

Anestezie a mozek dítěte

Blažková J. ¹, Pavlíčková J. ¹,
Kalantay M. ¹, Táborská J. ²

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny, 2. LF UK a FN Motol

²Neurochirurgická klinika dětí a dospělých,
2. LF UK a FN Motol



FN MOTOL

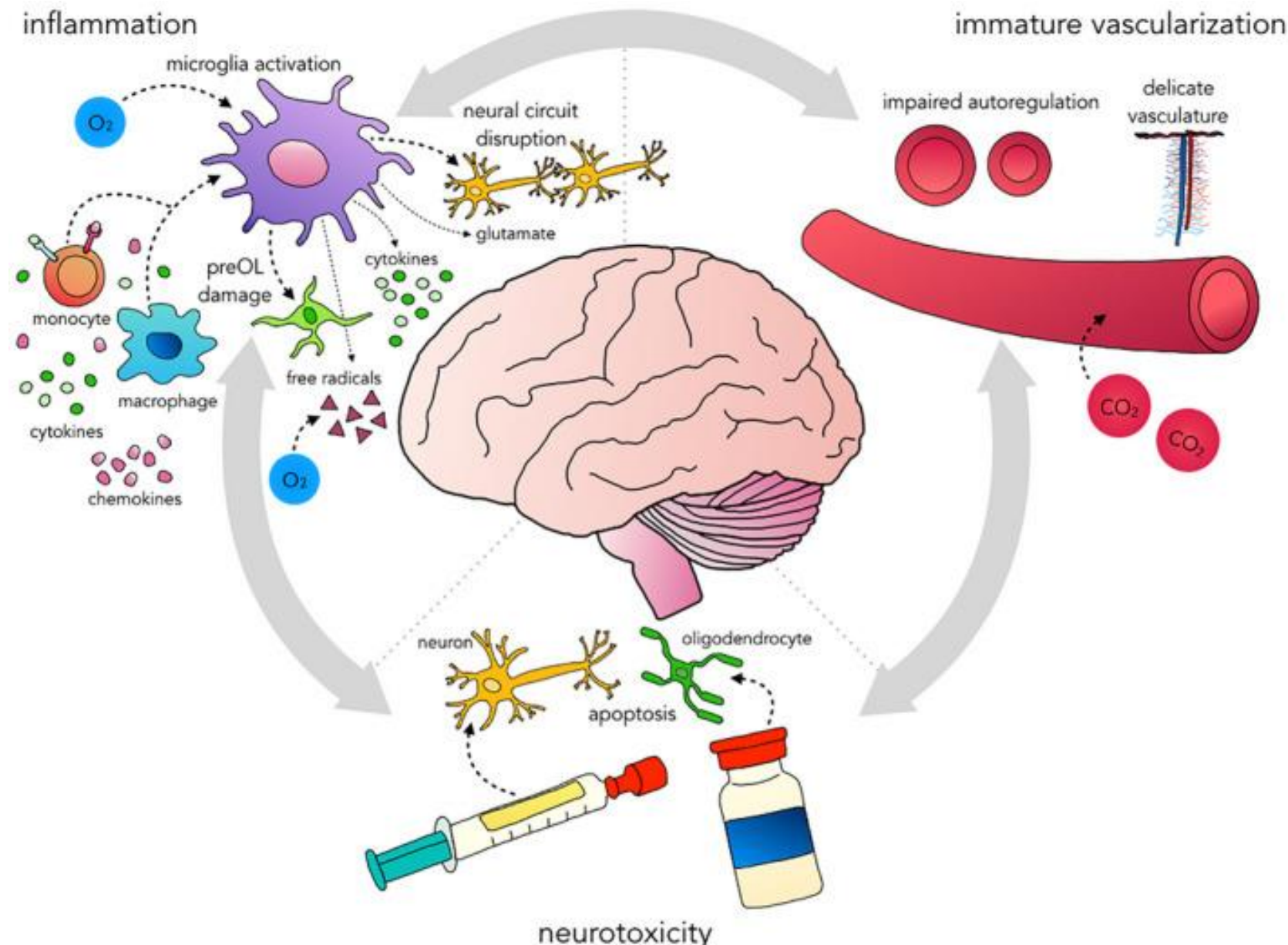


Úvod

- S pokrokem v chirurgických možnostech a technikách je stále více kojenců, novorozenců a plodů vystaveno celkové anestezii.
- Množství preklinických důkazů naznačuje, že je vyvíjející mozek vysoce citlivý na účinky anestetik.
- Studie na zvířatech konkrétně naznačují, že anestetika mohou negativně ovlivňovat vyvíjející se mozek (nadměrná neuroapoptóza, narušená neurogeneze, porucha struktury a funkce synapsí) a vést k funkčním deficitům v učení a chování v pozdějším životě.
- Anestezie v raném věku může narušit jemnou rovnováhu neurotransmiterů a růstových faktorů klíčových pro replikaci, diferenciaci a organizaci nervových buněk do funkčních sítí.
- Byly publikovány a v současné době probíhají rozsáhlé studie a observační výzkumy.

Triáda mechanismů vedoucí k ohrožení mozku

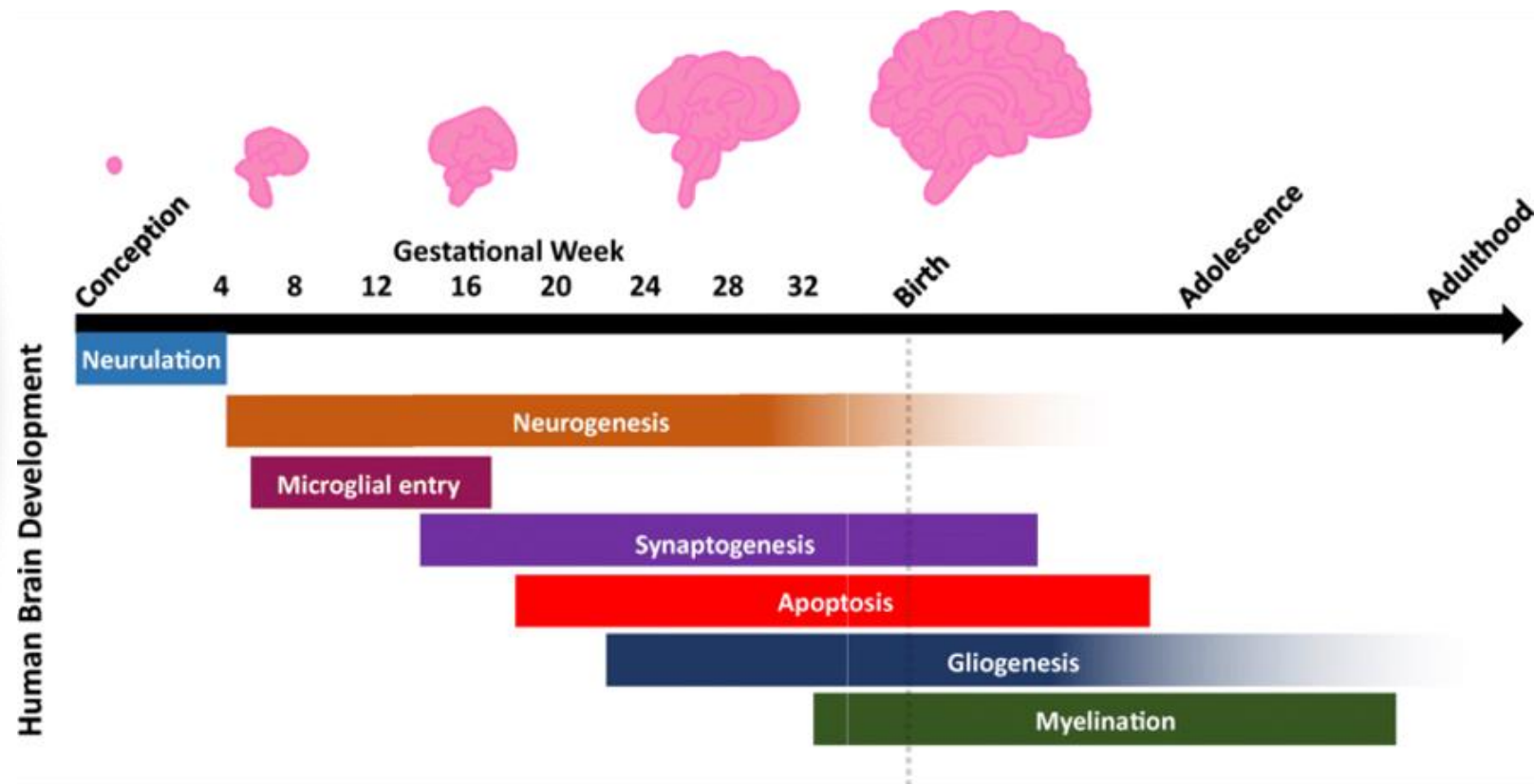
1. Nezralá imunitní odpověď
2. Nezralé regulační mechanismy
3. Neurotoxická dlouhodobého vystavení anestetikům



Převzato z: Keunen K, Sperna Weiland NH, de Bakker BS, de Vries LS, Stevens MF. Impact of surgery and anesthesia during early brain development: A perfect storm. Paediatr Anaesth. 2022 Jun;32(6):697-705. doi: 10.1111/pan.14433. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35266610; PMCID: PMC9311405.

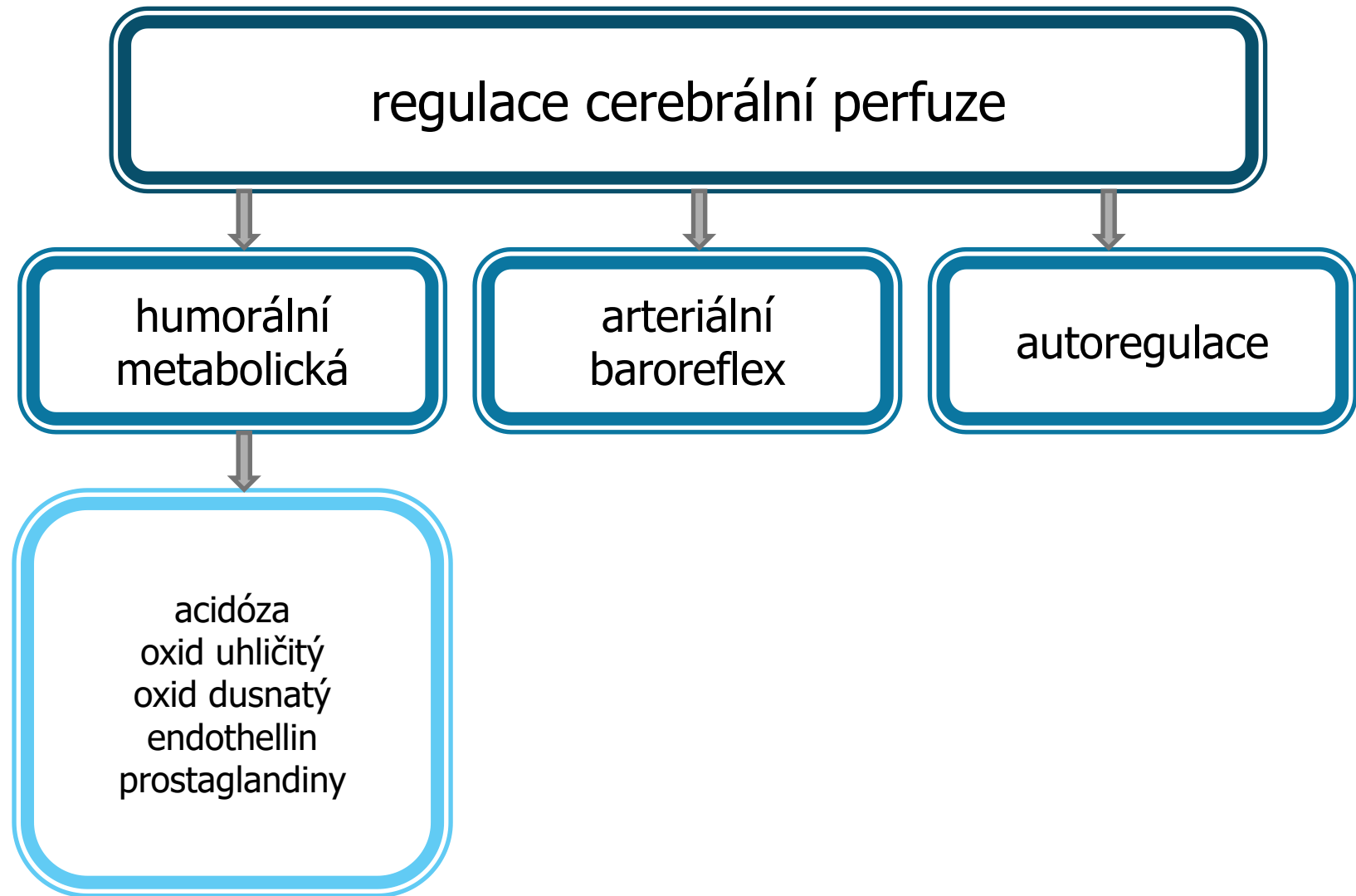
Prenatální vývoj mozku

- Ontogeneze lidského mozku začíná tvorbou neurální trubice.
- Ve 4. týdnu začíná proliferace nervových kmenových bb. a podpůrných gliových bb.
- Od 13.-15. gestačního týdne probíhá synaptogeneze.
- Myelinizace začíná přibližně od 32. gestačního týdne a probíhá až do rané dospělosti.
- Postnatální vývoj mozku je charakterizován: probíhající synaptogenezí, myelinizací, proliferací gliových bb. a celkovým růstem mozku.
- Synaptogeneze vrcholí v senzomotorické kůře ve věku do 6 měsíců, v parietální a temporální kůře v 10 měsících a v prefrontální kůře přibližně ve 3 letech.



Převzato z: Schnoll, Jordan & Temsamrit, Brian & Zhang, Daniel & Song, Hongjun & Ming, Gloria & Christian, Kimberly. (2021). Evaluating Neurodevelopmental Consequences of Perinatal Exposure to Antiretroviral Drugs: Current Challenges and New Approaches. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 16. 10.1007/s11481-019-09880-z.

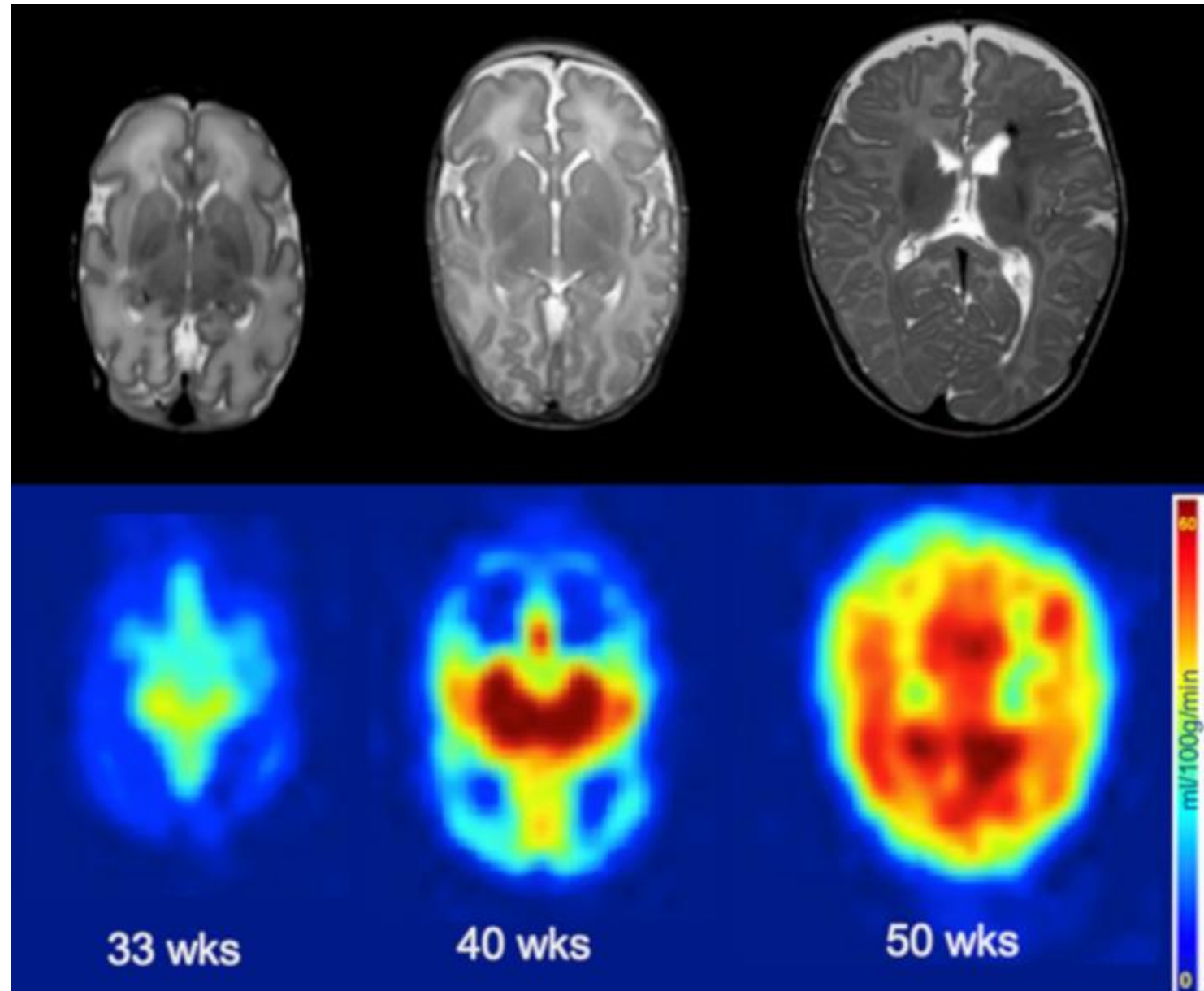
Regulační mechanismy průtoku krve mozkem



Mozková perfuze

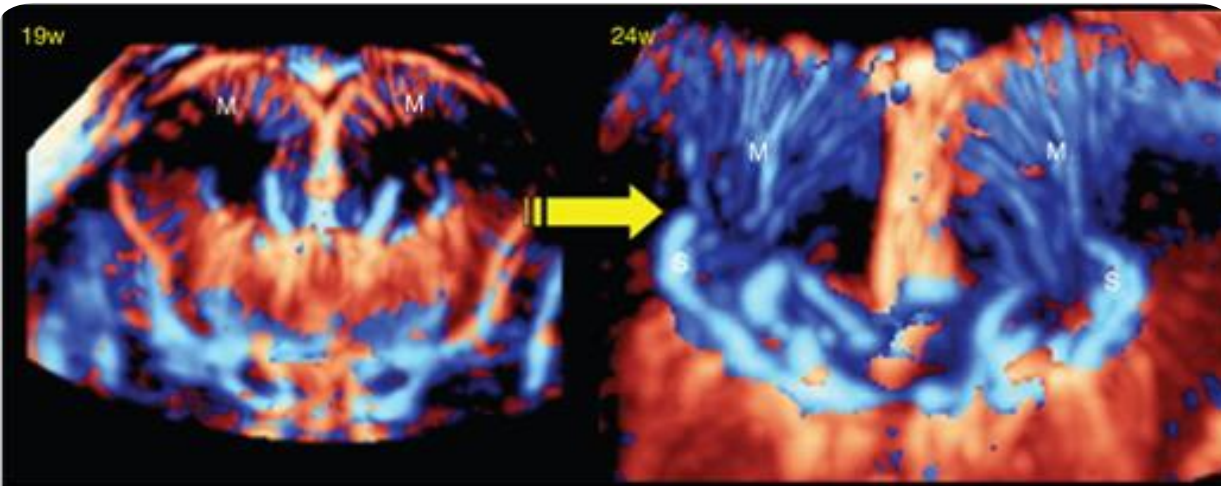
- Regulace CBF donošených a předčasně narozených dětí x regulace plně zralého mozku.
- Cerebrovaskulární průtok (CBF) se zvyšuje s postupujícím těhotenstvím až ve 3. trimestru dosahuje 25% srdečního výdeje.
- Po narození se CBF zvyšuje během 1. dne v důsledku klesajícího cerebrovaskulárního odporu a dále se postupně zvyšuje během prvního týdne života.

Převzato z: Evolution of brain perfusion during development. Anatomical T₂w images (top row) and ASL maps (bottom row) are presented for three preterm infants at 33, 40, and 55w PMA, showing the increase in perfusion from deep GM nuclei to the periphery, in occipital regions before frontal regions



Fetální mozkové tepny

3D rekonstruované koronální power Dopplerovské snímky stejného plodu v 19. postmenstruačním týdnu těhotenství **(A)** a 24. postmenstruačním týdnu **(B)**



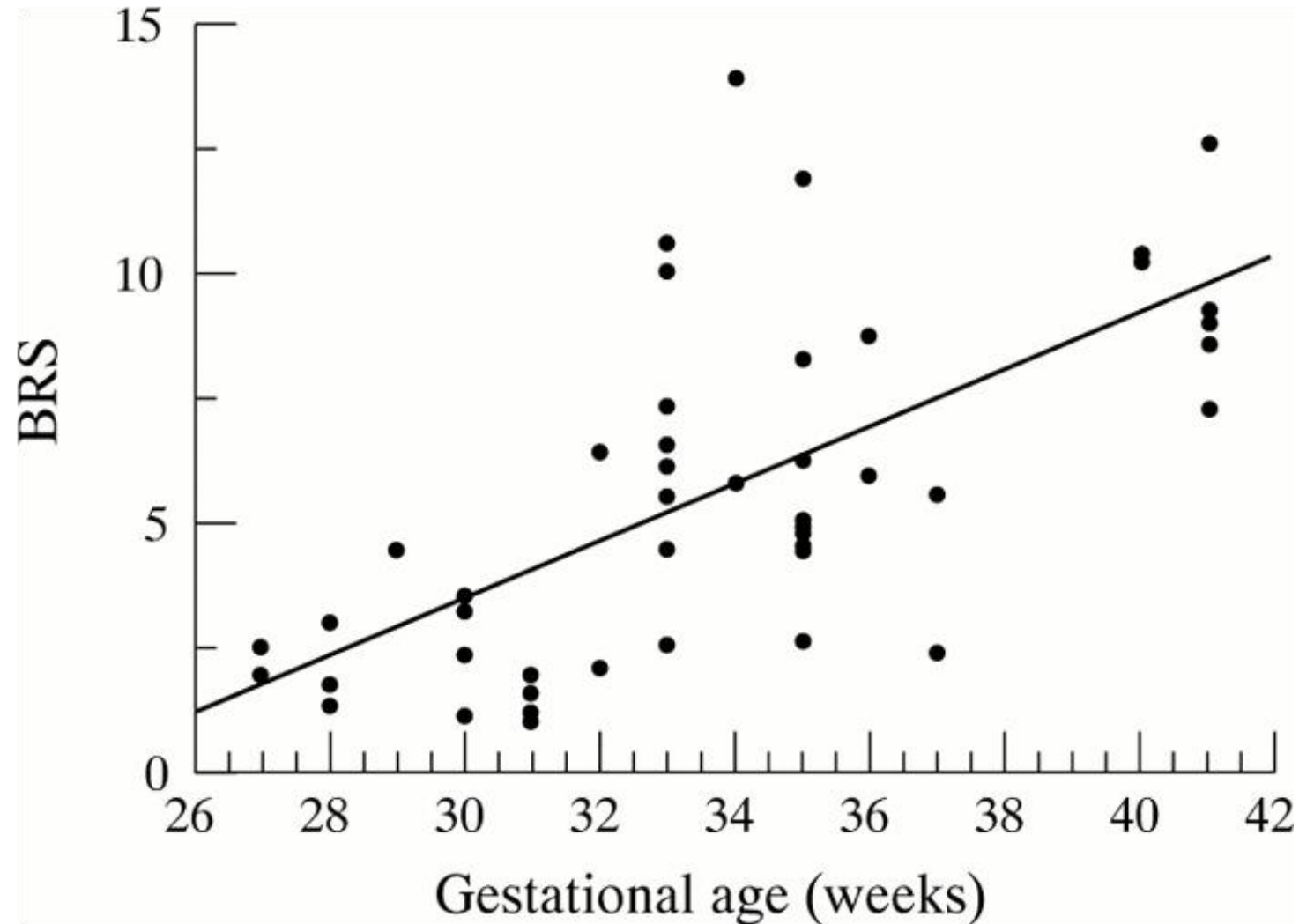
Source: Ilan E. Timor-Tritsch, Ana Monteagudo, G. Pilu, Gustavo Malinger: Ultrasonography of the Prenatal Brain, Third Edition: www.obgyn.mhmedical.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- Strukturálně a funkčně se značně liší.
- Obsahují větší podíl nekontraktilního hladkého svalstva.
- Mění se membránové populace receptorových a iontových kanálů.
- Snížená kapacita uvolňování vápníku a zvýšená závislosti na přítoku vápníku pro kontrakci.
- Vývoj hladkého svalstva probíhá progresivně od 20.-24. gestačního týdne a končí kolem termínu porodu.
- Předčasně narození novorozenci mají křehké a nedostatečně vyvinuté cévy, které jsou náchylné ke krvácení do germinální matrix a subarachnoidálního prostoru

Arteriální baroreflex

- Upravuje srdeční frekvenci a systémový cévní odpor k udržení krátkodobé stability krevního tlaku
- Citlivost baroreflexu se zvyšuje mezi 31.-39. gestačním týdnem

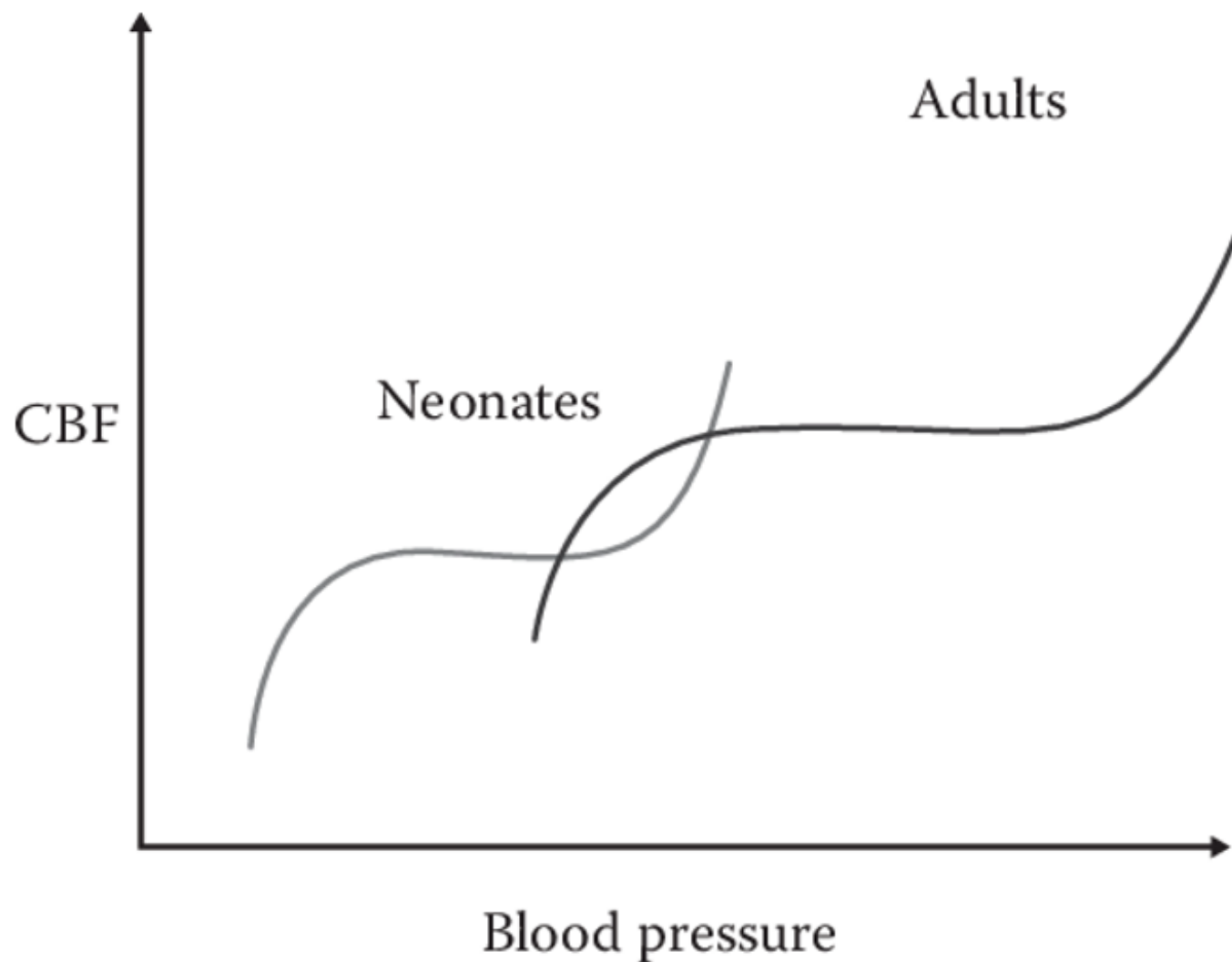
Figure: Increase in baroreflex sensitivity (BRS) with gestational age ($p < 0.0001$; $r^2 = 0.438$; $BRS = -14.012 + 0.577GA$ where GA is gestational age).



Převzato z: Gournay V, Drouin E, Rozé JC. Development of baroreflex control of heart rate in preterm and full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 May;86(3):F151-4. doi: 10.1136/fn.86.3.f151. PMID: 11978743; PMCID: PMC1721399.

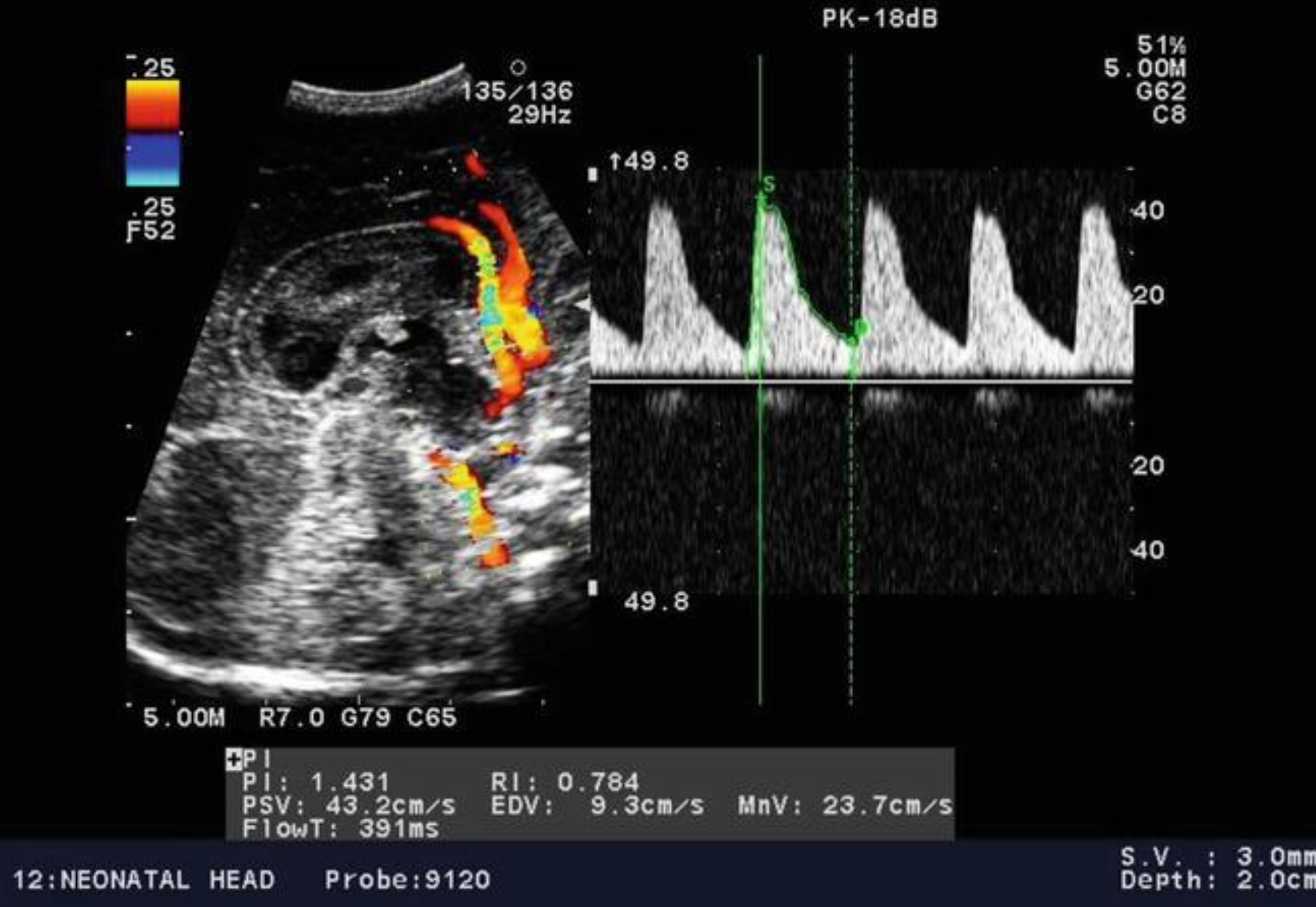
Autoregulace mozkové perfúze

- Fyziologický mechanismus udržující konstantní CBF v celém rozsahu arteriálního krevního tlaku.
- U novorozenců (zejména předčasně narozených) je klíčová k udržení mozkového perfúzního tlaku (CPP).
- Vývoj mezi 23. a 33. gestačním týdnem.
- Funkční přibližně od 36. gestačního týdne.
- Dolní hranice u donošených novorozenců kolem 30 mmHg.
- Snížená autoregulace se odráží v tlakově pasivní perfúzi a byla prokázána v etiologii IVH u předčasně narozených dětí.



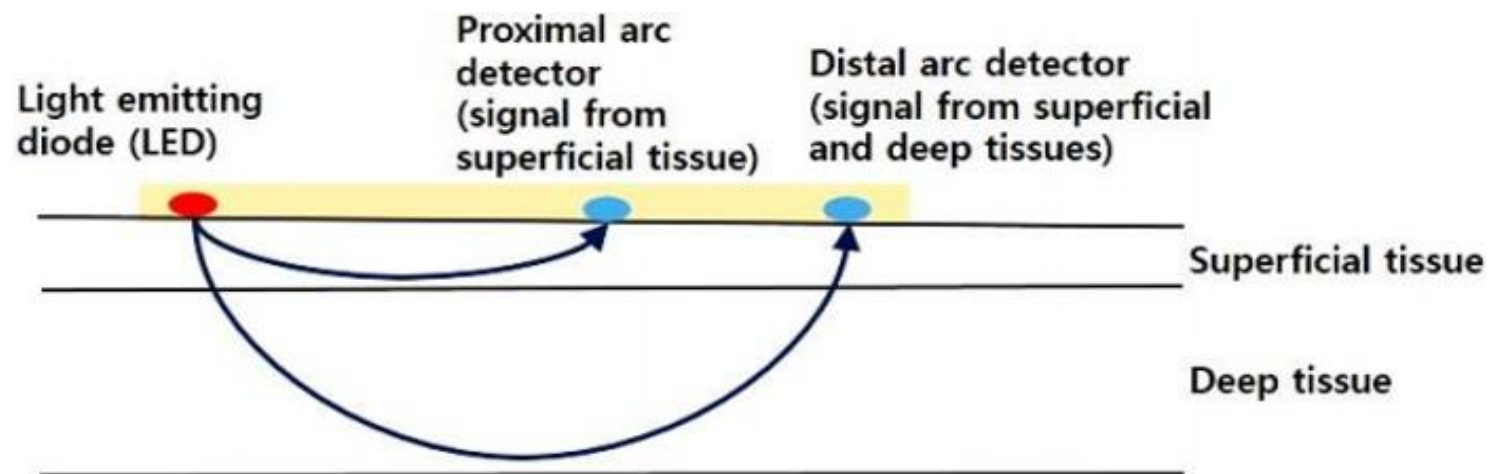
Chemicko – metabolická regulace

- U zdravých novorozenců je fyziologický PaCO_2 definován jako 4,7–6,0 kPa (35,3–45,0 mmHg).
- Hraniční hodnoty PaCO_2 na 52,7 a 51,0 mmHg pro druhý a třetí den po narození.
- Hypokapnie – zejména protrahovaná způsobuje dysregulaci průtoku krve mozkem - zhoršuje hypoxicko-ischemické poškození bílé hmoty – a vede k rozvoji periventrikulární leukomalacie (PVL) z důvodu hypoperfúze.
- Hyperkapnie - ischemie a následná cerebrální reperfúze jsou spojeny s peri/intraventrikulárním krvácením (IVH), respiračními a gastrointestinálními následky a retinopatií nedonošenců (ROP).
- Reperfuzní poškození je nejčastějším mechanismem vedoucím ke vzniku neurologického postižení u novorozenců.
- Hladiny pCO_2 přibližně 5–7 kPa (37,5–52,5 mmHg) mohou být bezpečné pro novorozence vyžadující ventilační podporu.



Monitorace mozkové perfuze u novorozenců

- Dopplerovské vyšetření intrakraniálního tepenného toku se stanovením indexu rezistence (RI), který je odvozen od systolické a diastolické rychlosti průtoku tepen.
- U zdravých donošených novorozenců se hodnoty RI pohybují v rozmezí 0,65–0,85.
- U novorozenců $RI < 0,60$ indikuje ztrátu mozkové autoregulace a koreluje s horším neurologickým postižením.



NIRS (Near Infrared Spectroscopy)

- Nejběžněji používanou technikou měření regionální mozkové saturace (rSO₂)
- Neinvazivní kontinuální monitorování
- Perioperačně v dětské kardiochirurgii
- Preferovaná metoda měření u kriticky nemocných novorozenců, zejména předčasně narozených
- V prvních 72 hodinách života se hodnota rSO₂ pohybuje většinou v rozmezí 55–85 %, a to i u novorozenců pod 32. gestační týden
- Hodnota rSO₂ po porodu graduálně narůstá a dosahuje vrcholové hodnoty kolem 36. hodiny života, po které následuje fáze „plateau“ se stabilními hodnotami rSO₂

Faktory determinující hyperexcitabilitu nezralého mozku

Nezralost neurotransmisních systémů

Relativní nadbytek excitačních neurotransmiterů

Nezralost inhibičních mechanismů

Věkově specifický energetický metabolismus buňky

Věkově vázaná exprese iontových kanálů

Věkově vázaná modulace neuropeptidů

Věkově vázaná časná aktivace mikroglie

Zvýšení permeability pro vápenaté (Ca^{2+}) ionty

Vysoká koncentrace intracelulárního chloridu a následná depolarizace

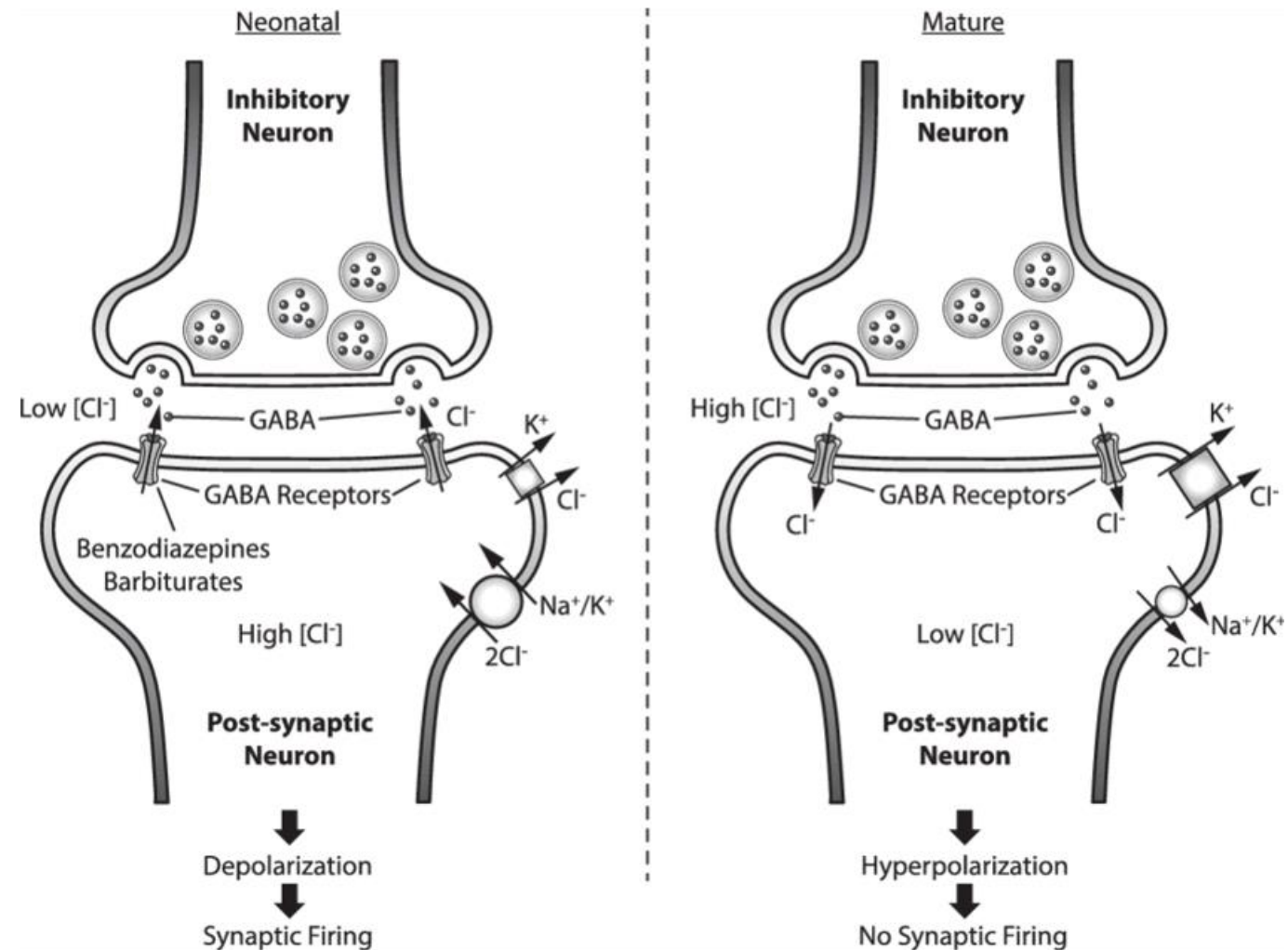


Neurotransmitterové receptory

- Anestetika primárně modulují dvě hlavní skupiny neurotransmitterových receptorů
 - Inhibice receptorů kyseliny N-methyl-D-asparagové (NMDA)
 - Aktivaci receptorů kyseliny γ-aminomáselné (GABA)
- Oba tyto mechanismy vedou ke stejnému účinku inhibice excitační aktivity neuronů.
- Ve vyvíjejících se mozcích, které jsou citlivější na narušení plasticity závislé na aktivitě, může mít tato přechodná inhibice dlouhodobé neurovývojové důsledky.
- Ve vyvíjejícím se mozku hrají kromě neurotransmise klíčovou roli v neuronální migraci, diferenciaci, tvorbě dendritů a synapsí a organizaci nervových obvodů. ([G Xu a kol., 2011](#))
- Během raného vývoje může podstatná část GABAerního přenosu probíhat prostřednictvím nesynaptických procesů. ([Demarque a kol., 2002](#))
- Synchronizovaná migrace neuronů a hustota GABAerních neuronů v kortexu se zvyšují během pozdní gestace a dosahují vrcholu v termínu porodu, dokončeny jsou do 6 měsíců po narození.
- I když kauzální vztah mezi buněčnou toxicitou a neurologickým poškozením stále není jasný, nedávné zprávy z experimentů na zvířatech ukázaly, že anestetika u novorozenců mohou ovlivnit neurogenezi.

GABA (γ-amino-butyrate) receptor

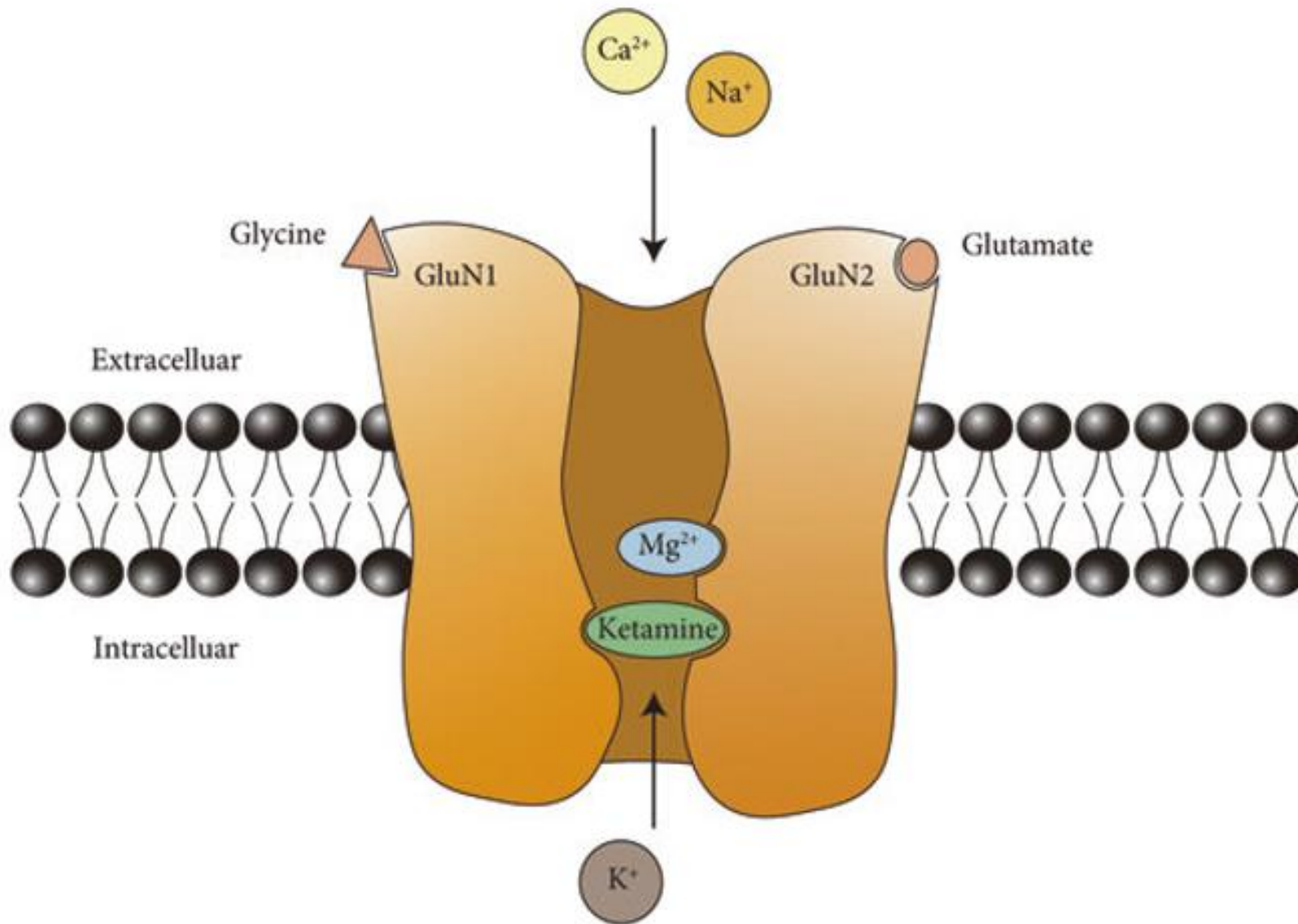
- Primární inhibiční receptory CNS
- Ligandem řízené kanály pro chloridové ionty (aktivace umožňuje přechod Cl^- do buňky a následně hyperpolarizaci membrány)
- V nezralém mozku převaha kotransportéru NKCC1 (14x), která vede k vysoké koncentraci intracelulárního chloridu a následné depolarizaci receptorů
- Paradoxně excitační odpověď GABA receptorů (tento depolarizační účinek je nezbytný pro včasné vytvoření neuronálních obvodů)
- Když mozek dozrává, kotransportéry KCC2 se stávají dominantní



Pre and post inhibitory neuron in neonatal and mature brain. GABA neurotransmitter effect based on Cl^- gradient in post-synaptic neuron.

Převzato z: Mruk, Allison & Garlitz, Karen & Leung, Noelle. (2015). Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Review. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG. 20. 76-89. 10.5863/1551-6776-20.2.76.

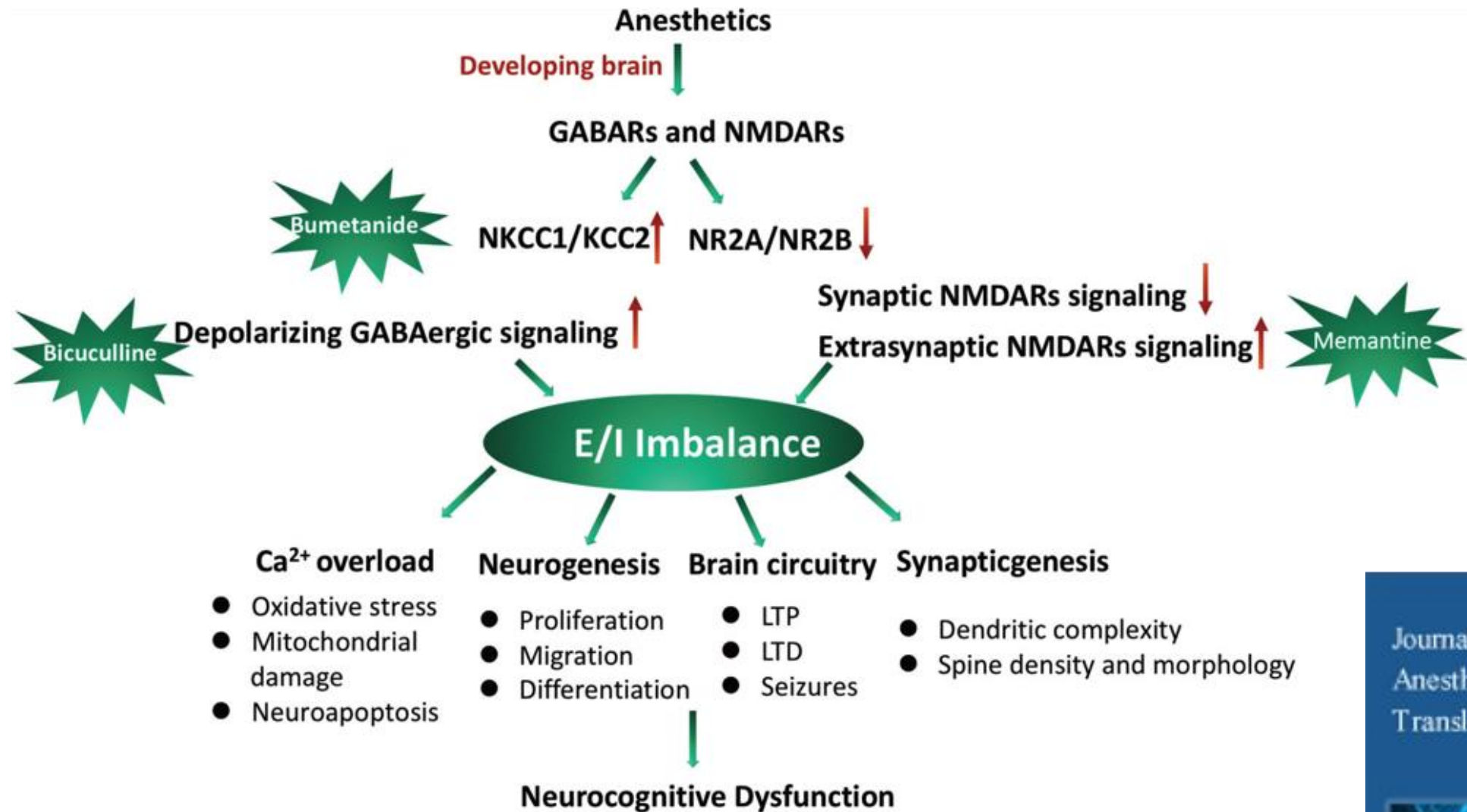
NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory



- Vysoká afinita ke glutamátu (hlavní excitační neurotransmitter)
- Nadměrná aktivace NMDA receptorů vede k přetížení receptorů - následek nadměrný přítok Ca^{2+} – buněčná nekróza nebo apoptóza (excitotoxicita)
- V neonatálních neuronech je dominantní podjednotka GluN2B

Molecular structure of NMDAR. The NMDAR is anchored in the cell membrane, and four subunits (commonly 2 GluN1 and 2 GluN2) form an NMDAR channel selective for the cations

Převzato z: Ma, Xiaofan & Yan, Jia & Jiang, Hong. (2023). Application of Ketamine in Pain Management and the Underlying Mechanism. Pain Research and Management. 2023. 1-11. 10.1155/2023/1928969.



The diagram of anesthetic-induced developmental neurotoxicity.

Celková anestetika a vyvíjející se mozek

Sevofluran

- Snižuje rychlost mozkového metabolismu
- Zvyšuje hladinu glutamátu
- Zvyšuje aktivitu zánětlivých cytokinů
- Porušuje fyziologický růst a plasticitu neuronů
- Narušuje dendritickou arborizaci (kognitivní poškození)

Propofol

- Snižuje mozkový metabolismus
- Snižuje uvolňování glutamátu
- Excitační účinky na GABA receptory před posunem GABA
- Omezení tvorby synapsí a jejich hustoty
- Poškození glie

Ketamin

- Zvyšuje rychlost metabolismu
- Snižuje hladinu glutamátu
- Interaguje s podjednotkou NR2A receptoru NMDA
- Narušení klíčových efektorů neurovývoje a plasticity
- Nekontrolovaná apoptóza

Benzodiazepiny

- Zvýšení aktivity receptoru GABA

Studie hodnotící neurotoxicitu

- Přes 100 klinických studií hodnotící výsledky neurologického vývoje u dětí, které podstoupily operaci a anestezii
- Většina jsou retrospektivní studie
- Limitace: výsledky jsou velmi heterogenní
- Nedostatek sociodemografických a klinických faktorů
- Chybí údaje o anestezii a perioperační data (hemodynamika, hypoxie...)
- Výhledově: shodný výběr studované populace, indikace operace, typu anestezie a hodnocení výsledků (senzomotorický vývoj u malých dětí do 4 let, inteligence a kognice u starších dětí)



GENERAL ANAESTHESIA COMPARED TO SPINAL ANAESTHESIA (GAS) TRIAL

THE LANCET

Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial



*Andrew J Davidson, Nicola Disma, Jurgen C de Graaff, Davinia E Withington, Liam Dorris, Graham Bell, Robyn Stargatt, David C Bellinger, Tibor Schuster, Sarah J Arnup, Pollyanna Hardy, Rodney W Hunt, Michael J Takagi, Gaia Giribaldi, Penelope L Hartmann, Ida Salvo, Neil S Morton, Britta S von Ungern Sternberg, Bruno Guido Locatelli, Niall Wilton, Anne Lynn, Joss J Thomas, David Polaner, Oliver Bagshaw, Peter Szmuk, Anthony R Absalom, Geoff Frawley, Charles Berde, Gillian D Ormond, Jacki Marmor, Mary Ellen McCann, for the GAS consortium**

Lancet. 2016 Jan 16;387(10015):239-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X. Epub 2015 Nov 4.

- Prospektivní randomizovaná multicentrická studie
- Cíl: porovnat dopad jednorázové krátké expozice celkové anestezie vs. regionální
- Děti od 26. do 60. týdne gestačního věku podstupující hernioplastiku byly rozděleny do 2 skupin
 - 1. skupina: kombinovaná anestézie – sevofluran + regionální blokáda
 - 2. skupina: monoanestezie – regionální blokáda
- 722 dětí
- Primární sledovaný parametr: IQ v 5 letech věku
- Výsledky
 - Neprokazala žádný rozdíl mezi skupinami
 - Nebyla schopna vyhodnotit problémy s chováním

Original Investigation

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

JAMA. 2016 Jun 7;315(21):2312-20. doi: 10.1001/jama.2016.6967. PMID: 27272582; PMCID: PMC5316422.

THE PEDIATRIC ANESTHESIA NEURODEVELOPMENT ASSESSMENT (PANDA) STUDY

- Prospektivní kohortová studie
- 105 sourozeneckých dvojic
- Jednorázová celková anestezie pro operaci inguinální hernie u zdravých dětí mladších 3 let
- Testování globálních kognitivních funkcí (IQ) ve věku 8-15 let
- Nenalezli žádné statisticky významné rozdíly

THE MAYO ANESTHESIA SAFETY IN KIDS (MASK) STUDY

- 997 dětí (411 nebylo vystaveno anestezii, 380 jednorázově a 206 vícenásobně vystavených anestezii před 3. rokem věku)
- Neuropsychologické testování ve věku 8 až 12 nebo 15 až 20 let
- Primární výsledek - inteligenční kvocient se významně nelišil
- Sekundární výsledky - snížená rychlost zpracování informací a zhoršení jemné motoriky, zvýšený výskyt problémů s výkonnými funkcemi, chováním a čtením u vícenásobně exponovaných



ASA Publications

PERIOPERATIVE MEDICINE: CLINICAL SCIENCE

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

The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study

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

[Author Information](#) ☺

Anesthesiology 129(1):p 89-105, July 2018. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000002232

Short-term Outcomes in Infants after General Anesthesia with Low-dose Sevoflurane/Dexmedetomidine/Remifentanil *versus* Standard-dose Sevoflurane (the TREX Trial)

 Saynhalath, Rita M.D.¹;  Disma, Nicola M.D.²;  Taverner, Fiona J. M.B.B.S.³;  von Ungern-Sternberg, Britta S. Ph.D.⁴;  Andropoulos, Dean M.D.⁵;  Ng, Ann S. M.D.⁶;  Shields, Benjamin B. M.D., Ph.D.⁷;  Izzo, Francesca M.D.⁸;  Lee-Archer, Paul Ph.D.⁹; McCann, Mary Ellen M.D.¹⁰; Montagnini, Luigi M.D.¹¹; Koppers, Beate M.D.¹²; Lenares, Elena M.D.¹³; Sheppard, Suzette B.Sc. (Hons)¹⁴; de Graaff, Jurgen C. M.D., Ph.D.¹⁵; Lee, Katherine J. Ph.D.¹⁶; Wang, Xiaofang Ph.D.¹⁷; Szmuk, Peter M.D.¹⁸; Davidson, Andrew J. M.D.¹⁹; Skowno, Justin J. Ph.D.²⁰; on behalf of the TREX (Trial Remifentanil DEXmedetomidine) Consortium

Collaborators 

Author Information 

Anesthesiology 141(6):p 1075-1085, December 2024. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000005232 

THE REMIFENTANIL DEXMEDETOMIDINE (TREX) TRIAL

- Randomizovaná kontrolovaná multicentrická studie
- Děti mladší 2 let podstupující operaci trvající 2 hodiny a déle
- Randomizováni do 2 skupin
 1. skupina se standardní dávkou sevofluranu
 2. skupina s nízkou dávkou sevofluranu/dexmedetomidinu/remifentanilu - Dexmedetomidin v dávce 1 µg/kg a remifentanil v dávce 0,5–1 µg/kg byly podávány po dobu 10 minut. Udržovací anestezie se prováděla dexmedetomidinem v dávce 1 µg/kg/h , remifentanilem v dávce 0,1–0,8 µg/kg/min a sevofluranem na konci výdechu v dávce 0,8 obj. %
- Časné výsledky
 1. skupina - méně výskyt bradykardie (risk difference, 18.2%; 95% CI, 8.8 to 27.7%)
 2. skupina - méně výskyt hypotenze (risk difference, -11.6%; 95% CI, -18.9 to -4.3%)
- Neurokognitivní vyšetření bude provedeno ve věku 3 let

Use of anaesthetics in young children

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

Hansen, Tom G.

[Author Information](#) ☺

European Journal of Anaesthesiology 34(6):p 327-328, June 2017. | DOI: 10.1097/EJA.0000000000000629



V současné době neexistují žádné přesvědčivé důkazy pro změnu anesteziologické praxe, ale anesteziologové by měli poskytnout adekvátní informace o rizicích vyhnout se nezbytnému zákroku/anestezii, jakož i potencionálních rizicích spojených s anesteziologickými zákroky. Výše uvedené anesteziologické společnosti se účastní mezinárodní spolupráce a podporují zásady dobře tolerovaného provádění anestezie u dětí a těhotných žen. Informace pro rodiče a anesteziology budou aktualizovány jakmile se objeví nové problémy.



Závěr

- současné znalosti zatím nestačí ke změně anesteziologické praxe
- cíl = minimalizace rizika pro vyvíjející se dětský mozek
- indikace operace či vyšetření v celkové anestezii
- anestetika s nižším potenciálem neurotoxicity
 - sevofluran, opioidy
 - minimalizace délky expozice
 - racionalizace dávkování
- techniky kombinované anestezie
- pooperačně optimalizace analgosedace
- pečlivá monitorace fyziologických parametrů
 - = aktivní prevence hypoxie, hyperkapnie, hypoglykémie, hypotermie
- informace rodičům dle konsenzu (Hansen 2017)