



Koraszülött és újszülött anesztézia Neurotoxicitás veszélye

dr. Hauser Balázs

Semmelweis Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Gyermekaneszteziológiai Részleg

Gyermekaneszteziológiai alapismeretek – PTE ÁOK/2020.I./00105 Pécs, 2020.03.06.



típusos kora/újszülött betegek

- PIC-en instabil, lélegeztetett
 - pl: perforált NEC, Botall, rekeszsérv, TOF
- PIC/ITO-n egyensúlyban (lélegeztetett v. nem)
 - pl: ROP, oesophagus atrézia
- PIC-en/osztályon stabil
 - anus atresia, duodenum atresia, pylorus stenosis
 - stomazárás, sérv
- preop vizsgálati CÉL:
 - oxigénszállítás – Hb, lélegeztetés
 - homeosztázis – vérgáz, ionok K!
 - vesefunkció?
 - véralvadás – anamnézis, Tcy, INR (K-vit?)/aPTI/fibrinogén,
sz.e. viszkoelasztikus tesztek, tcy funkció

Mikor? – Adaptáció

- Kora-/újszülöttek keringési adaptációja ~24ó
- Anesztézia/műtét okozta (pato)fiziológiai események
- Ha nem azonnali életmentő a műtét, akkor várunk
- FDA: sürgős műtétek esetén a neurotoxicitási szempontok háttérbe szorulnak
 - Szervmegtartó és szervmentő műtétek

Semmelweis Egyetem

kulcs: csapatmunka

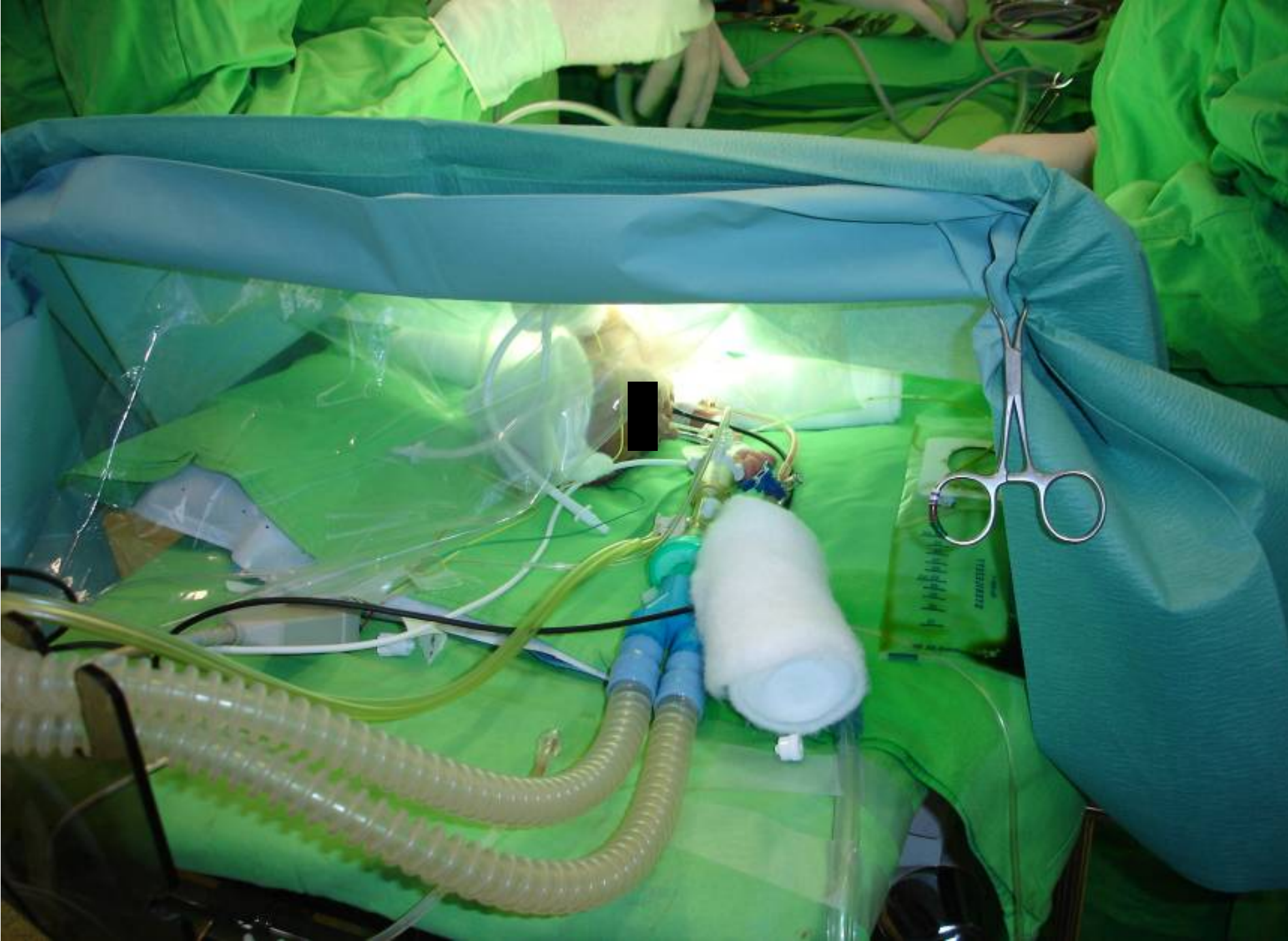
- szoros kapcsolat. PIC/ITO/gyerekgyógyászok, sebészek, anesztézia
- ***az „álmcsapatok” nem születnek,
hanem építik őket***



Hol? műtő vagy osztály?

- HFO/NO: nem szállítható, bizonyos beavatkozás (pl. hasi drain) osztályon
- szállítás alatt a PIC-en beállított invazív lélegeztetés folytatható
- NIV interface/flow függően
- a műtőben jobb körülmények
 - aneszteziológiai és sebészeti
 - hőmérséklet, fény, stb.









technika

- inhalációs v. vénás indukció, inhalációs fenntartás
- relaxáns általában csak az intubációhoz
- UH vezérelt korai CVK
- osztályos fenntartó folyadék (PANNI) folytatása
- folyadékbólus: teljes elektrolitoldatból 10 ml/kg, ism.
- „O” neg vér mindig elérhető, vérválasztás sz.e.
- korai keringéstámogatás: dopamin, noradrenalin
- fentanyl megfontoltan, várható posztóp. lélegeztetés esetén bátran
- regionális anesztézia (cEDA single shot vagy kanül)
- standard monitorok plusz NIRS

Lélegeztetés

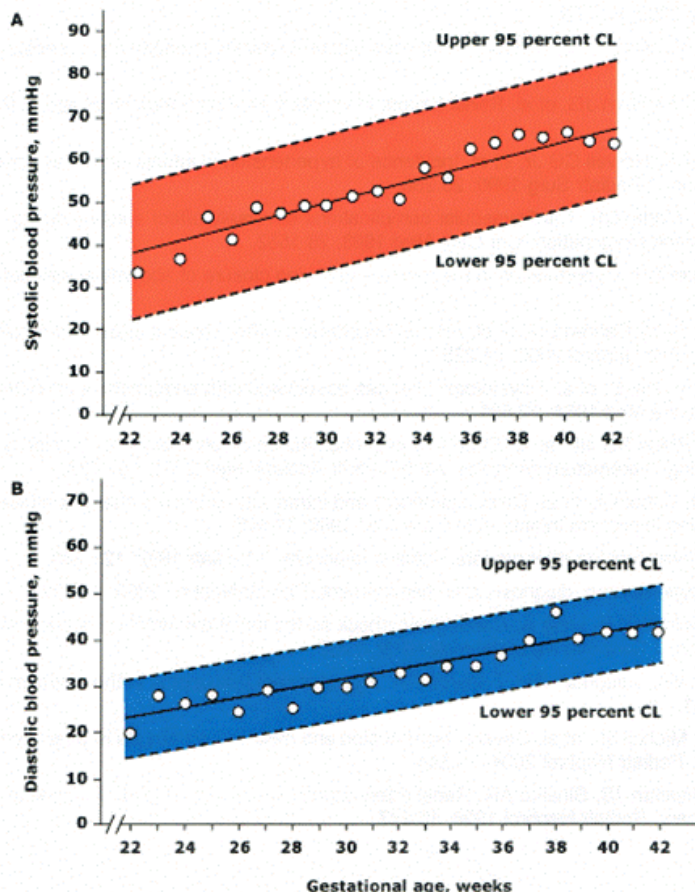
- PIC-en beállított
- PCV vagy VC
- oldalszétválasztás általában nem szükséges
 - (TOF-EA, CDH, PDA ligatúra esetén sem)
- célszaturáció: 88-95%
- minimális FiO_2
- PEEP bátran



normális vérnyomásértékek (<http://www.adhb.govt.nz/>)

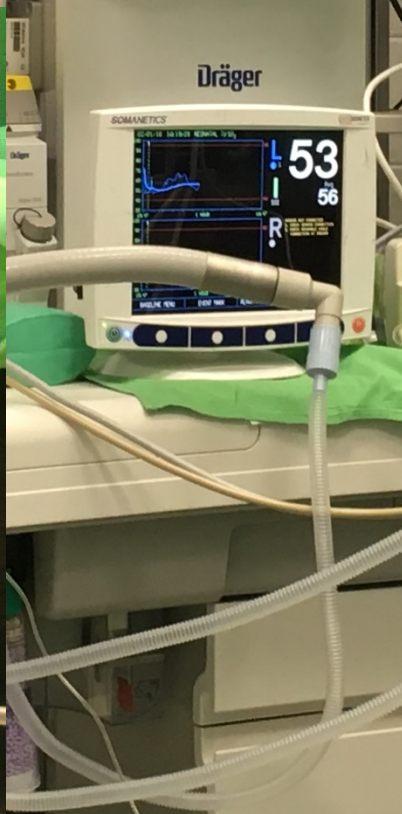
első életnap

Neonatal blood pressure based on gestational age



2 élethét után

PCA	50pc (Hgmm) SBD/DBP (MAP)	95pc (Hgmm) SBD/DBP (MAP)	99pc (Hgmm) SBD/DBP (MAP)
44	88/50 (63)	105/68 (80)	110/73 (85)
42	85/50 (62)	98/65 (76)	102/70 (81)
40	80/50 (60)	95/65 (75)	100/70 (80)
38	77/50 (60)	92 /65 (75)	100/70 (80)
36	72/50 (59)	87/65 (72)	92/70 (71)
34	70/40 (50)	85/55 (65)	90/60 (70)
32	68/40 (48)	83/55 (62)	88/60 (69)
30	65/40 (48)	80/55 (65)	85/60 (68)
28	60/38 (45)	75/50 (58)	80/56 (63)
26	55/30 (38)	72/50 (57)	77/56 (63)

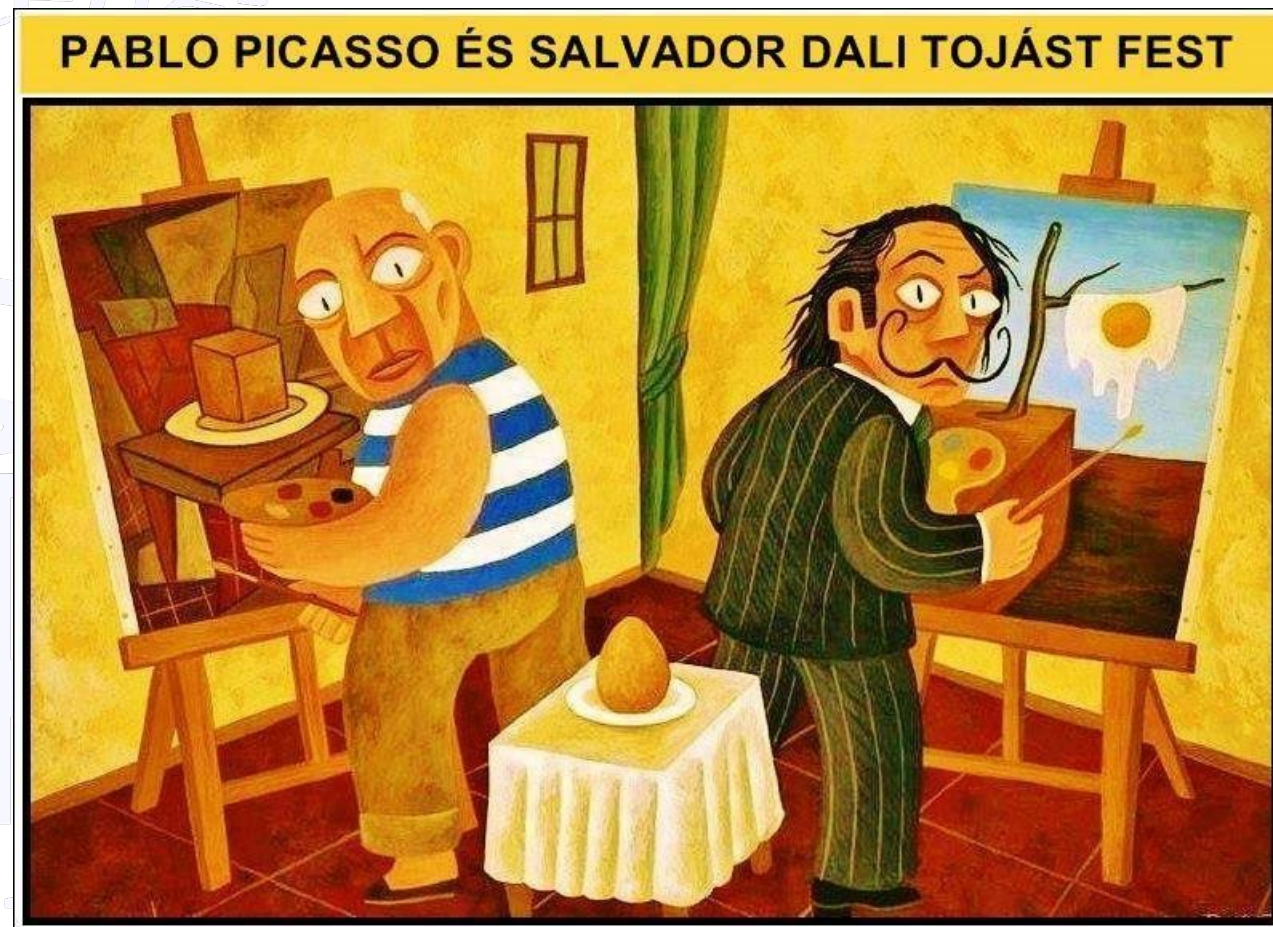






étlap

- Anesztézia hatása a fejlődő agyra, neurotoxicitás problémája
 - Állatkísérleti adatok
 - Humán retrospektív adatok
 - Prospektív humán vizsgálatok
 - Fiziológiai kérdések
- Ajánlások: FDA, SmartTots, SafeTots



így kezdődött ☹️

- anesztézia és viselkedési változások
 - éjszakai rémálmok/félelmek, dependencia, negatívizmus, ágybavizelés, stb.



szerző	kapcsolat	mikor	korcsoport
Levy 1945 <i>Am J Dis Child</i>	<i>megfigyelés:</i> anesztézia és viselkedési változások	6 hó F-O-G műtét után	0-3 év 33-58%
Eckenhoff 1953 <i>Am J Dis Child</i>	<i>kapcsolat:</i> anesztézia és viselkedési változások	2 hó F-O-G műtét után	0-3 év 57%
Backman 1986 <i>J Derm Surg Oncol</i>	<i>kapcsolat:</i> anesztézia és hosszú távú kognitív hatások		0-3 év gyakran

RELATIONSHIP OF ANESTHESIA TO POSTOPERATIVE PERSONALITY CHANGES IN CHILDREN

JAMES E. ECKENHOFF, M.D.

PHILADELPHIA

Incidence of Postoperative Personality Changes in Children

% Changes	Age, Yr.									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11+
50.....	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
40.....	X	X	..	..	..	..	..	..	..	..
	X	X	..	..	..	..	..	..	..	..
	X	X	..	..	..	..	..	..	..	..
30.....	X	X	..	..	..	..	..	..	..	..
	X	X	..	..	..	..	..	..	..	..
	X	X	X	..	..	X	..	..	..	..
20.....	X	X	X	..	..	X	..	..	..	..
	X	X	X	..	X	X	..	..	..	..
	X	X	X	X	X	X	X	..	X	..
10.....	X	X	X	X	X	X	X	..	X	..
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
0.....	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

Pediatric Anesthesia Neurotoxicity: An Overview of the 2011 SmartTots Panel

British Journal of Anaesthesia 107 (1): 30–7 (2012)
Advance Access publication 26 May 2011 · doi:10.1093/bja/aeq302

Vesna Jevtovic-Todorovic, MD, PhD, MBA

Are anaesthetics toxic to the brain? SmartTots: A Multidisciplinary Effort to Determine Anesthetic Safety in Young Children

A. E. Hudson¹ and H. C. Hemmings Jr^{1,2*}

¹ Department of Anesthesiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, USA
British Journal of Anaesthesia 105 (S1): i61–i68 (2010)
doi:10.1093/bja/aeq302

James G. Ramsay, MD,* and Bob A. Ramsay, MD

PAEDIATRICS

Early childhood general anesthesia and neurocognitive development: a review of the literature and the SmartTots panel

Defining Safe Use of Anesthesia in Infants and Children

Bob Rappaport, M.D., R. Daniel M. Book, M.D., and Janet Woodcock, M.D.

RISKS: REVIEW ARTICLE

Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance

Andrew J. Davidson^{1,2,3}

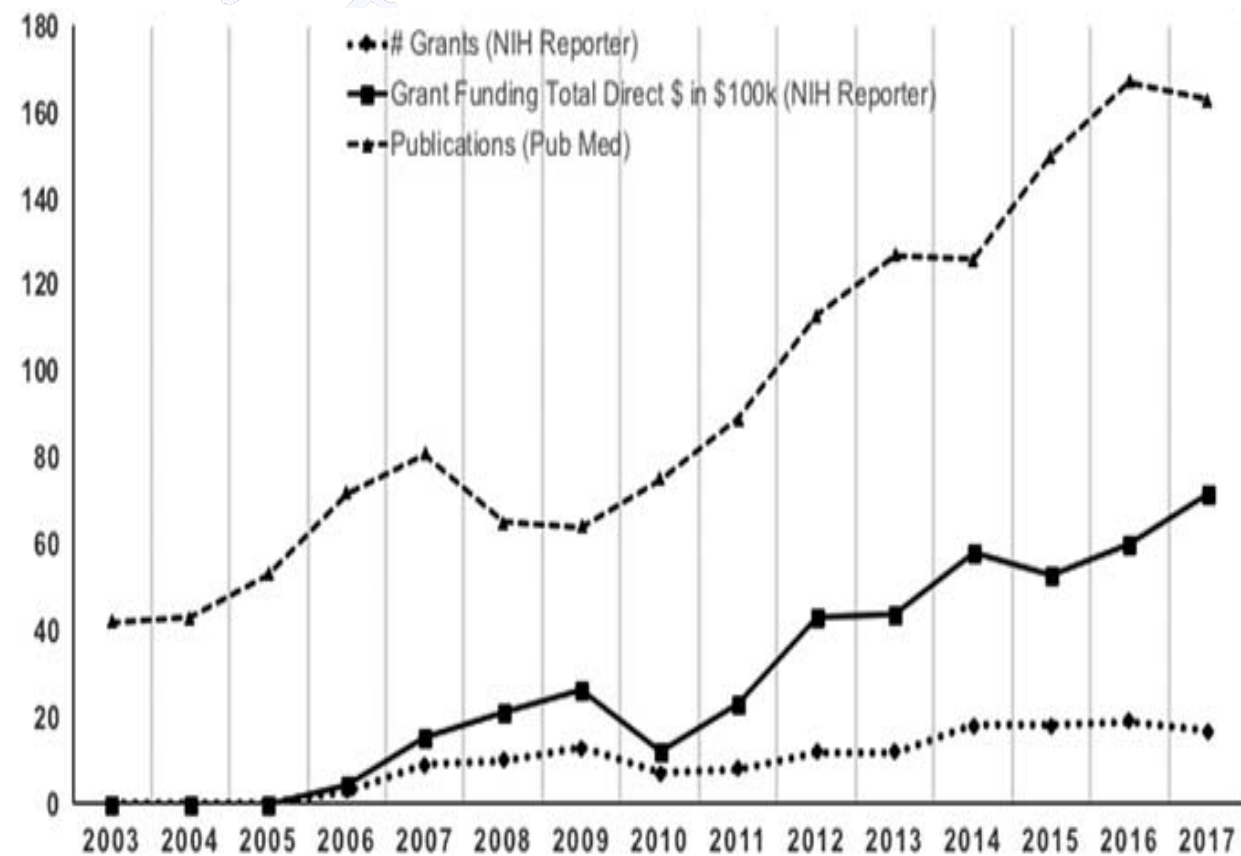
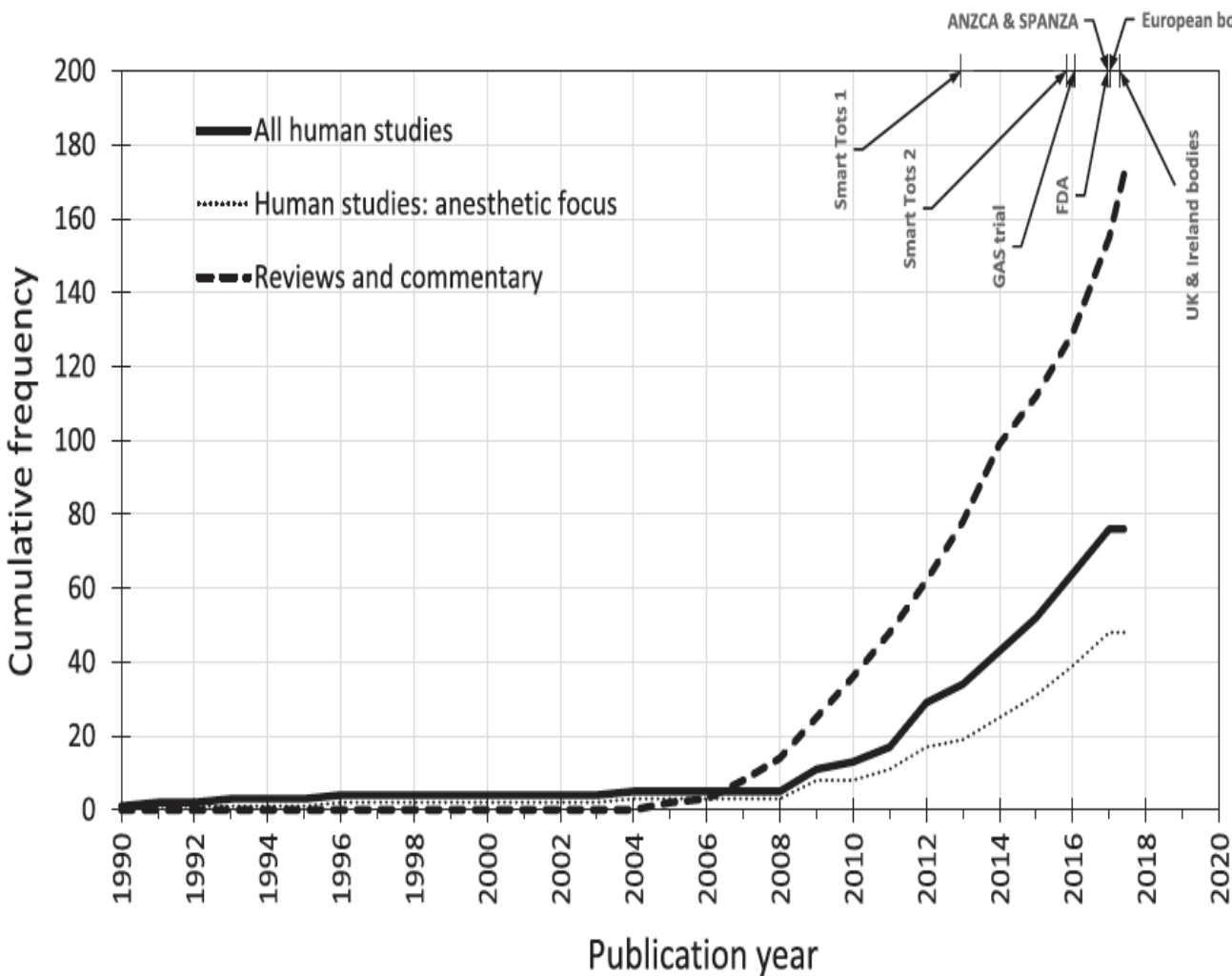
¹ Department of Anaesthesia, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

² Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia

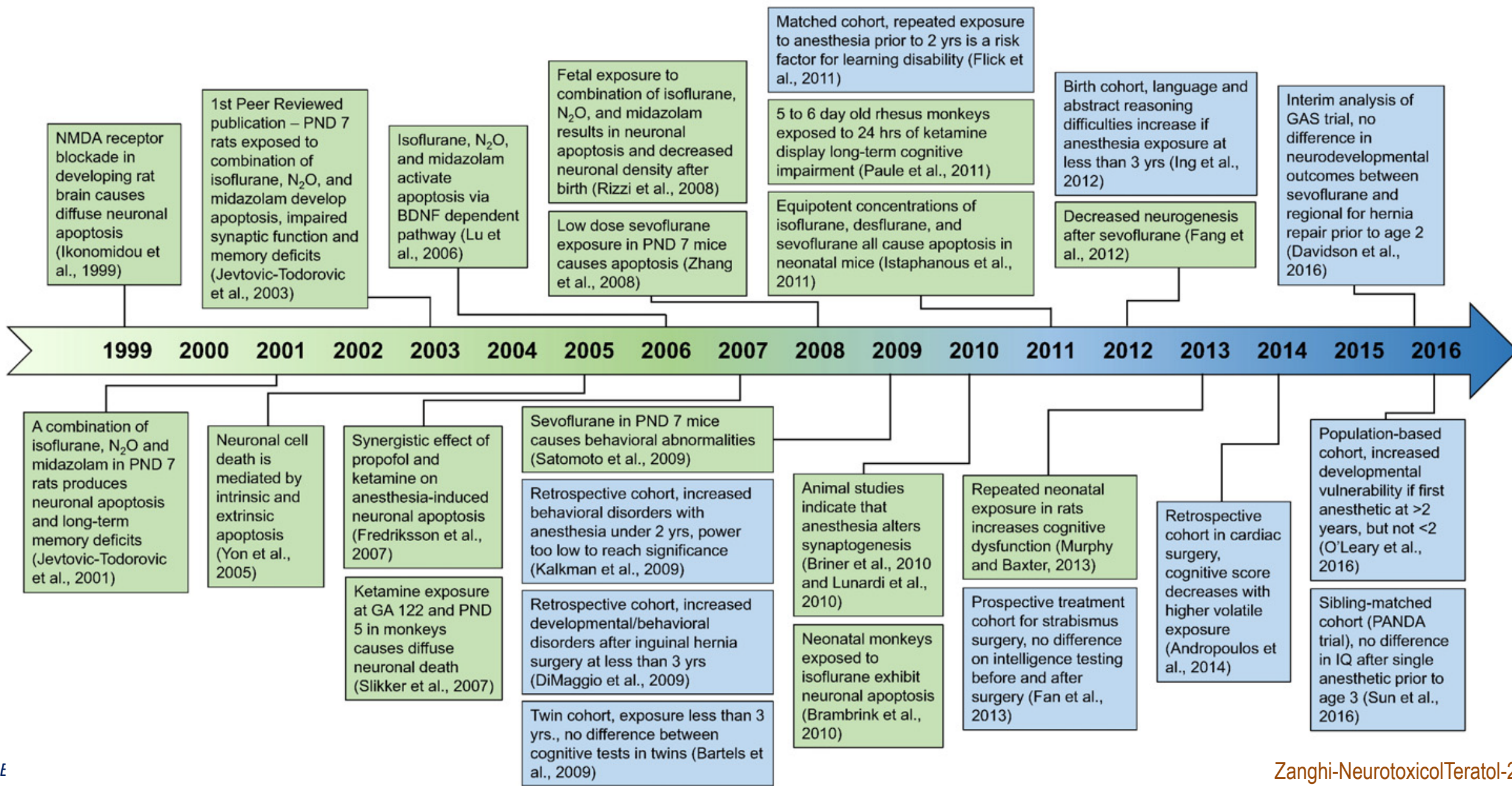
³ Anaesthesia Research Group, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia

British Journal of Anaesthesia ISSN 1155-5645

Felkapott téma



időgép



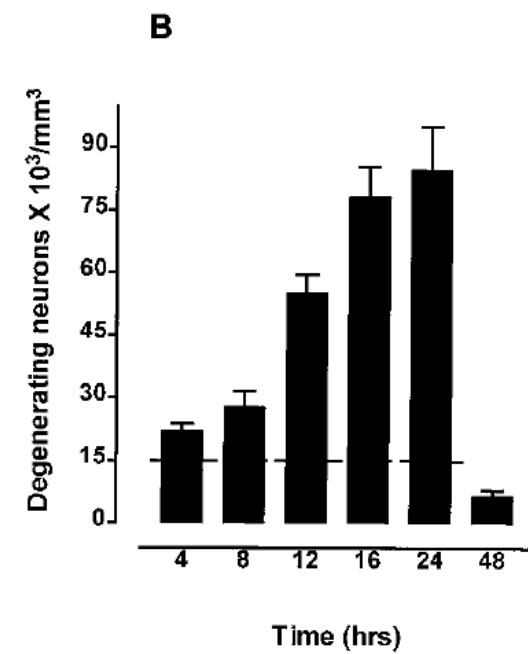
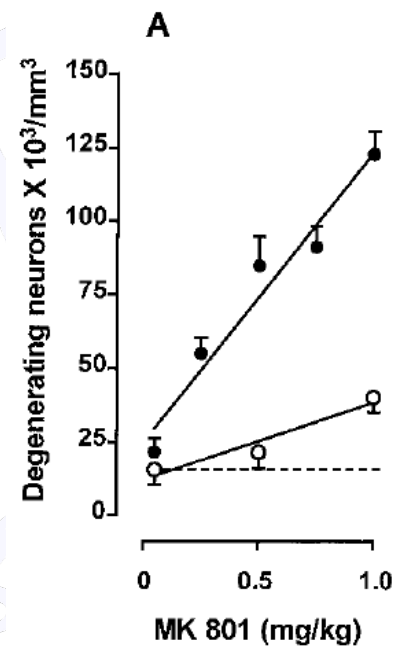
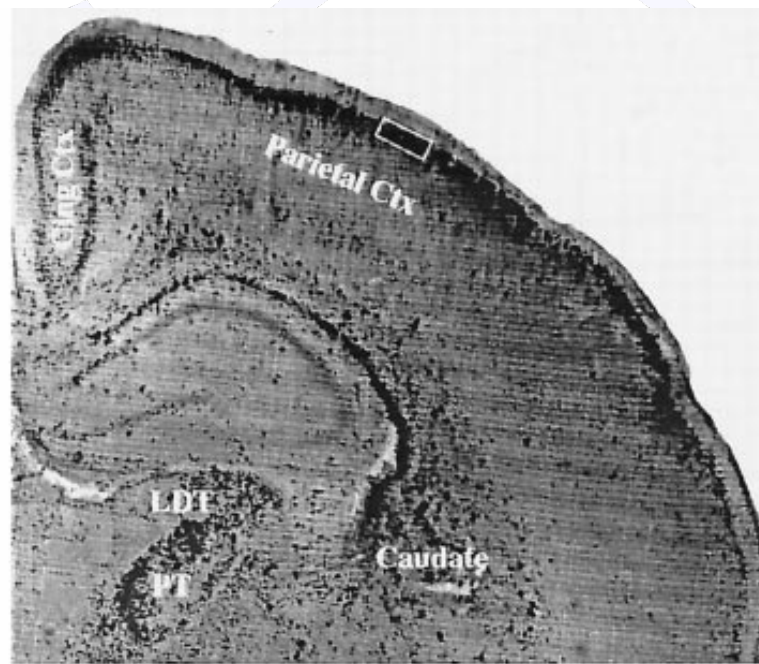


PREKLINIKAI VIZSGÁLATOK

Semmelweis Egyetem

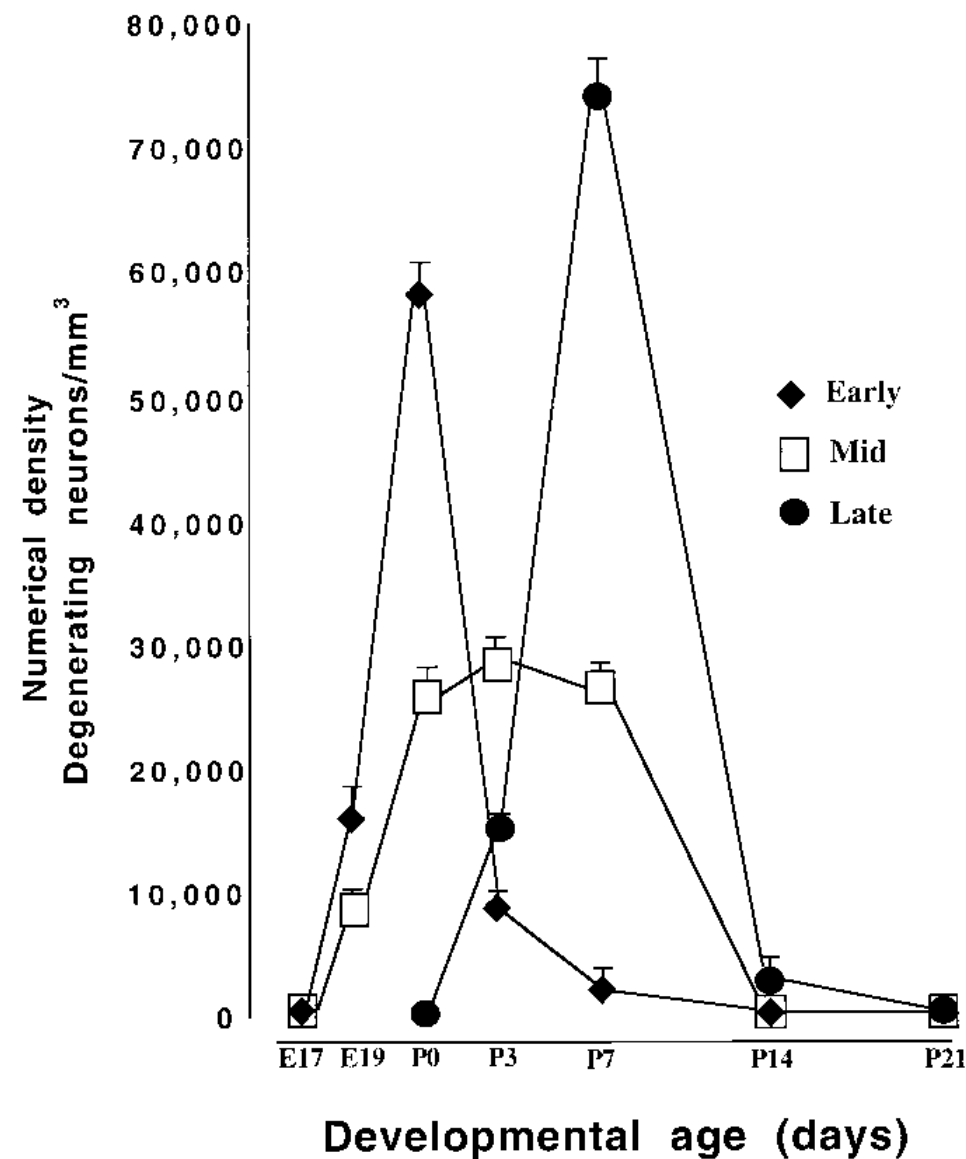
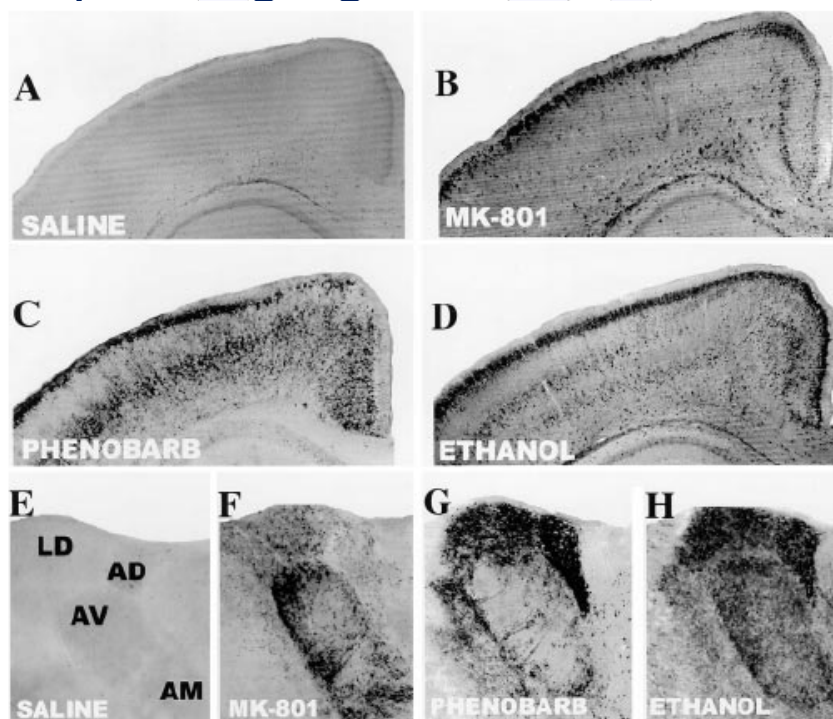
NMDA antagonistista $\Rightarrow$ apoptózis

- 7 napos patkány, MK801 ip. 0,5mg/kg
 $\Rightarrow$ dózis és expozíciós idő függő apoptotikus neurodegeneráció
- TUNEL teszt

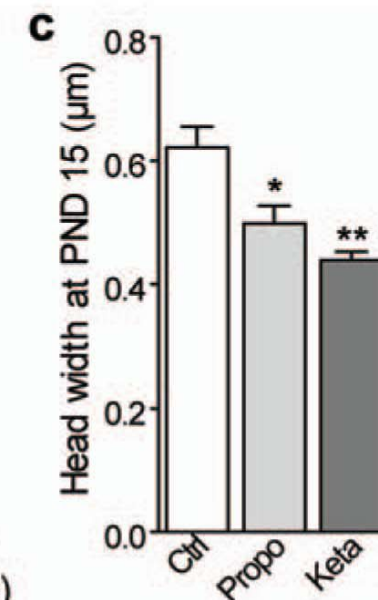
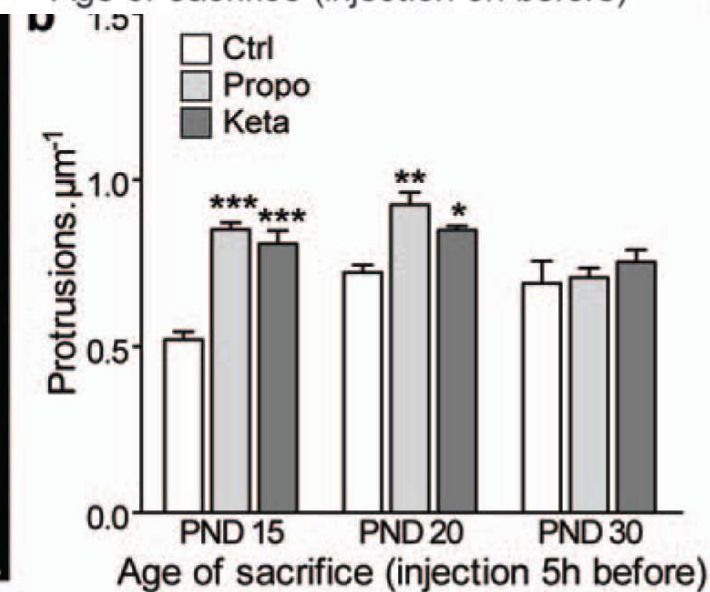
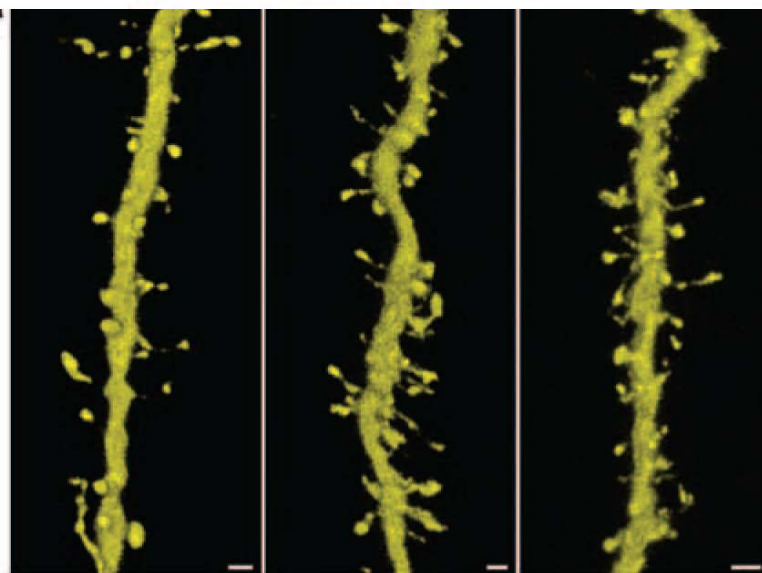
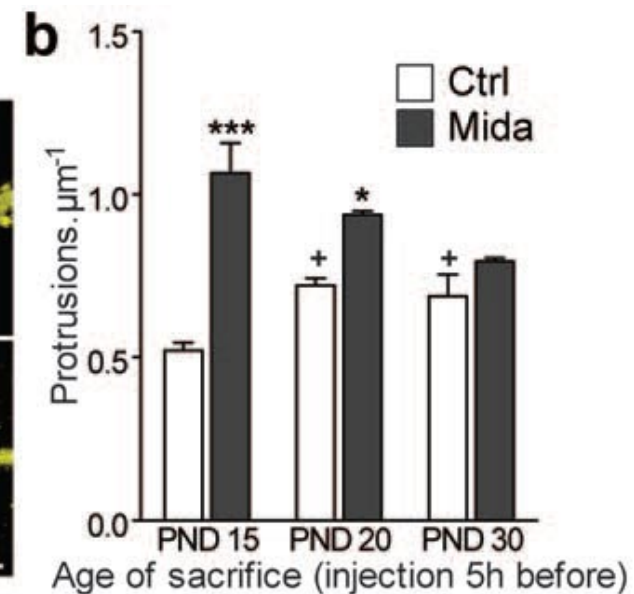
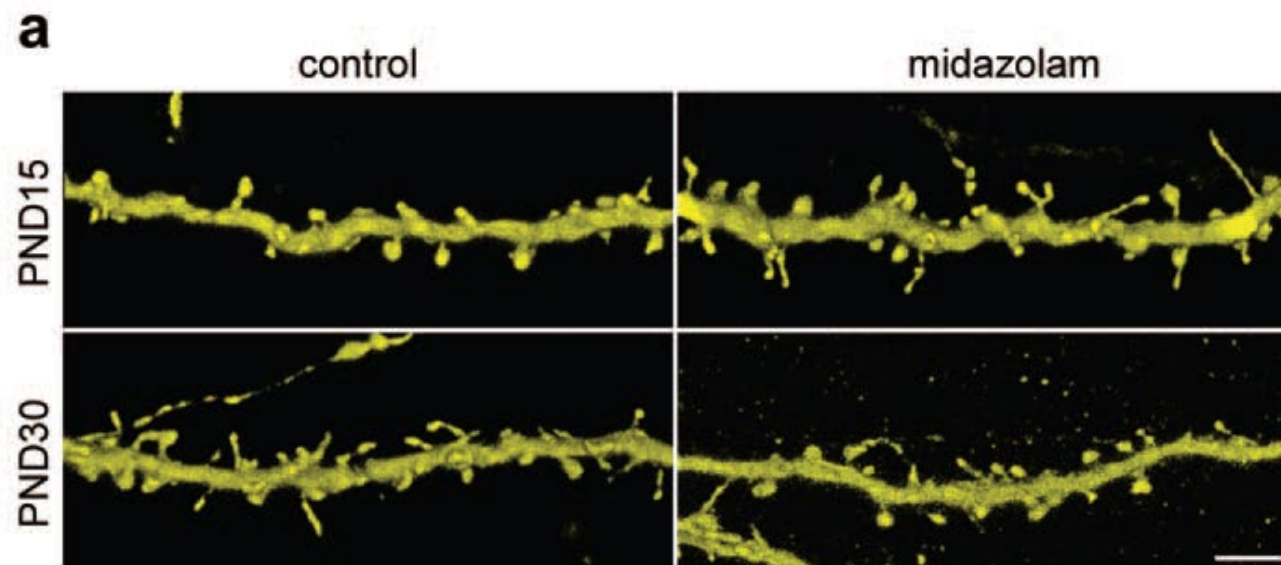


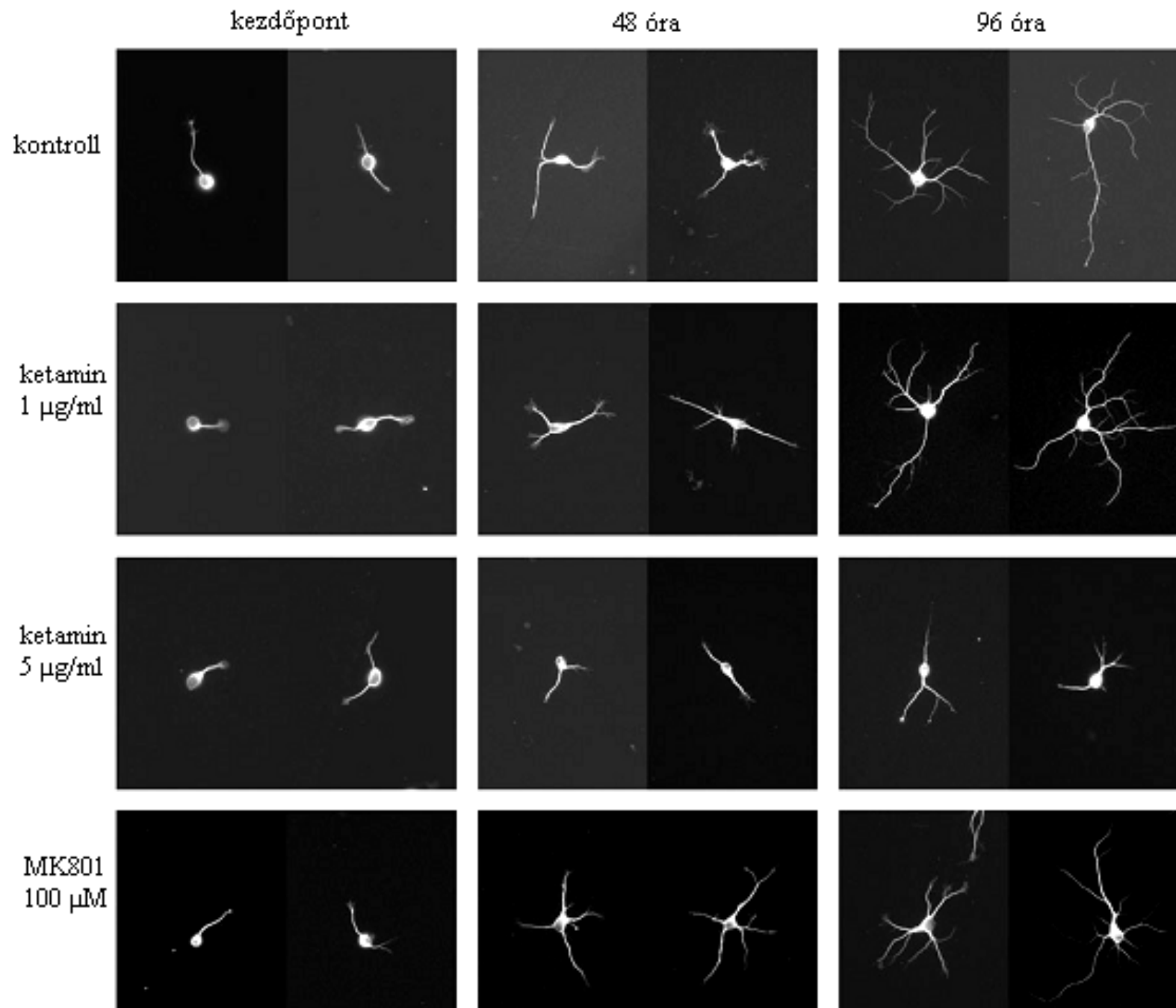
etanol $\Rightarrow$ apoptózis

- 7 napos patkány
 - 20% etanol sc 2x
 - MK801 ip 0,5mg/kg 3x
 - fenobarbitál ip 50-70 mg/kg
 - diazepam ip 30 mg/kg



midazolam, propofol, ketamine





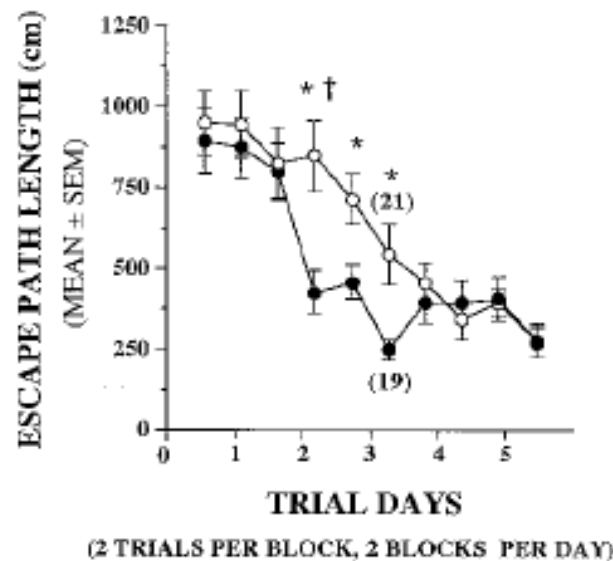
04

anti NMDA + GABAerg koktél

- 7 napos patkány, 6 órás anesztézia: N₂O, O₂, izoflurán, midazolam
 - szövettan + viselkedési mintázatok
 - apoptotikus neurodegeneráció, hippocampus szinaptikus funkció deficit, perzisztáló memória és tanulási zavar

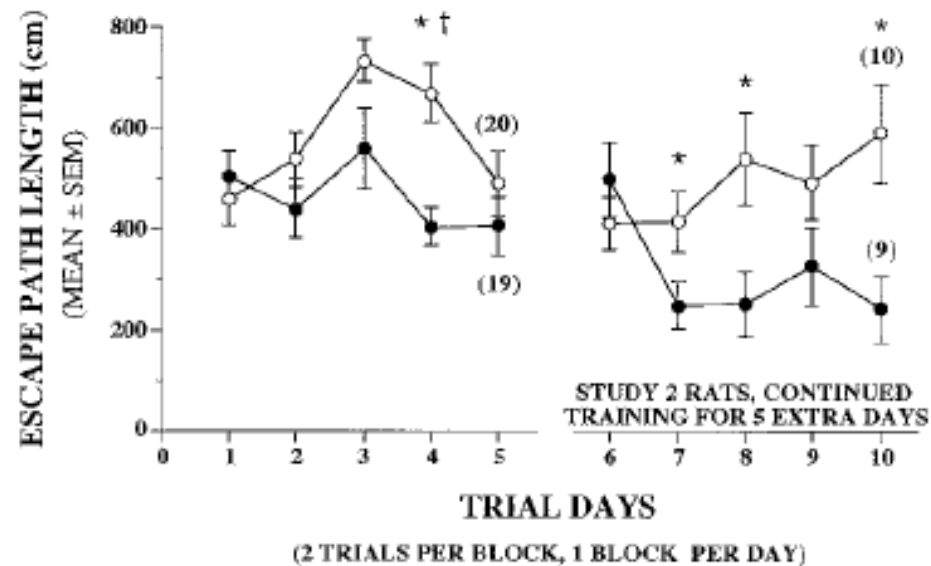
MORRIS WATER MAZE

a. PLACE TRIALS (Age P32)



b.

PLACE TRIALS (Age P131)

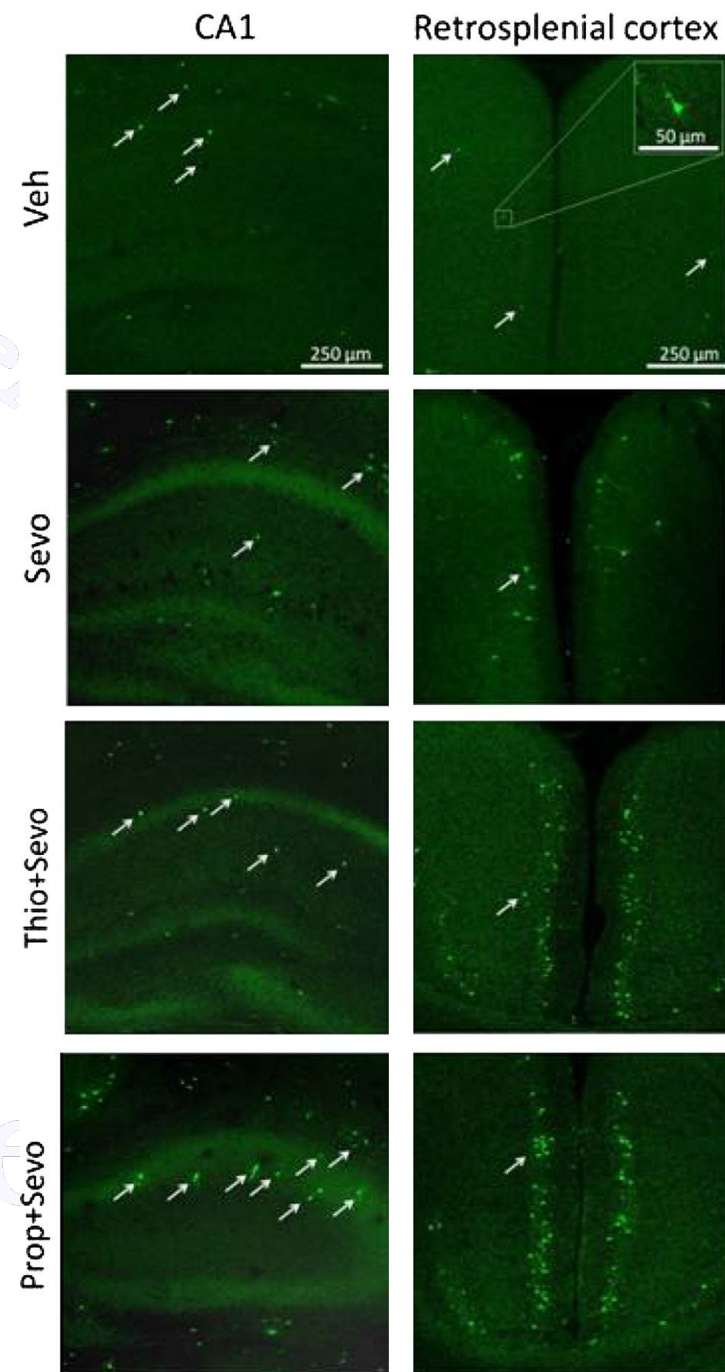
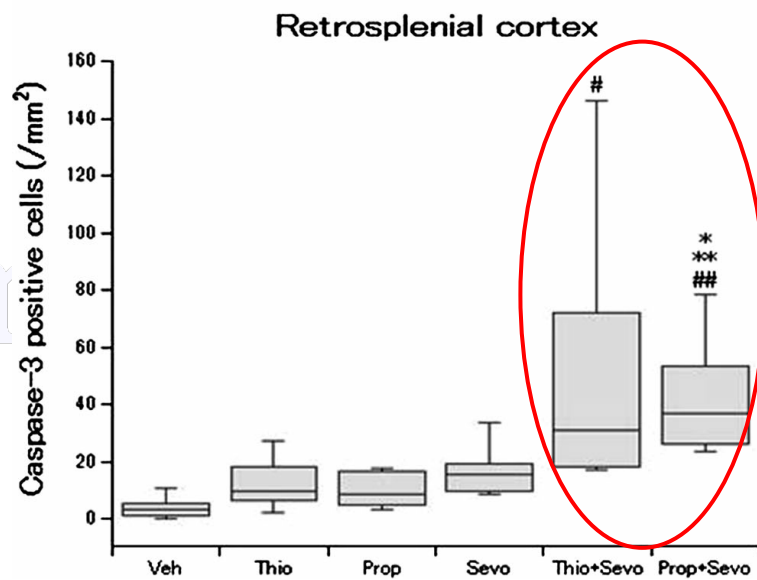
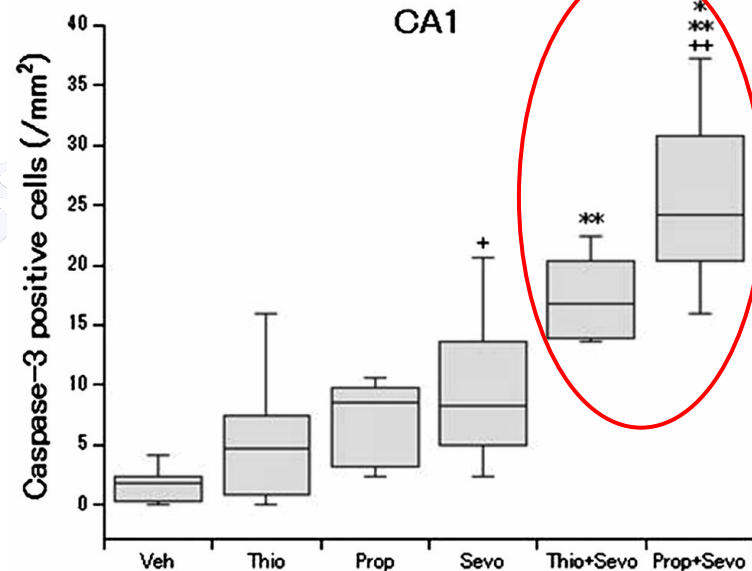


○ ANESTHETIC COCKTAIL
● DMSO CONTROL

kombinációk

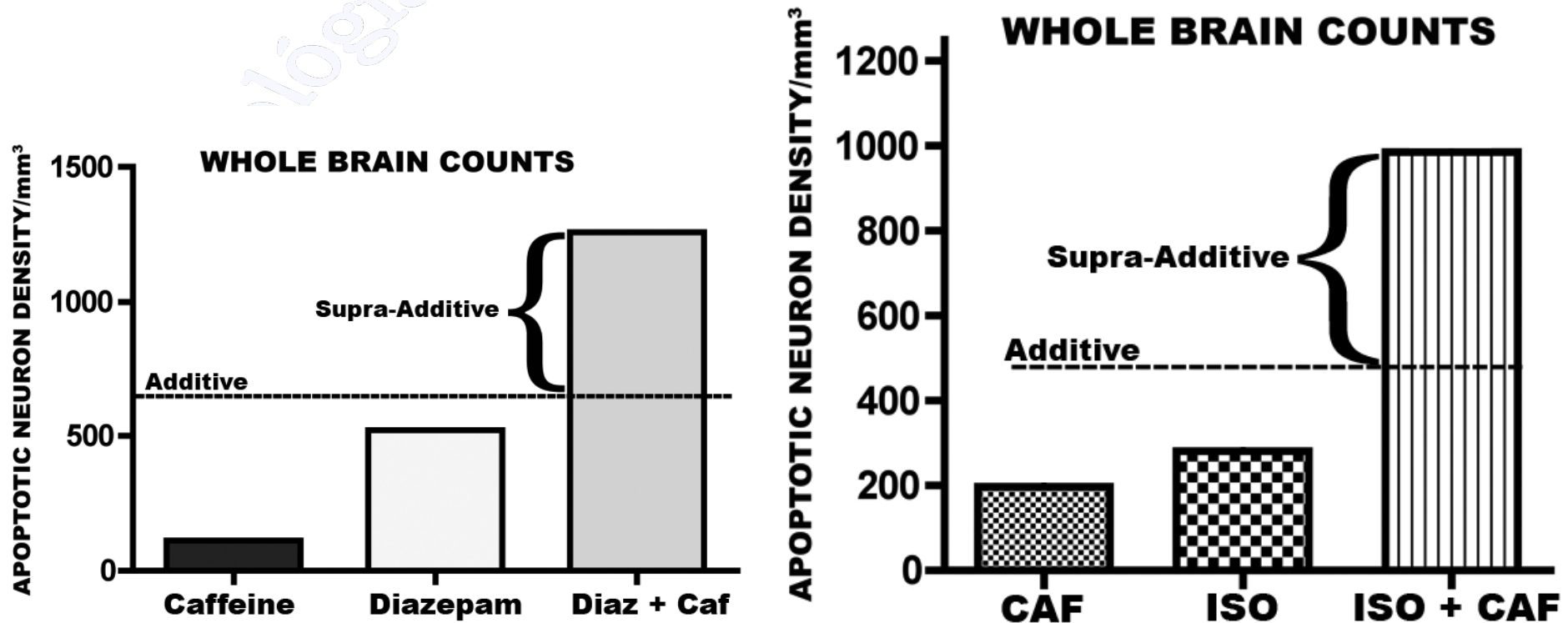
7 napos egerek

- tiopentál
5mg/kg
- propofol
10mg/kg
- szevoflurán
3% 6 órán át



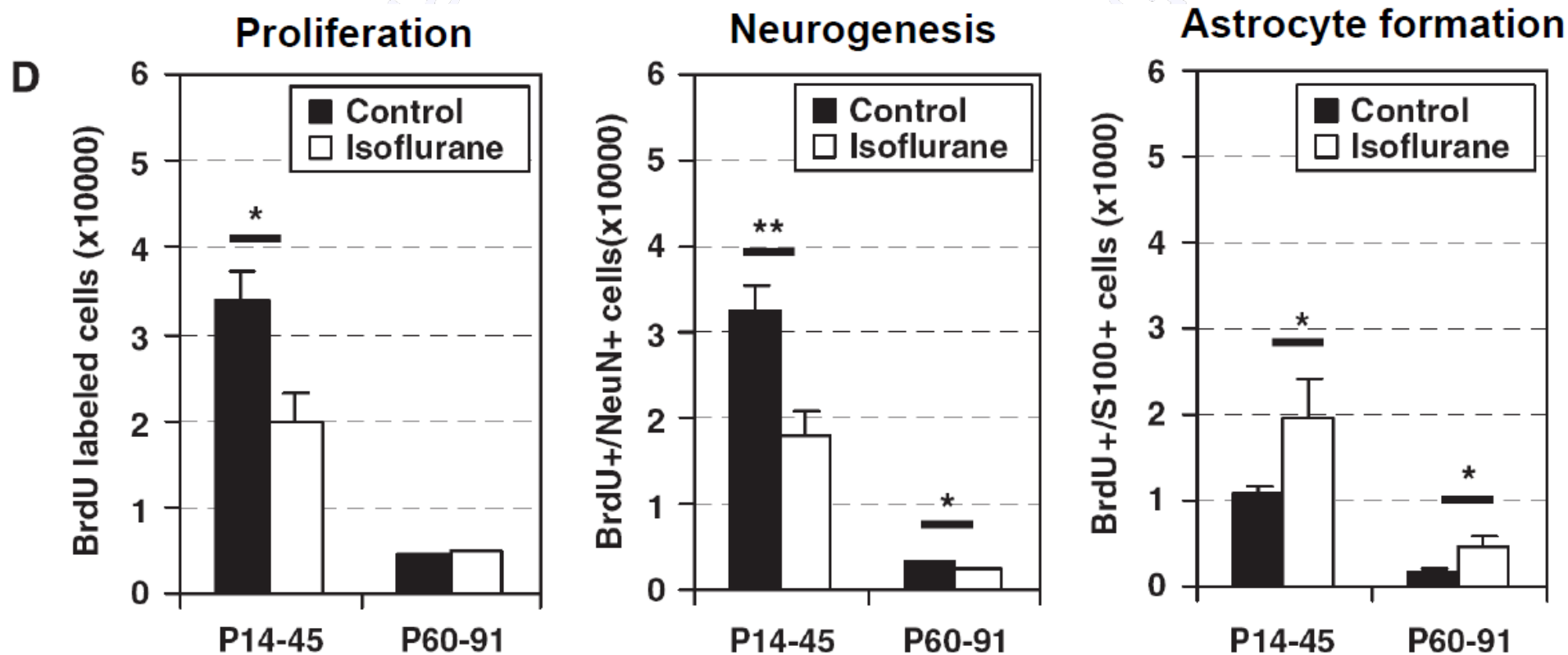
koffein...

- újszülött egerek, koffein + izoflurán v. diazepam



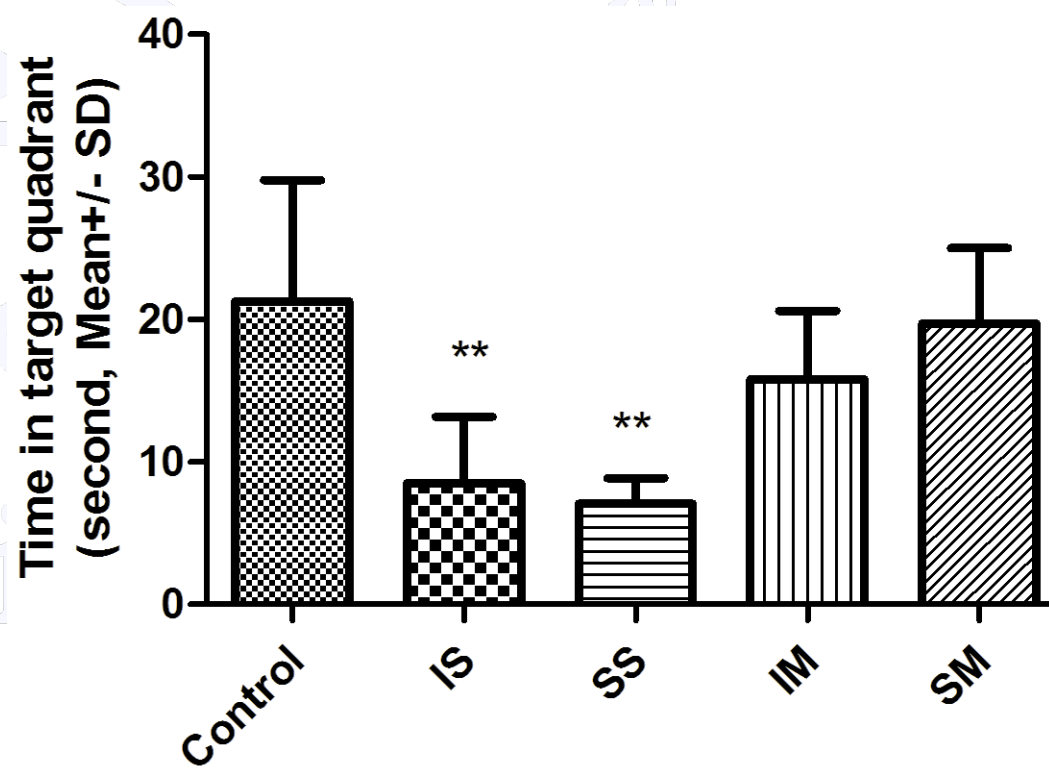
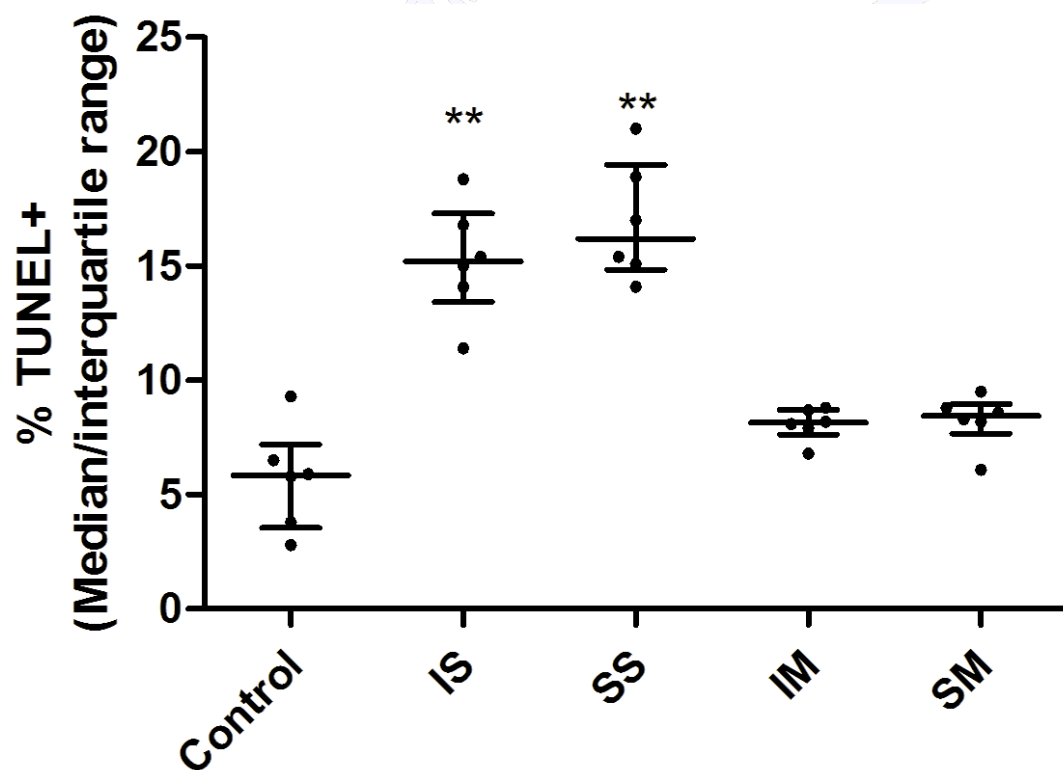
izoflurán fiatal vs. felnőtt rágcsálókban

- 35 min anesztézia 4 napig naponta

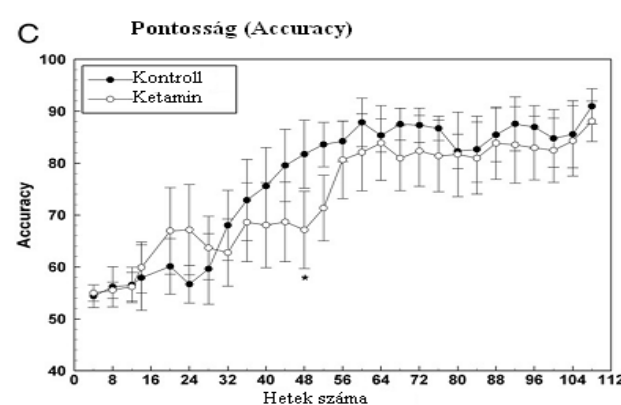
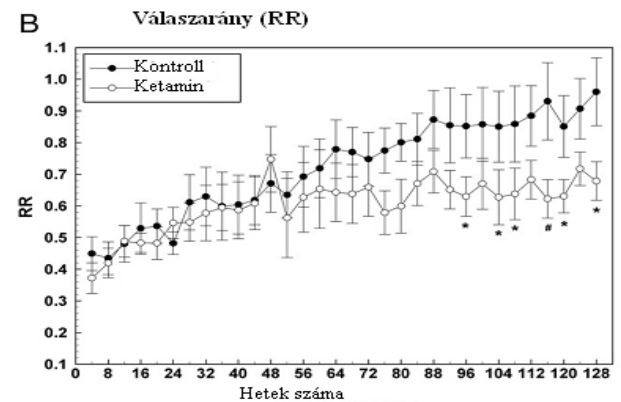
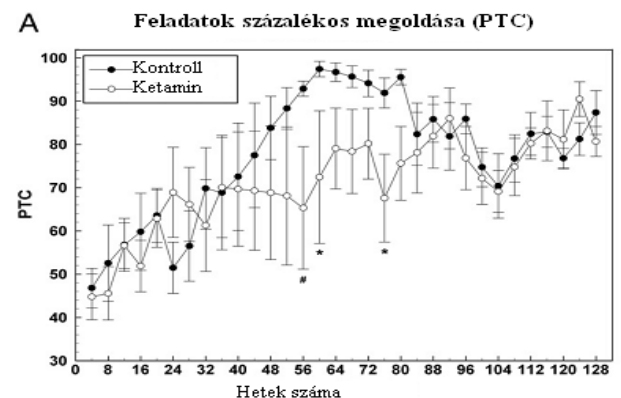
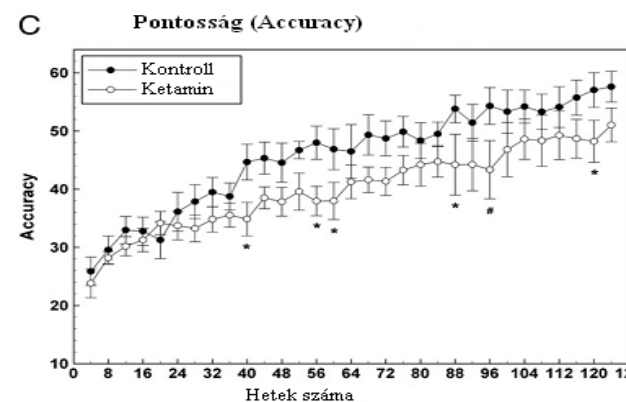
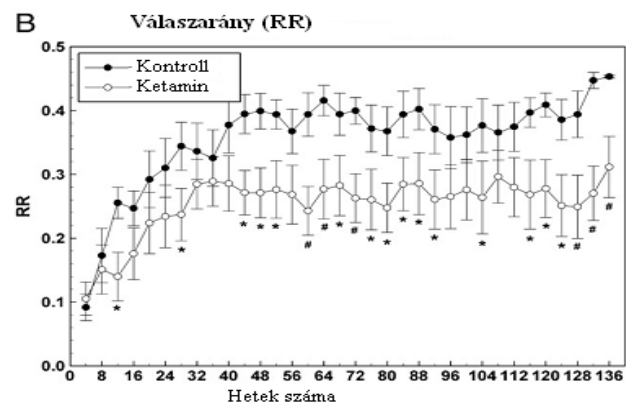
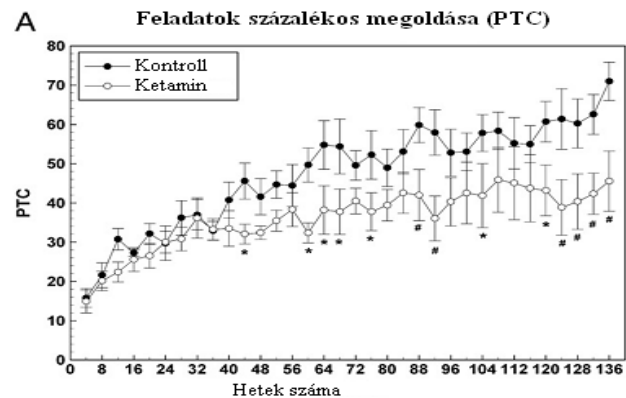


egyéb fiziológia faktorok is fontosak...

- izoflurán vs szevoflurán
- spontán légzés (S) vs lélegeztetett (M)
- izo vs. sevo: nincs különbség
- spontán légzés (vs. lélegeztetett): acidózis, hipoxia, mortalitás↑



újszülöttkori ketamin hosszú távú hatása majmon





RETROSPEKTÍV KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Semmelweis Egyetem

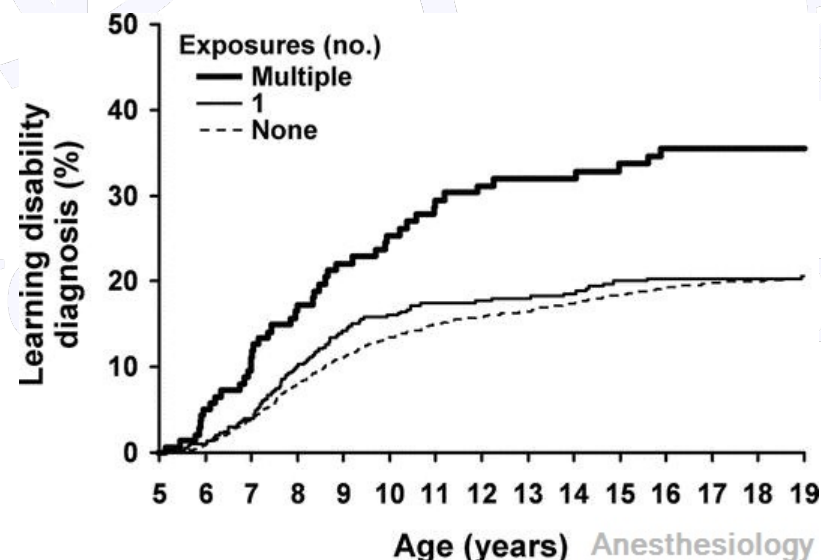
Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-based Birth Cohort

Robert T. Wilder, M.D., Ph.D.,* Randall P. Flick, M.D., M.P.H.,† Juraj Sprung, M.D., Ph.D.,‡ Slavica K. Katusic, M.D.,§ William J. Barbaresi, M.D.,|| Christopher Mickelson, M.D.,# Stephen J. Gleich, M.D.,** Darrell R. Schroeder, M.S.,†† Amy L. Weaver, M.S.,†† David O. Warner, M.D.‡

- Olmsted County, Minnesota - Rochester
- n=8548
 - (szül: 1976-1982 és legalább 5 éves koráig a körzetben marad)
 - utánkövetés: halál v. elköltözés v. 19. év
- 5357 gyerekek:
 - 4764 - nem részesült narkózisban
 - 593 - ≥1 narkózis az első 4 évben
- tanulási nehézség: olvasás, írás, matematika

- tanulási nehézségek valószínűsége

narkózisok száma	betegszám	hazard ratio (95% CI)
0	4764	
1	449	1,00 (0,79-1,27)
2	100	1,59 (1,06-2,37)
≥3	44	2,60 (1,60-4,24)



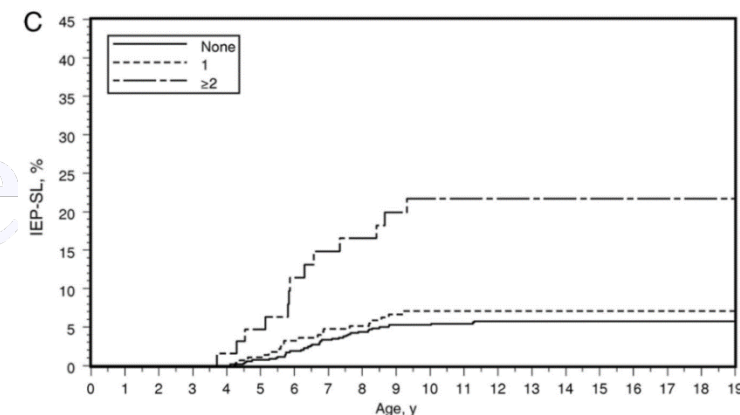
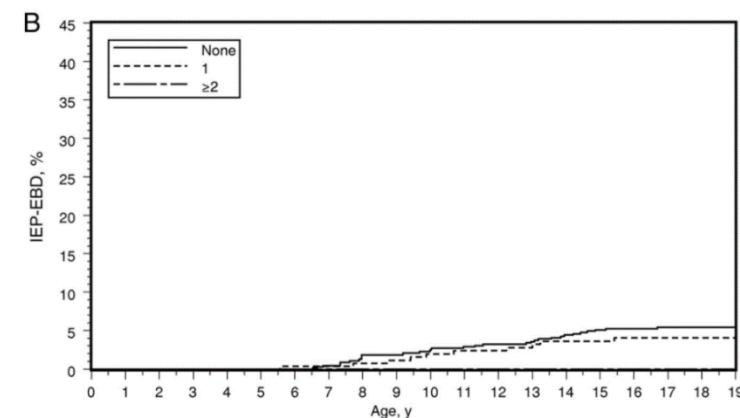
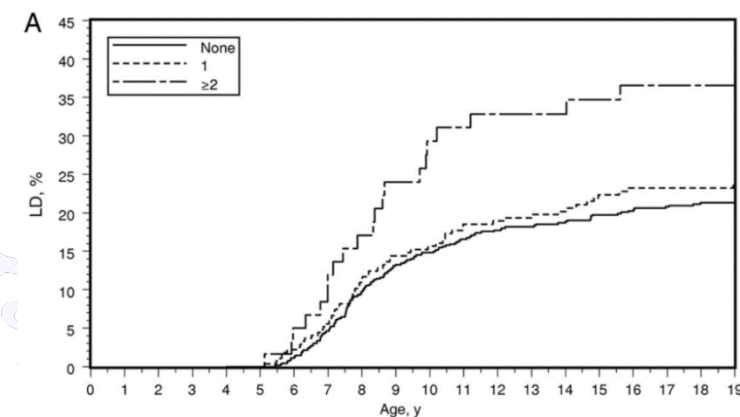
Cognitive and Behavioral Outcomes After Early Exposure to Anesthesia and Surgery

Randall P. Flick, Slavica K. Katusic, Robert C. Colligan, Robert T. Wilder, Robert G. Voigt, Michael D. Olson, Juraj Sprung, Amy L. Weaver, Darrell R. Schroeder and David O. Warner

Pediatrics; originally published online October 3, 2011;
DOI: 10.1542/peds.2011-0351

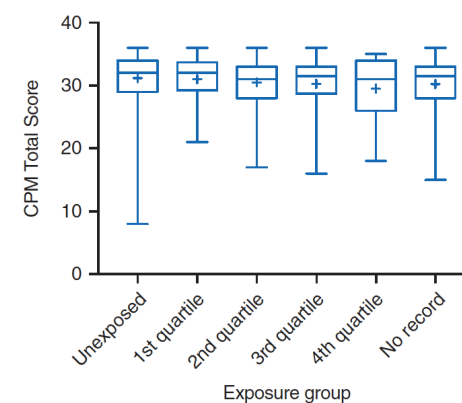
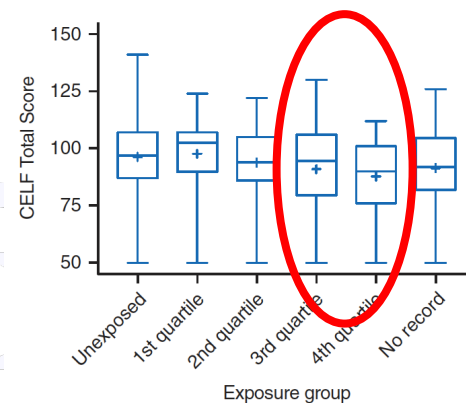
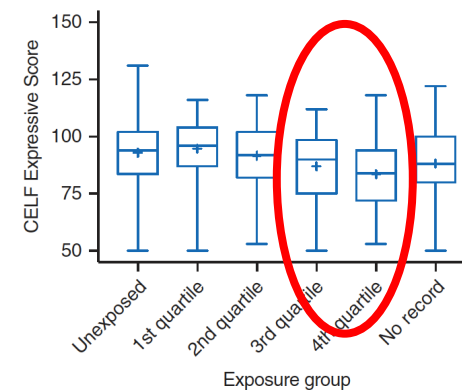
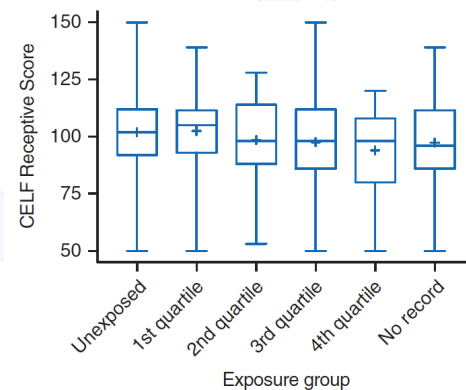
- anesztézia <2 év (n=350) vs. illesztett kontrollok (n=700)
 - csoportos feladattesztek
- ha ≥ 2 anesztézia:
 - tanulási nehézség (LD)
 - $\Rightarrow$ OR: 2,1 (CI 1,3-3,5)
 - egyéni program szükséges (IEP) érzelmi/viselkedési betegség miatt (IEP-EBD)
 - $\Rightarrow$ NS
 - egyéni program szükséges (IEP) beszéd/nyelvi zavar miatt (IEP-SL)
 - $\Rightarrow$ OR: 4,8 (CI 2,5-9,1)

$\Rightarrow$ az anesztézia lehetséges hatása nem zárható ki



anesztézia hossza

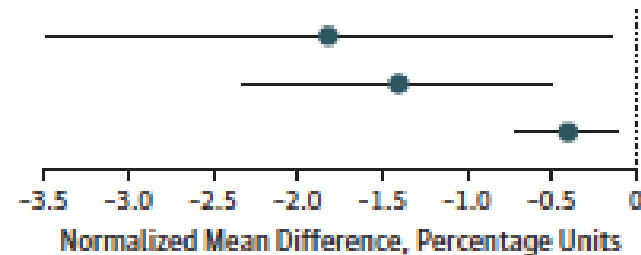
- 1662 gyerek, 148 anesztézia <3/5? éves korban (1989-1992)
 - Western Australia Pregnancy Cohort Study, tesztek 10 éves korban
 - Nyelv: Clinical Evaluation of Language Fundamentals: Receptive [CELF-R], Expressive [CELF-E], Total [CELF-T]
 - Kognitív: Coloured Progressive Matrices [CPM]
- anesztézia hossza szerint:
 - 0-25, 23-35, 35-60, 60+min
- 35 percnél hosszabb anesztézia kimutatható elváltozásokkal járt



Svéd regiszter

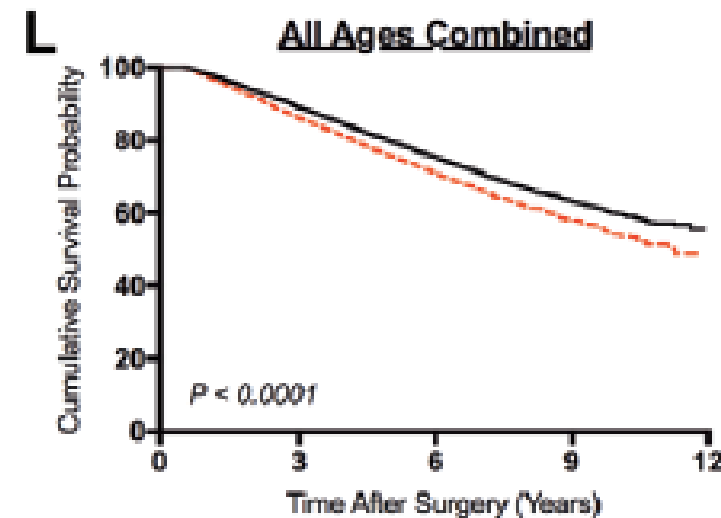
- 1973-1993 között született 2.174.073 svéd gyerek
- 4 éves kor előtti 1 anesztézia 33.514 gyerek
 - 3640 többszöri anesztézia
 - vs 159.619 illesztett kontrol
- sorozás kapcsán 16 éves iskolai eredmények és IQ teszt
 - 0,41%-al alacsonyabb tanulmányi eredmények
 - 0,97%-al alacsonyabb IQ
 - a különbség kisebb, mint az egyéb befolyásoló tényezőké
 - nem, szülők iskolázottsága, stb.

Multiple Surgical Procedures	No. of Surgical Procedures	Mean (95% CI)
≥3	799	-0.82 (-3.49 to -0.15)
2	2841	-1.41 (-2.31 to -0.50)
1	32 857	-0.41 (-0.70 to -0.12)



altatás/műtét és... ADHD dg

- Retrospektív Medicaid adatbázis
 - 1 altatás, kisműtét
 - pyloromyotomia, inguinalis hernia, circumcisio, tonsillectomia/adenotomia
 - 38493 <5év operált gyerek és 192465 illesztett kontroll (1:5)
 - életkori csoportok: <28 nap, <6hó, 6hó-1év ill. 5év korig félévenként
- Idegrendszeri probléma: 1,26 (95% CI 1,22-1,30)
 - megkésett fejlődés, ADHD, stb.
 - nem volt különbség az életkori csoportok között



No. At Risk					
Unexposed	192,465	60,943	15,149	2,045	0
Exposed	38,493	11,680	2,868	401	0

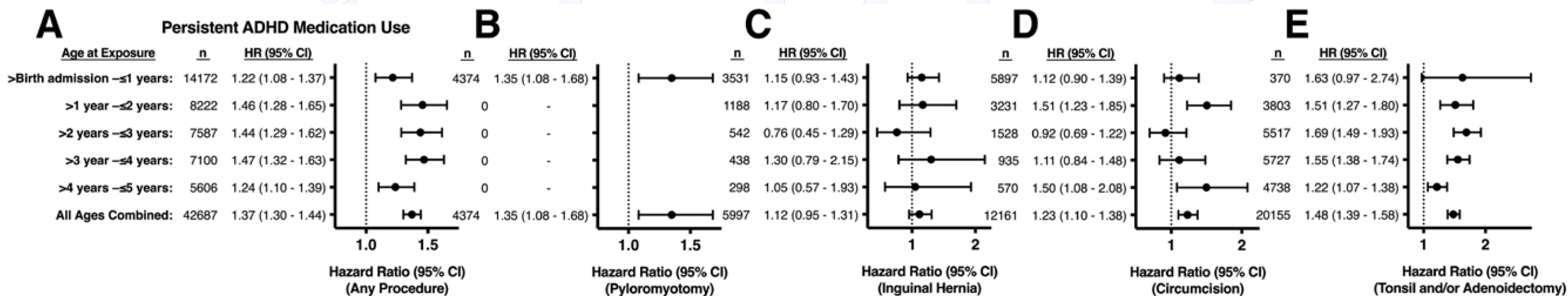
Table 2. Incidence Rate of Each Type of Mental Disorder at Initial Diagnosis

	Unexposed Diagnoses per 100 Person-Years	Exposed Diagnoses per 100 Person-Years
Schizophrenia	0	0.002
Bipolar disorder	0.018	0.029
Depression	0.041	0.046
Anxiety disorder	0.122	0.132
Conduct disorder	0.45	0.557
Autism	0.079	0.101
Attention deficit and hyperactivity disorder	1.016	1.271
Intellectual disability	0.01	0.012
Developmental delay	1.488	1.897
Miscellaneous	0.775	0.922
Any mental disorder diagnosis ^a	3.915	4.869

^aChildren may have more than 1 mental disorder at the time of diagnosis.

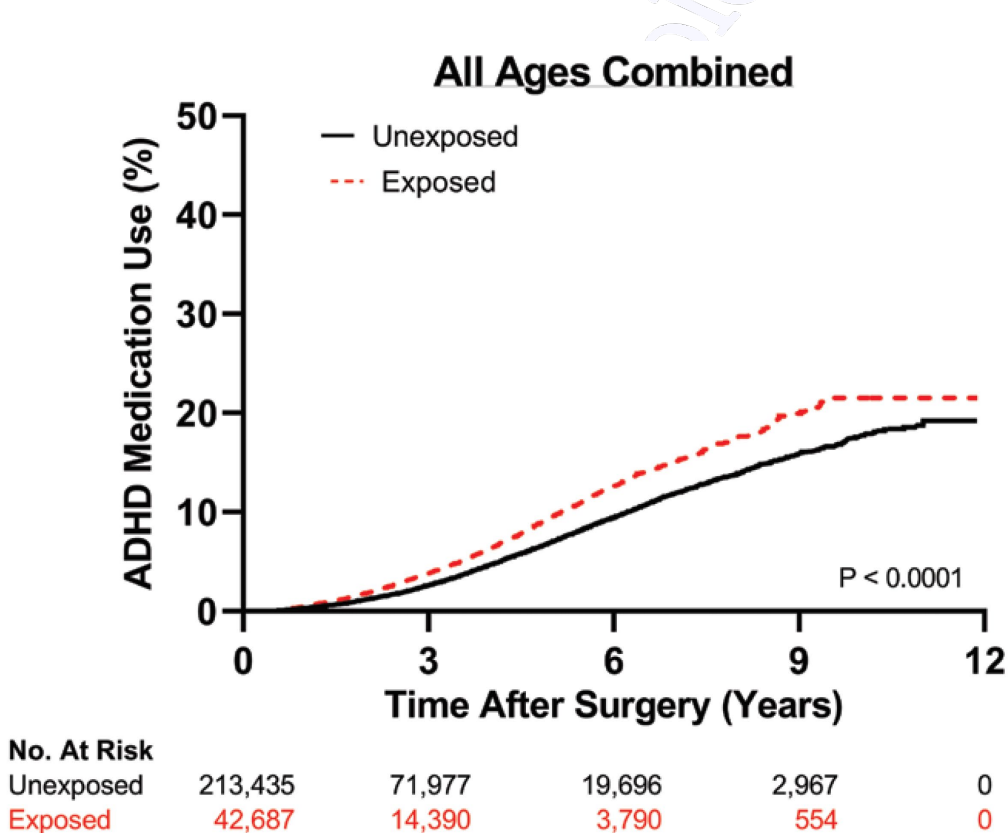
altatás/műtét és... ADHD gyógyszerhasználat

- Retrospektív Medicaid adatbázis
 - 1 altatás, kisműtét
 - pyloromyotomia, inguinalis hernia, circumcisio, tonsillectomia/adenotomia
 - 42687 <5év operált gyerek és 213435 illesztett kontroll (1:5)
 - életkori csoportok: <28 nap, <6hó, 6hó-1év ill. 5év korig félévenként

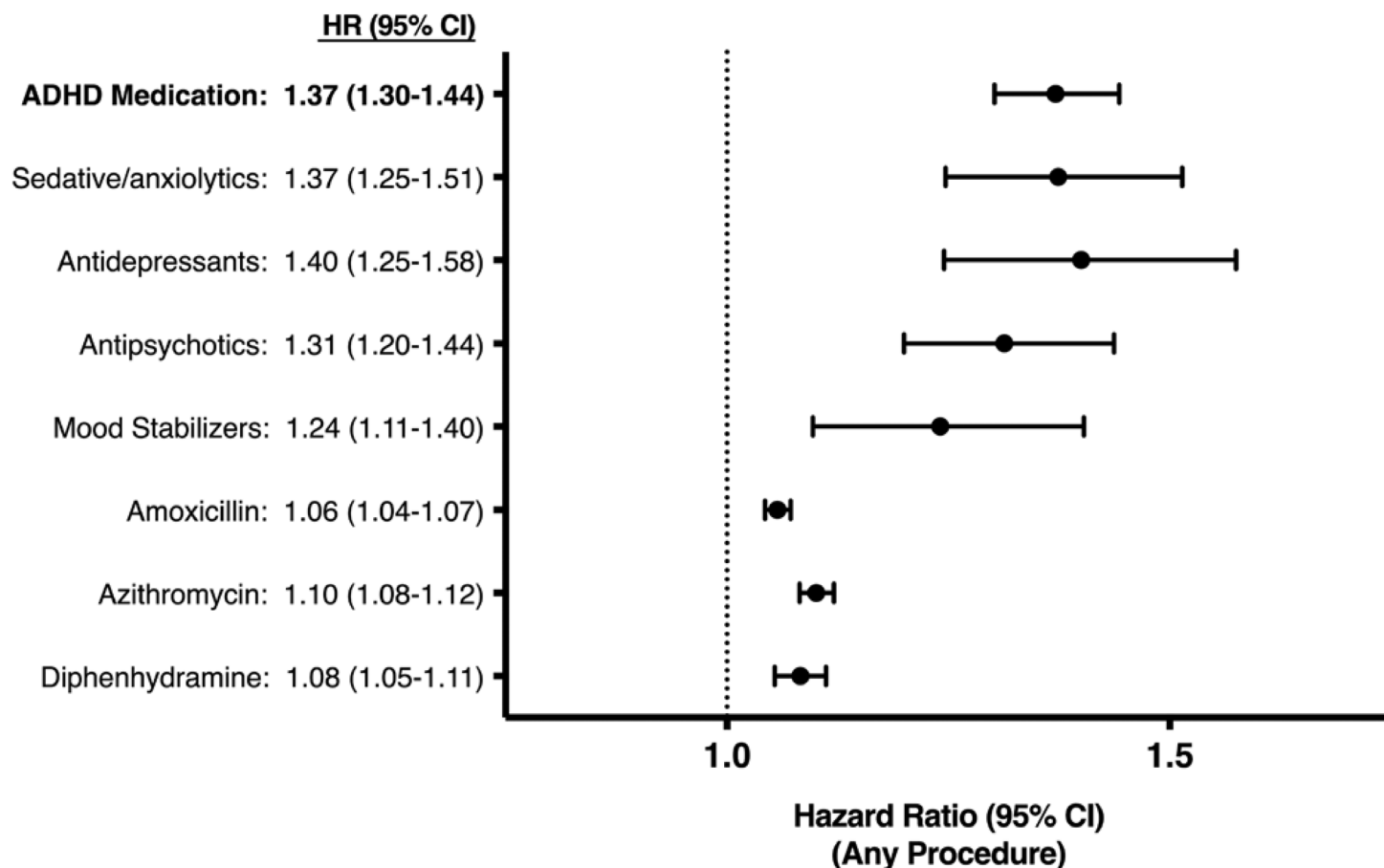


altatás/műtét és... ADHD gyógyszerhasználat

- ADHD gyógyszerhasználat: 1,37 (95% CI 1,30-1,44)
 - műtét fajtájától, idejétől és az életkortól függetlenül
 - más gyógyszerekből is kissé több



ADHD, Other Psychotropic, and Non-Psychotropic Medication Use





AKTUÁLIS VIZSGÁLATOK

Semmelweis Egyetem

GAS

- General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) 2007-2013
- 500+ gyerek, PMA≤60hét, nem volt koraszülött, nincs ismert neurológiai károsodás
 - inguinalis sérvműtét
- anesztézia
 - RA: SPA v. C-EDA v. mindkettő ± ilioinguinalis (premedikáció/szedálás)
 - GA: szevoflurán (opiát nélkül) ± regionális
 - átl. 54 (IQR 41-70) perc anesztézia
- Nem volt különbség 2 és 5 éves korban
 - primer végpont:
 - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III) Full Scale Intelligence Quotient 5 éves korban
 - másodlagos végpont
 - Bayley Scales of Infant and Toddler Development III 2 éves korban
 - 15% később további anesztéziában részesült

Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood

Lena S. Sun, MD; Guohua Li, MD, DrPH; Tonya L. K. Miller, MD; Cynthia Salorio, PhD; Mary W. Byrne, PhD, MPH; David C. Bellinger, PhD, MSc; Caleb Ing, MD, MS; Raymond Park, MD; Jerilynn Radcliffe, PhD; Stephen R. Hays, MD, MS; Charles J. DiMaggio, PhD; Timothy J. Cooper, PsyD; Virginia Rauh, ScD; Lynne G. Maxwell, MD; Ahrim Youn, PhD; Francis X. McGowan, MD

- Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment (PANDA)
- egészséges ikrek ≤ 36 hó korban $\pm$ sérvműtét
- anesztézia csak 1x
 - szevoflurán, átl. 80p (20-240p)
- utánvizsgálat 8-15 éves korban
- módszer: neuropszichológiai tesztsor
- primer végpont IQ
 - eddig nem volt különbség a csoportok között

Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia

The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study

David O. Warner, M.D., Michael J. Zaccariello, Ph.D., L.P., Slavica K. Katusic, M.D., Darrell R. Schroeder, M.S., Andrew C. Hanson, B.S., Phillip J. Schulte, Ph.D., Shonie L. Buenvenida, R.N., Stephen J. Gleich, M.D., Robert T. Wilder, M.D., Juraj Sprung, M.D., Danqing Hu, M.D., Robert G. Voigt, M.D., Merle G. Paule, Ph.D., John J. Chelonis, Ph.D., Randall P. Flick, M.D., M.P.H.

- Olmsted, Minnesota
- narkózisok: 1994-2007, propensity score matching
- 997 gyerek, narkózis ≤3 éves kor
 - 411 kontroll, 380 1x, 206 >1x
- Elsődleges végpont: IQ nem különbözött (p=0,32 ill. 0,70)
- Másodlagos végpontok: többszöri narkózis esetén
 - feldolgozási sebesség, finom motorikus szkiliek elmaradtak
 - Szülők beszámolója szerint problémák a végrehajtás, olvasás, viselkedés terén

Table 3. Anesthesia Exposure Characteristics for Children Tested

	Single Exposure (n = 380)	Multiple Exposures (n = 206)
ASA physical status		
I	281 (73.9%)	71 (34.5%)
II	90 (23.7%)	96 (46.6%)
III	9 (2.4%)	34 (16.5%)
IV	0 (0.0%)	5 (2.4%)
Age at first exposure (yr)		
0 to 0.9	138 (36.3%)	123 (59.7%)
1 to 1.9	150 (39.5%)	73 (35.4%)
2 to 2.9	92 (24.2%)	10 (4.9%)
Duration of anesthesia (min)		
Mean ± SD	61 ± 51	295 ± 354
Median (Q1, Q3)	45 (25, 81)	187 (99, 326)
1 to 30	138 (36.3%)	1 (0.5%)
31 to 60	91 (23.9%)	12 (5.8%)
61 to 90	79 (20.8%)	33 (16.0%)
91 to 120	38 (10.0%)	24 (11.7%)
121 to 180	19 (5.0%)	29 (14.1%)
181 to 240	10 (2.6%)	31 (15.0%)
≥ 241	5 (1.3%)	76 (36.9%)
Number of exposures for the multiply exposed		
2	-	122 (59.2%)
3	-	36 (17.5%)
4 to 5	-	29 (14.1%)
6 to 7	-	6 (2.9%)
8 to 9	-	9 (4.4%)
≥ 10	-	4 (1.9%)

Values are expressed as n (%) unless otherwise noted. In total, 586 children underwent 1,052 anesthetics. For the 206 children who underwent multiple (range, 2 to 29) anesthetics, the highest ASA physical status and the total cumulative duration of anesthesia are presented. The median (Q1 and Q3) duration per anesthetic for all anesthetics was 58 (30, 100) min. For the four patients who had at least 10 anesthetics, exposure counts were 11, 15, 26, and 29.

ASA = American Society of Anesthesiologists; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

MASK utóvizsgálatok

Patterns of neuropsychological changes after general anaesthesia in young children: secondary analysis of the Mayo Anesthesia Safety in Kids study

Michael J. Zaccariello¹, Ryan D. Frank², Minji Lee², Alexandra C. Kirsch¹, Darrell R. Schroeder², Andrew C. Hanson², Phillip J. Schulte², Robert T. Wilder³, Juraj Sprung³, Slavica K. Katusic², Randall P. Flick³ and David O. Warner^{3,*}

¹Department of Psychiatry and Psychology, ²Department of Health Sciences Research and ³Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Performance on the Operant Test Battery in young children exposed to procedures requiring general anaesthesia: the MASK study

David O. Warner^{1,*}, John J. Chelonis⁴, Merle G. Paule⁴, Ryan D. Frank², Minji Lee², Michael J. Zaccariello³, Slavica K. Katusic², Darrell R. Schroeder², Andrew C. Hanson², Phillip J. Schulte², Robert T. Wilder¹, Juraj Sprung¹ and Randall P. Flick¹

¹Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, USA, ²Department of Health Sciences Research, USA, ³Department of Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA and ⁴National Center for Toxicological Research, Food and Drug Administration, Jefferson, AR, USA

- MASK adatbázis, utánkövetés 8-12, ill 15-20 éves korban, clusteranalízis
- Többszöri narkózis esetén a motoros szkiliek, vizuális-motoros integráció és feldolgozási sebesség lassabb volt.
 - A: 106 (10,6%) leggyengébb
 - többszörösen altatott gyerekek itt OR: 2,83 (CI 1,49-5,35; p=0,001)
 - B: 557 (55,9%)
 - C: 334 (33,5%) legerősebb
- Nem volt különbség

RESEARCH ARTICLE

Open Access



- 209 gyerek, vizsgálat 6-12 éves korban
- 4 csoport – anesztézia hossza
 - I. kontroll: 30
 - II. <1ó 49
 - III. 1-3ó 51
 - IV. >3ó 79
- Hosszú csoportban az IQ lecsökkent csak 1 éves vizsgálatra állt vissza
- Rizikó
 - fiatal életkor, (OR 5,6)
 - anyai iskolázatlanság (2,81)
 - koraszülöttség (2,6)

Long-duration general anesthesia influences the intelligence of school age children

Qingqing Zhang^{1†}, Yuanzhi Peng^{1†} and Yingwei Wang^{2*}

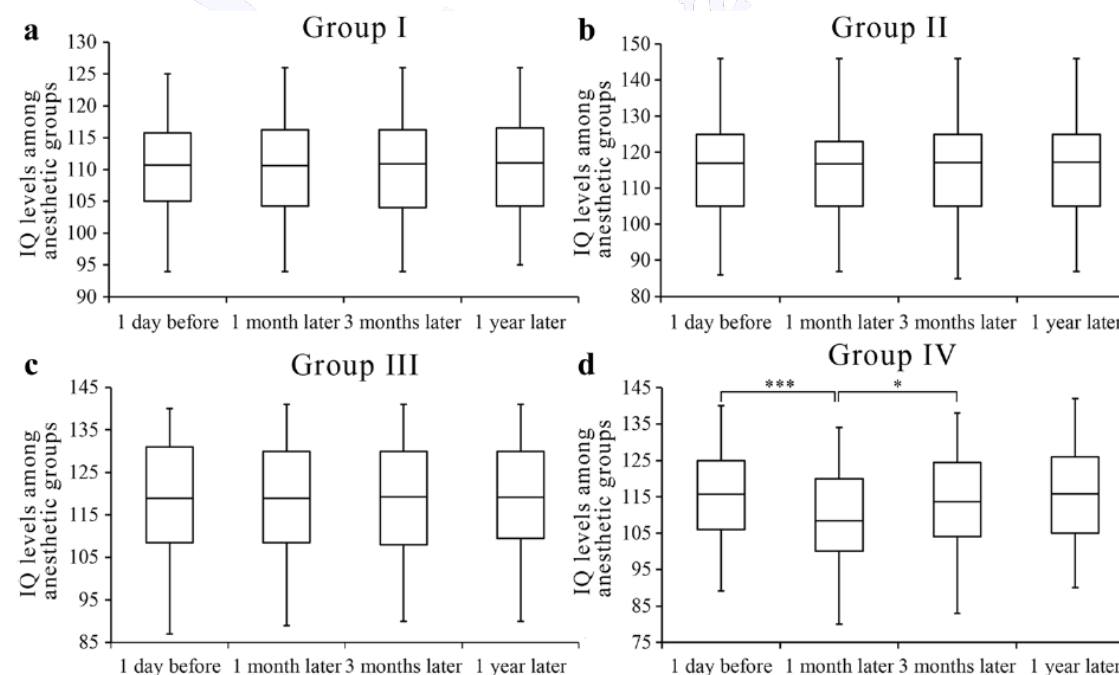
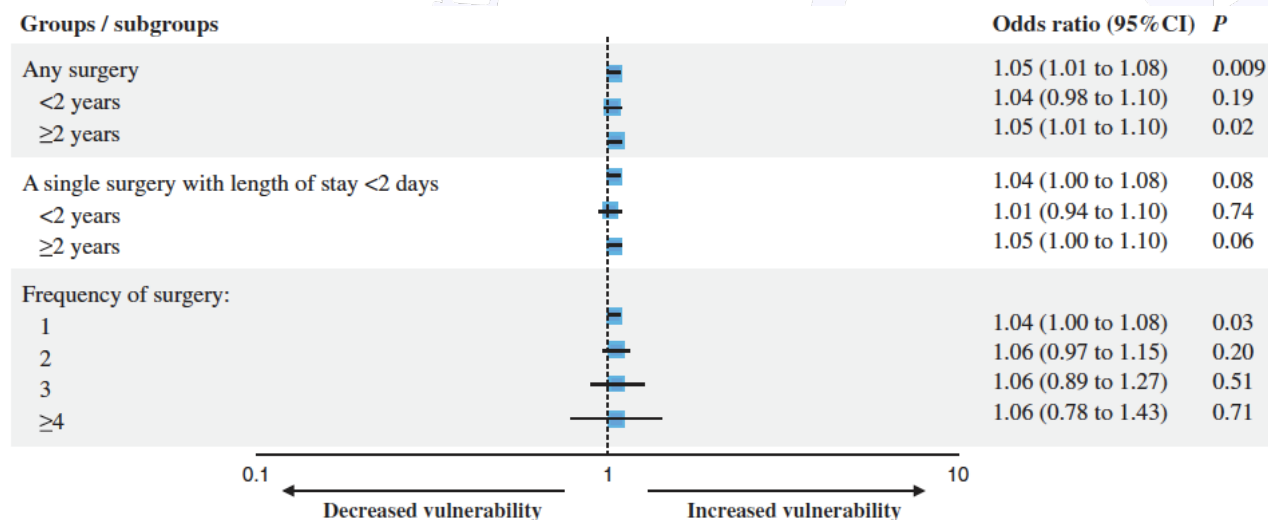


Fig. 2 Comparison of the median intelligence levels after **b)** short (group II), **c)** intermediate (group III) or **d)** long term (group IV) anesthesia/surgery with **a)** group I as untreated controls at the indicated times before and after intervention. *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$

Kanadai vizsgálatok

- Ontario és Manitoba (Kanada) beiskolázás előtti teszt: Early Development Instrument EDI
 - 25,6% vs 25,0% OR 1,05 (95% CI 1.01-1.08), anesztéziák száma nem volt befolyásoló tényező
- 28366 gyerek műtét
 - 55910 illesztett
 - ha a műtét idején <2 év: NS
 - ha a műtét idején >2 év:
 - OR 1,05 (95% CI 1.01-1.10)
- anesztéziák: 1x – 3850, ≥2 – 620
 - illesztett – 13586
 - ha a műtét idején <2 év: NS
 - ha a műtét idején >2 év:
 - kommunikáció: HR -0,7 (95% CI -0,93—0,47)
 - nyelv, kifejezés: HR -0,34 (95% CI -0,52—0,16)



Kanadai testvér study

- Ontario, Kanada; beiskolázás előtti teszt - EDI
 - 10897 testvérpár, aktuálisan 5-6 évesek
- Egyik EDI doménben sem volt különbség

Table 2. Unadjusted EDI Outcomes for Sibling Pairs, Classified by Exposure to Surgery

Outcome by Domain	Siblings			
	Concordant Pairs		Discordant Pairs	
	Both Surgery (n = 734)	Neither Surgery (n = 16 368)	No Surgery (n = 2346)	Surgery (n = 2346)
Early developmental vulnerability, No. (%)	154 (21.0)	3307 (20.2)	432 (18.4)	543 (23.1)
Multiple challenge index, No. (%)	9 (1.2)	294 (1.8)	35 (1.5)	66 (2.8)
Language and cognitive development				
Domain score, mean (SD)	8.93 (1.32)	8.94 (1.43)	8.97 (1.42)	8.85 (1.52)
≤10th Percentile, No. (%)	33 (4.5)	884 (5.4)	131 (5.6)	146 (6.2)
Physical health and well-being				
Domain score, mean (SD)	8.97 (1.16)	9.07 (1.15)	9.06 (1.16)	8.97 (1.20)
≤10th Percentile, No. (%)	75 (10.2)	1571 (9.6)	225 (9.6)	272 (11.6)
Social knowledge and competence				
Domain score, mean (SD)	8.63 (1.52)	8.70 (1.56)	8.75 (1.50)	8.51 (1.66)
≤10th Percentile, No. (%)	41 (5.6)	934 (5.7)	123 (5.2)	161 (6.9)
Emotional health and maturity				
Domain score, mean (SD)	8.32 (1.25)	8.35 (1.33)	8.43 (1.29)	8.17 (1.42)
≤10th Percentile, No. (%)	44 (6.0)	1074 (6.6)	147 (6.3)	201 (8.6)
Communication skills and general knowledge				
Domain score, mean (SD)	8.22 (2.13)	8.16 (2.28)	8.27 (2.20)	8.10 (2.31)
≤10th Percentile, No. (%)	47 (6.4)	1290 (7.9)	165 (7.0)	198 (8.4)

Table 3. Adjusted Odds of Early Developmental Vulnerability, a Multiple Challenge Index, or Major Domains in the Lowest Tenth Percentile and Adjusted Estimates for EDI Major Domain Scores After Exposure to Surgery Before Primary School Entry

EDI Outcome	≤10th Percentile		Score	
	Adjusted OR (95% CI)	P Value	Estimate (95% CI)	P Value
Overall early developmental vulnerability	1.03 (0.98 to 1.14)	.58	NA	NA
Multiple challenge index	1.16 (0.89 to 1.51)	.27	NA	NA
Major EDI domains				
Language and cognitive development	0.96 (0.80 to 1.14)	.61	0.00 (−0.06 to 0.05)	.86
Physical health and well-being ^a	1.09 (0.96 to 1.24)	.19	−0.04 (−0.09 to −1.95)	.05
Social knowledge and competence	0.98 (0.84 to 1.14)	.83	−0.04 (−0.10 to 0.01)	.13
Emotional health and maturity	0.98 (0.84 to 1.14)	.81	−0.02 (−0.07 to 0.03)	.40
Communication skills and general knowledge	0.90 (0.77 to 1.05)	.17	0.05 (−0.03 to 0.14)	.20

Abbreviations: EDI, Early Development Instrument; NA, not applicable; OR, odds ratio.

^a Not adjusted for eldest sibling status due to lack of model convergence.

altatás és emlékezet

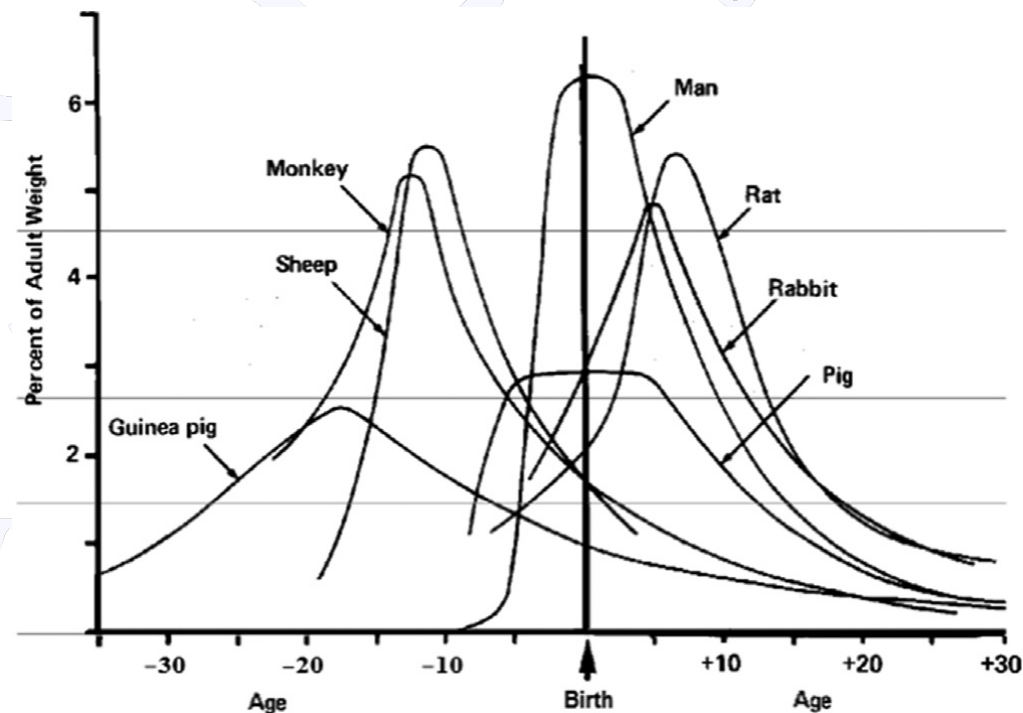
- 1 éves kor előtti narkózis (28 vs. 28 kontroll)
- 6-11 éves kor között neurokognitív tesztek
 - memória/visszaemlékezés (recollection)
 - adott esemény részleteire emlékszik
 - felidézés (familiarity)
 - felismeri, hogy volt már ilyen eseményen
 - más-más agyterületek éritettek
- altatott vs nem altatott gyerekek
 - visszaemlékezés romlott
 - de = felidézés, IQ, Child Behavior Checklist score
- párhuzamos patkánykísérlet is azonos eredményt hozott

neurotoxicitás

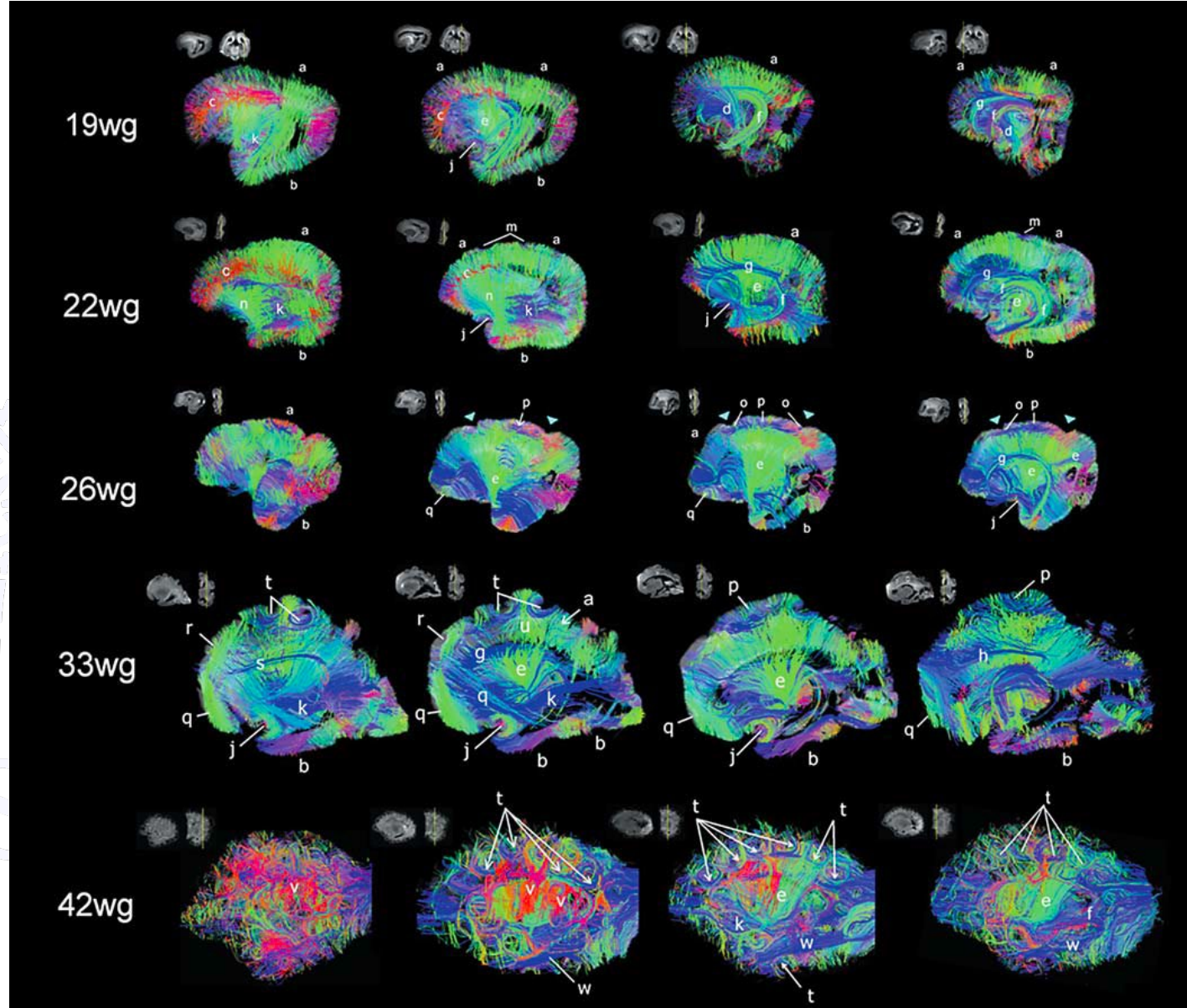
- az agy fejlődése kb. a 3. életév végéig tart
 - az anesztetikumok (opiátok kivételével) ezt modulálhatják
 - állatkísérletekben
 - gátolják a szinaptogenezist
 - fokozzák a neuroapoptózist
 - retrospektív humán vizsgálatokban
 - neurokognitív fejlődés elmaradása, tanulási nehézség, ADHD kialakulása?
 - prospektív vizsgálatok egyenlőre negatívak
- SmartTots konszenzus (2015.10.13.)
 - anesztéziára szükség van (nem ismerünk a jelenleginél biztonságosabb módszereket)
 - beszélni kell róla a szülőkkel
 - az elektív műtétek időpontjának kiválasztásánál figyelembe kell(ene) venni

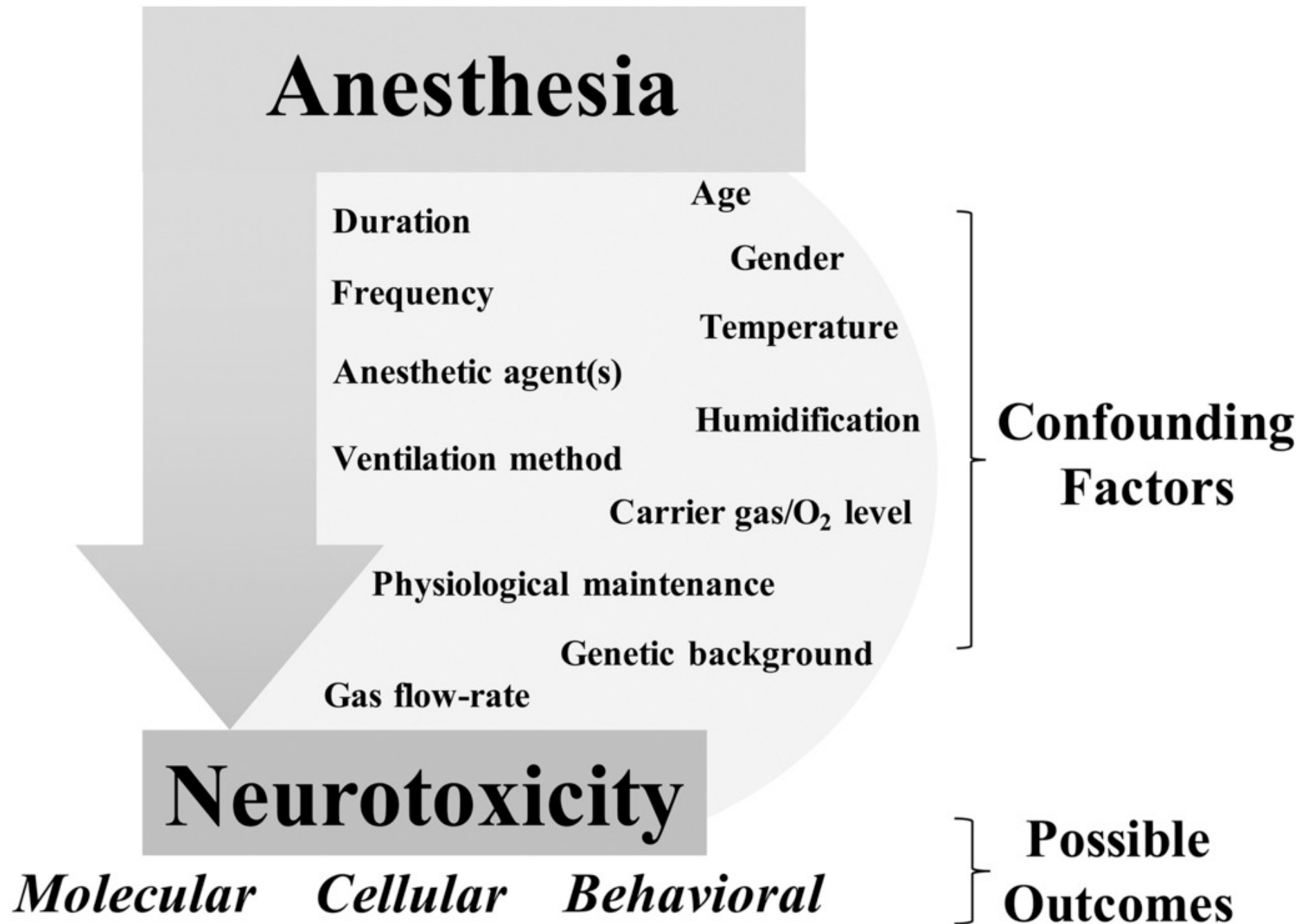
korlátok

- állat → ember?
 - agy fejlődési üteme, vulnerábilis időszakok?
- humán vizsgálatok
 - retrospektív, epidemiológiai
 - akkor: régi anesztetikumok
 - akkor: más monitorozás
- a múlt már tréfált
 - penicillin, trovafloxacin, ...
- a mi agyunk tovább él..
 - 2 év vs. 100 év



Magzati agyfejlődés..





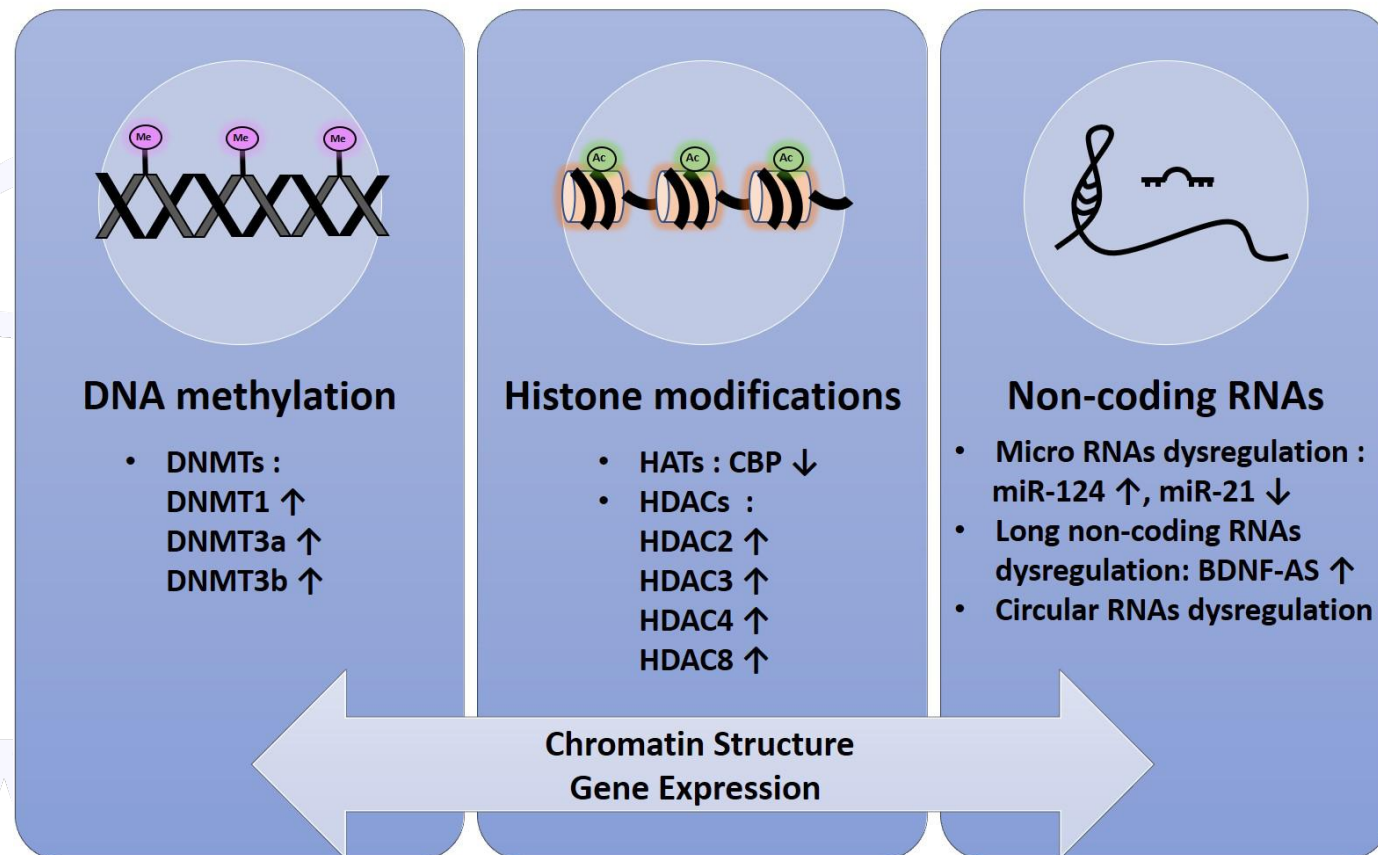
Epigenetikai elváltozások

Anesthesia Exposure

DNMTs inhibitors:
5-aza-2-deoxycytidine

HDAC inhibitors:
NaB, SAHA, TSA

Epigenetic Alterations



- Anesztézia indukálta neurotoxicitás a fejlődő agyban = epigenetikai diszfunkció

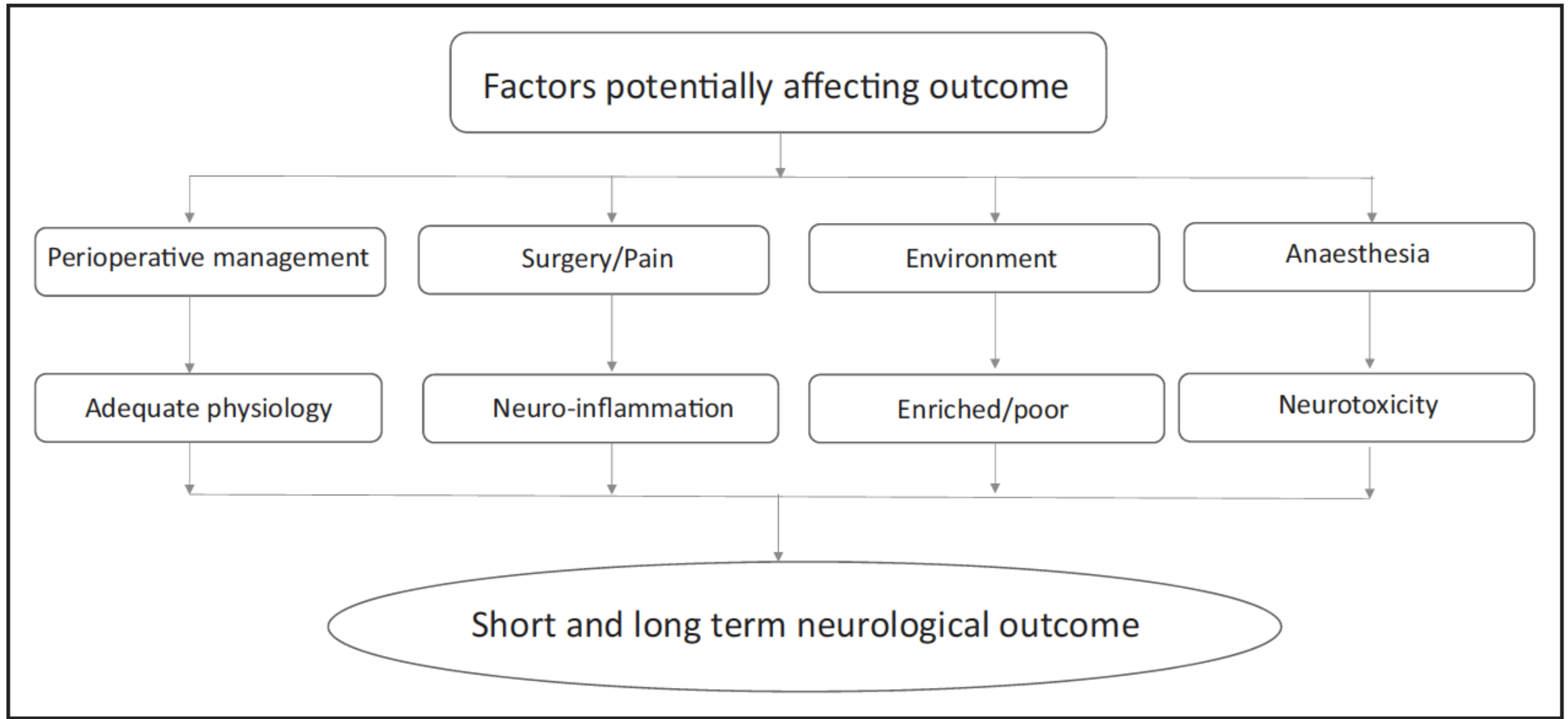


FIGURE 1. The figure briefly summarizes different elements that can affect the short and long-term neurological outcome after the use of general anaesthetics in children in order to show the complexity of the neurotoxicity/neuroprotection issue.

[12-14-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that repeated or lengthy use of general anesthetic and sedation drugs during surgeries or procedures in children younger than 3 years or in pregnant women during their third trimester may affect the development of children's brains.



Drug Safety Communications

FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women

Safety Announcement

[12-14-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that repeated or lengthy use of general anesthetic and sedation drugs during surgeries or procedures in children younger than 3 years or in pregnant women during their third trimester may affect the development of children's brains.

Consistent with animal studies, recent human studies suggest that a single, relatively short exposure to general anesthetic and sedation drugs in infants or toddlers is unlikely to have negative effects on behavior or learning. However, further research is needed to fully characterize how early life anesthetic exposure affects children's brain development.

To better inform the public about this potential risk, we are requiring warnings to be added to the labels of general anesthetic and sedation drugs (see List of General Anesthetic and Sedation Drugs Affected by this Label Change). We will continue to monitor the use of these drugs in children and pregnant women and will update the public if additional information becomes available.

Anesthetic and sedation drugs are necessary for infants, children, and pregnant women who require surgery or other painful and stressful procedures, especially when they face life-threatening conditions requiring surgery that should not be delayed. In addition, untreated pain can be harmful to children and their developing nervous systems.

Health care professionals should balance the benefits of appropriate anesthesia in young children and pregnant women against the potential risks, especially for procedures that may last longer than 3 hours or if multiple procedures are required in children under 3 years. Discuss with parents, caregivers, and pregnant women the benefits, risks, and appropriate timing of surgery or procedures requiring anesthetic and sedation drugs.

Parents and caregivers should discuss with their child's health care professional the potential adverse effects of anesthesia on brain development, as well as the appropriate timing of procedures that can be delayed without jeopardizing their child's health. **Pregnant women** should have similar conversations with their health care professionals. Also talk with them about any questions or concerns.

Generic Name	Brand Name
desflurane	Suprane
etomidate	Amidate
halothane	Only generic is available
isoflurane	Forane
ketamine	Ketalar
lorazepam injection	Ativan
methohexital	Brevital
midazolam injection, syrup	Only generic is available
pentobarbital	Nembutal
propofol	Diprivan
sevoflurane	Ultane, Sojourn

*This list includes anesthetic and sedation drugs that block N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and/or potentiate gamma-aminobutyric acid (GABA) activity. No specific medications have been shown to be safer than any other.

- példák nem halasztható műtétekre (FDA 2016)
 - súlyos CHD, oesophagus atresia, bélelzáródás, gastroschisis/omphalocele, rekeszsér, congeitális tüdőléziók, pylorus stenosis
 - szájpadhasadék, le nem szállt here

Use of anaesthetics in young children

Eur J Anaesthesiol 2017; **34**:327–328

Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative

Tom G. Hansen

- nincs elég evidencia
- szülőket informálni kell
 - anesztézia veszélye vs. műtét halasztása
- fontos az anesztézia biztonságos vezetése

Smart vs Safe?

- Strategies for Mitigating Anesthesia-Related neuroToxicity in Tots
 - www.smarttots.org
- The Safe Anesthesia for Every Tots
 - www.safetots.org

Choosing Wisely in pediatric anesthesia: An interpretation from the German Scientific Working Group of Paediatric Anaesthesia (WAKKA)

Karin Becke¹  | Christoph Eich² | Claudia Höhne³ | Martin Jöhr⁴  |
Andreas Machotta⁵ | Markus Schreiber⁶  | Robert Sümpelmann⁷ 

1. In infants and children with **robust indications** for surgical, interventional, or diagnostic procedures, anesthesia or sedation should not be avoided or delayed due to the potential neurotoxicity associated with the exposure to anesthetics.

If possible, 2 or more procedures could be performed in 1 combined anesthesia/sedation session.

Pediatric Anesthesia

Pediatric Anesthesia ISSN 1155-5645

REVIEW ARTICLE

Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children

Tom G. Hansen^{1,2}

1 Department of Anesthesiology and Intensive Care –Pediatric Section, Odense University Hospital, Odense C, Denmark

2 Clinical Institute – Anesthesiology, University of Southern Denmark, Odense C, Denmark

Pediatric Anesthesia

EDITORIAL

Anesthetists rather than anesthetics are the threat to baby brains

EDITORIAL

The rise and fall of anaesthesia-related neurotoxicity and the immature developing *human* brain

T. G. Hansen^{1,2} and P.-A. Lönnqvist^{3,4}

¹Department of Anaesthesia and Intensive Care – Paediatric Section, Odense University Hospital, Odense, Denmark

²Institute of Clinical Research – Anaesthesiology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³Department of Paediatric Anaesthesia and Intensive Care, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

⁴Department of Physiology and Pharmacology – Section of Anaesthesiology and Intensive Care, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Semmelweis Egyetem

vulnerabilitás

DIATHESIS-STRESS MODEL

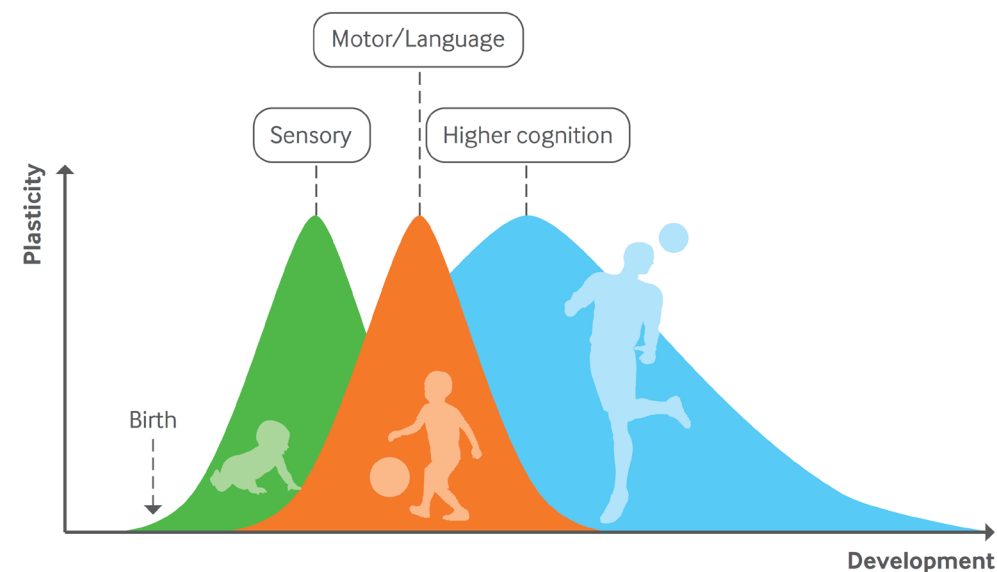
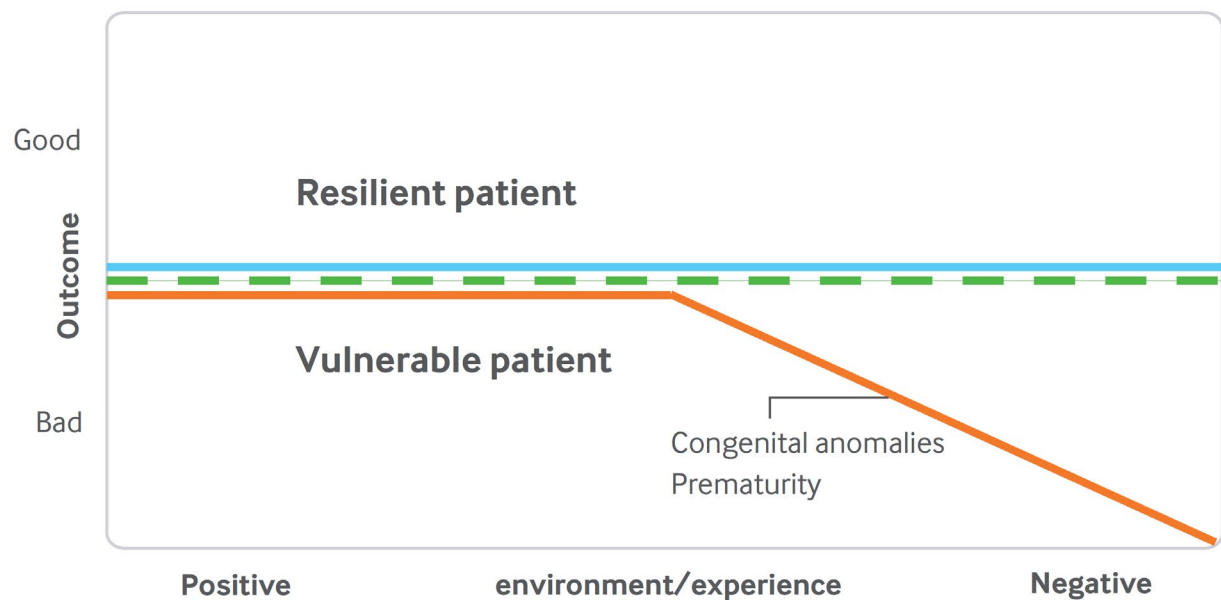


Fig 1 | The developing central nervous system has windows of critical period plasticity where specific sensor and cognitive domains are affected by environmental factors (adapted with permission from Hensch)

www.safetots.org - 10 N



rendszer – www.safetots.org

- **Ki? – gyermekaneszteziológus**
 - min. 200-300 gyerekanesztézia/év ill min. 1/hó (<1 éves)
- **Hol? Mit? - centrumban**
 - újszülöttek/csecsemők vagy speciális műtétek csak centrumban
 - min. 1000-1500 gyerekanesztézia/év (<10 éves)
- **Mikor? – neurotoxicitás?**
 - elektív műtétek optimális ideje?
- **Hogyan?**
 - 10-N
 - protokollok/SOP-k
(pl. fájdalomcsillapításra)



Hypoxia, hypercarbia, and mortality reporting in studies of anaesthesia-related neonatal neurodevelopmental delay in rodent models

A systematic review

Thomas F. Floyd, Kseniya Khmara, Ryan Lamm and Peggy Seidman

- Pubmed 2003-2017, rágcsáló study (3-15 napos egér/patkány)
- perioperatív ellátás
 - légzés: spontán 101/103, IPPV 2/103
 - légzés monitorizálás: vizuális obszerváció (jól kap levegőt/cianózis) 60% vérgáz 33%
 - vérgázon főként hiperkarbia
 - mortalitási adat 35%, mortalitás: 11% (0-40%-?%)
 - Súlyos hipoxiát csak 35%-ban dokumentáltak

Semmelweis Egyetem

Table 4 Rat arterial blood gas results

Year	Reference	Anaesthetic	Oxygen monitoring	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	FIO ₂ (%)
2003	Jevtovic-Todorovic <i>et al.</i> ⁴	Triple Cktl-SV	ABG-LV	7.49	29	93	21
2005	Yon <i>et al.</i> ³⁵	Triple Cktl-SV	ABG-LV	PR	PR	PR	21
2009	Bercker <i>et al.</i> ²⁶	Prop-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	21
		Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	21
2009	Stratmann <i>et al.</i> ³³	Iso-SV	ABG-LV	6.9	140	NR	21
2009	Stratmann <i>et al.</i> ³⁴	Iso-SV	ABG-LV	PR	PR	PR	21
2010	Zacharias <i>et al.</i> ⁴⁸	Prop-SV	ABG-LV	PR	PR	PR	21
2012	Feng <i>et al.</i> ⁵⁵	Sevo-SV	ABG-LV	7.34	27	98	21
2012	Shih <i>et al.</i> ⁷⁰	Sevo-SV	ABG-LV	6.9	150	130	50
2013	Hu <i>et al.</i> ⁵⁶	Sevo-SV	ABG-carotid	7.42	43	98	60
2013	Lei <i>et al.</i> ⁶²	Sevo-SV	ABG-LV	6.7	200	50	60
2013	Li <i>et al.</i> ⁶³	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	30
2013	Li <i>et al.</i> ⁶⁴	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	21
2013	Murphy and Baxter ⁶⁷	Iso-SV	ABG-LV	7.29	57	192	100
2013	Wang <i>et al.</i> ⁷²	Sevo-SV	ABG-LV	7.38	30	89	21
2013	Yu <i>et al.</i> ⁷³	Prop-SV	ABG-LV	7.47	48	102	21
2014	Li <i>et al.</i> ²⁰	Iso-SV	ABG-LV	7.37	42	108	30
		Sevo-SV	ABG-LV	7.38	42	105	30
2014	Wu <i>et al.</i> ⁸⁹	Iso-SV	ABG-aorta catheter	7.06	94	65	60
		Sevo-SV	ABG-aorta catheter	7.1	96	69	60
		Iso-CV	ABG-aorta catheter	7.37	47	91	60
		Sevo-CV	ABG-aorta catheter	7.34	50	191	60
2015	Amrock <i>et al.</i> ⁷⁵	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	NR
2015	Liu <i>et al.</i> ⁹²	Sevo-SV	ABG-LV	7.19	82	175	30
2016	Lu <i>et al.</i> ⁸⁴	Sevo-SV	ABG-LV	7.4	32	108	100
2016	Zhang <i>et al.</i> ⁹¹	Sevo-SV	ABG-LV	7.32	39	114	70
2016	Zhou <i>et al.</i> ⁹³	Sevo-SV	ABG-LV	7.38	27	100	21
2016	Zhou <i>et al.</i> ⁵	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	21

If catheter not stated, then arterial puncture was used. ABG, arterial blood gas; CV, controlled ventilation; Iso, isoflurane; LV, left ventricle; NR, not reported; PR, previously reported; Prop, propofol; Sevo, sevoflurane; SV, spontaneous ventilation; Triple Cktl, N₂O/Isoflurane/Midazolam.

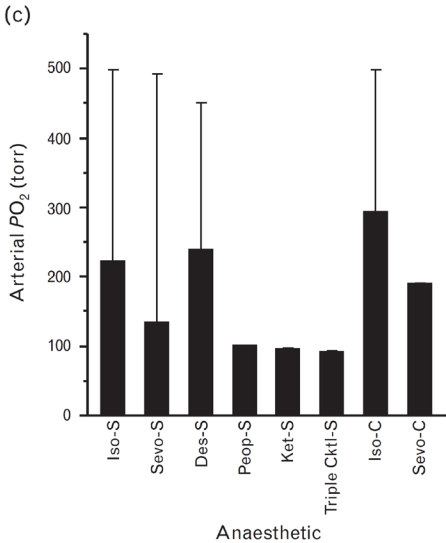
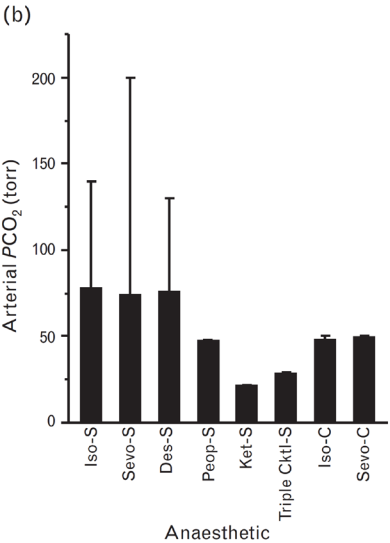
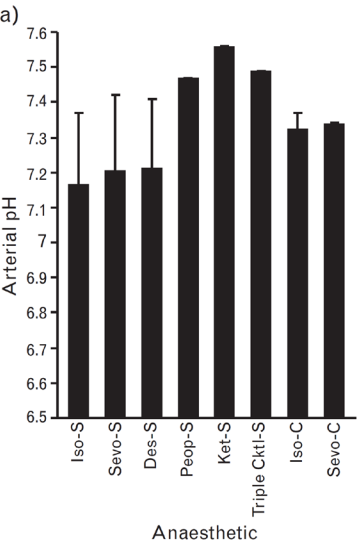
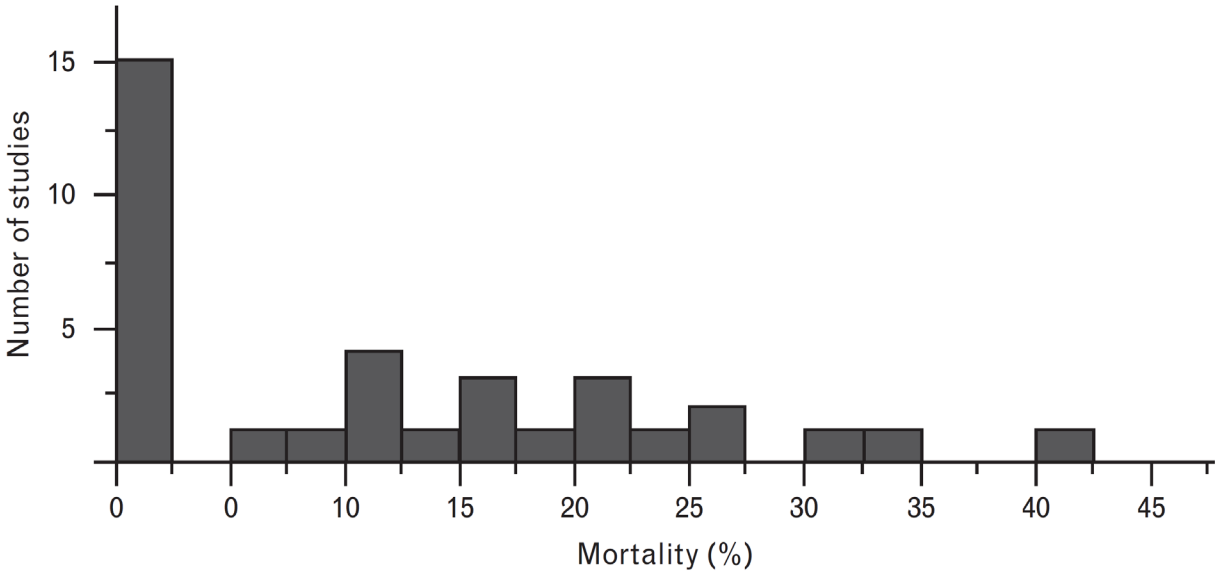


Table 5 Mouse arterial blood gas results

Year	Reference	Anaesthetic	Sampling site	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	FIO ₂ (%)
2005	Young <i>et al.</i> ¹⁰⁷	Ket-SV	ABG-LV	7.56	22	97	21
2006	Loepke <i>et al.</i> ¹⁰¹	Iso-SV	ABG-carotid catheter	7.2	69	486	100
		Iso-CV	ABG-carotid catheter	7.28	50	498	100
2009	De Roo <i>et al.</i> ⁹⁵	Mid/Ket/Prop-SV	ABG-aorta	NR	NR	NR	21
2009	Loepke <i>et al.</i> ¹⁰¹	Iso-SV	ABG-carotid	7.14	56	88	30
2009	Satomoto <i>et al.</i> ¹⁰⁴	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	21
2010	Liang <i>et al.</i> ¹⁰⁰	Iso-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	30
		Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	30
2011	Istaphanous <i>et al.</i> ¹¹²	Des-SV	ABG-carotid	6.94	130	451	100
		Iso-SV	ABG-carotid	7.02	119	498	100
		Sevo-SV	ABG-carotid	6.92	130	492	100
2011	Kodama <i>et al.</i> ⁹⁹	Des-SV	ABG-LV	7.29	58	128	25
		Iso-SV	ABG-LV	7.35	51	128	25
		Sevo-SV	ABG-LV	7.24	59	112	25
2013	Shen <i>et al.</i> ⁶⁹	Sevo-SV	ABG-FA	NR	NR	NR	60
		Des-SV	ABG-FA	7.41	41	142	60
2013	Yonamine <i>et al.</i> ¹²⁰	Sevo-SV	ABG-LV	7.4	44	129	30
2016	Ji <i>et al.</i> ¹¹³	Sevo-SV	ABG-LV	NR	NR	NR	30

If catheter not stated, then arterial puncture was used. ABG, arterial blood gas; CV, controlled ventilation; Des, desflurane; FA, femoral artery; Iso, isoflurane; LV, left ventricle; NR, not reported; Prop, propofol; Sevo, sevoflurane; SV, spontaneous ventilation.



OSAS

- Obstruktív apnoe csecsemőknél (4-7 hét) 36-57%
- OSA gyerekeknél (2-8 év) 2-6%, REM fázis alatt
 - Mandulaműtetre várók között 87% (súlyos 52%)

- Dg:
 - anamnézis nem megbízható
 - kérdőívek – közepes szenzitivitás
 - poliszomnográfia

Table 14.1 Signs and symptoms associated with obstructive sleep apnea in children [32]

History

Frequent snoring (≥ 3 nights/week)
Labored breathing during sleep
Gasps/snoring noises/observed episodes of apnea
Sleep enuresis (especially secondary enuresis) after ≥ 6 months of continence
Sleeping in a seated position or with the neck hyperextended
Cyanosis
Headaches on awakening
Daytime sleepiness
Attention-deficit/hyperactivity disorder
Learning problems

Physical examination

Underweight or overweight
Tonsillar hypertrophy
Adenoidal facies
Micrognathia/retrognathia
High-arched palate
Failure to thrive
Hypertension

EJA

Eur J Anaesthesiol 2019; **36**:719–720

EDITORIAL

Long-term neurocognitive impairment after general anaesthesia in childhood

Is obstructive sleep apnoea to blame?

Markus Weiss, Thomas Engelhardt and Tom G. Hansen

Üzenet

- Anesztéziára szükség van
- Biztonságos anesztéziára van szükség
- Műtéti időpont meggondolandó
- Gondos peri-és intraoperatív monitorozás és ellátás szükséges





köszönöm a figyelmet!



