

Shih J et al. Anesthesiology 2012;116:586-602

Persistenz kognitiver Defizite therapierbar?

- Sevofluran für 4 h (!) bei 7 Tage alten Ratten
- 2 Gruppen: „environmental enrichment“ vs. „normal housing“
- Neurokognitive Testung nach 8 Wochen:
 - fear conditioning (mittels Elektroschocks)
 - verschiedene Morris water maze tests



- Ergebnisse:
 - **Verhaltenstests:**
 - Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses durch Sevo
 - Milderung durch „environmental enrichment“
 - Keine Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses im Water Maze Test.
 - Keine Hypoxie
 - **Überlebensrate** nach 2 h Narkose 92%, nach 3 h 73%, nach 4 h 67% (!)
 - Moderate Hyperkapnie (Atemdepression), resp. Azidose mit pH 6,9 bis 7,13, BE -3,9 in einigen Tieren

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Istaphanous GK et al. Anesthesiology 2011;114:578-87

Vergleich unterschiedlicher Volatila

- 7-8 Tage alte Mäuse (n = 42)
- 0,6 MAC volatile Anästhetika für 6 h (Akryl-Container)
- Anschließend euthanasiert, Quantifizierung der Apoptose, sowie Vergleich der Caspase-3-Aktivität
- BGA am Ende der „MAC determination phase“ einer Subgruppe

Variable	Desflurane (n = 8)	Isoflurane (n = 7)	Sevoflurane (n = 7)	No Anesthesia (n = 8)
pH	7.14 (7.06 to 7.20)	7.17 (7.07 to 7.16)	7.17 (7.07 to 7.22)	7.33 (7.24 to 7.43)
PaCO ₂ , mmHg	74 (61 to 79)	74 (68 to 80)	65 (57 to 83)	50 (42 to 59)
PaO ₂ , mmHg	100 (69 to 134)	94 (69 to 133)	136 (89 to 158)	149 (107 to 184)
BE, mEq/l	-5 (-2 to -9.3)	-9 (-5.7 to -11.4)	-5 (-2.6 to -7.7)	0.5 (-1.8 to 2.8)
Na, mEq/l	132 (126 to 134)	134 (132 to 135)	132 (129 to 134)	136 (135 to 137)
K, mEq/l	7.2 (6.4 to 7.9)	8 (6.7 to 8.3)	7.8 (7.3 to 8.2)	4.6 (4.2 to 4.9)
Ca, mEq/l	1.16 (1.11 to 1.20)	1.25 (1.15 to 1.3)	1.19 (1.1 to 1.23)	1.42 (1.37 to 1.48)
Hct, %	24 (22 to 26)	24 (20 to 28)	24 (20 to 28)	32 (28 to 33)
Glucose, mg/dl	37 (28 to 49)	49 (36 to 60)	35 (28 to 54)	74 (68 to 85)

Data are given as median (95% confidence interval).

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Limitierungen tierexperimenteller Studien

- Wann findet die Synaptogenese bei welcher Spezies statt und wie lange dauert sie an?
 - Mensch: pränatal bzw. stetig während des gesamten Lebens
 - Ratte: ca. bis 7 Wochen postnatal
 - ...
- Unterschiede in der Dosiswirkungsbeziehung zwischen den Spezies?
 - Hunde: 10-fach höherer Opioid-Bedarf gegenüber Menschen
 - Nager? Primaten? ...
- Qualität der tierexperimentellen Narkoseführung
 - ⇒ 6 Rattenstunden entsprechen mehreren Monaten Kindernarkose (Mortalität!)
 - ⇒ Relevante Säure-Basen-Verschiebungen im Versuchsmodell

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Limitierungen tierexperimenteller Studien

- Wann findet die Synaptogenese bei welcher Spezies statt und wie lange dauert sie an?
 - Mensch: pränatal bzw. stetig während des gesamten Lebens
 - Ratte: ca. bis 7 Wochen postnatal
 - ...
- Unterschiede in der Dosiswirkungsbeziehung zwischen den Spezies?
 - Hund: 10-fach höherer Opioid-Bedarf gegenüber Menschen
 - Nager? Primaten? ...
- Qualität der tierexperimentellen Narkoseführung
 - ⇒ 6 Rattenstunden entsprechen mehreren Monaten Kindernarkose (Mortalität!)
 - ⇒ Relevante Säure-Basen-Verschiebungen im Versuchsmodell

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Ramsay JG, Roizen M. Pediatr Anesth 2012;22:969-72

www.SmartTots.org SmartTots

- 2008: FDA initiiert mit IARS eine Zusammenarbeit
- Scientific Advisory Board erstellt und entwickelt Forschungsagenda (2010)
- Fundraising:
 - \$ 200.000 in 2011
 - \$ 200.000 in 2012 zur Unterstützung von Forschungsvorhaben zu Neurotoxizität und Anästhetika



Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Retrospektive Kohortenstudien

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Retrospektive Kohortenstudien mit Nachweis eines Zusammenhangs:

- Steigendes Risiko für Lernschwäche nach mehr als 1 Anästhesie im Alter bis 4 Lebensjahre.
Wilder RT, Flick RP, Sprung J et al. Anesthesiology 2009; 110: 796–804.
- Mehr als **doppelt** so hohes Risiko für Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten nach **Herniotomie** im Alter bis 3 Jahre
DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A et al J Neurosurg Anesthesiol 2009; 21: 286–291.
- Steigendes Risiko für Lernschwäche nach mehr als 1 Anästhesie im Alter bis 2 Jahre. **Kein Einfluss** auf die Rate der Kinder mit Bedarf für Förderunterricht.
Flick RP, Katusic SK, Colligan RC et al. Pediatrics 2011; 128: e1053–e1061.

- Auswertung des schwedischen Nationalregisters:
Zielgrößen:
 - Exposition bzgl. Anästhesie in der frühen Kindheit und
 - „Academic Performance Test“ im 16. Lebensjahr

Glatz P et al. JAMA Pediatr. 2017;171(1):e163470. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3470

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Glatz P et al. JAMA Pediatr. 2017;171(1):e163470

Research
JAMA Pediatrics | Original Investigation
Association of Anesthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance

Pa Glatz MD, Ruff FL, Sandoz MD, PhD, Namy J, Pedersen PhD, Anwardeen-Romney MD, PhD, Lee S, Chohan MD, PhD, FRCR, Hersh Grunthel PhD

- 33.500 Kinder (*1973-93) mit mehr als 1 Narkose bis 4 Jahre vs.
- 159.000 Kinder ohne Narkose
- Schulleistung mit 16 Jahren

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Retrospektive Kohortenstudien ohne Nachweis eines Zusammenhangs (I):

Dänisches Melderegister (*1986-1990):
Zielgrößen:

- Exposition bzgl. Anästhesie in der frühen Kindheit und
- „Academic Performance Test“ in der 9. Klasse (14/15. Lebensjahr)
- Matching bzw. Ausschluss von Confounders: Geschlecht, Geburtsgewicht, elterliches Alter und elterlicher Bildungsebene, andere Malformationen

- 2.689 Kinder mit **Herniotomie** vs. 14.575 Kinder (5% age-matched sample).
Kein Unterschied nach einer (!) relativ kurzen Narkose in der frühen Kindheit.
Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW et al. Anesthesiology 2011; 114: 1076–1085.
- 779 Kinder mit **Pyloromyotomie** vor 3. LM vs. 14.665 Kinder (5% age-matched sample)
Kein Unterschied nach einer (!) relativ kurzen Narkose in der sehr frühen Kindheit.
Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW et al. Pediatr Anesth 2013; 23: 883–890.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Retrospektive Kohortenstudien ohne Nachweis eines Zusammenhangs (II):

Zwillingsstudien (I):

- 1.143 homozygote Zwillingspaare aus dem Niederländischen Zwillingsregister
Anästhesie-Exposition bis 3 bzw. bis 12 Jahren.
Standardisierte Tests und Beurteilungen durch die Lehrer mit ca. 12 Jahren.

- Kinder mit Anästhesie innerhalb der ersten 3 Lebensjahre hatten signifikant niedrigere Ergebnisse als solchen ohne Anästhesie
- Die nicht anästhesierten Geschwister diskordanter Paare hatten keine signifikant besseren Ergebnisse als ihre anästhesierten Zwillinge.

Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI, Twin Res Hum Genet 2009; 12: 246–253.

"The absence of significant within-pair differences provides strong evidence against a causal effect of anesthesia on cognitive functioning"

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

DiMaggio et al. Anesth Analg 2011;113:1143-51

Retrospektive Kohortenstudien ohne Nachweis eines Zusammenhangs (III):

Zwillingsstudien (II):
Zwillingsgruppenuntersuchung aus altem Datenpool (DiMaggio 2009), motiviert durch die Arbeit von Bartels

- Signifikant steigendes Risiko bei mehr als 1 Anästhesie, jedoch mit Halbierung des Effektes.
- Hinweise auf fehlende Kausalität aus Subgruppenuntersuchungen mit vorbestehender Diagnose bzgl. Verhaltens-/Entwicklungsauffälligkeiten
- Zudem **irritierende Daten** für die Zwillingspaare, in denen **nur ein Kind Narkose** hatte, der andere nicht (n=138).
 - 107 Paare: keine Diagnose
 - 11 Paare hatten Diagnosen bzgl. Verhaltens-/Entwicklungsauffälligkeiten für beide Geschwister
 - 9 Paare mit Diagnose beim exponierten Kind
 - 11 Paare mit Diagnose beim nicht-exponierten Kind

„Ein Kausalzusammenhang bleibt unbewiesen“

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Limitationen retrospektiver Kohortenstudien

Kohorten mit weit zurückliegenden Geburtsdaten, damit bereits Daten aus schulischen Tests vorliegen können:

- Bias aufgrund nicht erfasster Confounders*:
 - Blutung
 - Anästhesietechnik/-qualität
 - Eingeschränktes Monitoring in der damaligen Anästhesie
 - Bildungsniveau der Eltern/Schulsystem/...
- Bias aufgrund ungenügender Differenzierung der beobachteten Gruppe
 - Zwillingsstatus
 - Fehlende Differenzierung zwischen verschiedenen spezifischen Eingriffen
 - Fehlende Differenzierung zwischen kleinen und größeren Eingriffen
- Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen **Kausalität** und **Koinzidenz**

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Kausalität oder Koinzidenz?

- „Die Effekte der Anästhesie können nicht *per se* getrennt werden von denen der Operation, der Indikation hierzu oder zugrundeliegender Bedingungen“ (Hansen TG et al. *Pediatr Anesth* 2015;25:186-92)
- Keine Unterschiede in schulischen Leistungstest in der 9. Klasse bei Kindern mit Exposition gegenüber Vergleichsgruppe
 - Pylorusstenose (nach Bereinigung von Confounders (low birth weight, Geschlecht, niedriger elterlicher Ausbildungsgrad,...))
Hansen TG et al. *Pediatr Anesth* 2013;23:883-90
 - Leistenherniotomie
Hansen TG et al. *Anesthesiology* 2011;114:1076-85
- Unterschiede in Mortalität und schulischer Leistung
 - Neurochirurgische Eingriffe
Hansen TG et al. *Pediatr Anesth* 2015;25:186-92

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Zusammenfassung Kohortenstudien

- „Mixed evidence“ bzgl. des Einflusses von Anästhesien im frühen Kindesalter auf schulische Leistungstests
- Ernst zu nehmende Hinweise auf
 - Fehlende Kausalität
 - Mögliche Einflussnahme durch relevante Confounders*
 - Grunderkrankung
 - OP-Gebiet
 - Krankheitsbedingter Schulausfall
 - ...
- Limitationen

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Zusammenfassung Kohortenstudien

- „Mixed evidence“ bzgl. des Einflusses von Anästhesien im frühen Kindesalter auf schulische Leistungstests
- Ernst zu nehmende Hinweise auf
 - Fehlende Kausalität
 - Mögliche Einflussnahme durch relevante Confounders*
 - Grunderkrankung
 - OP-Gebiet
 - Krankheitsbedingter Schulausfall
 - ...
- Limitationen

Behavior and Development in Children and Age at the Time of First Anesthetic Exposure

- Pilotstudie
- Urologische Eingriffe
- Nicht signifikante Unterschiede der Verhaltensbeeinträchtigungen bei Kindern unter 24 Monaten
- 2.268 Individuen wären nötig und diesen Effekt zu bestätigen oder widerlegen
- „With retrospective study design, residual confounding remains an issue that can only be solved in prospective randomized studies.“

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

New York Times, 25. Februar 2015

Researchers Warn on Anesthesia, Unsure of Risk to Children

Angesichts der Anzeichen, dass Allgemeinanästhesien die Entwicklung des Gehirns bei Säuglingen und Kleinkindern beeinträchtigen könnten, sagten Experten am Mittwoch, dass mehr Forschung dringend erforderlich sei und dass bei der Planung einer Operation für ein Kind die Eltern und Ärzte überlegen sollten, wie dringend sie erforderlich ist, besonders bei Kindern länger als 3 Jahre.

Bisher ist die Bedrohung nur eine potentielle; Es gibt keinen Beweis, dass Kinder geschädigt worden sind. Die Sorge beruht auf zwei Arten von Forschung. Experimente bei jungen Affen und anderen Tieren haben gezeigt, dass häufig verwendete Anästhetika und Beruhigungsmittel Gehirnzellen töten, Lernen und Gedächtnis beeinträchtigen und Verhaltensprobleme verursachen können. Und Studien bei Kindern haben eine Assoziation zwischen Lernproblemen und multiplen Expositionen zu Anästhesie früh im Leben gefunden - wenn auch nicht einzelne Expositionen.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Rappaport BA et al. *N Engl J Med* 2015;372(9):796-7

KLINIKUM LIPPE

FDA/SmartTots Consensus Paper

Anesthetic Neurotoxicity — Clinical Implications of Animal Models

Bob A. Rappaport, M.D., Santharam Suresh, M.D., Sharon Hertz, M.D., Alex S. Evers, M.D., and Beverley A. Orser, M.D., Ph.D.

- Zweiseitiger Review-Artikel, Überarbeitung eines Konsensus-Papiers von SmartTots aus dem Jahr 2012
- Fokus auf Tiernmodell-Studien
- [...] glauben wir, dass Eltern und med. Leistungserbringer aufmerksam gemacht werden sollten auf das potentielle Risiko, das Anästhetika für das sich entwickelnde Gehirn mitbringen“
- [...] Chirurgen, Anästhesisten und Eltern sollten sorgfältig überlegen, wie dringend (ein) Eingriff indiziert ist, besonders bei Kindern unter 3 Jahren.“

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Backeljauw B et al. *Pediatrics* 2015;136(1):doi:101542

KLINIKUM LIPPE

Studie: Narkose kann kognitive Entwicklung von Kleinkindern schädigen

Vollnarkose in den ersten drei Lebensjahren ohne Einfluss auf IQ

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE


Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)



KLINIKUM LIPPE

Zhou L et al. Sci Rep. 2015 Jun 5;5:11145

Aktuelle Prospektive Primatenstudie



- RCT, 6 Tage alte nicht entwöhnte männliche Javaneraffen (n=12)
- Kontrollierte Sevofluran-Narkose („10-N“) für 5 Tage
 - Verhaltensbeobachtungen im Alter von 3 und 7 Monaten
 - Wahrnehmungstests im Alter von 7 Monaten
 - Euthanasie und Hirngewinnung zur Proteinbestimmung
- Ergebnisse:
 - Alter, aber nicht die Exposition mit Sevo beeinträchtigte Stressantwort im Cage Holding Test
 - Sevo-Exposition beeinträchtigte nicht das Lern- und Erinnerungsvermögen
 - Sevo-Exposition führte nicht zu reduzierter Expression neuromenspezifischer Proteine im frontalen Kortex und Hippocampus
- Conclusions
 - Unveränderte Proteinexpression 10 Mo nach Exposition deutet auf das Fehlen signifikanter Veränderungen der neuronalen Strukturen hin
 - Sevofluran scheint für den Einsatz bei Kindern sicher zu sein.

Biological variable	Time after the onset of anesthesia	
	1h	7h
HR (beats/min)	178 (166-190)	188 (176-202)
pH (arterial)	7.36 (7.29-7.36)	7.33 (7.25-7.40)
SpO ₂ (arterial)	49 (32-65)	54 (37-69)
SpO ₂ (venous)	33 (17-50)	35 (18-53)
HRV (ms/beat)	32 (24-52)	24 (13-29)
HRV (ms)	22 (10-40)	14 (7-24)
HRV (ms ²)	49 (27-74)	34 (17-43)
SpO ₂ %	94 (88-100)	94 (88-100)
EtOAc %	1.0 (0.5-2.0)	1.4 (0.7-2.6)

Table 1. Physiological results of sevoflurane group. Data are presented as median (range). HR, heart rate; pH, arterial carbon dioxide tension; P₅₀, arterial oxygen tension; K_vO₂, arterial lactate/arterial lactate; HRV, heart rate variability; SpO₂, pulse oximetry saturation; EtOAc and end-tidal sevoflurane concentration.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Davidson AJ et al. Lancet 2016;387:239-50

GAS-Studie

- Internationale multizentrische RCT
- 722 Patienten < 60 Gestationswochen, elektive Herniotomie
 - Outcome-Daten verfügbar für 532 Patienten
 - Wach-Regionalanästhesie (Kaudal- oder Spinalblock) (n = 238) oder
 - Balancierte Anästhesie (mit/ohne Kaudal- oder ileoinguinal-ileohippogasticus-Block) (n = 294)
- Primary Outcome: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III) Full Scale Intelligence Quotient score mit 5 Jahren
- Secondary Outcome: Composite Cognitive Score der Bayley Scales of Infant and Toddler Development III mit 2 Jahren (Bayley-III Score, hier untersucht)
- Kein Unterschied im Ergebnis für:
 - cognitive composite score
 - composite motor score
 - composite language score
 - composite adaptive behaviour score

	RA group as per protocol	GA group as per protocol
Cognitive		
Cognitive, scaled score	238, 97 (2-9)	294, 9 (2-9)
Cognitive, composite score	238, 98.6 (14.7)	294, 98.2 (14.7)
Language		
Language, scaled score	285, 8 (4-9)	285, 8 (4-9)

Table 3. Descriptive statistics Bayley III and WPPSI-III scores by group

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Sun L et al. JAMA 2016;315:2312-20

PANDA-Studie

„Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment Study“

- Kohortenstudie, prospektives Follow-up, retrospektive Anästhesiedaten
- 105 Geschwisterpaare, jeweils ein Geschwisterchen exponiert, das andere nicht
- Primary Outcome: IQ (globale kognitive Funktion)
- Secondary Outcome:
 - spezifische neurokognitive Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit und motorische Funktion, sowie Sprache) und
 - Verhalten

Conclusions

Among healthy children with a single anesthesia exposure before age 36 months, compared with healthy siblings with no anesthesia exposure, there were no statistically significant differences in IQ scores in later childhood. Further study of repeated exposure, prolonged exposure, and vulnerable subgroups is needed.



Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

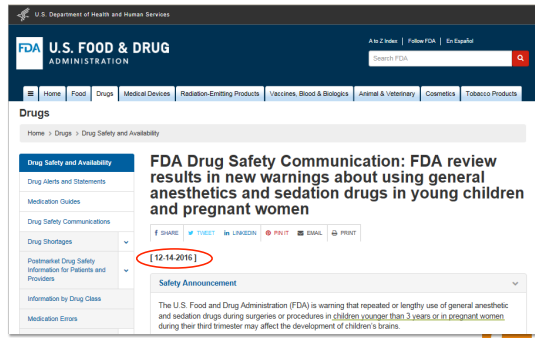
Was folgt aus all dem?

- Tiermodellstudien z. T. mit absurdem Studiendesign bzgl. Narkosequalität (Homöostase, Dauer und Dosis der Exposition, Zeitpunkt der Exposition...)
- Vergleichbarkeit zwischen den Spezies bzgl. Gehirnentwicklung/ Synaptogenese teils äußerst fraglich
- Koinzidenz oder Kausalität?
 - Zugrundeliegende(r) Erkrankung/Eingriff vs. Narkose?
 - Schulenausfall aufgrund Krankenhausaufenthalts?
- Unklare Ergebnisse bzgl. kritischer Lebensabschnitte
 - 0-3 Jahre?
 - 4. Lebensjahr?
 - Keine Evidence für Empfehlung, Operationen zu schieben.
- Klare Evidence für die Sicherheit einzelner Narkosen im Kindesalter, RCTs laufen weiter

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

www.fda.gov letzter Aufruf 04.01.2017



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

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.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

www.dgai.de letzter Aufruf 04.01.2017

KLINIKUM LIPPE

Suche ...

Die DGAI ...

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Stellungnahme zur „Drug Safety Communication“ der FDA zu Anästhesien bei Kindern

Stellungnahme zur „Drug Safety Communication“ der FDA zu Anästhesien bei Kindern.

[FDA Safety Communication: Deltacardem \(DGAJ\) BGA 22.12.2016 \(003\) pdf \(121 KB\)](#)
[Siehe auch: \[http://www.pediatricscience.org.au/content/uploads/2016/12/Response-to-FDA-13-16-Statement_2.pdf\]\(http://www.pediatricscience.org.au/content/uploads/2016/12/Response-to-FDA-13-16-Statement_2.pdf\)](#)

- Beeinträchtigungen des sich entwickelnden Gehirns im Tiermodell nachgewiesen
- „Mixed evidence“ in den retrospektiven Kohortenstudien beim Menschen
- Kausalität unklar (Narkose? Operativer Eingriff? Grunderkrankung?)
- Nachweis der Sicherheit einzelner Allgemeinanästhesien in den prospektiven Studien
- Klares Gesundheitsrisiko bei Zurückhaltung von Narkose
- Keine Evidence für jegliches Abweichen von der bisherigen Praxis pädiatrischer Anästhesien
- WAKKA und andere internationale Kinderanästhesiologischen Institutionen unterstützen die laufende und zukünftige klinische Untersuchungen zum Thema Neurotoxizität.

Große-Büning S, Raulin C. päd 2017;23(2):88-94

KLINIKUM LIPPE

Feuertabletten im Säuglingsalter – Update zur Behandlung: wie und wann?

Einleitend: Ein Säugling, der weint, ist ein Zeichen für Schmerzen. Die Schmerzempfindung ist im Säuglingsalter bereits vorhanden. Die Schmerzempfindung ist im Säuglingsalter bereits vorhanden. Die Schmerzempfindung ist im Säuglingsalter bereits vorhanden.

„Bei Säuglingen bis zirka zum 7. Lebensmonat empfehlen wir eine Lasertherapie ohne allgemeine Anästhesie (Begründung s. u.). [...]“

Daraus folgt, dass Schmerz [...] noch keine emotionale Bewertung und Wiedererkennung“ erfährt.

„Zusammenfassend sprechen für eine möglichst frühe Behandlung: [...] 4. die Tatsache, dass Anästhesien, die in den ersten 6 Lebensmonaten nicht nötig sind, [...] zu Lern- und Verhaltensauffälligkeiten führen können.“

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Bhalla T et al. Saudi J Anaesth 2014;8(Suppl.1): S89-S97

Hatfield LA. Surg Neurol Int 2014;5(S13): S479-89

Walter SM. Pediatr Anesth 2014;24:39-48

Fitzgerald M. Exp Physiol 2015;100(12):1451-7

KLINIKUM LIPPE

Evidence zum Schmerzempfinden von Neugeborenen

- Ab 24. SSW alle notwendigen neuronalen Strukturen nachweisbar (Anand KJ, 1993)
- Schmerzen werden auch bei unreifen Kindern in den somatosensorischen Kortex weitergeleitet (Slater R et al. J Neurosci 2006)
- Unzureichende Analgesie bei Neugeborenen erhöht die Morbidität (Anand KJ, N Engl J Med 1992)
- Verstärkung des Schmerzempfindens bei zirkumzidierten Knaben ohne adäquate Schmerztherapie (Taddio A, Lancet 1997)
- Signifikante Beeinflussung des Schmerzsystems für Monate nach wiederholten Fersenpunktionen (Taddio A, JAMA 2002)
- Erhöhter Schmerzmittelbedarf bei Operationen im weiteren Leben nach schmerzhaften Eingriffen im NG-Alter (Peters WJ, Pain 2005)

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Risiko durch Anästhesie oder durch Anästhesisten? SAFETOTS-Initiative

„Wo geht's denn hier in den Säuglings-Modus?“

www.klinikumlippe.de

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Pediatric Anesthesia

EDITORIAL

Anesthetists rather than anesthetics are the threat to baby brains

“It is a poor workman who blames his tools” Weiss M et al. Pediatr Anesth 2013;23:881-2

- Ausbildungsstand des Anästhesisten ist wichtigster Risikofaktor für Säuglinge und kleine Kinder unter Allgemeinanästhesie
 - Keine unerwarteten Herzstillstände (PA) vs. 19,7/10.000 Anästhesien (GA) (Koren R et al. J Clin Anesth 1991;3:453-7)
 - Respiratorische Komplikationen (RR 2,3-fach, wenn kein PA) von Ungern-Sternberg BS, Lancet 2010;378:773-83
 - Infantile Enzephalopathie nach Narkosen mit fehlender Homöostase (McCann ME et al. Pediatrics 2014;133:e751-7)
- Es fehlen belastbare Grenzwerte für den
 - untersten tolerablen systolischen Blutdruck
 - untersten tolerablen PaCO₂
 insbesondere beim Neonaten
- Das sich entwickelnde Gehirn ist extrem vulnerabel bzgl. cerebraler Perfusion

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

McCann ME et al. Pediatrics 2014;133:e751-7

KLINIKUM LIPPE

Infantile Postoperative Enzephalopathie

- Fallserienreport über 6 Neugeborene mit elektiver Narkose und postoperativer Enzephalopathie
 - Neu aufgetretene Krampfanfälle innerhalb 25 Stunden postoperativ
 - Supratentorielle Wasserscheideninfarkte
- Aufarbeitung der Anästhesieprotokolle
 - Die meisten gemessenen systol. Blutdruckwerte <60 mmHg
 - 4 Kinder mit milder Hypokapnie (<35 mmHg)
 - 1 Kind ohne intraoperative Glukosesubstitution
- Follow-up
 - 1 Kind starb
 - 1 Kind mit profunden Entwicklungsretardierungen
 - 1 Kind mit geringen motorischen Defiziten
 - 2 normal entwickelte Kinder
 - 1 Kind mit fehlendem Follow-up

TABLE 2. Perioperative Vital Signs in 6 Cases of Infantile Postoperative Encephalopathy

Variable	1	2	3	4	5	6
Preoperative SpO ₂ in %	NA	89 ± 1	89 ± 1	92 ± 1	92	100 ± 0
Preoperative BP in mmHg	45 ± 11	45 ± 11	47 ± 11	54 ± 11	51 ± 11	52 ± 11
Preoperative MAP in mmHg	31 ± 11	31 ± 11	31 ± 11	37 ± 11	37 ± 11	37 ± 11
Preoperative PaO ₂ in mmHg	NA	100	100	100	100	100
PaO ₂ <35 mmHg data points*	0	1	0	0	0	0
PaCO ₂ in mmHg	38 ± 15	37 ± 14	35 ± 14	43 ± 14	41 ± 15	35 ± 11
Preoperative HR	117 ± 15	102 ± 3	100 ± 3	100 ± 3	100 ± 11	104 ± 11
Preoperative Temperature	37.2 ± 0.8	37.2 ± 0.5	37.2 ± 0.5	37.2 ± 0.5	37.2 ± 0.5	37.2 ± 0.5
Preoperative % saturation	98 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	100 ± 0	98 ± 1	98 ± 2

NA, not available; BP, mean arterial blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; PaO₂, partial pressure of oxygen; PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide; HR, heart rate.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Habre W et al. Lancet Respir Med. publ. onl. March 28, 2017

KLINIKUM LIPPE

APRICOT-Study

- Internationale multizentrische prospektive Kohortenstudie
- > 260 Zentren aus 33 europäischen Ländern, > 31.000 Anästhesien
- Inzidenz von Anästhesie-Zwischenfällen
 - Inzidenz durchschnittlich ca. 5%
 - Unterschiede zwischen den Zentren
 - Unterschiede zwischen den Ländern
 - Unterschiede zwischen „dedicated“, „frequent“ und „occasional providers“ (RR 1,5)
- Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Inzidenz von schweren respiratorischen Komplikationen (Abfall der Inzidenz um 12% pro Lebensjahr) (Cut-off-Wert 3,7 Jahre, unterhalb dessen ein Spezialist die Anästhesie durchführen sollte!)



Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

www.safetots.org, letzter Aufruf 09.12.2016

KLINIKUM LIPPE

www.SAFETOTS.org

“To date no definite link between certain anesthetic drugs and poor neurological outcome has been established”

Safetots.org initiative addresses the teaching, training, education and supervision of the safe conduct of pediatric anesthesia

THE SAFE ANESTHESIA FOR EVERY TOT (SAFETOTS) INITIATIVE


Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

www.SAFETOTS.org

KLINIKUM LIPPE

THE CONCEPT OF 10-N-QUALITY PEDIATRIC ANESTHESIA

- 1 NO FEAR
- 2 NORMOVOLEMIA
- 3 NORMOTENSION
- 4 NORMAL HEART RATE
- 5 NORMOOXEMIA
- 6 NORMOCARBIA
- 7 NORMONATREMIA
- 8 NORMOGLYCEMIA
- 9 NORMOTHERMIA
- 10 NO PAIN



Concept of 10-N-Quality Pediatric Anesthesia: Markus, Weiss, Zurich, Carbonel, Marco Brunon, Zurich (2014)

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

König K et al. 2011; Clark et al. Pediatrics 2002; Gevers M et al. Intensive Care Med 1996; Holt TR 2011 Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987

KLINIKUM LIPPE

„Normotonie anstreben“ – aber was ist das?

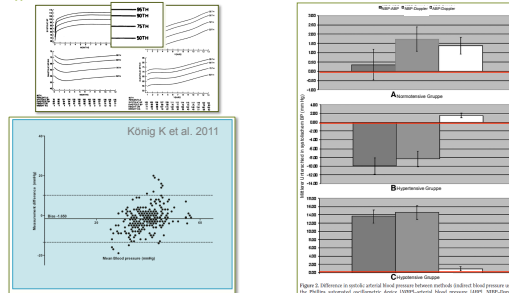


Figure 5. Infants >1000 g, right arm mean BP versus UAC mean BP

Figure 6. Difference in trends in right arm blood pressure between infants (filled) and pressure using intra-arterial catheters (open) (AWMF guideline 2011, 2012, 2013)

Holt TR et al. 2011

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

KLINIKUM LIPPE

Was ist „Normotonie“?



- Systolischer Blutdruck: 70 mm Hg + 2 x Alter [Jahre] (entspr. 5. Allersperzentile)
- Median (20 mm Hg darüber) sollte angestrebt werden (AWMF-LL SHT im Kindesalter 2011)

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

Kirkendall WM et al. AHA 1981

KLINIKUM LIPPE

Was ist „Normotonie“?

Cuff Bladder and Arm Relationships

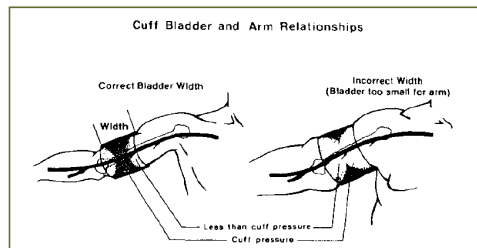


FIGURE 2. On the right, the bladder width is small for the arm and the artery never has full cuff pressure applied. An erroneously high pressure results. On the left, the bladder width is adequate for the arm and full cuff pressure is applied to the brachial artery.

Dr. Lutz Müller-Lobeck, Schwerpunkt Kinderanästhesie, Klinikum Lippe Detmold

