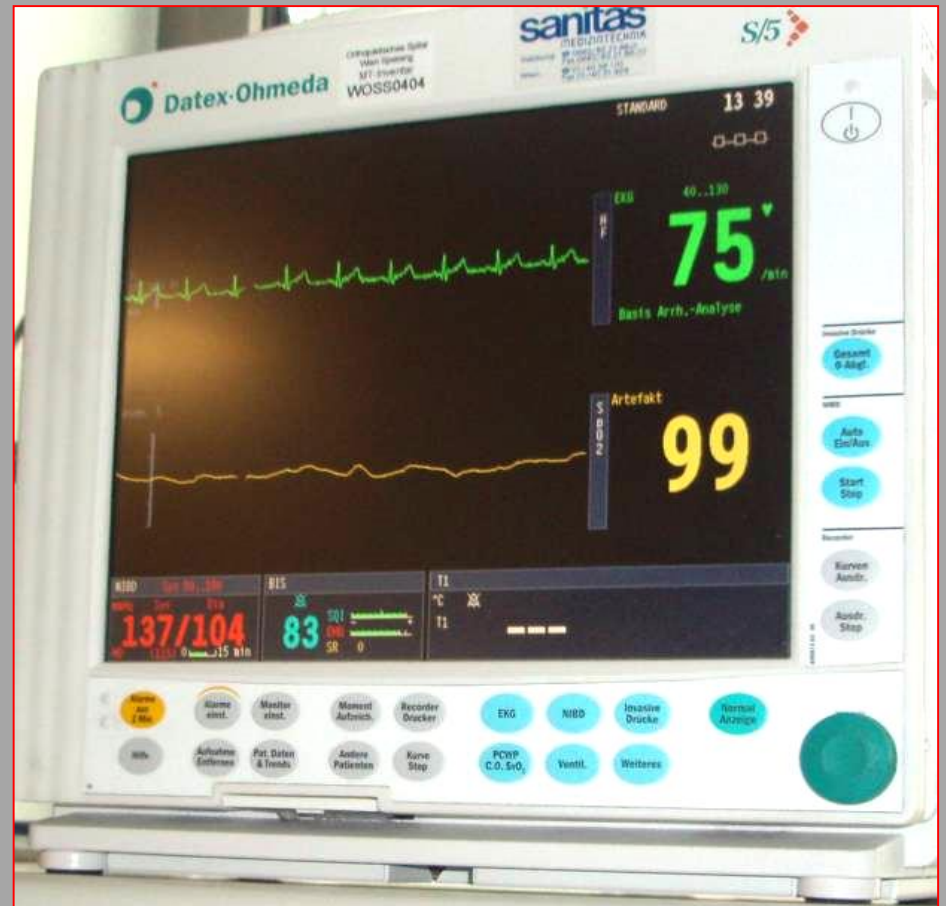
EEG-Monitorování: BIS (Bispectral Index), Entropy



Entropie: 40-60



BIS Monitoring - ICU



Sedace a neurotoxicita

RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale (+4 až -5)

- ICU
- Pooperační analgo-sedace (prodlužuje působení CA při RASS: -3 až -5?)
- Diagnostika – CT, MR (opakované – atrofie hippocampu).
- Procedurální analgo-sedace (ketamin-midazolam, dexmedeto, clonidin).

Farmaka:

- Benzodiazepiny (midazolam) – GABA
- Propofol –NMDA, GABA
- Ketamin, Ketamin S – cave opakované nebo kontinuální podání!
- α 2- sympatikomimetika Dexmedetomidin, Clonidin.

Analgo-sedace: Ketanest S + Midazolam p.r.



Dexmedetomidin

- Alfa 2 sympatikomimetikum
- U krys – Isofluran - **neuroprotektivní působení Dxmdt závislé na dávce.**
- Plánované pilotní studie:
 - Op.: DK, op v pánevní břišní dutině.
CA: Dexmedetomidin + Remifentanil + kaudální blokáda – 100 pac.
 - Kardiologie: Transpozice velkých cév, Fallotova tetralogie
CA: Isofluran + Dexmedetomidin – kontinuálně či bolus.- 60 pac.

Volba anestetik, sedativ u dětí.

GABA, NMDA receptory, agonisté i antagonisté – mají vztah k apoptóze.

Přednost mají krátkodobá anestetika (propofol, sevofluran).

Co nejkratší doba expozice CA (organizace!).

Opioidy nemají vztah k apoptóze – Remifentanil, Alfentanil.

Sedace: diagnostické postupy (MR, CT), pooperační, ICU.

α 2- agonisté – nemají vztah k apoptóze, **neuroprotektivní???**

(Dexmedetomidin, Clonidin).

Midazolam – ústup?

Analgezie/ desaferentace – techniky **LA a RA**.

Shrnutí 2019:

Definitivní vyjádření: agnostická fáze.

Děti od 3.trimestru do 3 let. (FDA: do 4let)

Celková anestezie do 1 hodiny expozice pro jednoduché operace (hernia) nemá vliv na vývoj kognitivních funkcí.

Do celkových 180 min. expozice CA pravděpodobně malý deteriorační vliv na kognitivní funkce. Pro delší expozici není dostatek relevantních informací – vliv základní patologie?.

Anestezie bez ohledu na délku může zvyšovat pravděpodobnost neuro-psychických odchylek (ADHD).

Závěr.

Není důvod měnit současnou praxi ohledně anestetik.

Tím více je nutné:

soustředit pozornost na **vedení anestezie a perioperační management** u novorozenců, batolot, dětí –
anesteziologové - pediatričtí specialisté.

Dámy a pánové, děkuji za pozornost!
“Vzděláním k blahobytu.” J.A.Komenský
(Reliéf na štítu domu v Chýnově.)

