



**SYMPOSIUM
FÜR ÄRZTE
UND PFLEGEKRÄFTE**
SAMSTAG
24. MÄRZ 2012

Macht Narkose dumm ?

Petra Bischoff

Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer

DAF
Deutsche Akademie für
Anästhesiologische Fortbildung

Universitätsklinikum
Knappschaftskrankenhaus Bochum

UK RUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

NEWS



Medizinnews

Wirtschaftsnews

Politiknews

Archiv

Lernschwierigkeiten durch
Narkosen bei Kindern ?

18.12.2011

Von: Manuela Arand, Foto: thinkstock

 **Twittern** 4



Machen viele Narkosen Kinder dumm?

Leiden Kinder, die schon früh im Leben unter Vollnarkose operiert werden müssen, unter einer Intelligenzminderung?

Cognitive and Behavioral Outcomes After Early Exposure to Anesthesia and Surgery

AUTHORS: Randall P. Flick, MD, MPH,^a Slavica K. Katusic, MD,^b Robert C. Colligan, PhD,^c Robert T. Wilder, MD, PhD,^a Robert G. Voigt, MD,^d Michael D. Olson, PhD,^e Jurej Sprung, MD, PhD,^a Amy L. Weaver, MS,^f Darrell R. Schroeder, MS,^f and David O. Warner, MD^a

^aDepartment of Anesthesiology, ^bDivision of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, ^cDepartment of Psychiatry and Psychology, ^dDivision of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, and ^eDepartment of Pediatrics and Adolescent Medicine, and ^fMayo Clinic Mayo Medical School College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Exposure to virtually all anesthetic drugs has been shown to cause neurodegeneration in young animals. Studies of learning and cognition in children exposed to anesthesia and surgery have been few, have relied on single outcome measures, and have not controlled for comorbidity.



WHAT THIS STUDY ADDS: In this study of children exposed to anesthesia/surgery before the age of 2, multiple group and individual measures of learning and behavior are examined by using a matched design with adjustment for comorbidity using 2 separate methods.

Flick RP et al., Pediatrics 2011; 128(5):1053-1061

Abstract

Annually, millions of children are exposed to anesthetic agents that cause apoptotic neurodegeneration in immature animals. To explore the possible significance of these findings in children, we investigated the association between exposure to anesthesia and subsequent (1) learning disabilities (LDs), (2) receipt of an individualized education program for an emotional/behavior disorder (IEP-EBD), and (3) scores of group-administered achievement tests.

METHODS: This was a matched cohort study in which children (N = 8548) born between January 1, 1976, and December 31, 1982, in Rochester, Minnesota, were the source of cases and controls. Those **exposed to anesthesia (n = 350) before the age of 2 were matched to unexposed controls (n = 700) on the basis of known risk factors for LDs.** Multivariable analysis adjusted for the burden of illness, and outcomes including LDs, receipt of an IEP-EBD, and the results of group-administered tests of cognition and achievement were

Flick RP et al., Pediatrics 2011; 128(5):1053-1061

8548 Kinder (*1976-1982, MN, USA)

350 n mit ≥ 2 Narkosen vor dem 2. LJahr

versus 700 n Kontrollen (keine Narkose)

Narkose Kinder: **Lernschwierigkeiten**

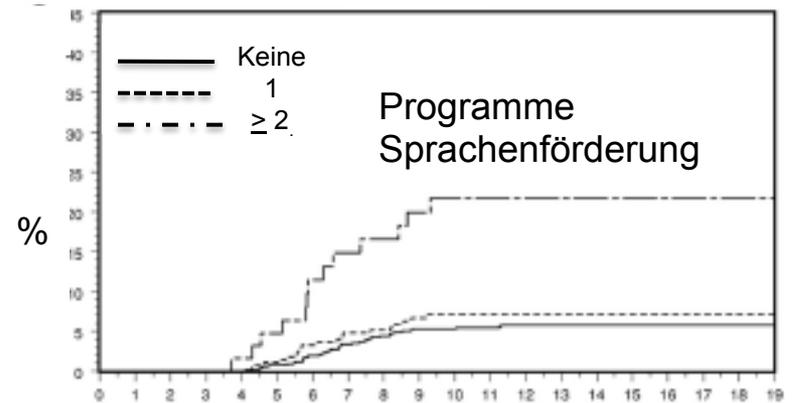
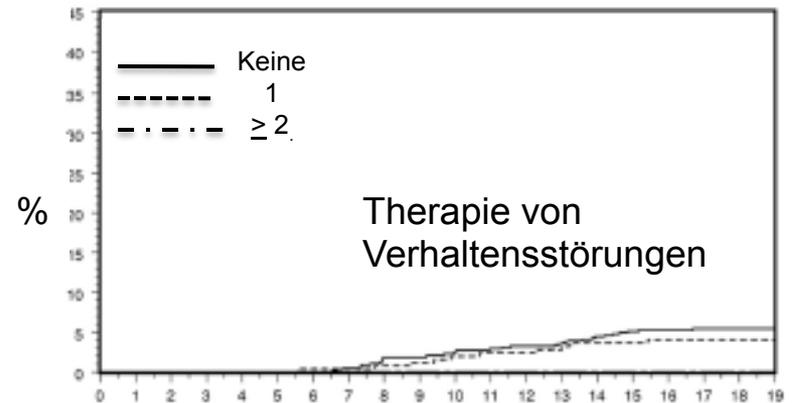
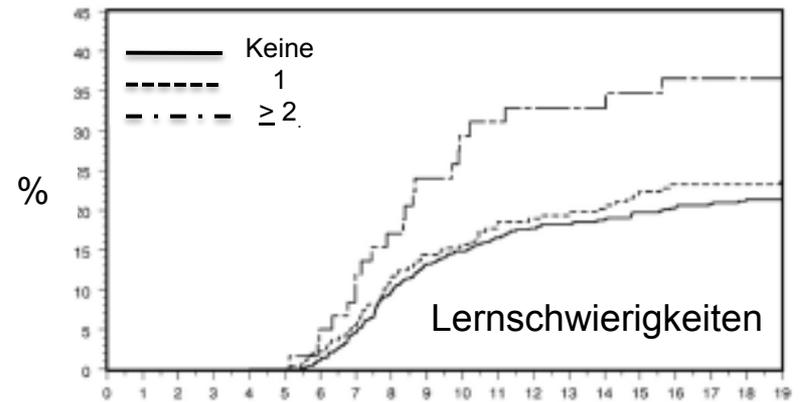
doppelt so häufig auch nach Adjustierung
verschiedener Störfaktoren

hazard ratio 2.12 (95% CI:1.26-3.54)

Schlussfolgerung:

**Zwei und mehr Anästhesien erhöhen das
Risiko für spätere Lernschwierigkeiten**

Kein Risiko für eine einmalige Anästhesie



Alter (Jahre)

Einfluss von Anästhesie / OP vor dem 4. LJ auf die Häufigkeit von Lernstörungen (LD)

Retrospektiv / Gesundheitsdaten
5.357 Kinder (*1976-1982)
593 n Anästhesie / OP vor 4. LJ

1 Anästhesie (449 n)
(hazard ratio = 1.0, 95% 0.79-1.27)

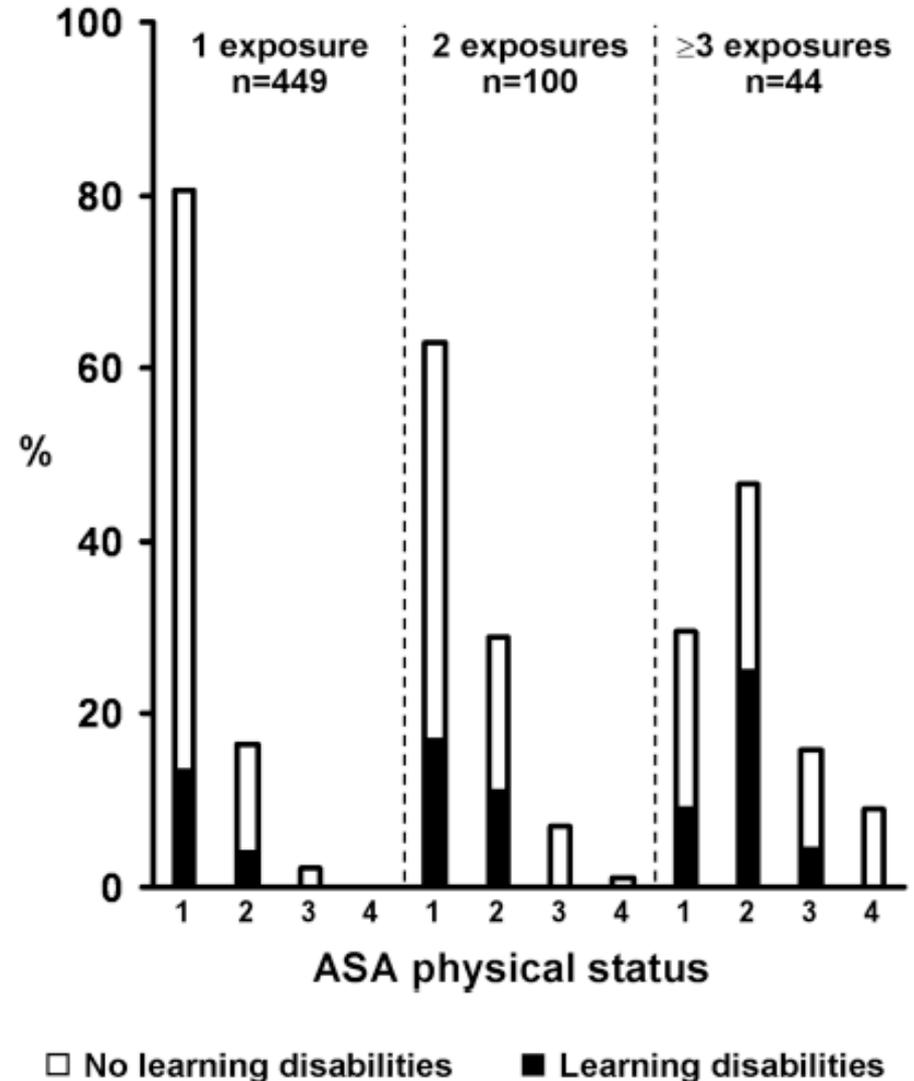
Kein Risiko für LD

2 Anästhesien (100 n)
(hazard ratio = 1.59, 95% 1.06-2.37)

≥ 3 Anästhesien (44 n)
(hazard ratio = 2.60, 95% 1.60-4.24)

Höheres Risiko für LD

Adjustierung



**Einfluss von Anästhesie / OP vor dem 4 LJ
auf die Häufigkeit von Lernstörungen (LD)**

“ Die Daten lassen nicht erkennen, ob die Anästhesie per se zur Entwicklung von Lernstörungen beiträgt oder, ob die Anästhesie lediglich ein Marker für andere bislang undefinierte und zu Lernstörungen beitragende Faktoren darstellt “

Der Verdacht, dass Anästhesien
schädigenden Einfluss auf die
Entwicklung des Gehirns haben

wird durch tierexperimentelle
Daten gestützt

Ketamine-Induced Neuronal Cell Death in the Perinatal Rhesus Monkey

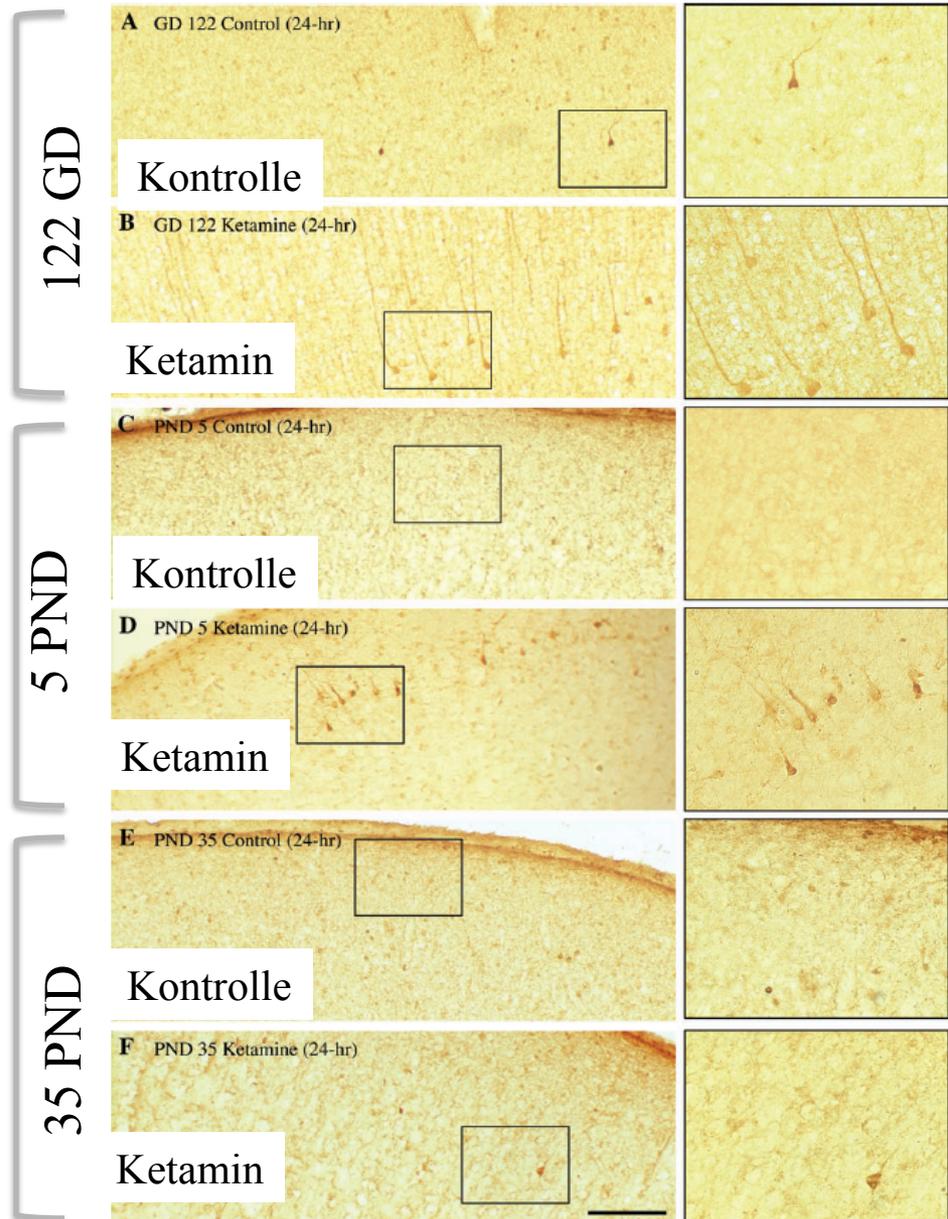
Sikker W et al.

3 n pro Untersuchung
Kontrollen oder
Ketamine i.v. über 24 h

Drei Entwicklungsstadien

- 122 Tage Gestation
- 5 postnatal Tage (5 PNDs)
- 35 postnatal Tage (35 PNDs)

Kortex: Zellschäden



Ketamine-Induced Neuronal Cell Death in the Perinatal Rhesus Monkey

Sikker W, Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Paule MG, Wang C

National Center of Toxicological Research, USA FDA, Jefferson, AR 72079-0502, USA

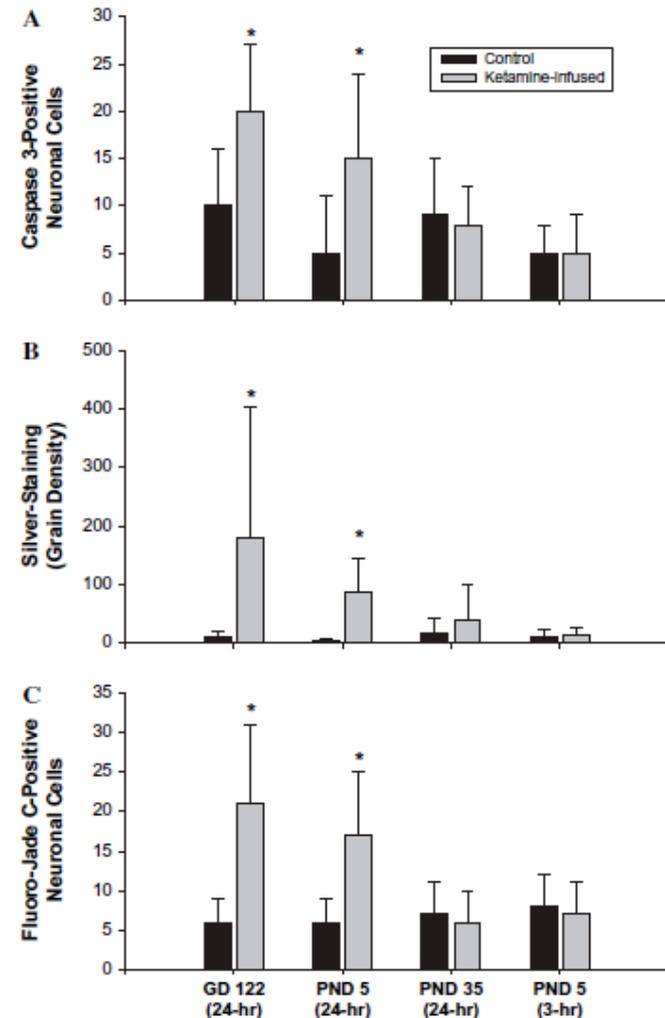
3 n pro Untersuchung

- Ketamine i.v. über 24 h
- Kontrollen

Drei Entwicklungsstadien

- 122 Tage Gestation
- 5. postnatal Tag (5 PNDs)
- 35. postnatal Tag (35 PNDs)

* Signifikante Zunahme von neuronalem Zelltod



Ketamine Anesthesia during the first Week of Life can cause Long lasting Cognitive Deficits in Rhesus Monkeys

Paule MG, Li M, Allen RR., Zou X, Hotchkiss CE, Hanig JP, Patterson TA; Sikker WC, Wang C
National Center of Toxicological Research, USA FDA, Jefferson, AR 72079-0502, USA

Nachuntersuchung nach 3,5 Jahren

6 Affen 5. postnatal Tag und 6 Kontrollen

Ab 7 L.Mon: Training kognitiver Funktionen

Kurzzeitgedächtnis, Lernverhalten, Motivation, Farberkennung

Ab 10 L.Mon: Testverfahren kognitiver Funktionen

Kontrollen über 10 signif. höhere Trainingsscores

4 fach Risiko für kognitive Leistungsminderung

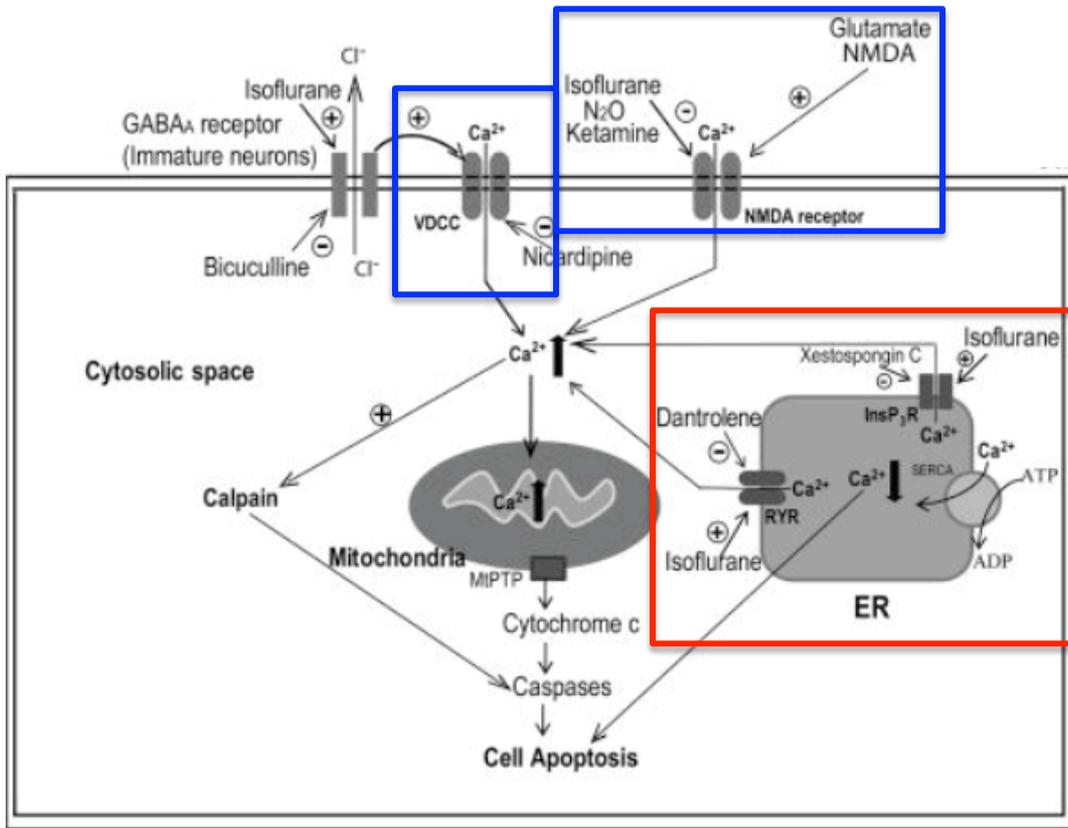
Ketamin = neurotoxisch während sensibler Hirn-Entwicklungsphasen

Bewusstseinschärfung für das Tiermodell

Anästhetika: Schädigungsmechanismen

Experimentell nachweisbare Apoptose / Zelltod

Unterbrechung der Intrazellulären Calcium Homeostase



Ca²⁺ Einstrom aus EZ

Calcium Kanäle:

- Spannungsabhängig
- Agonisten abhängig (NMDA)

Ca²⁺ Freisetzung aus ER

Konzentrationen und Expositionsdauer bestimmen Wirkeffekte von **neuroprotektiv** bis **neurotoxisch**

Use of Anesthetic Agents in Neonates and Young Children

R. Daniel Mellon, PhD

Arthur F. Simone, MD, PhD

Bob A. Rappaport, MD

NMDA Rezeptor Antagonisten ebenso wie Substanzen, die die GABA Signaltransduktion potenzieren wirken neurotoxisch (neurodegenerativ) während der Entwicklungsphasen des Gehirns

- Dosisabhängigkeit
- Cave Kombinationen, die über beide Rezeptortypen wirken

Anästhetika

Modulatoren
Neuronaler Aktivität



- Synaptogenese -
Erstellung der Neuronalen Netzwerkfunktion



Unterschiede für frühe / späte Entwicklungsstadien

Resultat: bleibende Änderungen der Synapsenempfindlichkeit

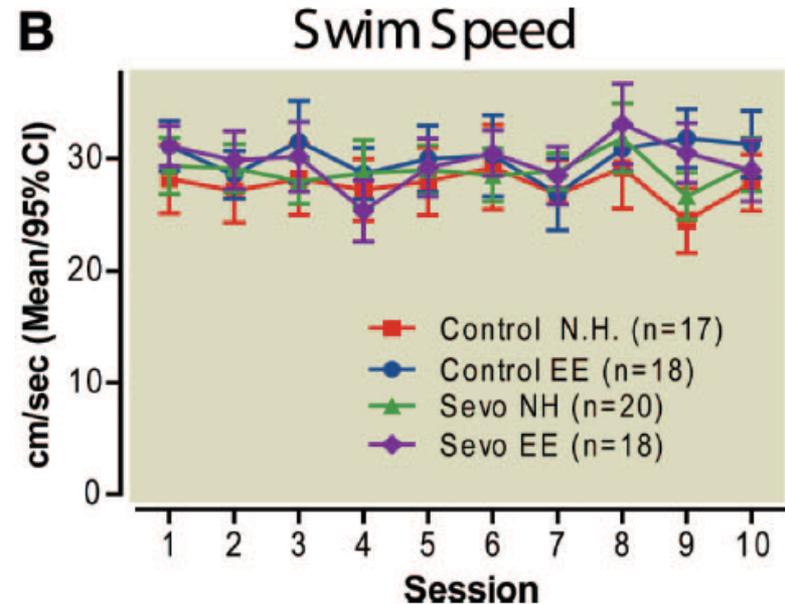
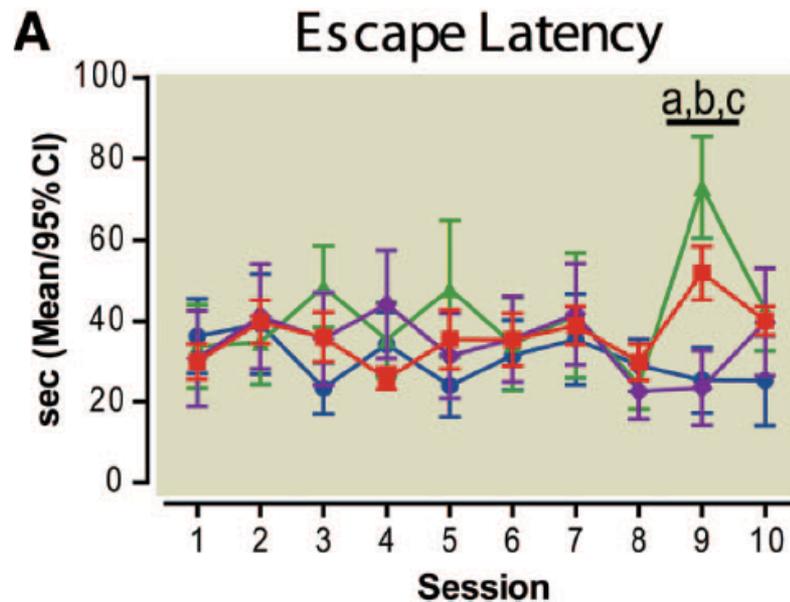
Klinische Relevanz, funktionelle Effekte: unklar

Delayed Environmental Enrichment Reverses Sevoflurane-induced Memory Impairment in Rats.

Shih J, May LD, Gonzales HE et al.

Department of Anesthesia, University of California San Francisco, USA

Ratten (Alter: 7 Tage): 1 MAC Sevofluran 4 h (Sevo) *oder* Sham Anästhesie (Control)
Nach 4 Wochen : random: „normal housing“ (NH) od. „environmental enrichment“ (EE)
Nach 8 Wochen: z.B. Test – Auffinden einer Plattform im Wasserlabyrinth



Anesthesiology 2012 Mar; 116(3):586-602.

Delayed Environmental Enrichment Reverses Sevoflurane-induced Memory Impairment in Rats.

Shih J, May LD, Gonzales HE et al.

Department of Anesthesia, University of California San Francisco, USA

What This Article Tells Us That Is New

- Sevofluran:

Minderung der Gedächtnisleistung – unabhängig reizvermittelter (Tail-Clamping) Gewebeschädigung

- Optimierter Lebensraum (Psychomotorische Stimulation): reduziert neurokognitive Leistungsminderungen nach Sevofluran

Datenlage

Experimentelle Studien

Klinische Studien

Retrospektive Analysen

Flick et al

DiMaggio et al

Prospektive Studien

PANDA, GAS



Ausblick

(PANDA Pediatric Anesthesia and Neuro Development Assesment)

(GAS: Vergleich Sevofluran versus Regional Anesthetie)

RK Williams Pediatrics 2011; 128 (5): 1268

The Pediatrician and Anesthesia Neurotoxicity

„Confusion now hath made his masterpiece“

William Shakespeare

Methodenkritik verfügbarer Klinischer Studien

Limitierung: Retrospektive epidemiologische Untersuchungen

Informationsdefizite

- Anästhesieverfahren
- Dosiswirkungskurve
- Medikamentenkombinationen

Variable Outcome Endpunkte

Uneinheitliche Testverfahren

Dateninkonsistenz

Unklare Einflussgrößen

- Erkrankung, Begleiterkrankungen
- Chirurgischer Eingriff
- Umwelt, soziale Einbindung etc.

Anesth Analg 2011; 113:1143-54

Early Childhood Exposure to Anesthesia and Risk of Developmental and Behavioral Disorders in a Sibling Birth Cohort

DiMaggio C, Sun LS and Li G

Department of Anesthesiology and Pediatrics, Columbia University, New York, NY, USA

Datenbank: Gesundheitsamt (1999-2005 New York, USA): > 600.000 Kinder

5.824 Geschwisterpaare (< 3.LJ) Ausschluss: Hochrisiko, Circumcisionen, Begleit EK

304 Kinder mit OP	versus	10.146 vergleichbare Kinder ohne OP
Entwicklungs- / Verhaltensstörungen		
24,7 %		8,8 %
hazard ratio 1,7 (95 % CI 1,4-1,8)		

Anästhesien

1	hazard ratio 1,1 (95 % CI 0,8-1,4)
2	hazard ratio 2,9 (95 % CI 2,5-3,1)
3	hazard ratio 4,0 (95 % CI 3,5-4,5)

138 Zwillingspaare, je 1 Kind

„ mit OP“ versus „ keine OP“

Paradox: Kein Risikonachweis !!

Anesth Analg 2011;113(5): 969-971

Joss Thomas et al

DiMaggio et al. (derzeit beste kontrollierte Studie)

- Verfehlung des sicheren Nachweises (Zwillingspaare) für einen Anästhetika-vermittelten negativen Einfluss auf die ZNS Entwicklung
- Häufige Operationen, mehr Probleme



Vergleich: Eisverkäufer am vielbesuchten Badensee behauptet ...

„Eiscreme erhöhe die Häufigkeit von Bootsunfällen auf dem Badensee, weil diese parallel zu seinen Verkaufsraten ansteigen“

Anästhesien sind bei Kindern selten optional !!



[Anesth Analg 2011;113\(5\): 969-971](#)

Joss Thomas et al

- Anästhetika für einen Routineeingriff sind nicht neurotoxisch !!
- Begrenzung von Debatten möglicher Schädigungen
- Kein Beweis für mehr Sicherheit der Regionalanästhesie
- Keine Rechtfertigung für Änderungen anästhesiologischer Praktiken

[Anesth Analg 2011; 113\(5\): 965-969](#)

Jevtovic-Todorovic V

- Tierexperimentelle Daten und Ansätze aus klinischen Studien belegen schädigende Wirkung von Anästhetika auf die Neuronenentwicklung !
- Empfehlung zur kritischen Indikationsstellung
- Keine Rechtfertigung für Änderungen anästhesiologischer Praktiken

Zusammenfassung

Macht Narkose dumm ?

Experimentelle Studien

Klinische Studien

Retrospektive Analysen

Flick et al

DiMaggio et al

Prospektive Studien

PANDA, GAS



Ausblick

(PANDA Pediatric Anesthesia and Neuro Development Assesment)

(GAS: Vergleich Sevofluran versus Regional Anesthetie)

Zusammenfassung

Macht Narkose dumm ?

Interpretation retrospek. klinischer Studien kaum möglich

Keine präzisen Informationen:

Alter

Anästhesietechniken

- Substanzen
- Dosierung
- Kombinationen
- Applikationsdauer

Variable Outcome Endpunkte:

- Lernverhalten
- Entwicklungsstörungen
- Entwicklungsverzögerungen
- Verhaltensstörungen
- Einschätzung der Eltern
- Nachuntersuchungszeiten

Keine Spezifizierung oder Standardisierung, grosse Dateninkonsistenz

Zusammenfassung

Macht Narkose dumm ?

Notwendigkeit für prospektive Studien
mit spezifizierten, standardisierten
Outcome Untersuchungen durch valide
neuropsychologische Tests

Zusammenfassung

Macht Narkose dumm ?

Häufige Ops / Narkosen können von **Nachteil** sein
Schwierigkeit: Beurteilung von Outcome - Einflussfaktoren

Anästhetika Effekte bei der ZNS Entwicklung:
über die Modulation neuronaler Aktivität

- Hemmung von Netzwerkformationen
- Hemmung der Synapsenempfindlichkeit

Klinische Relevanz: unklar

Derzeit keine Empfehlung / Guidelines zur Änderung der klinischen
anästhesiologischen Routine bei Kindern

Derzeit keine Empfehlung / Guidelines
zur Änderung der klinischen
anästhesiologischen Routine bei Kindern