

Anästhetika-induzierte Neurotoxizität bei Kindern

Aktueller Stand der Wissenschaft

Klinische Anästhesie

Clinical Anaesthesia

Anaesthetic-induced neurotoxicity in children. Current state of science

B. Sinner

► **Zitierweise:** Sinner B: Anästhetika-induzierte Neurotoxizität bei Kindern. Aktueller Stand der Wissenschaft. Anästh Intensivmed 2020;61:204–214. DOI: 10.19224/ai2020.204

Zusammenfassung

Die Gehirnentwicklung beim Menschen ist ein komplexer Vorgang aus Zellproliferation, -differenzierung und Migration. Eine Reihe von Faktoren tragen zur Gehirnentwicklung bei, so z.B. auch die Neurotransmitter Glutamat und GABA, deren Rezeptoren auch Zielstrukturen für die Wirkung der Anästhetika sind. Zahlreiche tierexperimentelle Studien zeigen, dass alle in der Klinik verwendeten Anästhetika toxisch für das sich in Entwicklung befindende Gehirn sind und Apoptose induzieren. Nagetiere oder Primaten, die als Neugeborene einer Anästhesie exponiert waren, zeigen eine signifikant schlechtere neurokognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Tieren, die keine Anästhesie erhielten. Als Folge dieser tierexperimentellen Untersuchungen wurden zahlreiche retrospektive Studien durchgeführt, die jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer Anästhesie als Kind und dem Auftreten von Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten nachweisen konnten. Drei prospektive Studien, PANDA, MASK und GAS, konnten keinen Zusammenhang zwischen der Einmalexposition gegenüber einer Anästhesie und dem Auftreten von neurokognitiven Funktionsänderungen aufzeigen. Allerdings geht die Exposition gegenüber zwei oder mehr Anästhesien mit kognitiven Funktionsbeeinträchtigungen einher. Als Folge veröffentlichte die FDA 2016 eine Warnung, nach der die wiederholte Anästhesie im dritten

Trimenon bzw. beim Neugeborenen und Säugling mit einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung einhergeht.

Summary

Human brain development is a complex process consisting of neuronal cell differentiation, migration and proliferation. Various factors contribute to brain development, e.g. the neurotransmitters glutamate and GABA, both are targets for anaesthetics. A number of experimental studies show that all clinically used anaesthetics are potentially toxic to the developing brain and induce apoptosis. Newborn rodents and primates exposed to anaesthetics exhibited a significantly inferior neurocognitive performance compared to animals not exposed to an anaesthetic drug.

As a result of these animal experiments various retrospective studies were performed in humans. They revealed no unequivocal relationship between the exposure to anaesthesia at a young age and the development of learning disabilities or behavioural disorders. However, the exposure to two or more anaesthetic procedures was associated with cognitive deficits. Three prospective studies, PANDA, MASK and GAS, could not detect a neurocognitive difference between children who were exposed to anaesthesia and those who were not. In 2016, the FDA published a warning stating that repeated exposure to anaesthetics in the last trimester of pregnancy or given to newborns and infants might affect neurocognitive development.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Kinder – Anästhesie – Entwicklung des Nervensystems – Neurotoxizität

Keywords

Paediatrics – Anaesthesia, Neurodevelopment – Neurotoxicity

Einleitung

In den vergangenen 20 Jahren wurden zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen publiziert, die allesamt aufzeigten, dass Anästhetika, wenn sie im Laufe der Gehirnentwicklung, Schwangerschaft, beim Neugeborenen oder Säugling angewendet werden, neurotoxisch sind und Apoptose induzieren [1–27]. Dies ist im Tierexperiment mit Funktionseinschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten im späteren Leben der Tiere verbunden [1,5,13,14,23,26,27]. Inwieweit diese tierexperimentellen Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind und eine Anästhesie im Früh-, Neugeborenen- oder Kleinkindalter zu neurokognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten führt, zeigen retrospektive und in jüngerer Zeit durchgeführte prospektive, zum Teil randomisierte Studien.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Stand der Wissenschaft bezüglich der Anästhetika-induzierten Neurotoxizität auf das unreife Gehirn von Früh-, Neugeborenen und Kleinkindern darzulegen und hieraus Empfehlungen für das praktische Vorgehen zur Anästhesie bei Kindern abzuleiten.

Entwicklung des Gehirns

Die Entwicklung des menschlichen Gehirns ist ein komplexer Vorgang. Schon sehr bald nach der Konzeption (beim Menschen in der 3.–4. Embryonalwoche) entsteht das Neuralrohr aus dem Ektoderm (Abb. 1). Dieses enthält neuronale Stammzellen, aus welchen durch ein fein abgestimmtes Nebeneinander von Zellteilung und Differenzierung sogenannte radiale Gliastammzellen, Neurone und Gliazellen gebildet werden, die dann durch intensive Zellteilung, Migration und Proliferation sowie Differenzierung zur Ausbildung der Gehirnbläschen führen [28].

Neurotransmitter wie GABA (γ -Aminobuttersäure) oder Glutamat lassen sich im Rahmen der Gehirnentwicklung bereits sehr früh nachweisen. Sie wirken nicht nur auf die entsprechenden Rezeptoren, sondern auch parakrin, z.B. auf

Stammzellen [29]. Die Synaptogenese beginnt beim Menschen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft und erreicht ihr Maximum zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr [28]. Die Aktivierung der Neurone durch Depolarisation verstärkt die Synaptogenese, und es entstehen neuronale Schaltkreise; nicht genutzte neuronale Kommunikationswege werden wieder abgebaut. Diese aktivitätsabhängige Ausbildung von Schaltkreisen ist wichtiger Bestandteil der neuronalen Plastizität [30,31]. Die Myelinisierung zentraler Axone durch die Oligodendrozyten beginnt bereits im Embryonalstadium und reicht bis in die Adoleszenz hinein [28]. Wesentliche Schritte der Gehirnentwicklung sind bis zum 4. Lebensjahr abgeschlossen.

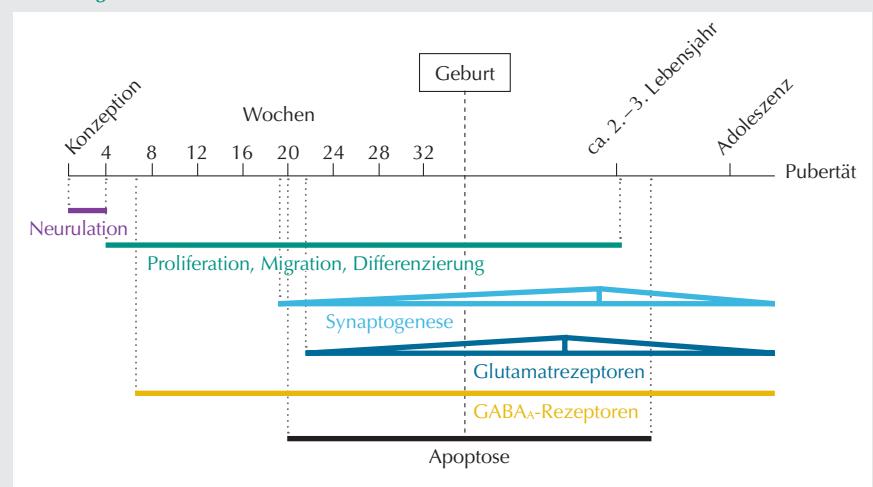
Anästhetika üben ihre Wirkung über die Blockade unter anderem von Glutamat beziehungsweise die Aktivierung von GABA-Rezeptoren sowie weiteren Neurotransmittern aus, die auch in die neuronale Entwicklung involviert sind. Darüber hinaus interagieren sie mit weiteren Prozessen, die für die Gehirnentwicklung relevant sind. Von daher ist es aus theoretischen Überlegungen denkbar, dass Anästhetika mit dem neuronalen Wachstum und der Differenzierung und damit der Gehirnentwicklung interferieren. Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die tierexperimentellen

Ergebnisse in diesem Kontext dargestellt. Anschließend werden die klinischen Untersuchungen vorgestellt und diskutiert.

Tierexperimentelle Untersuchungen

Bis heute wurden mehr als 500 tierexperimentelle Studien publiziert, in denen der Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Anästhetika im Kindesalter und einer möglichen Neurotoxizität untersucht wurde [32]. Ein Großteil der Studien zeigt keine Verbindung zur Anästhesie [33]. Eine der ersten tierexperimentellen Studien, die von einem Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einer Anästhesie im Neugeborenenalter und möglichen neurokognitiven Funktionsbeeinträchtigungen im späteren Leben berichten, ist die Studie von Vesna Jevtovic-Todorovic [8]. Sie konnte zeigen, dass neugeborene Ratten, die einer 6-stündigen Anästhesie bestehend aus 9 mg/kg KG Midazolam, Lachgas (70%) und Isofluran (0,75 Vol%) exponiert wurden, eine signifikante Steigerung der neuronalen Apoptoserate im Vergleich zur Kontrollgruppe die keine Anästhesie erhielt, aufwiesen. Darüber hinaus war die Anästhetikaexposition mit einer signifikanten Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen der exponierten Ratten verbunden. Seit der Publikation dieser Meilensteinuntersuchung sind

Abbildung 1



Zeitlicher Verlauf der Gehirnentwicklung beim Menschen (nach [28]).

eine Reihe tierexperimenteller Studien veröffentlicht worden, in denen versucht wurde, mögliche Mechanismen der Anästhetika-induzierten Neurotoxizität aufzuklären. Hierbei konnte für alle in der Kinderanästhesie und -intensivmedizin eingesetzten Anästhetika bzw. Sedativa gezeigt werden, dass sie Apoptose induzieren können. Hierzu zählen die volatilen Anästhetika, Propofol, Lachgas, die Benzodiazepine, Ketamin sowie die Barbiturate [2–13,15–18,20,22,24–27,34–36]. Aufgrund der Heterogenität dieser Studien und der wenigen vergleichenden Untersuchungen ist es allerdings nahezu unmöglich, einen direkten Vergleich zwischen der Toxizität der einzelnen Substanzen zu ziehen, um möglicherweise ein geeigneteres und weniger toxisches Anästhetikum zu identifizieren.

Faktoren, die die Neurotoxizität beeinflussen

Zeitpunkt der Anästhetikaapplikation

Sicher ist, dass die Vulnerabilität des Gehirns gegenüber Noxen vom Stadium der Gehirnentwicklung abhängig ist [12,19,24]. Zu den Phasen hoher Vulnerabilität zählt die sogenannte „Brain Growth Spurt“, ein Zeitraum erheblicher Volumenzunahme des Gehirns, der sich bei allen Spezies um den Zeitpunkt der Geburt beobachten lässt [37]. Die Volumenzunahme wird mit der in dieser Phase ausgeprägten Proliferation der Neurone und einer exzessiven Synaptogenese erklärt. Zu den weiteren Faktoren erhöhter Vulnerabilität gehört das Fehlen des KCC2 K⁺/Cl⁻-Cotransporters im juvenilen Gehirn [38]. Folge ist eine erhöhte intrazelluläre Cl⁻-Konzentration, die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors führt deshalb nicht zu einer Hyper-, sondern zu einer Depolarisation. Der Zeitpunkt der Bildung des KCC2 K⁺/Cl⁻-Cotransporters unterscheidet sich je nach Spezies und den einzelnen Hirnarealen und ist beim Menschen mit der Geburt abgeschlossen [39]. In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass

Anästhetikaexpositionen während dieser vulnerablen Phasen der Gehirnentwicklung mit ausgeprägter Apoptose einhergehen [4,7,8]. So lässt sich bei Rhesusaffen nach einer 24-stündigen Sedierung präpartal (Rhesusaffen, 120. Tag der SS) oder unmittelbar postpartal (5. Tag) mit Ketamin eine neuronale Apoptose nachweisen. Erfolgt die Sedierung erst nach Abschluss der Gehirnentwicklung (5. Tag), so kann dagegen keine Apoptose induziert werden [19]. Bei Ratten führt eine 5-stündige Sevofluranexposition am 4. und 7. postpartalen Tag zu Apoptose, wohingegen dieselbe Expositionsdauer nach Abschluss der Hirnentwicklung am 14. postpartalen Tag keine Apoptose induziert [12]. Eine Anästhesie mit Propofol am 5. bzw. 10. postpartalen Tag ist mit einer signifikanten Reduktion der Dendritendichte bei der Ratte verbunden. Im Gegensatz dazu ging die Applikation nach Abschluss der Gehirnentwicklung ab dem 15. postpartalen Tag mit einer Zunahme der Dendritenlänge und der Synaptogenese einher [4].

Anästhetikakonzentration

In mehreren Studien konnten zeigen, dass die neuronale Apoptose von der Konzentration der Anästhetika abhängig ist [25]. So führt beispielsweise eine Anästhesie mit S(+)-Ketamin, Barbituraten oder Benzodiazepinen dosisabhängig zur Beeinträchtigung der neuronalen Entwicklung und zur Induktion von Apoptose [13,16,17,26,34]. In der oben zitierten Untersuchung von Jevtovic-Todorovic erhielten die Ratten 9 mg/kg Midazolam in Kombination mit 70% Lachgas und 0,75 Vol% Isofluran. Im Gegensatz zu Isofluran induzierten Midazolam oder Lachgas alleine keine Apoptose [8].

Dauer der Anästhetikaexposition

Wiederholt konnte belegt werden, dass die kurzzeitige Anästhetikaexposition für 2–4 Stunden keine Apoptose induziert, allerdings die längerfristige oder repetitive Applikation [2,3,14,20,26]. Eigene Untersuchungen demonstrieren, dass die 30-minütige Exposition neugeborener Tiere mit Midazolam oder Sevofluran keine Apoptose, die 4-stündige

Applikation jedoch Apoptose induziert [18]. Einen ähnlichen Zusammenhang konnte für die volatilen Anästhetika Isofluran, Desfluran oder Sevofluran nachgewiesen werden: Eine 3-stündige Anästhesie induziert keine Veränderungen, wohingegen nach 6-stündiger Anästhesie Apoptose nachweisbar war [2,9].

Einmalige oder wiederholte Anästhetikaexposition

In einigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Einmalapplikation keine, die Mehrfachapplikation sehr wohl Apoptose induziert [5,14]. So leiden beispielsweise Rhesusaffen nach einmaliger Isoflurananästhesie für 5 Stunden keine neurokognitiven Veränderungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Dagegen fielen bei Rhesusaffen, die 3 Isoflurananästhesien in Folge erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe schon 4 Wochen nach Exposition Defizite der Motorreflexe und nach 12 Monaten Verhaltensauffälligkeiten auf [5].

Mechanismen der Neurotoxizität

In tierexperimentellen Untersuchungen konnten zahlreiche Mechanismen aufgedeckt werden, wie Anästhetika die Entwicklung unreifer Neurone beeinträchtigen können. Im Vordergrund stehen hier vor allem:

- **Störung des neuronalen Metabolismus:** Im unreifen Neuron können Anästhetika zahlreiche metabolische Funktionen beeinträchtigen, die letztendlich die Neurogenese, die Integrität neuronaler Stammzellen sowie die neuronale Funktion beeinträchtigen, z.B. die Funktion der Mitochondrien oder des Ca²⁺-Stoffwechsels [27].
- **Neuroinflammation:** Anästhetika induzieren im unreifen Gehirn die verstärkte Bildung proinflammatorischer Zytokine und aktivieren hierüber die Induktion von Apoptose [14]. Darüber hinaus verstärken Anästhetika die proinflammatorischen Effekte eines Schmerzreizes [21,23].

- **Beeinträchtigung der Axo- und Dendritogenese:** Anästhetika beeinträchtigen über verschiedene Mechanismen Axo- und Dendritogenese und beeinflussen so die neuronale Integration [10,15–17,22,34].
- **Beeinträchtigung der Rezeptorexpression:** Juvenile Neurone sind hochplastisch und passen sich schnell Veränderungen an [40]. Die juvenilen Neurone reagieren auf die Blockade der Glutamat- bzw. die allosterische Modulation der GABA_A-Rezeptoren mit einer Hochregulation von Glutamatrezeptoren [40]. Nach Beendigung der Anästhesie führt dies zu einem „Glutamatergic Storm“ ähnlich wie beim Apoplex und damit zur Induktion von Apoptose [17,18,34,40]. Die verminderte neuronale Aktivität der unreifen Neurone

während einer Anästhesie führt zu einer verminderten Ausbildung neuronaler Schaltkreise [17,40]. Aufgrund der neuronalen Plastizität wird die Aktivität des Neurons durch Hochregulation exzitatorischer Neurotransmittersysteme gegenreguliert. Nach Beendigung der Anästhetikaexposition besteht eine hohe Vulnerabilität gegenüber diesem „Glutamatergic Storm“, und ein verstärkter Ca²⁺-Einstrom kann wiederum Apoptose induzieren [17,19,34].

• **Induktion von Apoptose:** Im Rahmen der Gehirnentwicklung findet regelhaft und physiologischerweise Apoptose statt. Die hier dargestellten Mechanismen können letztendlich Apoptose induzieren. Dabei erfolgt die Induktion durch Anästhetika über den Intrinsic und den Extrinsic Apoptotic Pathway [25].

- **Beeinträchtigung von Gliazellen:** Anästhetika beeinträchtigen die Entwicklung von Astrozyten, die in die Bildung von Synapsen involviert sind, und von Oligodendrogliazellen, die für die Myelinisierung verantwortlich sind [6,36].
- **Epigenetische Mechanismen:** Epigenetische Veränderungen haben Einfluss auf die Speicherung von Erinnerungen. Die Exposition von Nagetierembryonen gegenüber Anästhetika führt nicht nur beim exponierten Tier, sondern auch in der Folgegeneration zu neurokognitiver Beeinträchtigung [41]. Die Anästhetikaexposition geht mit einer verminderten Acetylierung der Histone und einer Downregulation von Faktoren wie BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), welche für die Neurokognition relevant sind, einher [42]. Die epigenetische Modulation hat somit

Konsequenzen für die neuronale Reifung, die korrekte Bildung neuronaler Schaltkreise und die Induktion von Apoptose [43].

Neuroprotektive Strategien

Im Laufe der Zeit konnten eine Reihe neuroprotektiver Strategien erarbeitet werden. Hierzu zählen pharmakologische Ansätze wie Dexmedetomidine, Xenon, Melatonin, Vitamin C oder Lithium. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch unklar. Möglicherweise lässt sich der protektive Effekt durch eine Dosisreduktion der einzelnen Substanzen und damit auch der Toxizität erklären.

Ein weiterer interessanter Ansatz ist das sogenannte „Enriched Environment“, bei dem die Versuchstiere im Anschluss an die Anästhesie in eine Umgebung, die die neuronale Plastizität fördert, verbracht wurden. Diese Tiere zeigen im Vergleich mit der Kontrollgruppe deutlich weniger neuronalen Zelluntergang [44]. Eine besondere Rolle nehmen die α_2 -Agonisten, allen voran Dexmedetomidin, ein. In einigen Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass Dexmedetomidin einerseits weniger toxisch ist und dass andererseits die Supplementierung einer Propofol- oder Sevoflurananästhesie mit einer Reduktion der neuronalen Apoptose und der kognitiven Funktionsstörungen einhergeht [45,46]. Als Ursache wird die verminderte Aktivierung von Glutamatrezeptoren angeführt, auch aufgrund eines Anästhetika-sparenden Effektes. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die neuroprotektiven Eigenschaften von Dexmedetomidin mit zunehmender Konzentration abnehmen und Dexmedetomidin in hohen Konzentrationen auch Apoptose induzieren kann [35]. Xenon selbst ist – wenn alleine appliziert – neurotoxisch, in Kombination mit Isofluran hat es jedoch antiapoptotische Eigenschaften [47].

Probleme bei der Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen

Die Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen gibt

immer wieder Anlass für Diskussionen [32,33,48]. Als wichtigste Kritikpunkte werden die zeitlichen Unterschiede der Hirnentwicklung zwischen den verschiedenen Spezies angeführt [49]. Damit verbunden ist der – gerade in Relation zur Dauer der Gehirnentwicklung beim Nagetier – relativ lange Zeitraum der Anästhesie (meist 4–6 Stunden). Bezogen auf die menschliche Hirnentwicklung ist eine 6-stündige Anästhesie beim Nagetier eher mit einer wochenlangen Sedierung auf Intensivstation vergleichbar als mit einer länger andauernden Anästhesie. Darüber hinaus wird die erhöhte Dosis, die vor allem bei Nagetieren benötigt wird, um eine ausreichende Anästhesietiefe zu erreichen, kritisiert. Wichtig bei *In-vivo*-Experimenten ist insbesondere die Aufrechterhaltung physiologischer Parameter. Im Rahmen einer Studie zur vergleichenden Untersuchung der Toxizität einer 6-stündigen Anästhesie mit Iso-, Sevo- bzw. Desfluran wiesen die exponierten Mäuse einen signifikant erniedrigten pH- sowie erhöhte paCO_2 - bzw. paO_2 -Werte auf [50,51].

Bei aller Kritik muss aber bedacht werden, dass es sich bei den Tierexperimenten um Modelle für die Untersuchung von Pathomechanismen handelt. Mithilfe dieser Modelle sollen diese Mechanismen bestmöglich analysiert und beschrieben werden, was beim Menschen aus verständlichen Gründen in dieser Form nicht untersucht werden kann. Dabei wird versucht, die Modelle so nah wie möglich an die klinische Realität anzupassen, was jedoch unter anderem die Aufrechterhaltung physiologischer Parameter voraussetzt.

Klinische Studien

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien zogen zunächst zahlreiche retrospektive Untersuchungen nach sich, mit denen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen überprüft werden sollten (Tab. 1) [52–60]. So hat die Gruppe um Wilder et al. die Krankenakten von Kindern des Rochester Epidemiology Projects, die im Zeitraum von 1976 bis 1982 eine oder mehrere

Anästhesien benötigten, ausgewertet [53,56,58,60]. Anhand dieser Kohorte wurden verschiedene Fragestellungen im Hinblick auf die Entwicklung von Lernstörungen untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass eine Sectio cesarea in Allgemeinanästhesie im Vergleich zu einer Sectio in Regionalanästhesie nicht mit einer höheren Inzidenz an Lernstörungen beim Kind einhergeht [59]. Weiterhin war die Einmalexposition bis zum Alter von 4 Jahren nicht mit dem Auftreten von Lernstörungen verbunden [60]. Dagegen wurden Lernstörungen signifikant häufiger bei Kindern diagnostiziert, die bis zum Alter von 4 Jahren mindestens zweimal eine Allgemeinanästhesie erhielten bzw. deren kumulative Anästhesiedauer mehr als 120 min betrug [53,60]. Kinder dieser Kohorte, die bis zum Alter von 2 Jahren zwei oder mehrere Anästhesien benötigten, wurden signifikant häufiger mit ADHS diagnostiziert im Vergleich zu Kindern, die bis zu diesem Alter keine oder nur eine einmalige Anästhesie benötigten [56,58].

Die tierexperimentellen Studien zeigten, dass gerade die sehr jungen Tiere besonders für die Entwicklung von Apoptose prädestiniert sind [4]. Um diese Fragestellung auf den Menschen zu übertragen, ergab eine retrospektive Analyse einer dänischen Geburtskohorte, dass Kinder, die bis zum 3. Lebensmonat an einer Pylorusstenose operiert werden mussten, nicht schlechter im landesweiten Schultest der 9. Klasse abschnitten als Kinder, die bis zu diesem Alter keine Anästhesie benötigten [55]. Allerdings war das Risiko, erst gar nicht zum Schultest zu erscheinen, in der Gruppe derjenigen Kinder, die an einer Pylorusstenose operiert werden mussten, deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Besonders geeignet, um den Einfluss von Umweltfaktoren auf die kognitive Entwicklung zu untersuchen, sind Zwillingsstudien. Unter Zuhilfenahme des niederländischen Zwillingsregisters haben Bartels et al. die Auswirkungen einer Anästhesie bis zum 3. Lebensjahr auf die Ergebnisse des zentralen Schultests, welcher in den Niederlanden im 12. Le-

Tabelle 1 (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Retrospektive Studien zur Anästhetika-induzierten Neurotoxizität.

Autoren	Studienpopulation	max. Alter bei Exposition (Jahre) und operativer Eingriff	Ergebnis
Sprung et al. [59]	Kohortenstudie (Rochester/Minnesota, USA, 1976–1982)	Eingriff: Sectio cesarea	Vergleich von RA und GA zur Sectio cesarea ergibt keinen Unterschied in der Inzidenz von Lernstörung beim Kind
Wilder et al. [60]	Kohortenstudie (Kohorte aus Rochester/Minnesota, USA, 1976–1982)	bis 4. LJ	Die Mehrfachexposition ist mit einer signifikanten Steigerung an Lernstörungen verbunden.
Bartels et al. [52]	Niederländisches Zwillingssregister (1986–1995)	bis 3. LJ	Kein signifikanter Unterschied zwischen exponiertem und nicht exponierten Zwilling im niederländischen zentralen Schultest (CITO), durchgeführt im Alter von 12 Jahren. Allerdings schnitten die Zwillingspaare, von denen eines der Zwillinge eine Anästhesie benötigte, schlechter ab, als derjenige Zwilling, der keine Anästhesie erhalten hatte.
DiMaggio et al. [72]	New York State Medicaid Programme (1999–2001)	bis 3. LJ Eingriff: Herniotomie	Die Inzidenz an Lernstörungen steigt um das Zweifache nach einmaliger Herniotomie in Allgemeinanästhesie.
Flick et al. [53]	Kohortenstudie (Kohorte aus Rochester/Minnesota, USA, 1976–1982)	bis 2. LJ	Die mehrfache aber nicht die einmalige Exposition vor dem 2. Lebensjahr war mit einer erhöhten Inzidenz an Lernstörungen vergesellschaftet.
Hansen et al. [73]	Dänische Kohortenstudie (1986–1990)	bis 1. LJ Eingriff: Herniotomie	kein Unterschied in der Inzidenz von Lernstörungen
DiMaggio et al. [74]	New York Medicaid Program (1999–2005)	bis 3. LJ	60% höheres Risiko für die Diagnosen „Entwicklungsverzögerung“ oder „Verhaltensstörungen“ bei Kindern, die einmalig eine Anästhesie erhalten hatten
Sprung et al. [58]	Kohortenstudie (Kohorte aus Rochester/Minnesota, USA, 1976–1982)	bis 4. LJ	erhöhte Inzidenz von ADHS nach Mehrfachexposition
Ing et al. [75]	Raine Kohorte, Australien (1989–1992)	bis 3. LJ	im Alter von 10 Jahren erhöhtes Risiko für Defizite in Sprachvermögen und abstrahiertem Denken
Naumann et al. [76]	retrospektive Datenanalyse	♂ 6. LM Eingriff: Kraniosynostose	je länger die OP-Dauer desto schlechter die neurologische Entwicklung
Hansen et al. [55]	Dänische Geburtenkohorte (1986–1990)	bis 3. LM Eingriff: Pylorusstenose	kein signifikanter Unterschied im Abschneiden beim zentralen Schultest in der 9. Klasse, allerdings eine größere Gruppe von Nicht-Teilnehmer am Schultest (20,3% vs. 13,2%)
Bong et al. [77]	Kinder, die im KK Women's and Children's Hospital, Singapur, geboren wurden	bis 1. LJ	im 12. LJ Telefoninterview mit den Eltern: kein Unterschied im standardisierten Schultest (PSLE), aber Eltern geben im Rahmen einer Selbstauskunft an, dass ihre Kinder häufiger an Lernstörungen leiden
Ing et al. [78]	Raine Kohorte, Australien (1989–1992)	3.–5. LJ und 5.–10. LJ	keinen Einfluss auf Sprachentwicklung und kognitive Funktion; reduzierte motorische Funktion bei Kindern, die eine Anästhesie benötigten
Yan et al. [79]	monozentrisch prospektiv	3.–22. LM laserchirurgische Eingriffe 1–3 x Sedierungen mit 5–10 mg/kg Ketamin i.m.	BSID II und S-100 beta nach der 3. Sedierung erhöht
Ing et al. [57]	Raine Kohorte, Australien (1989–1992)	bis 3. LJ	Auch nach einer einmaligen Anästhesie konnte im Alter von 10 Jahren kein Unterschied in der akademischen Leistungsfähigkeit, aber ein erhöhtes Risiko für motorische Defizit (ICD-9 und neuropsychologischen Tests) diagnostiziert werden.
Hansen et al. [80]	Dänische Kohortenstudie (1986–1990)	Eingriff: intrakranielle Eingriffe	Neurochirurgische Eingriffe sind mit einer erhöhten Mortalität und schlechteren akademischen Leistungen verbunden.
Glatz et al. [54]	Schwedisches Geburten- und Gesundheitsregister (1973–1993)	bis 4. LJ	zentraler Schultest in der 9. Klasse: kein signifikanter Unterschied im Schultest nach einer oder zwei Expositionen, signifikanter Unterschied nach 3 Narkosen
Diaz et al. [81]		bis 3 LJ Eingriff: hypoplastisches Linksherzsyndrom	signifikanter Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber volatilen Anästhetika und schlechterem IQ und verbaler Leistungsfähigkeit

LJ = Lebensjahr; **LM** = Lebensmonat; **RA** = Regionalanästhesie; **GA** = Allgemeinanästhesie; **LKG** = Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; **PSLE** = Singapore standardized Primary School Leaving Examination; **MASK** = Mayo Anesthesia Safety in Kids; **BSID II** = Bayley Scales of Infant Development II

Tabelle 1 (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Retrospektive Studien zur Anästhetika-induzierten Neurotoxizität.

Autoren	Studienpopulation	max. Alter bei Exposition (Jahre) und operativer Eingriff	Ergebnis
Ing et al. [82]	Raine Kohorte, Australien (1989–1992)	bis 5. LJ	schlechteres Sprachverständnis bei Kindern, die >35 min Narkose, kein Unterschied in kognitiven Leistungen
Ing et al. [83]	Raine Kohorte, Australien (1989–1992)		Evaluation mit 10 Jahren: Kinder, die vor dem 3. Lebensjahr eine Anästhesie hatten, zeigten ein höheres Risiko für Defizite in Sprachverständnis und Kognition
Ing et al. [84]	Medicaid-Klagen aus Texas und New York von 1999 bis 2010	bis 5. LJ	geringes aber signifikant erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerung und ADHS bei Kindern, die einmalig eine Anästhesie erhielten
Clausen et al. [69]	Dänische Geburtskohorte (1986–1990)	Eingriff: LKG-Spalte	Kinder, die als Säugling (\varnothing 2,8. LM) an einer LKG-Spalte operiert wurden und hierfür ein bis mehrere Anästhesien benötigten, schnitten im zentralen Schultest in der 9. Klasse gleich gut ab, wie die Kinder, die keine LKG-Spalte aufwiesen oder Kinder mit LKG, die erst zu einem späteren Zeitpunkt (\varnothing 22. LM) operiert wurden.
Hu et al. [56]	Kohortenstudie (Kohorte aus Rochester/Minnesota 1996–2000)	bis 3. LJ	Die Einmalexposition zeigt keine, die ≥ 2 Expositionen ist mit Lernstörungen und ADHS verbunden.
Tsai et al. [85]	Taiwan Geburtenkohorte (1997–1999)	bis 3. LJ	Kinder mit multiplen oder ≥ 3 h Exposition werden häufiger mit ADHS diagnostiziert.

LJ = Lebensjahr; **LM** = Lebensmonat; **RA** = Regionalanästhesie; **GA** = Allgemeinanästhesie; **LKG** = Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; **PSLE** = Singapore standardized Primary School Leaving Examination; **MASK** = Mayo Anesthesia Safety in Kids; **BSID II** = Bayley Scales of Infant Developments II.

bensjahr abgelegt wird, untersucht [52]. Die Ergebnisse des Schultests des eineiigen Zwilling, der sich einer Anästhesie unterziehen musste, unterschieden sich nicht signifikant von seinem nicht-exponierten Zwilling. Allerdings schnitten diejenigen Zwillingspaare, von denen sich einer oder beide Zwillinge einer OP unterziehen mussten, schlechter ab als diejenigen Zwillingspaare, von denen sich keines der beiden Kinder einer OP unterziehen musste. Bei näherer Betrachtung stellten die Autoren fest, dass sich die Kinder hauptsächlich Eingriffen im HNO-Bereich unterziehen mussten. Diese Erkrankungen treten familiär gehäuft auf, sind oftmals mit einer Verzögerung der Sprachentwicklung assoziiert und scheinen damit mit einer erhöhten „Vulnerabilität“ einherzugehen.

Die Ergebnisse von Schultests stellen nur ein sehr grobes und unspezifisches Abbild neurokognitiver Funktionsleistungen dar. Die australische Raine-Kohorte, die ursprünglich für die Nachverfolgung der Ergebnisse pränataler Ultraschalluntersuchungen angelegt wurde, rekrutiert sich aus Kindern, die zwischen 1989 und 1992 geboren und detailliert

auf neurokognitive Funktionsstörungen untersucht wurden. Kinder dieser Kohorte, die bis zur Vollendung des 3. Lebensjahrs eine Anästhesie benötigten, wurden im Alter von 10 Jahren untersucht [57]. Die Autoren zeigten, dass sich die Ergebnisse in den schulischen Leistungen der Kinder nicht unterschieden. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse neuropsychologischer Tests sowie die Diagnose Verhaltensstörungen (nach ICD-9) bei denjenigen Kindern, die eine Anästhesie erhalten hatten, signifikant von denjenigen, die bis zum 3. Lebensjahr keine Anästhesie benötigten. Wie eine Anästhesie – und damit mögliche neurotoxische Effekte von Anästhetika – auf die Schulleistungen im Kontext weiterer Faktoren der kindlichen Entwicklung einzuordnen ist, wurde in einer großen retrospektiven Analyse aus Schweden mit mehr als 30.000 Patienten untersucht [54]. Grundlage der Analyse bildet das Schwedische Geburten- und Gesundheitsregister der Jahre 1973–1993. Kinder, die bis zur Vollendung des 4. Lebensjahrs 1, 2 oder 3 Anästhesien benötigten, wurden mit Kindern verglichen, die keiner Anästhesie exponiert waren. Die Autoren konnten zeigen,

dass die ein- bzw. zweimalige Exposition nicht, allerdings die dreimalige Exposition mit signifikant schlechteren Schulleistungen im zentralen Schultest der 9. Klasse assoziiert war. Auch in dieser Studie benötigte der größte Teil der Kinder einen HNO-Eingriff (19%). Interessanterweise war die Anästhetikaexposition als Kleinkind mit deutlich geringeren negativen Auswirkungen auf das Abschneiden im zentralen Schultest vergesellschaftet, als andere Faktoren wie z.B. männliches Geschlecht, mütterlicher Bildungsgrad oder Geburt im Verhältnis zum Zeitpunkt der Einschulung.

Prospektive Studien

Letztendlich Aufschluss darüber, ob Anästhesien im Kleinkindalter zu kognitiven Funktionseinschränkungen führen können, liefern prospektive Untersuchungen. Gegenwärtig wurden hierzu 3 Studien – PANDA (Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment), MASK (Mayo Anesthesia Safety in Kids) und GAS (General Anesthesia and awake-regional anesthesia in infancy Study) Studie – veröffentlicht (Tab. 2):

In der PANDA-Studie wurden Geschwisterpaare eingeschlossen, von denen eines der Geschwister bis zum 3. Lebensjahr eine Anästhesie benötigte [61]. Im Alter von 8–15 Jahren erfolgte eine neurokognitive Untersuchung, und die Ergebnisse wurden mit dem jeweiligen nicht-exponierten Geschwisterkind verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede in den neurokognitiven Leistungen zwischen dem exponierten und dem nicht-exponierten Kind. Im Rahmen der MASK-Studie wurden Kinder, die im Zeitraum von 1994 bis 2007 bis zum 3. Lebensjahr eine oder mehrere Anästhesien benötigten, eingeschlossen und im Alter von 8 bis 12 oder zwischen 15. und 19. Lebensjahr mithilfe neurokognitiver Tests untersucht. Auch hier war die Einmalexposition nicht mit neurokognitiven Veränderungen oder reduziertem IQ vergesellschaftet. Die mehrfachexponierten Kinder zeigten eine reduzierte Feinmotorik und die Eltern berichteten häufiger über Lernstörungen [62,63].

In die GAS (General Anesthesia and awake-regional anesthesia in infancy Study)-Studie wurden knapp 600 Kinder bis zum postkonzeptionellen Alter von 60 Wochen eingeschlossen [64]. Sie wurden entweder für eine Allgemeinanästhesie oder eine Regionalanästhesie randomisiert und 2 beziehungsweise 5 Jahre nach Anästhesie einem komplexen, altersadaptierten neurokognitiven Test unterzogen [64,65]. Zwischen beiden Gruppen ergab sich zu den Untersuchungszeitpunkten kein Unterschied im neurokognitiven Outcome.

Als Folge der tierexperimentellen Untersuchungen und der Studien am Menschen hat die FDA Ende 2016 ein Sicherheitswarnung veröffentlicht, wonach wiederholte oder protrahierte Expositionen gegenüber Anästhetika im letzten Trimenon der Schwangerschaft und bis zum Alter von 3 Jahren die Gehirnentwicklung beeinträchtigen können [66]. Die bisherigen tierexperimentellen Daten und die Untersuchungen am Menschen geben jedoch aktuell keinen

Anlass, das an den Empfehlungen des Arbeitskreises Kinderanästhesie und Neuroanästhesie der DGAI von 2013 sowie der gemeinsamen Stellungnahme der ESA, ESPA und EACTA ausgerichtete Vorgehen zu ändern [67,68]:

- Strenge Indikationsstellung für Operationen oder Interventionen bei Schwangeren, Früh-, Neugeborenen oder Kleinkindern, gegebenenfalls sollten operative Eingriffe verschoben werden. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass die Verschiebung bestimmter Operationen mit einer Verschlechterung der neurokognitiven Entwicklung einhergeht [54,69].
- Kompetente und am aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis ausgerichtete Anästhesieführung unter Beachtung physiologischer Parameter, insbesondere unter Aufrechterhaltung von Blutdruck und respiratorischer Parameter (Normoxie, Normokapnie und Normothermie).

Tabelle 2

Prospektive Studien zur Anästhetika-induzierten Neurotoxizität.

Autoren	Studienpopulation	max. Alter bei Exposition (Jahre)	Ergebnis
GAS-Studie Davidson et al. [64]	prospektive randomisierte Multizenterstudie (2007–2013)	GA vs. RA <1 Stunde <60. postkonzeptionelle Woche, Herniotomie	im Alter von 2 Jahren: kein signifikanter Unterschied in der neurokognitiven Entwicklung
GAS-Studie McCann et al. [65]	5-Jahres-Follow-Up	GA vs. RA <1 Stunde <60. postgestationale Woche, Herniotomie	im Alter von 5 Jahren: kein signifikanter Unterschied in der neurokognitiven Entwicklung
PANDA Studie Sun et al. [61]	bidirektionale Studie (2009 – 2015)	Anästhesie: retrospektiv neurokognitive Evaluation: prospektiv Geschwisterpaare, von denen eines eine Anästhesie bis zum Alter von 3 Jahren benötigte	im Alter von 8–15 Jahren: kein Unterschied im IQ, in der neurokognitiven Leistungsfähigkeit oder im Verhalten
MASK-Studie Warner et al. [62]	Kohortenstudie (Olmstead County 1994–2007)	bis zum 3. LJ.	neuropsychologische Tests im Alter von 8–12 oder 15–20 Jahren: kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen einer standardisierten neurokognitiven Testbatterie zwischen Kindern mit Diagnose ADHS und der Exposition gegenüber Anästhesie
Zaccariello et al. [63]	Subgruppenanalyse der MASK-Kohortenstudie	bis 3. LJ.	neuropsychologische Tests zwischen dem 14 und 20 LJ: multiple Exposition ist mit erhöhter Inzidenz von neuropsychologischen Defiziten, motorischer, visuomotorischer Integration und Arbeitsschwindigkeit verbunden

GA=Allgemeinanästhesie; **RA**=Regionalanästhesie; **GAS**=General Anesthesia and awake-regional anesthesia in infancy Study; **PANDA**=Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment; **MASK**=Mayo Anesthesia Safety in Kids; **IQ**=Intelligenzquotient.

- Vermeidung mehrzeitiger Eingriffe.
- Supplementierende Verfahren wie z.B. Regionalanästhesie zur Dosisreduktion von Anästhetika.
- Suffiziente Schmerztherapie, denn Schmerzen im Früh-, Neugeborenen und Säuglingsalter beeinflussen das Schmerzgedächtnis und führen langfristig zu gesteigerter Schmerzwahrnehmung [70].

Aussichten

Im Tierexperiment konnten die neurotoxischen Wirkungen durch Sevofluran oder Propofol durch Dexmedetomidin reduziert werden. Ob dies auch für die Anästhesie beim Menschen gilt, wird aktuell in der TREX (Trial Remifentanil and dEXmedetomidine)-Studie untersucht [71]. In diese Multicenterstudie werden Kinder im Alter von 1–12 Monaten, die für einen mindestens 2-stündigen Eingriff am unteren Abdomen oder der unteren Extremität vorgesehen sind, eingeschlossen. Die Anästhesie wird inhalativ mit Sevofluran eingeleitet, die Kinder erhalten eine Kaudalanästhesie und die Anästhesie wird mit Dexmedetomidin und Remifentanil aufrechterhalten. In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass bei fast 90% der Kinder hiermit eine zufriedenstellende Anästhesie erreicht und der Bedarf an Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie reduziert werden konnte. Ergebnisse zum neurokognitiven Outcome bleiben abzuwarten.

Schlussfolgerung

Es gibt eine Vielzahl tierexperimenteller Studien an Nagetieren, aber auch an Primaten, die aufzeigen, dass Anästhetika toxisch für das sich in Entwicklung befindliche Gehirn sind.

Retrospektive Studien am Menschen zeigen, dass eine einmalige Anästhesie im Kleinkindesalter zu keinen Auffälligkeiten führt, aber die Mehrfachexposition mit Verhaltensauffälligkeiten und Lernstörungen assoziiert ist.

Prospektive Studien ergeben keinen Anhalt dafür, dass die Einmalexposition mit kognitiven Beeinträchtigungen oder Verhaltensauffälligkeiten einhergeht.

Die von den Arbeitskreisen Kinderanästhesie und Neuroanästhesie entwickelten Empfehlungen zur Anästhesie bei Kindern sowie die gemeinsame Erklärung der ESA, EACTA und ESPA haben immer noch ihre Gültigkeit.

Literatur

1. Sinner B, Becke K, Engelhard K: General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia* 2014;69:1009–1022
2. Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, et al: Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure. *Anesthesiology* 2015;122:87–95
3. Briner A, De Roo M, Dayer A, et al: Volatile anaesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology* 2010;112:546–556
4. Briner A, Nikonenko I, De Roo M, et al: Developmental Stage-dependent persistent impact of propofol anaesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex. *Anesthesiology* 2011;115:282–293
5. Coleman K, Robertson ND, Dissen GA, et al: Isoflurane Anesthesia Has Long-term Consequences on Motor and Behavioral Development in Infant Rhesus Macaques. *Anesthesiology* 2017;126:74–84
6. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, et al: Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2014;120:626–638
7. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al: Cell age-specific vulnerability of neurons to anaesthetic toxicity. *Ann Neurol* 2013;73:695–704
8. Jevtic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al: Early exposure to common anaesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876–882
9. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, et al: Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology* 2011;115:979–991
10. Mintz CD, Barrett KM, Smith SC, et al: Anesthetics interfere with axon guidance in developing mouse neocortical neurons in vitro via a gamma-aminobutyric acid type A receptor mechanism. *Anesthesiology* 2013;118:825–833
11. Noguchi KK, Johnson SA, Dissen GA, et al: Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain. *Br J Anaesth* 2017;119:524–531
12. Piehl E, Foley L, Barron M, et al: The effect of sevoflurane on neuronal degeneration and GABA_A subunit composition in a developing rat model of organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:220–229
13. Qiu L, Zhu C, Bodogai T, et al: Acute and Long-Term Effects of Brief Sevoflurane Anesthesia During the Early Postnatal Period in Rats. *Toxicol Sci* 2016;149:121–133
14. Shen X, Dong Y, Xu Z, et al: Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology* 2013;118:502–515
15. Sinner B, Friedrich O, Lindner R, et al: Long-term NMDA receptor inhibition affects NMDA receptor expression and alters glutamatergic activity in developing rat hippocampal neurons. *Toxicology* 2015;333:147–155
16. Sinner B, Friedrich O, Zink W, et al: GABA_Amimetic intravenous anaesthetics inhibit spontaneous Ca²⁺-oscillations in cultured hippocampal neurons. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:742–748
17. Sinner B, Friedrich O, Zink W, et al: The toxic effects of s(+)-ketamine on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺ oscillations. *Anesth Analg* 2011;113:1161–1169
18. Sinner B, Steiner J, Malsy M, et al: The positive allosteric modulation of GABA_A receptors mRNA in immature hippocampal rat neurons by midazolam affects receptor expression and induces apoptosis. *Int J Neurosci* 2019;129:986–994
19. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al: Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007;98:145–158
20. Tan H, Ren RR, Xiong ZQ, et al: Effects of ketamine and midazolam on morphology of dendritic spines in hippocampal CA1 region of neonatal mice. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:455–459
21. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al: Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:20518–20522

22. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, et al: Effect of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro. *Toxicol Sci* 2006;91:540–549
23. Wan Y, Xu J, Ma D, et al: Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106:436–443
24. Wang Y, Cheng Y, Liu G, et al: Chronic exposure of gestation rat to sevoflurane impairs offspring brain development. *Neurol Sci* 2012;33:535–544
25. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al: Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005;146:189–197
26. Zheng SQ, An LX, Cheng X, et al: Sevoflurane causes neuronal apoptosis and adaptability changes of neonatal rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:1167–1174
27. Zhu C, Gao J, Karlsson N, et al: Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1017–1030
28. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, et al: Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 2013;106–107:1–16
29. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, et al: Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001;305:187–202
30. McDonald JW, Johnston MV: Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev* 1990;15:41–70
31. Chaudhury S, Sharma V, Kumar V, et al: Activity-dependent synaptic plasticity modulates the critical phase of brain development. *Brain Dev* 2016;38:355–363
32. Disma N, Hansen TG: Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? *Minerva Anestesiol* 2016;82:791–796
33. Disma N, O’Leary JD, Loepke AW, et al: Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research. *Paediatr Anaesth* 2018;28:758–763
34. Sinner B, Friedrich O, Zausig Y, et al: Toxic effects of midazolam on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺-oscillations. *Toxicology* 2011;290:96–101
35. Liu JR, Yuki K, Baek C, et al: Dexmedetomidine-Induced Neuroapoptosis Is Dependent on Its Cumulative Dose. *Anesth Analg* 2016;123:1008–1017
36. Lunardi N, Hucklenbruch C, Latham JR, et al: Isoflurane impairs immature astroglia development in vitro: the role of actin cytoskeleton. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:281–291
37. Dobbing J, Sands J: Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979;3:79–83
38. Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, et al: The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist* 2012;18:467–486
39. Puskarjov M, Fiumelli H, Briner A, et al: K-Cl Cotransporter 2-mediated Cl⁻ Extrusion Determines Developmental Stage-dependent Impact of Propofol Anesthesia on Dendritic Spines. *Anesthesiology* 2017;126:855–867
40. Corner MA, Baker RE, van Pelt J: Homeostatically regulated spontaneous neuronal discharges protect developing cerebral cortex networks from becoming hyperactive following prolonged blockade of excitatory synaptic receptors. *Brain research* 2006;1106:40–45
41. Chalon J, Tang CK, Ramanathan S, et al: Exposure to halothane and enflurane affects learning function of murine progeny. *Anesth Analg* 1981;60:794–797
42. Dalla Massara L, Osuru HP, Oklopčić A, et al: General Anesthesia Causes Epigenetic Histone Modulation of c-Fos and Brain-derived Neurotrophic Factor, Target Genes Important for Neuronal Development in the Immature Rat Hippocampus. *Anesthesiology* 2016;124:1311–1327
43. Jevtovic-Todorovic V, Brambrick A: General Anesthesia and Young Brain: What is New? *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;30:217–222
44. Shih J, May LD, Gonzalez HE, et al: Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats. *Anesthesiology* 2012;116:586–602
45. Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Gafe MR, et al: Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth* 2017;119:506–516
46. Li J, Xiong M, Nadavaluru PR, et al: Dexmedetomidine Attenuates Neurotoxicity Induced by Prenatal Propofol Exposure. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28:51–64
47. Cattano D, Williamson P, Fukui K, et al: Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth* 2008;55:429–436
48. Loepke AW, McGowan FX Jr, Soriano SG: CON: The toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective. *Anesth Analg* 2008;106:1664–1669
49. <http://translatingtime.org> 2019 (Zugriffssdatum: 19.02.2020)
50. Istaphanous GK, 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
51. Wu B, Yu Z, You S, et al: Physiological disturbance may contribute to neurodegeneration induced by isoflurane or sevoflurane in 14 day old rats. *PLoS One* 2014;9:e84622
52. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI: Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet* 2009;12:246–253
53. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al: Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128:e1053–1061
54. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, et al: Association of Anesthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance. *JAMA pediatrics* 2017;171:e163470
55. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al: Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: a nationwide cohort study. *Paediatr Anaesth* 2013;23:883–890
56. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, et al: Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth Cohort. *Anesthesiology* 2017;127:227–240
57. Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, et al: Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood

- anesthesia exposure. *Anesthesiology* 2014;120:1319–1332
58. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, et al: Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc* 2012;87:120–129
59. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al: Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;111:302–310
60. 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
61. Sun LS, Li G, Miller TL, et al: Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* 2016;315:2312–2320
62. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, et al: Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology* 2018;129:89–105
63. Zaccariello MJ, Frank RD, Lee M, et al: Patterns of neuropsychological changes after general anaesthesia in young children: secondary analysis of the Mayo Anesthesia Safety in Kids study. *Br J Anaesth* 2019;122:671–681
64. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al: Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:239–250
65. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, et al: Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019;393:664–677
66. FDA: <https://wwwfdagov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and-2016> (Zugriffsdatum: 19.02.2020)
67. Sinner B, Becke K, Engelhard K: Neurotoxicity of general anesthetics in childhood: does anesthesia leave its mark on premature babies, newborns and infants? *Anesthesist* 2013;62:91–100
68. Hansen TG: Use of anesthetics in young children Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology (ESA), the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA), the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative (EuroSTAR). *Paediatr Anaesth* 2017;27:558–559
69. Clausen NG, Pedersen DA, Pedersen JK, et al: Oral Clefts and Academic Performance in Adolescence: The Impact of Anesthesia-Related Neurotoxicity, Timing of Surgery, and Type of Oral Clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2017;54:371–380
70. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, et al: Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599–603
71. Szmuk P, Andropoulos D, McGowan F, et al: An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanil-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: The T REX pilot study. *Paediatr Anaesth* 2019;29:59–67.
72. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al: A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:286–291
73. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al: Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology* 2011;114:1076–1085
74. DiMaggio C, Sun LS, Li G: Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011;113:1143–1151
75. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al: Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics* 2012;130:e476–485
76. Naumann HL, Haberkern CM, Pietila KE, et al: Duration of exposure to cranial vault surgery: associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis. *Paediatr Anaesth* 2012;22:1053–1061
77. Bong CL, Allen JC, Kim JT: The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12. *Anesth Analg* 2013;117:1419–1428
78. Ing CH, DiMaggio CJ, Whitehouse AJ, et al: Neurodevelopmental outcomes after initial childhood anesthetic exposure between ages 3 and 10 years. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:377–386
79. Yan J, Li YR, Zhang Y, et al: Repeated exposure to anesthetic ketamine can negatively impact neurodevelopment in infants: a prospective preliminary clinical study. *J Child Neurol* 2014;29:1333–1338
80. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al: Neurosurgical conditions and procedures in infancy are associated with mortality and academic performances in adolescence: a nationwide cohort study. *Paediatr Anaesth* 2015;25:186–192
81. Diaz LK, Gaynor JW, Koh SJ, et al: Increasing cumulative exposure to volatile anesthetic agents is associated with poorer neurodevelopmental outcomes in children with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:482–489
82. Ing C, Hegarty MK, Perkins JW, et al: Duration of general anaesthetic exposure in early childhood and long-term language and cognitive ability. *Br J Anaesth* 2017;119:532–540
83. Ing C, Wall MM, DiMaggio CJ, et al: Latent Class Analysis of Neurodevelopmental Deficit After Exposure to Anesthesia in Early Childhood. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017;29:264–273
84. Ing C, Sun M, Olfson M, et al: Age at Exposure to Surgery and Anesthesia in Children and Association With Mental Disorder Diagnosis. *Anesth Analg* 2017;125:1988–1998
85. Tsai CJ, Lee CT, Liang SH, et al: Risk of ADHD After Multiple Exposures to General Anesthesia: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Atten Disord* 2018;22:229–239.

Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.
Barbara Sinner,
MBA, DEAA**



Universitätsklinik für Anästhesiologie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß Allee 11
93053 Regensburg, Deutschland
Tel.: 0941 944-7801
Fax: 0941 944-7802
E-Mail: Barbara.Sinner@ukr.de
ORCID-ID: 0000-0002-4673-489X