

Neurotoxizität durch Anästhetika?



Eine aktuelle Stellungnahme der DGAI

Becke K, Eich C, Höhne C (Wissenschaftlicher Arbeitskreis Kinderanästhesie)

Engelhard K, Sinner B (Wissenschaftlicher Arbeitskreis Neuroanästhesie)

Aus aktuellem Anlass nimmt die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin erneut Stellung zur Frage der Neurotoxizität durch Anästhetika:

Es ist aus experimentellen Studien an Tieren bekannt, dass Anästhetika und Sedativa potenziell neurotoxisch auf das sich entwickelnde Gehirn einwirken können [1-4].

Im Tierexperiment scheinen ursächlich die verstärkte Induktion von Apoptose sowie eine Störung der Synaptogenese durch Anästhetikaexposition während einer kritischen Phase der neuronalen Entwicklung zu sein. Dies kann Auswirkungen auf verschiedene neurokognitive Funktionen im späteren Verlauf haben. Es bleibt jedoch umstritten, ob diese tierexperimentellen Versuchsergebnisse auf den Menschen übertragen werden können; diese Frage wird derzeit wissenschaftlich intensiv diskutiert [5].

Um einen Einblick in mögliche neurotoxische Wirkungen auf das Gehirn von Säuglingen und Kleinkindern zu gewinnen, wurde zudem eine Reihe von *retrospektiven epidemiologischen* Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudien sind widersprüchlich: Einerseits zeigten große epidemiologische Erhebungen aus dem dänischen Personenregister [6,7], bzw. Zwillingsstudien aus den Niederlanden [8] und den USA [9] keine Unterschiede bei neurokognitiven Tests im Schulalter zwischen Kindern, die im Alter unter einem Jahr eine Anästhesie erhalten haben und denen, die keine Anästhesie erhalten haben. Andererseits wurde in nordamerikanischen Kohortenstudien festgestellt, dass die Häufigkeit von Lernstörungen bei Kindern erhöht ist, die mehr als eine Narkose in den ersten zwei bis vier Lebensjahren erhalten hatten [10-12].

Allen Studien gemein ist die verbleibende Unklarheit, ob die mutmaßliche Neurotoxizität tatsächlich als Anästhetika-induziert oder vielmehr als anästhesie-, operations- bzw. krankheitsassoziiert zu betrachten ist. Der Ausschluss nicht-anästhesiologischer Einflussfaktoren (Kontrolle der Confounder) ist – insbesondere bei retrospektiven Studien – schwierig.

Die ersten Ergebnisse derzeit laufender *prospektiver, kontrollierter* Studien (GAS-, PANDA-, MASK-Studie) werden frühestens 2015 erwartet.

In den USA hat die International Anesthesia Research Society (IARS) gemeinsam mit der Zulassungsbehörde US Food and Drug Administration (FDA) und in Zusammenarbeit mit verschiedenen Interessensgruppen (u.a. wissenschaftliche Fachgesellschaften, Patientenverbände, Industrie, Regierungsorganisationen und Non-Government-Organisations) eine „Private-Public“-Partnerschaft unter dem Namen *Smarttots* geschaffen, mit dem Ziel, prospektive, kontrollierte Studien zur Anästhetika-assoziierten Neurotoxizität zu initiieren, zu planen und per Fundraising zu finanzieren (www.smarttots.org, [13]). Im Jahr 2012 betrug das Investitionsvolumen bereits rund 24 Millionen Dollar; entsprechend groß ist die Anzahl an Publikationen aus diesem Kreis.

Eine gerade online vorab publizierte Studie einer Forschergruppe um Greg Stratmann, Universitätsklinik San Francisco, USA, hat erneut weltweit Mediziner, vor allem aber auch die Laienbevölkerung, in Verunsicherung versetzt und entsprechende mediale Verbreitung gefunden [14]. Stratmann et al. untersuchten retrospektiv 28 Kinder, die eine oder mehrere Anästhesien im ersten Lebensjahr erhalten hatten, und verglich deren neurokognitive Fähigkeiten im Schulalter mit denen einer Kontrollgruppe ohne Narkose. In der Narkosegruppe war die Gedächtnisleistung im Schulalter um etwa 25% reduziert.

Diese Studie hat weitreichende Limitationen, u.a. die sehr kleine Anzahl von Patienten, die großen Unterschiede hinsichtlich der operativen Eingriffe und deren Dauer, die Grunderkrankungen, die bereits mit neurokognitiven Funktionseinschränkungen einhergehen, sowie die unterschiedlichen, retrospektiv recherchierten, nicht kontrollierten Narkoseverfahren. Es muss daher unterstellt werden, dass wichtige, Outcome-relevante Effekte, die u.a. Vorerkrankungen, die nachfolgende Operation in Allgemeinanästhesie und die gesamte Hospitalisation mit sich bringen, nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Wichtige Informationen über die perioperativen Verläufe hinsichtlich respiratorischer und Herz-Kreislauffunktion, Volumentherapie, Schmerztherapie etc. fehlen, obwohl hinlänglich bekannt ist, dass die möglichst exakte Wahrung der Homöostase nicht nur bei der Hochrisikogruppe der Kinder unter einem Jahr oberste Priorität haben muss [15]. Trotz aller Limitationen dieser Studie bzw. ihrer Methodik konstatieren die Autoren, dass *„Anästhesie im Säuglingsalter anhaltend negative Auswirkungen auf Gedächtnis- und Erinnerungsvermögen hat“*.

Die Wissenschaftlichen Arbeitskreise Kinderanästhesie (WAKKA) und Neuroanästhesie (WAKNA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) haben bereits im Jahr 2012

eine Stellungnahme zu dieser Fragestellung publiziert [16, 17], um allen Anästhesisten den aktuellen Stand der Wissenschaft darzulegen und Hinweise für den klinischen Alltag sowie das Elterngespräch zu geben.

Zum heutigen Tag gelten die Kernpunkte der Stellungnahme aus Sicht der DGAI uneingeschränkt:

- **Anästhesie ist niemals Selbstzweck, sondern notwendig, um diagnostische, interventionelle und chirurgische Eingriffe im Kindesalter möglich zu machen.**
- **Es gibt aktuell keine Evidenz, dass die Exposition mit Anästhetika im Neugeborenen-, Säuglings oder Kleinkindalter per se für spätere neurokognitive oder Verhaltensdefizite ursächlich ist.**
- **Erste Ergebnisse prospektiver klinischer Studien (GAS-, PANDA-, MASK-Studie) werden frühestens in 2015 erwartet.**
- **Es gilt als bewiesen, dass die Aufrechterhaltung physiologischer Umstände (Homöostase) für das kindliche Outcome entscheidend ist.**
- **Der Verzicht auf eine adäquate Narkose/Schmerzbekämpfung ist nachweislich schädlich.**
- **Es besteht internationaler Konsens, dass derzeit keine Änderung der Anästhesieverfahren gerechtfertigt wäre.**
- **Empfohlen werden balancierte Anästhesietechniken, mit kombiniertem Einsatz von Regional-/Lokalanästhesie, Opioiden, Nicht-Opioid-Analgetika und Anästhetika.**

Die sichere Durchführung einer Anästhesie bei Säuglingen und Kleinkindern erfordert einen fundiert ausgebildeten und anhaltend erfahrenen Kinderanästhesisten mit einer ebenfalls qualifizierten und erfahrenen Anästhesieassistenz sowie einen adäquat ausgestatteten Kinderanästhesiearbeitsplatz gemäß den Empfehlungen der DGAI [18]. Neben der individuellen Expertise braucht es auch institutionelle Kompetenz: Hier sind die Kliniken, Fachgesellschaften, nationale und internationale Medizingesellschaften aufgerufen, Ihre Expertise in das Thema einzubringen und Standards für „good clinical practice“ zu formulieren .

Die DGAI und deren Arbeitskreise werden das Thema weiterhin konsequent verfolgen und ggf. informieren.

Eltern werden ausdrücklich aufgefordert, ihre Fragen und Bedenken zum Thema „Narkose bei meinem Kind“ im Vorgespräch mit dem/der Anästhesistin/Anästhesisten äußern. FAQ's zur „Narkose bei Kindern“ sind auf der Homepage des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI, www.ak-kinderanaesthesie.de zu finden.

Literatur

1. Jetovic-Todorovic V, Hartmann RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persisting learning deficits. *Journal of Neuroscience* 2003; 23: 876–82.
2. Istaphanous KG, Howard J, Nan X, et al. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology* 2011; 114: 578-587.
3. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2012; 116: 372–84.
4. Briner A, Nikonenko I, De Roo M, Dayer A, Muller D, Vutskits L. Developmental Stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex. *Anesthesiology* 2011; 115: 282–93.
5. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia* 2014 May 14. doi: 10.1111/anae.12637. [Epub ahead of print]
6. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology* 2011; 114: 883–90.
7. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Morton NS, Christensen K. Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: a nationwide cohort study. *Pediatric Anesthesia* 2013; 23: 883–90.
8. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Research and Human Genetics* 2009; 12:246–53.
9. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Anal* 2011; 113:1143-51.
10. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110: 796–804.
11. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2009; 21: 286–91
12. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011; 128: e1053–61.
13. Ramsay JG, Roizen M. SmartTots: a public-private partnership between the United States Food and Drug Administration (FDA) and the International Anesthesia Research Society (IARS). *Pediatr Anesth* 2012; 22:969-72.
14. Stratmann G, Lee J, Sall JW, Lee BH, Alvi RS, Shih J, Rowe AM, Ramage TM, Chang FL, Alexander TG, Lempert DK, Lin N, Siu KH, Elphick SA, Wong A, Schnair CI, Vu AF, Chan JT, Zai H, Michelle KW, Anthony AM, Barbour KC, Ben-Tzur D, Kazarian NE, Lee JY, Shen JR, Liu E, Behniwal GS, Lammers CR, Quinones Z, Aggarwal A, Cedars E, Yonelinas AP, Ghetti S. Effect of General Anesthesia in Infancy on Long-Term Recognition Memory in Humans and Rats. *Neuropsychopharmacology* 2014 Jun 9. doi: 10.1038/npp.2014.134. [Epub ahead of print]
15. McCann ME, Schouten AN, Dobija N, Munoz C, Stephenson L, Poussaint TY, Kalkman CJ, Hickey PR, de Vries LS, Tasker RC. Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern. *Pediatrics* 2014; 133:e751-757.

16. Becke K, Schreiber M, Höhne C, Strauß J, Engelhard K, Sinner B. Anästhetika-induzierte Neurotoxizität. *Anästh Intensivmed* 2012;53:706-710
17. Becke K, Schreiber M, Höhne C, Strauß J, Engelhard K, Sinner B. Anästhetika-induzierte Neurotoxizität. *Anästhesist* 2013; 62:101-104
18. DGAI, BDA. Mindestanforderungen an den anästhesiologischen Arbeitsplatz. *Anästh Intensivmed* 2013;54:39-42

Kontakt:

Dr. med. Karin Becke

Sprecherin des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.

Roritzerstraße 27

90419 Nürnberg

Tel. 0911- 933780

Email dgai@dgai-ev.de