



**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,<sup>a</sup> Slavica K. Katusic, MD,<sup>b</sup> Robert C. Colligan, PhD,<sup>c</sup> Robert T. Wilder, MD, PhD,<sup>a</sup> Robert G. Voigt, MD,<sup>d</sup> Michael D. Olson, PhD,<sup>e</sup> Jurej Sprung, MD, PhD,<sup>a</sup> Amy L. Weaver, MS,<sup>f</sup> Darrell R. Schroeder, MS,<sup>f</sup> and David O. Warner, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesiology, <sup>b</sup>Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, <sup>c</sup>Department of Psychiatry and Psychology, <sup>d</sup>Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, and <sup>e</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, and <sup>f</sup>Mayo 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  $\geq 2$  Narkosen vor dem 2. LJahr  
versus 700 n Kontrollen (keine Narkose)

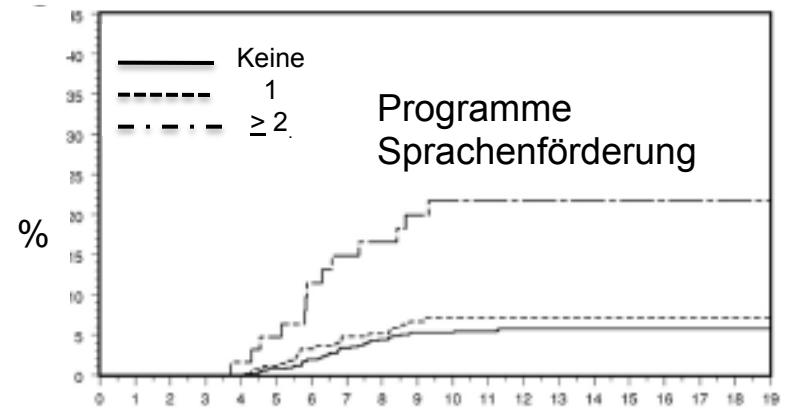
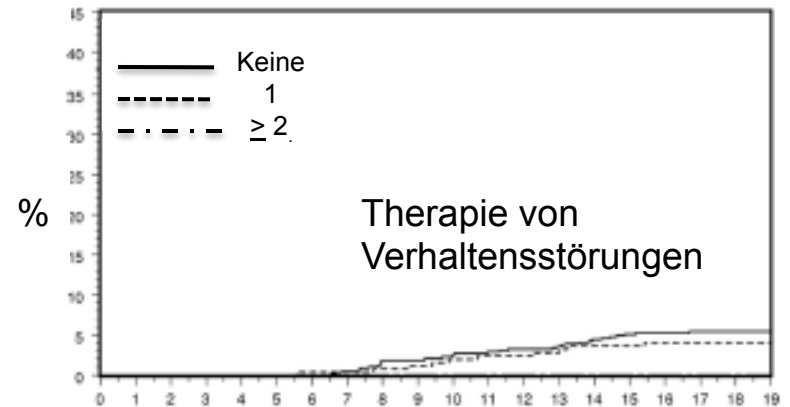
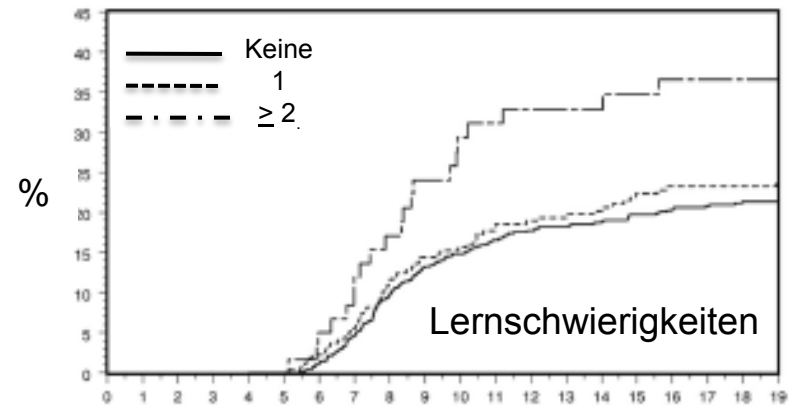
Narkose Kinder: **Lernschwierigkeiten**  
doppelt so häufig auch nach Adjustierung  
verschiedener Störfaktoren

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)

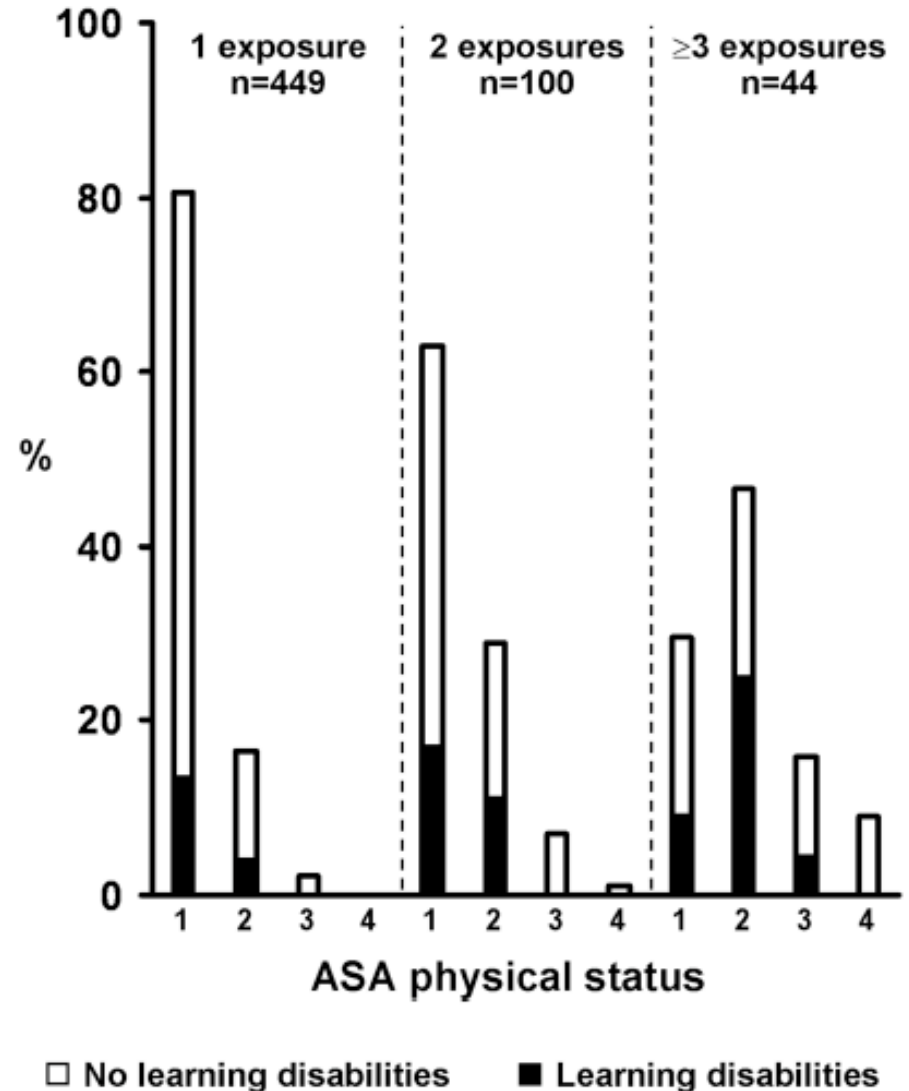
Kein Risiko für LD

**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

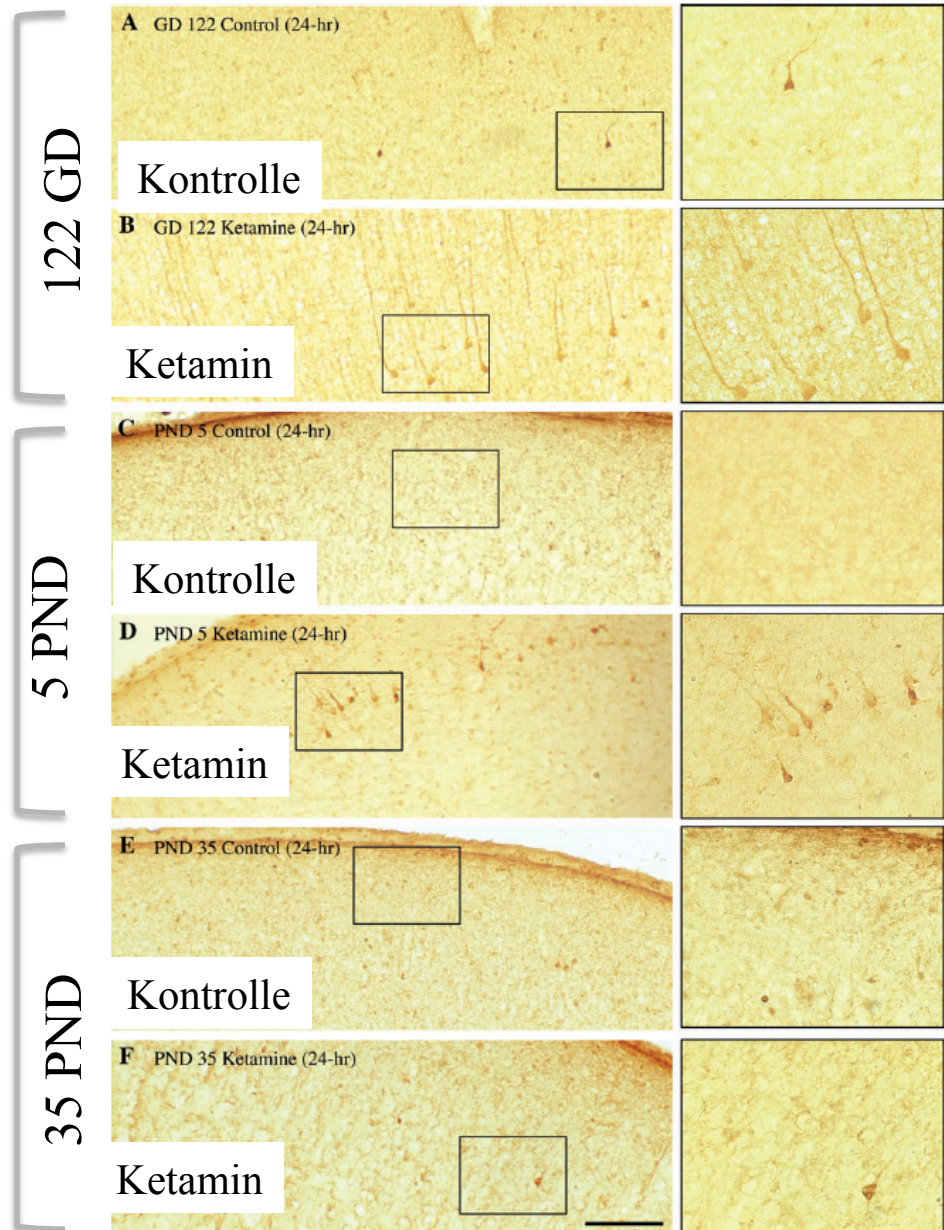
Sikker W et al.

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

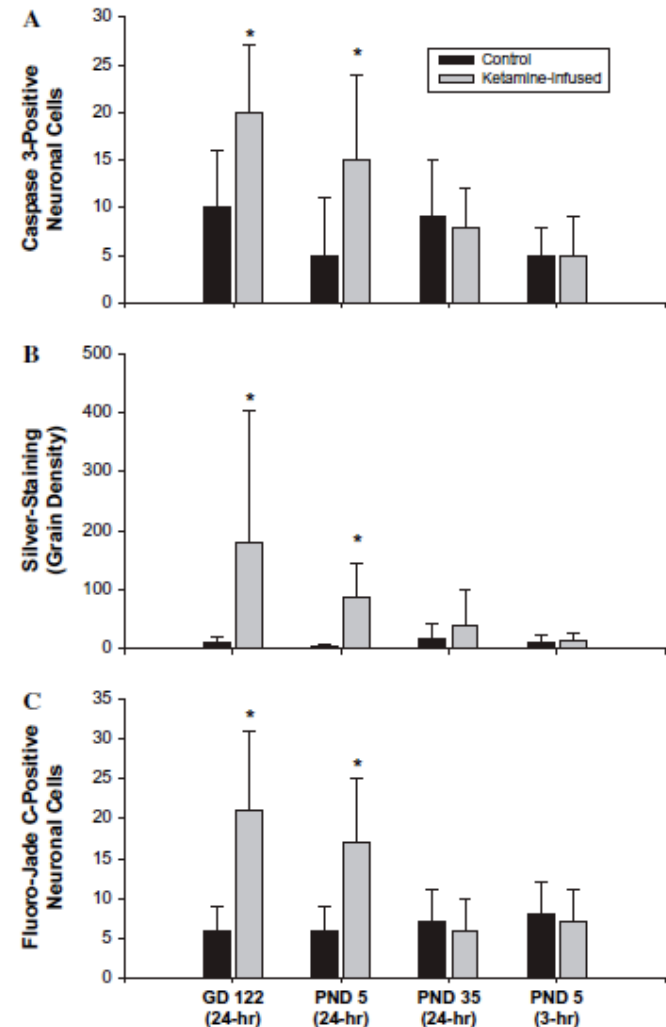
3 n pro Untersuchung

- 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

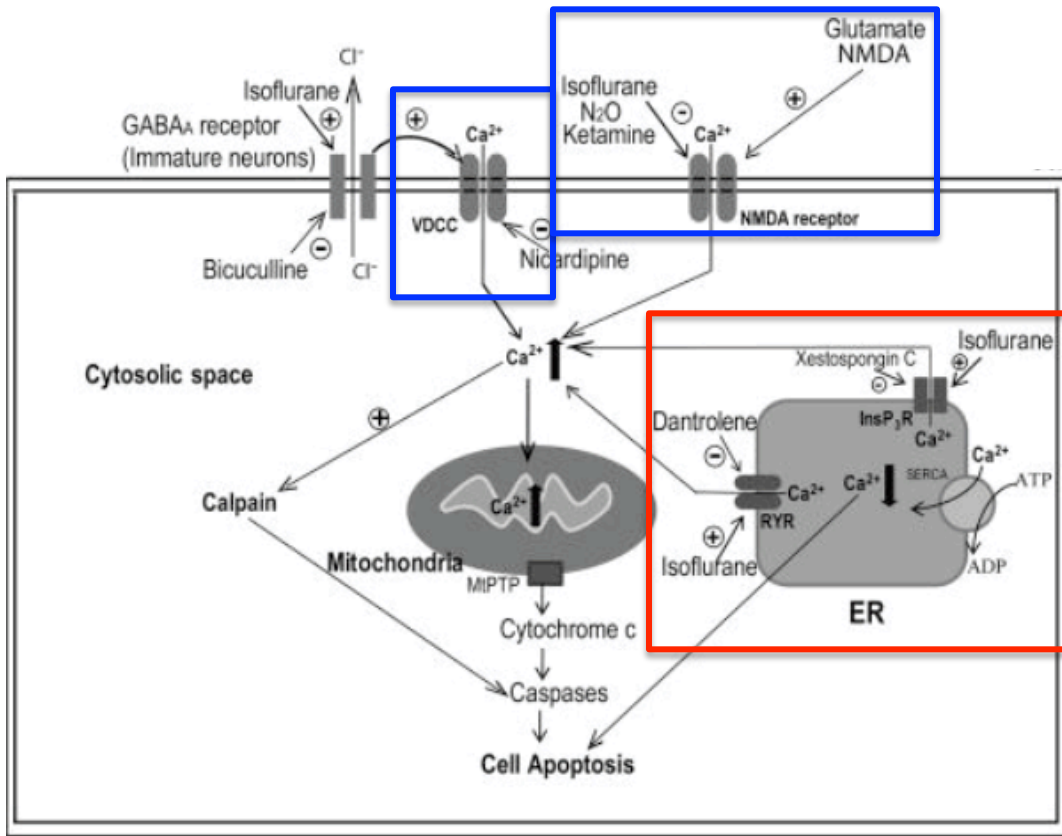
Ketamin = neurotoxisch während sensibler Hirn-Entwicklungsphasen

Bewusstseinschärfung für das Tiermodell

# Anästhetika: Schädigungsmechanismen

Experimentell nachweisbare Apoptose / Zelltod

Unterbrechung der Intrazellulären Calcium Homeostase



## Ca<sup>++</sup> Einstrom aus EZ

Calcium Kanäle:

- Spannungsabhängig
- Agonisten abhängig (NMDA)

## Ca<sup>++</sup> 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

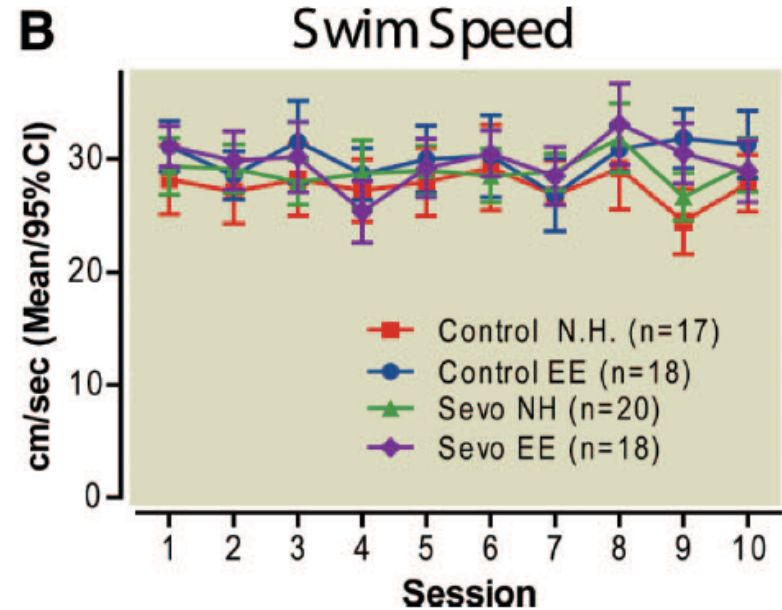
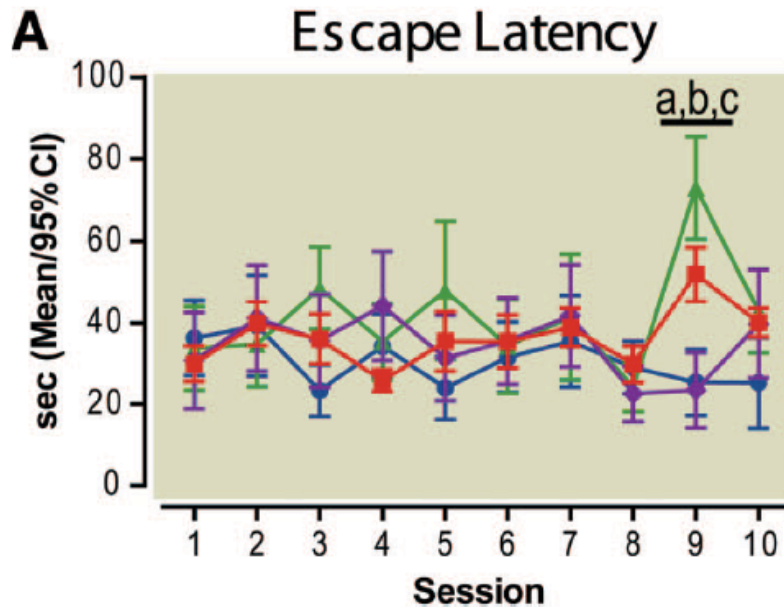
Klinische Relevanz, funktionelle Effekte: unklar

# 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
<b>Entwicklungs- / Verhaltensstörungen</b>		
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