

KINDERANAESTHESIE

# Was wirklich wichtig ist

Es gibt keine klinische Evidenz für eine anästhetikainduzierte Neurotoxizität. Vielmehr scheinen Anästhesieführung, Operation, Vorerkrankungen sowie epidemiologische und soziale Faktoren mit neurokognitiven Beeinträchtigungen assoziiert zu sein.

Karin Becke, Christoph Eich, Claudia Höhne, Thomas Engelhardt, Tom G. Hansen, Markus Weiss



Foto: picture alliance

Wissenschaftlicher Arbeitskreis Kinderanästhesie (WAKKA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI):

Dr. med. Becke, Prof. Dr. med. Eich, Prof. Dr. med. Höhne

Initiative Safetots:

Dr. med. Becke, Dr. med. Engelhardt, PhD, Prof. Dr. med. Hansen, Prof. Dr. med. Weiss

Cnopf'sche Kinderklinik/ Klinik Hallerwiese, Nürnberg: Dr. med. Becke

Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover:

Prof. Dr. med. Eich

Universitätsklinikum Leipzig: Prof. Dr. med. Höhne

Royal Aberdeen Children's Hospital, Aberdeen, Schottland:

Dr. med. Engelhardt, PhD

Universitätsklinikum

Odense, Dänemark: Prof. Dr. med. Hansen

Universitäts-Kinderspital

Zürich, Schweiz: Prof. Dr. med. Weiss

**K**aum ein Thema der Kinderanästhesie hat so viele Diskussionen angestoßen wie die Frage der „Neurotoxizität durch Anästhetika“. Eine Vielzahl von Studien im Tiermodell konnte in den letzten 15 Jahren wiederholt und an vielen Spezies von Nagetieren bis hin zu Primaten aufzeigen, dass nahezu alle klinisch eingesetzten Anästhetika und Sedativa das Potenzial haben, während einer sensiblen Phase der Gehirnentwicklung Apoptose, Neurodegeneration und Störungen der Synaptogenese zu induzieren (1). Im Tiermodell waren diese morphologischen Veränderungen mit funktionellen Beeinträchtigungen assoziiert, zum Bei-

spiel mit Störungen des späteren Lernverhaltens und der Gedächtnisleistung.

## Alarmierende Ergebnisse aus dem Tiermodell

Eigentlicher Ursprung und Anlass für die tierexperimentellen Untersuchungen Anfang der 2000er-Jahre waren bekannte humane Phänotypen wie das Fetale Alkohol-Embryopathie-Syndrom (FAS) oder Entwicklungsstörungen nach intrauteriner Benzodiazepinexposition oder längerfristiger Barbituratanwendung in den ersten Lebensjahren. Die Interaktion dieser Substanzen an GABA- und NMDA-Rezeptoren scheint dabei ursächlich für un-

beschriebene Entwicklungsstörungen zu sein. Da auch Sedativa und Anästhetika an solchen Rezeptoren ihre Wirkung entfalten, wurden entsprechende Tierexperimente initiiert – jedoch ohne zuvor einen fassbaren klinischen Phänotyp definiert zu haben. Man kann also konstatieren, dass man abweichend vom üblichen Prozedere versuchte, von tierexperimentellen Auffälligkeiten auf klinischen Outcome-Parameter rückzuschließen, eine letztlich unorthodoxe wissenschaftliche Vorgehensweise.

Schließlich bleibt es völlig unklar, ob und inwieweit die dort erhobenen Daten aufgrund ihrer methodologischen Unzulänglichkeiten überhaupt auf Menschen übertrag-

bar sind: unklares Äquivalenzalter der Hirnreifung bei verschiedenen Spezies, extreme Dauer der Exposition, zum Teil überdurchschnittlich hohe Dosierung der Anästhetika, nicht adjustierte Narkosetiefe und weitgehend unkontrollierte Homöostase mit zum Teil hoher Mortalität der Versuchstiere während der Untersuchung (2–5). Zum Verständnis sei angemerkt, dass die Untersucher hohe Dosen und lange Anwendungszeiten wählten, um bei Versuchstieren die Pathophysiologie potenzieller apoptotischer und anderer neuropathologischer Prozesse zu untersuchen, eine Konstellation, die jedoch nicht der klinischen Anästhesiepraxis entspricht.

### Retrospektive epidemiologische Studien

„Anästhetika, die das sich entwickelnde Gehirn negativ beeinträchtigen“ – allein der Verdacht hat nicht nur die weltweite Kinderanästhesiegemeinschaft alarmiert, sondern alle Fachdisziplinen, die Kinder betreuen, ebenso Patienten, Eltern und Medien. Es wurden international etliche Forschungsprojekte angestoßen, um schnellstmöglich die Frage zu beantworten, ob die Erkenntnisse aus dem Tiermodell auf den Menschen übertragbar sind. Eine Schlüsselrolle für Studien nimmt dabei die nordamerikanische Initiative „Smarttots“ ein, ein öffentlich-privater Zusammenschluss von wissenschaftlicher Fachgesellschaft (IARS), staatlicher Behörde (US-FDA) und Industrie-/Sponsoren (smarttots.org).

In einem ersten Schritt wurden bereits vorhandene epidemiologische Kinderdaten analysiert. Einige der retrospektiven Kohortenstudien, vor allem aus Nordamerika, haben bei Kindern, die in den ersten 2–4 Lebensjahren mehrfach anästhesie- und operations-exponiert waren, teilweise ähnliche neurokognitive Langzeiteffekte wie im Tiermodell beschrieben (6–8). Andere Forschungsgruppen, zum Beispiel das dänische Personenregister und das niederländische Zwillingsregister, konnten retrospektiv keinen Zusammenhang zwischen Anästhesie/Opera-

tion und neurokognitiver Entwicklung ermitteln (9–12).

Retrospektive Studien sind regelmäßig einer fundamentalen Kritik unterworfen, da es sich fast immer um monozentrische Studien mit relativ geringer Patientenzahl handelt. Sie bezogen Patienten alter Narkosekohorten (zum Teil 1970er-Jahre) mit einer großen Altersspanne sowie einer Vielzahl an unterschiedlichsten Vorerkrankungen und operativen Eingriffen mit ein. Der Endpunkt „neurokognitives Outcome“ wurde in diesen Analysen naturgemäß erst retrospektiv und mit unterschiedlichsten Ansätzen definiert (zum Beispiel Schultests, standardisierte Diagnosen, Inanspruchnahme kinderpsychiatrischer Versorgung et cetera).

Die am häufigsten verwendeten Outcome-Parameter sind Intelligenzquotient (IQ), Lernstörungen, Schultests, neuropsychiatrische Störungen wie Autismus-Spektrum-Störungen und individuelle neuropsychologische Tests (etwa der Bayley-/Wechsler-Score) – allesamt standardisierte Globaltests, die etlichen Limitationen unterworfen sind. Subtile Beeinträchtigungen umschriebener Hirnareale und deren Konsequenzen, wie zum Beispiel Störungen der Lese- oder Sprachentwicklung, Aufmerksamkeit, Feinmotorik et cetera, werden mit diesen Tests kaum erfasst.

Die Frage, wie „neurokognitives Outcome“ beim Menschen definiert werden soll, ist daher bislang nicht hinreichend geklärt. Was ist wirklich wichtig für Kind, Eltern und Gesellschaft? Die Schulleistung oder „academic performance“ als apikaler Outcome-Parameter hat relevante Vorteile im Vergleich zu aufwendigen, detaillierten neuropsychologischen Testbatterien. Erstens haben Eltern großes Interesse, dass ihr Kind gute Schulleistungen erbringt. Zweitens setzen gute Schulleistungen zu einem gewissen Maß Sprach- und Lernfähigkeit voraus, genauso wie adäquate edukative, soziale und emotionale Rahmenbedingungen. Diese sind allesamt Voraussetzung für multiple Intelligenzen, wie sie in der heutigen Gesellschaft erforderlich sind (13).

### Entwarnung dank aktueller klinischer Studien

In den letzten Monaten sind einige wichtige, zum Teil prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien publiziert worden, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden sollen (siehe Tabelle).

● **GAS-Studie (General Anesthesia compared to Spinal anesthesia):** Professor Andrew Davidson und seine Kollegen vom Melbourne Children’s Trials Centre in Australien haben Anfang 2016 die erste Zwischenauswertung (siehe Tabelle) der internationalen GAS-Studie publiziert (14). Die Ergebnisse dieser randomisierten, multizentrischen Studie können als Meilenstein bezeichnet werden, weil erstmals prospektive Daten mit relativ hohen Fallzahlen (n = 363), Fokussierung auf identische Operationen (Leistenherniotomie) und Allgemeinanästhesieregimes (Sevofluran bis zu einer Stunde, zum Teil kombiniert mit supplementierender Regionalanästhesie) einer definierten Altersgruppe (< 60 Wochen postmenstruelles Alter) ausgewertet wurden. Die Autoren fanden keine Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung bis zum 2. Lebensjahr, wenn ein Kind im 1. Lebensjahr eine Allgemeinanästhesie erhalten hatte. Auch wenn der primäre Endpunkt, das Outcome mit 5 Jahren, noch aussteht, hat dieses Zwischenergebnis große Bedeutung und sollte allen Kinderanästhesisten bekannt sein; im Speziellen unter der Prämisse, dass diese Daten aus spezialisierten Kinderkliniken mit entsprechender hoher klinischer Expertise in der Kinderanästhesie stammen.

● **PANDA-Studie (Pediatric Anesthesia and Neuro Development Assessment):** Die Autorengruppe um Professor Lena Sun, leitende Kinderanästhesistin an der New York-Presbyterian Universitätsklinik in New York, publizierte im JAMA die Ergebnisse der bidirektionalen Geschwisterstudie PANDA (15). Beim Vergleich von Geschwisterkindern, von denen eines im Rahmen einer Leistenhernien-OP in den ersten 3 Lebensjahren anästhesie- und operationsexponiert war und das andere nicht,

**TABELLE**

Qualitätskriterien einer sicheren Kinderanästhesie („10-N-Qualitätskinderanästhesie“), modifiziert nach (22).

Kriterium	Umsetzung
Verhinderung/Linderung von präoperativer Angst („no fear“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kind- und elterngerechte Vorbereitung und Informationen</li> <li>• Nichtmedikamentöse Maßnahmen, z. B. Elternanwesenheit, Ablenkungsstrategien</li> <li>• Gegebenenfalls medikamentöse Anxiolyse</li> </ul>
Normovolämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeiden von Dehydratationen</li> <li>• Kurze Nüchternzeiten (konsequente Gabe von klaren Flüssigkeiten bis 2 Stunden vor Narkosebeginn)</li> <li>• Angepasste Infusionstherapie mit balancierten Vollelektrolytlösungen</li> </ul>
Normotension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsequente und korrekte Blutdruckmessung</li> <li>• Klinisches Monitoring der Perfusion, z. B. Rekapillarierungszeit</li> <li>• Therapie von klinisch relevanten Hypotensionen/Hypoperfusionen, z. B. durch Volumengabe und/oder Vasopressoren/Inotropika</li> </ul>
Normale Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsequentes Herzfrequenz-Monitoring</li> <li>• Therapie von klinisch relevanten Bradykardien</li> </ul>
Normokapnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuierliche Messung des endtidalen CO<sub>2</sub> (Kapnografie) und/oder des transkutanen CO<sub>2</sub> (bei Früh-/Neugeborenen), ggf. Abgleich mit arteriellen/kapillären Werten</li> <li>• Angepasste Beatmungsstrategie unter konsequenter Vermeidung von Hyperventilation und Hypoventilation</li> </ul>
Normooxämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsequentes Vermeiden von Hypoxie durch kompetentes Risiko- und Komplikationsmanagement</li> <li>• Differenzierte Sauerstofftitration unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung</li> </ul>
Normonatriämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striktes Vermeiden perioperativer hypotoner Infusionslösungen</li> <li>• Regelmäßige Natrium-Messung bei größeren Eingriffen/Komorbidität</li> </ul>
Normoglykämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze Nüchternzeiten (s. o.)</li> <li>• Regelmäßige Blutzuckermessung bei notwendigen längeren Nüchternzeiten/größeren Operationen/Komorbidität</li> <li>• Angepasste Glukosesupplementierung bei Risikokindern (z. B. Früh-, Neugeborene, parenterale Ernährung, Stoffwechselerkrankungen)</li> </ul>
Normothermie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsequentes Vermeiden von Auskühlung</li> <li>• Aktives Wärmemanagement (Temperaturmessung, konvektive Wärmesysteme u. a.)</li> </ul>
Verhinderung/Linderung von Schmerzen („no pain“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multimodale Schmerztherapiekonzepte: Regionalanästhesie, wann immer möglich und sinnvoll, Nicht-Opiode, ggf. titrierte Gabe von Opioiden, Co-Analgetika (v. a. Dexamethason, Clonidin, Lidocain, [Es-]Ketamin)</li> <li>• Konzepte zur Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) und Delir</li> </ul>

ergaben sich im Alter von durchschnittlich 10 Jahren keine Unterschiede hinsichtlich IQ und vielen weiteren differenzierten Parametern zu Neurokognition und Verhalten.

● **Retrospektive Daten aus Kanada:** Dr. Ruth Graham und ihre Kollegen von der Universität von Manitoba in Winnipeg werteten retrospektiv das Early Development Instrument (EDI) bei fast 4 000 Kindern einer kanadischen Geburtenkohorte aus (16). Kinder unter 4 Jahren, die eine Operation und Anästhesie erhalten hatten, wurden mit rund 14 000 nichtexponierten Kindern verglichen. Die Ergebnisse widerlegen die Annahme „je früher die Anästhesieexposition bei Kin-

dern, desto größer das langfristige neurokognitive Risiko“. Die Autoren fanden zudem keine Assoziation zwischen mehreren Anästhesieexpositionen und einem erhöhten Risiko späterer neurokognitiver Beeinträchtigung. Diese Studie bestätigt somit die früheren europäischen Daten (siehe oben).

● **Schwedische Kohortenstudie:** In einer großen Geburtenkohorte des Schwedischen Nationalregisters verglichen Dr. Pia Glatz und ihr Team vom Karolinska Institut in Stockholm Schulleistung und kognitive Performance-IQ zwischen über 33 000 anästhesie-/operationsexponierten und nichtexponierten Jugendlichen (17). Die Autoren konnten klar aufzeigen,

dass eine einzelne anästhesiologische und chirurgische Exposition in den ersten 4 Lebensjahren keinen oder nur einen sehr minimalen Einfluss auf die Schulleistung nahmen. Besonders deutlich wurde dies im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren („confounder“): So zeigten Geschlecht des Kindes, Einschulungsalter (Dezember- vs. Januargeborene) sowie die Schulbildung der Mutter wesentlich ausgeprägtere Effekte. Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Kohortenstudie ist die Altersabhängigkeit der Schulleistung und der Zeitpunkt der Operation. Kinder, die sich später einer Operation unterzogen (im Alter 4–6 Jahre), zeigten schlechteres Abschneiden im Schultest als diejenigen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs jünger waren (2–3 Jahre). Dies ist – in Übereinstimmung mit der oben genannten kanadischen Studie – ein epidemiologischer Hinweis, dass eine frühzeitige Fokussierung (zum Beispiel bei HNO-Erkrankungen) sich positiv auf die weitere Entwicklung auswirken kann – und steht im Widerspruch zu den Statements vieler Fachgesellschaften (siehe unten), Eingriffe in Allgemeinanästhesie möglichst hinauszuzögern. Es ist im Gegenteil möglich, dass sich einige chirurgische Indikationsstellungen und Empfehlungen ändern könnten, um negative neurokognitive Auswirkungen zu minimieren.

**Stellungnahmen der Fachgesellschaften**

In den letzten Jahren haben viele nationale und internationale Kinderanästhesie-Fachgesellschaften und -Sektionen mit Positionspapieren zur Thematik Stellung genommen. Sie warnen darin teilweise explizit davor, Kinder in den ersten Lebensjahren in Anästhesie zu operieren – ohne belastbare, robuste wissenschaftliche Evidenz (www.smarttots.com; 18). Die Ergebnisse der ersten beiden prospektiven Studien beim Menschen (GAS, PANDA) und der großen epidemiologischen Studie aus Schweden stellen diese Aussagen nun infrage. Positiv formuliert kann man konstatieren, dass es derzeit keinen Anhalt dafür gibt, dass die tierexperimentellen Daten beim Menschen eine klinisch relevante Rolle spielen.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Anästhesie und neurokognitiven Defiziten kann aufgrund der Komplexität des menschlichen Gehirns, der Plastizität und der multifaktoriellen Einflüsse auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern nicht nachgewiesen werden.

**Längere Anästhesien nicht prinzipiell vermeiden**

Eine aktuelle Warnung der US-amerikanischen FDA rät zur Zurückhaltung bei länger dauernden Allgemeinanästhesien oder Sedierungen bei Schwangeren und kleinen Kindern (14). Wenngleich es sicher angemessen ist, diese Thematik mit Patienten und ihren Familien offen zu diskutieren, sollte diese Warnung jedoch keinen grundsätzlichen Einfluss auf unsere gegenwärtige klinische Anästhesiepraxis haben, solange es nicht mehr Evidenz gibt. Denn Kinder und schwangere Frauen erhalten längere Allgemeinanästhesien schließlich nicht ohne eine klare operative oder diagnostische Indikation. Und in aller Regel ist von dem Eingriff ein signifikanter, wenn auch häufig unzureichend definierter gesundheitlicher Benefit zu erwarten.

Eine Verzögerung oder gar Vermeidung von indizierten Operationen oder diagnostischen Prozeduren birgt somit das reale Risiko eines nachteiligen Outcomes. Darüber hinaus ist sehr gut belegt, dass eine unzureichende Anästhesie oder Analgesie ihrerseits zu erheblichen Komplikationen führen kann. Zudem gibt es im Hinblick auf längere Prozeduren derzeit keine Evidenz, dass die Änderung etablierter Techniken einen günstigen Einfluss auf das langfristige Ergebnis hätte (19).

Die internationalen krankenhausanästhesiologischen Fachgesellschaften und Sektionen sind sich darin einig, weiterhin die Forschung zur „anästhesie-/chirurgieassoziierten Neurotoxizität“ zu unterstützen, um weitere robuste Daten zu diesem wichtigen Thema generieren zu können.

Entscheidend zur Prävention von perioperativer Morbidität ist die konsequente Wahrung der kindlichen Homöostase während der gesamten Behandlung (20, 21). Die Maßnahmen des Therapieteam sollten auf

präoperative Angstminderung, Vermeidung von emotionaler Belastung und postoperativen Schmerzen fokussieren. Dazu zählt unter anderem die Anwesenheit der Eltern/Betreuungspersonen bei ihrem Kind, wann immer möglich und sinnvoll.

Perioperativ gilt es, den kindlichen Stoffwechsel im physiologischen Gleichgewicht zu halten: Vermeidung von Dehydrierung durch liberale Nüchternzeiten (Kinder sollen bis zu 2 Stunden vor einer Allgemeinanästhesie klare Flüssigkeiten erhalten) und differenzierte Infusionstherapie mit balancierten Vollelektrolytlösungen (22). Es gilt, eine adäquate Kreislaufsituation und Gewebepfusion aufrecht zu erhalten, ebenso wie Normventilation, Normthermie, Normoglykämie et cetera, gemäß der „10-N-Qualitäts-Kinderanästhesie“ (www.safetots.org [23]) (siehe *Tabelle*). Neben der Prävention müssen Störungen der vorgenannten physiologischen Bedingungen umgehend und konsequent therapiert werden.

Perioperative Komplikationen sind bei Kinderanästhesien häufiger, die Letalität liegt im Speziellen bei Kindern in den ersten Lebensjahren circa 10-fach höher als in der Erwachsenenanaesthetik (24). In einer großen, internationalen, multizentrischen Beobachtungsstudie unter dem Dach der Europäischen Fachgesellschaft für Anästhesiologie (European Society of Anaesthesiology, ESA, www.esahq.org/apricot) wurden aktuell mehr als 30 000 Anästhesien bei Kindern prospektiv dokumentiert und die schweren Komplikationen sowie deren Ursachen ausgewertet. Die Ergebnisse werden für Frühjahr 2017 erwartet.

Das Anästhesieteam mit seiner Kompetenz und Erfahrung nimmt bei der Vermeidung von Komplikationen, sprich perioperativer Morbidität und Mortalität, die Schlüsselrolle ein. Insbesondere Anästhesien bei Früh-/Neugeborenen, Säuglingen und kritisch kranken/verletzten Kindern bedürfen wegen ihrer eingeschränkten kardiorespiratorischen Reserven und der anatomischen, physiologischen und pharmakologischen Besonderheiten in der Kinderanästhesie einschlägig erfahrene und ständig trainierte Teams. Kinder mit

erhöhtem perioperativen Risiko sollen daher an Institutionen mit hohen Fallzahlen versorgt werden, in denen alle an der Behandlung Beteiligten eine entsprechende Expertise sowie ständige klinische Praxis haben und altersentsprechende Strukturen und Prozesse zuverlässig vorhanden sind.

**Fazit**

Es gibt nach wie vor keine Evidenz, dass eine mutmaßliche anästhetikainduzierte Neurotoxizität beim Menschen klinisch eine Rolle spielt. Vielmehr sind es den jüngsten Studien zufolge Varianten der Anästhesieführung, die Art der Operation, Vorerkrankungen sowie epidemiologische und soziale Faktoren, die mit einer Beeinträchtigung des neurokognitiven Outcomes einhergehen (25). Somit ist das Verschieben oder gar Verhindern einer klar indizierten Operation oder Diagnostik/Intervention in Allgemeinanaesthetik bei Kindern nicht zu rechtfertigen. Stattdessen muss der Fokus auf der Sicherheit und Qualität der krankenhausanästhesiologischen Versorgung liegen, vor allem auf der konsequenten Wahrung der perioperativen kindlichen Homöostase.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2017; 114 (4): A 166–9

**Anschrift für die Verfasser**

Dr. med. Karin Becke  
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin  
Cnopf'sche Kinderklinik/Klinik Hallerwiese  
St. Johannis-Mühlgasse 19  
90419 Nürnberg  
karin.becke@diakonieneuendettelsau.de

Interessenkonflikt: Prof. Eich und Prof. Höhne erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. Dr. Becke ist Vorsitzende des Subcommittee Paediatric Anaesthesia (ESA) und 1. Sprecherin des wiss. AK Kinderanästhesie, DGAI. Dr. Engelhardt ist Vorsitzender der Scientific Committee Association Paediatric Anaesthetics GB & Ireland; er erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattungen von der European Society of Anaesthesiology. Prof. Hansen ist Vorsitzender der European Society of Anaesthesiology. Prof. Weiss erhielt Gelder für eigene Forschungsvorhaben von der Anna Müller-Grocholski-Stiftung, Zürich.

Der Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

@ eTabelle im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/17166](http://www.aerzteblatt.de/17166)  
Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit0417](http://www.aerzteblatt.de/lit0417)  
oder über QR-Code.



## ANÄSTHETIKAINDUZIERTE NEUROTOXIZITÄT

# Was wirklich wichtig ist

Es gibt keine Evidenz für eine anästhetikainduzierte Neurotoxizität. Vielmehr scheinen Anästhesieführung, Operation, Vorerkrankungen sowie epidemiologische und soziale Faktoren mit neurokognitiven Beeinträchtigungen assoziiert zu sein.

## LITERATUR

- Vutskits L, Xie Z: Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 705–17.
- Jevtic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al.: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876–2.
- Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al.: Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007; 98: 145–58.
- 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: 578–87.
- Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al.: Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 834–41.
- 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.
- Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al.: Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011; 128: e1053–61.
- 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. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 286–91.
- 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: 1076–85.
- 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. *Pediatr Anesth* 2013; 23: 883–90.
- Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Morton NS, Christensen K: Neurosurgical conditions and procedures in infancy are associated with mortality and academic performances in adolescence: a nationwide cohort study. *Pediatr Anesth* 2015; 25: 186–92.
- Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI: Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 246–53.
- Gardner H: *Frames of Mind. The theory of multiple intelligences*. New York, NY: Basic Books 1983 (in dt. Sprache: Abschied vom IQ. Die Rahmentheorie der vielfachen Intelligenzen. Übers.: Malte Heim. Stuttgart: Klett-Cotta 1991).
- Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al.: GAS Consortium. 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: 239–50.
- Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, et al.: Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312–20.
- Graham MR, Brownell M, Chateau DG, Dragan RD, Burchill C, Fransoo RR: Neurodevelopmental assessment in kindergarten in children exposed to general anesthesia before the age of 4 years: a retrospective matched cohort study. *Anesthesiology* 2016; 125: 667–77.
- Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, Granath F: Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr* 2016; Nov 7: e163470. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3470. (Epub ahead of print).
- Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA: Anesthetic neurotoxicity – clinical implications of animal models. *N Engl J Med* 2015; 372: 796–7.
- Davidson A, Linscott D: Warnings: Young children, pregnant women. <http://www.anzca.edu.au/front-page-news/warnings-young-children,-pregnant-women> (last accessed on 17 January 2017).
- Becke K, Eich C, Höhne C, et al.: Anästhesie bei Kindern – sicher bei individueller Expertise und institutioneller Kompetenz. *Dtsch Arztebl* 2014; 111 (31–32): A 1368–9.
- Weiss M, Hansen TG, Engelhardt T: Ensuring safe anaesthesia for neonates, infants and young children: what really matters. *Arch Dis Child* 2016; 101: 650–2.
- Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, et al.: Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Pediatr Anesth* 2016 Oct 17. doi:10.1111/pan.13007. (Epub ahead of print).
- Weiss M, Vutskits L, Hansen TG, Engelhardt T: Safe Anesthesia For Every Tot – The SAFETOTS initiative. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 302–7.
- Murray JP: Cardiac arrest in anesthetized children: recent advances and challenges for the future. *Pediatr Anesth* 2011; 21: 722–9.
- Hansen TG, Engelhardt T, Weiss M: The relevance of anesthetic drug-induced neurotoxicity. *JAMA Pediatr* 2016 Nov 7: e163481. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3481. (Epub ahead of print).

**eTABELLE**

Übersicht über aktuelle Studien zum neurokognitiven Outcome nach Operationen und Anästhesien in den ersten Lebensjahren

Studie	Methodik	Outcome-Parameter	Ergebnis
<b>Prospektive klinische Studien</b>			
GAS-Studie (14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multizentrische, internationale, randomisiert-kontrollierte klinische Studie</li> <li>• 363 Säuglinge &lt; 60 Wochen postmenstruelles Alter</li> <li>• Reine Regionalanästhesie (Kaudal- und/oder Spinalanästhesie) vs. Sevofluran-Allgemeinanästhesie (ggf. kombiniert mit Regionalanästhesie)</li> <li>• Leistenherniotomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär-Outcome: neurokognitive Entwicklung im Alter von 5 Jahren (für 2019 erwartet)</li> <li>• Sekundär-Outcome: neurokognitive Entwicklung im Alter von 2 Jahren                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bayley-III-Score</li> <li>– Kognitive Fähigkeiten</li> <li>– Sprache</li> <li>– Motorik</li> <li>– Sozial-emotionale Fähigkeiten</li> <li>– Adaptives Verhalten</li> </ul> </li> <li>– MacArthur-Bates-Score</li> <li>– Ausdruck und Sprache</li> </ul>	Keine Unterschiede zwischen den Gruppen
PANDA-Studie (15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multizentrische, randomisiert-kontrollierte klinische Studie, USA</li> <li>• Geschwisterkohorte, 105 Geschwisterpaare</li> <li>• Anästhesie-exponierte Kinder vs. nicht-exponierte Geschwisterkinder</li> <li>• Alter bei Exposition &lt; 36 Monate</li> <li>• Einzelne Operation in Inhalationsanästhesie (Anästhesiedauer 20–240 min.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär-Outcome: globale kognitive Funktion im mittleren Alter von 10 Jahren Intelligenzquotient</li> <li>• Sekundär-Outcomes: Domänen-spezifische kognitive Funktionen und Verhalten, u. a.                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gedächtnis</li> <li>– Aufmerksamkeit</li> <li>– Motorik</li> <li>– Sprache</li> </ul> </li> </ul>	Keine Unterschiede zwischen den Gruppen
<b>Retrospektive Kohortenstudien</b>			
Glatz et al. (17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidemiologische Kohortenstudie</li> <li>• Schwedisches Nationalregister</li> <li>• 2 Mio. Kinder, geboren zwischen 1973 – 1993</li> <li>• &gt; 33 000 Kinder mit einer Anästhesieexposition im Alter &lt; 4 Jahren</li> <li>• gematchte Kontrollgruppe, n = 159.619</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisierter nationaler Schultest in der 9. Klasse (16 Jahre)</li> <li>• IQ-Test bei Wehrdienst-Musterung (Jungen, 18 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede bei Operation/Anästhesie im Alter &lt; 36 Monaten</li> <li>• Minimaler Unterschied bei Operation/Anästhesie im Alter von 37–48 Monaten (0,8 %)</li> <li>• Große Unterschiede hinsichtlich anderer Einflussfaktoren: Geschlecht (9,9 %), mütterliche Bildung (9,9 %), Monat des Geburtsjahres (= Einschulungsalter) (5,3 %)</li> </ul>
Graham et al.(16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidemiologische Kohortenstudie</li> <li>• Kanadische Gesundheits- und Sozialdatenbank</li> <li>• Provinz Manitoba, Kanada</li> <li>• 4 470 Kinder mit einer oder mehreren Operation(en) in Allgemeinanästhesie(n) im Alter &lt; 4 Jahren</li> <li>• gematchte Kontrollgruppe, n = 13.586</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early Development Instrument (EDI): Fragebogen zur Schulreife in fünf Kerngebieten (Evaluation durch Lehrer)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Körperliche Gesundheit</li> <li>– Sprache und kognitive Entwicklung</li> <li>– Sozialkompetenz</li> <li>– Emotionale Reife</li> <li>– Kommunikationsfähigkeit und Allgemeinbildung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Unterschiede bei Operation(en)/Anästhesie(n) im Alter &lt; 2 Jahren</li> <li>• Unterschiede bei Operation(en)/Anästhesie(n) im Alter zwischen 2 und 4 Jahren – Am ehesten Einflüsse durch Störfaktoren („Confounder“)</li> </ul>