

Anaesthesist 2013 · 62:91–100
 DOI 10.1007/s00101-013-2139-0
 Online publiziert: 9. Februar 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion
 B. Zwißler, München

B. Sinner¹ · K. Becke² · K. Engelhard³

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg

² Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Cnopf'sche Kinderklinik, Klinik Hallerwiese, Nürnberg

³ Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Neurotoxizität von Allgemeinanästhetika im Kindesalter

Hinterlässt Narkose Spuren beim Früh-, Neugeborenen und Kleinkind?

Obwohl seit mehr als 160 Jahren Narkosen durchgeführt werden, ist der Wirkmechanismus der Anästhetika immer noch nicht vollständig entschlüsselt. Sicher ist, dass die Anästhetika ihre Wirkung sowohl über die Hemmung exzitatorischer Neurotransmitter wie z. B. am N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor als auch über die Aktivierung inhibitorischer Transmitter wie am γ -Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptor entfalten. Da diese Neurotransmittersysteme im Rahmen der Neurogenese eine wichtige Rolle spielen, ist es denkbar, dass Anästhetika mit dem neuronalen Wachstum sowie der Differenzierung interagieren und daher Früh-, Neugeborene sowie Kleinkinder für anästhetikainduzierte Toxizität besonders vulnerabel sein können.

Hintergrund

Die Allgemeinanästhesie zählt zu den größten medizinischen Errungenschaften der letzten beiden Jahrhunderte, erlaubt sie doch die Durchführung komplexer Operationen und Prozeduren in allen Altersgruppen. Allgemeinanästhetika entfalten ihre Hauptwirkung an einem zentralen Organ, dem Gehirn. Durch die Interaktion mit Neurotransmittern und

die Aufhebung der neuronalen Integration verschiedener Hirnareale beeinflussen sie wesentliche Hirnfunktionen. Die meisten Allgemeinanästhetika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften gut steuerbar. Aber sind nach Anästhesie auch alle Wirkungen des Anästhetikums abgeklungen? In den letzten Jahren lieferten besonders tierexperimentelle Untersuchungen Hinweise für neurotoxische Effekte der Anästhetika, die langfristig auch Auswir-

kungen auf die kognitiven Funktionen besitzen. Dies betrifft besonders die extremen Altersgruppen wie Früh- und Neugeborene (■ **Abb. 1**), aber auch alte Menschen. Die Identifizierung möglicher Mechanismen der Neurotoxizität bei Früh-/Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der tierexperimentellen Forschung, der möglichen Übertragbarkeit der tierexpe-



Abb. 1 ▲ Im Tierexperiment haben Anästhetika erhebliche Auswirkungen auf die neurokognitiven Funktionen der Tiere im späteren Leben. In mehreren retrospektiven Untersuchungen konnte aber kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Anästhesie im Früh-, Neugeborenen- oder Kleinkindalter und dem Auftreten von Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten gefunden werden (© Tobilander/fotolia.com)

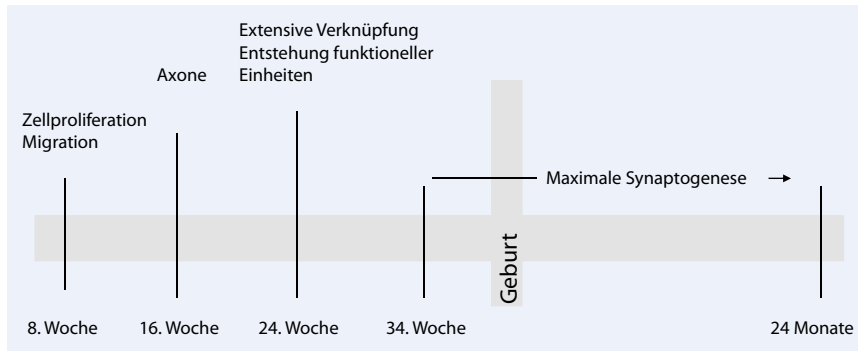


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der neuronalen Entwicklung beim Menschen

rimientellen Daten auf den Menschen und der bislang erhobenen klinischen Studienergebnisse.

Neuronale Entwicklung

Bereits in den ersten Schwangerschaftswochen werden die Grundlagen für die physiologische Hirnentwicklung gelegt. Aus dem Ektoderm entstehen Neuralplatte und -rinne. Intensive Zellteilung und -migration führen dazu, dass bereits mit Abschluss des 3. Schwangerschaftsmonats am Ende der Neuralrinne 5 Bläschen ausgebildet sind, die später die 5 Hirnabschnitte Großhirn, Kleinhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn und Hirnstamm formen. Zu diesem Zeitpunkt besteht das Gehirn bereits aus ca. 125.000 Zellen. Bis zur Geburt steigt die Zahl der Neurone auf ca. 100 Billionen an. Diese bedeutet, dass pro Minute ca. 250.000 Neurone durch Zellteilung entstehen müssen [1]. Im Verlauf der Gehirnentwicklung sterben zahlreiche Neurone, v. a. die die keine synaptischen Kontakte ausbilden, durch programmierten Zelltod wieder ab (Apoptose, [2, 3]). Die Synaptogenese beginnt beim Menschen im letzten Trimenon der Schwangerschaft und ist wahrscheinlich erst mit dem 2. bis 3. Lebensjahr abgeschlossen [4].

Für das neuronale Wachstum, die Differenzierung und die Entwicklung des Gehirns ist eine Reihe von Faktoren notwendig. Hierzu gehören exzitatorische und inhibitorische Neurotransmitter. Diese wirken im unreifen Gehirn auch parakrin. Der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter für die Neurogenese ist das Glutamat. Vor allem durch die Aktivierung des NMDA-Rezeptors

trägt dieser Transmitter entscheidend zur embryonalen Neurogenese bei. Ein weiterer für die Neurogenese wichtiger Transmitter ist die GABA. Dieser ist bereits in der 6. Gestationswoche nachweisbar. Im unreifen Gehirn führt die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors durch GABA aufgrund einer im Vergleich zum adulten Gehirn höheren intrazellulären Chloridionkonzentration zur Depolarisation. Im Laufe der Entwicklung wandelt sich der GABA_A-Rezeptor vom exzitatorischen zum wichtigsten inhibitorischen Rezeptor des adulten Gehirns um [5, 6]. Weitere für die Neurogenese wichtige Komponenten sind Wachstumsfaktoren (Neurotrophine) wie z. B. „nerv growth factor“ (NGF) oder „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), die v. a. die Differenzierung der Neurone aus Stammzellen, Axon- und Dendritogenese sowie das Überleben der Neurone regulieren [6]. Die neuronale Entwicklung beim Menschen ist in **Abb. 2** schematisch dargestellt. Hier ist ersichtlich, dass die Axogenese bereits im 2. Trimenon der Schwangerschaft beginnt. Die Phase der maximalen Synaptogenese erstreckt sich vom letzten Trimenon bis mindestens zum Abschluss des zweiten Lebensjahrs.

Neurotoxizität im unreifen Gehirn

Während ausdifferenzierte (adulte) Neurone relativ unempfindlich gegenüber Noxen sind, scheinen sich in Entwicklung befindliche Neurone erheblich vulnerabler gegenüber schädigenden Einflüssen zu sein. Dies gilt besonders für den Zeitraum intensiver Entwicklung und Differenzierung, die auch

als „brain growth spurt“ bezeichnet wird. Beim Menschen beginnt diese Phase in der Mitte der Schwangerschaft und reicht bis über das Ende des 2. Lebensjahrs hinaus [7]. Hinzu kommt, dass sich die Eigenschaften der Blut-Hirn-Schranke bis zum 4. Lebensmonat von denen eines Erwachsenen unterscheiden und diese empfindlicher für toxische Substanzen machen [8].

Faktoren, die die Toxizität beeinflussen

Expositionszeitpunkt

Die toxischen Effekte der Anästhetika sind stark vom Entwicklungsstadium abhängig. Besonders empfindlich sind Neurone in der Phase des Brain growth spurt. Dieser entspricht bei Ratten dem 7. bis 10. (bis 17.) postpartalen Tag oder beim Rhesusaffen dem 5. bis 16. postpartalen Tag [9, 10]. Beim Menschen liegt diese Phase höchstwahrscheinlich zwischen dem 3. Trimenon der Schwangerschaft und dem 3. Lebensjahr [9]. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Applikation von Anästhetika und einer neuronalen Schädigung konnte u. a. für Rhesusaffen nachgewiesen werden. Erhalten trüchtige Rhesusaffen gegen Ende der Schwangerschaft eine 24-stündige Anästhesie mit Ketamin, resultiert bei den Feten eine erhebliche neuronale Apoptose. Dies ist auch zu beobachten, wenn 5 Tage alte Rhesusaffen für 24 h einer Ketaminanästhesie unterzogen werden. Werden die Rhesusaffen hingegen nach Abschluss der Hirnentwicklung am 35. Tag mit Ketamin anästhesiert, findet sich keine erhöhte Apoptoserate [11]. Um beim fetalen oder neonatalen Rhesusaffen neuronale Apoptose zu induzieren, genügt bereits die 5-stündige Ketaminanästhesie [12]. Die ausgelösten Schäden beim fetalen Affen betreffen ein erheblich größeres Areal als beim Neugeborenen.

Expositionshäufigkeit/-dauer

In tierexperimentellen In-vitro und auch In-vivo Studien konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Expositionsdauer und der gesteigerten neuro-

nen Apoptoserate belegt werden. So ist beispielsweise die Einmalgabe eines Anästhetikums nicht zwingend mit der Induktion von Apoptose oder neuronalen Differenzierungsschäden verbunden [13, 14, 15, 16, 17]. Die tierexperimentellen Daten zeigen allerdings sowohl für die volatilen Anästhetika als auch für die i.v.-verabreichten Anästhetika, dass in Abhängigkeit von der Dauer der Applikation bzw. von der Repetition des Anästhetikums mit einer signifikanten Steigerung der Apoptose zu rechnen ist [11, 13, 15, 17, 18]. So führte die Einmalgabe von Ketamin bei 7 Tage alten Ratten nicht zur Apoptose, während die Mehrfachapplikation bzw. die Anästhesie über 6 h mit einer Steigerung der Neurodegeneration verbunden war [13, 17]. Ebenso resultierte die einstündige Applikation des volatilen Anästhetikums Isofluran nicht in einer Induktion von neuronaler Apoptose, während die 2-stündige Gabe mit einer erhöhten Apoptoserate bei der Ratte verbunden war [14, 19]. Auch im Primaten ist die Induktion der Apoptose von der Expositionsdauer abhängig. Nach 3-stündiger Ketaminanästhesie konnte beim 5 bis 6 Tage alten Rhesusaffen noch keine Erhöhung der Anzahl apoptotischer Neurone nachgewiesen werden; dagegen steigerte die 9- bzw. 24-stündige Anästhesie die Apoptoserate signifikant [11, 20].

Dosisabhängigkeit

In zahlreichen tierexperimentellen Studien wurde eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgezeigt. Je höher die applizierte Anästhetikadosis ist, desto stärker ausgeprägt sind neuronale Differenzierungsstörungen und Störungen der Synaptogenese und umso höher ist die Anzahl apoptotischer Neurone [21, 22].

An Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass z. B. Propofol oder Ketamin dosisabhängig die neuronale Differenzierung beeinträchtigen. Diese Beeinträchtigung erfolgt bereits in Konzentrationen, in denen noch keine Apoptose nachweisbar ist [21, 22]. Ketamin induzierte in neugeborenen Mäusen dosisabhängig Apoptose und eine Beeinträchtigung der Synaptogenese, die mit Verhaltensauffälligkeiten verbunden war [23, 24].

Anaesthesist 2013 · 62:91–100 DOI 10.1007/s00101-013-2139-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

B. Sinner · K. Becke · K. Engelhard

Neurotoxizität von Allgemeinanästhetika im Kindesalter. Hinterlässt Narkose Spuren beim Früh-, Neugeborenen und Kleinkind?

Zusammenfassung

Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Anästhetika im unreifen Gehirn neurotoxisch wirken können, da sie Apoptose induzieren und die Neuro- sowie Synaptogenese beeinflussen. Im Tierexperiment hat dies erhebliche Auswirkungen auf die neurokognitiven Funktionen der Tiere im späteren Leben. Ob diese tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. In mehreren retrospektiven Untersuchungen konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Anästhesie im Früh-, Neugeborenen- oder Kleinkindalter und dem Auftreten von Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten gefunden wer-

den. Zwei prospektive Studien (GAS und PANDA) sollen weiteren Einblick liefern und diese Frage möglichst klären. Wegen der großen Relevanz des Themas und um für die Problematik im Umgang mit den Eltern mehr Klarheit zu schaffen, haben der Wissenschaftliche Arbeitskreis für Kinderanästhesie und der Wissenschaftliche Arbeitskreis für Neuroanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) auf der Grundlage der derzeitigen Datenlage eine Stellungnahme verfasst ().

Schlüsselwörter

Neurone · Neurodegeneration · Gehirn · Lernen · Verhalten

Neurotoxicity of general anesthetics in childhood. Does anesthesia leave its mark on premature babies, newborns and infants?

Abstract

Many animal experiments have shown that anesthetics can have a neurotoxic effect on immature brains because they induce apoptosis and influence neurogenesis and synaptogenesis. In animal experiments this has substantial implications for the neurocognitive functions of animals in later life. Whether these results of animal experiments can be transferred to humans is currently the subject of intensive research. In several retrospective studies no clear association between anesthesia in premature babies, newborns or infants and the occurrence of learning disorders or behavioral problems could be found. The prospective studies GAS and PANDA are

designed to obtain a deeper insight and if possible to clarify this problem. Because of the high relevance of this topic and in order to achieve more clarity for this problem when dealing with parents, the scientific working group for neuroanesthesia and pediatric anesthesia of the German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI) has formulated a position document on the basis of currently available data.

Keywords

Neurons · Neurodegeneration · Brain · Learning · Behavior

Kombination mehrerer Anästhetika

Einige Anästhetika wie z. B. Midazolam oder Lachgas induzierten im Tierversuch, wenn sie allein gegeben wurden, keine Apoptose [25]. Allerdings war die Kombination von Midazolam und Isofluran bzw. Lachgas mit einer signifikanten Zunahme apoptotischer Neurone verbunden. Die apoptotischen Effekte von Isofluran wurden durch das Midazolam bzw. Lachgas deutlich verstärkt [23]. Bei der Interpretation der Ergeb-

nisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass Dosierungen kombiniert wurden, die einzeln bereits eine tiefe Anästhesie induzieren, sodass die Versuchstiere der Anästhetikakombination eine deutlich tiefere Narkose hatten, als die Tiere, die lediglich eines der Anästhetika erhalten haben [23].

Tab. 1 Allgemeinanästhetika, deren toxische Wirkungen auf das unreife Gehirn im Tierversuch und mögliche toxische Wirkungen beim Menschen

Anästhetikum	Wirkweise und Wirkort	Wirkungen im Tiermodell	Wirkung beim Früh-, Neugeborenen (human)	Fazit	Literatur
Ketamin	Inhibition des NMDA-Rezeptors	– Dosisabhängig neuronale Apoptose und Beeinträchtigung der neuronalen Differenzierung/Synaptogenese in Mäusen, Ratten und Rhesusaffen – Neurokognitive Funktionseinschränkungen/Lernstörungen	Retrospektive Studien: Akzidentelle hochdosierte Gabe führt beim Neugeborenen zu keinen neurologischen Auffälligkeiten	Tierexperiment: Apoptose und neuronale Differenzierungsstörung Menschen: Keine aussagekräftigen Daten	[11, 13, 17, 21, 27, 36, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69]
Benzodiazepine	Verstärkung von GABA am GABA _A -Rezeptor	Speziesabhängige Effekte Diazepam: – Ratte: dosisabhängige Apoptose – Maus: Apoptose bereits bei niedrigen Dosierungen – Schwangere Ratte: neurokognitive Funktionseinschränkung beim Fetus Clonazepam: – Ratte: dosisabhängige Induktion von Apoptose Midazolam: Hohe Dosierungen induzieren bei – Ratten: Apoptose ohne neurokognitive Defizite – Mäusen keine Apoptose	Fallberichte: Nach Kurzzeitsedierung keine neurokognitiven Auffälligkeiten, jedoch nach Langzeitsedierung (bislang Interpretation als Entzugserscheinungen oder Tachyphylaxie) Retrospektive Studien: Nach prolongierter Sedierung mit Midazolam allein oder in Kombination mit Fentanyl temporäre Störung der sozialen Interaktion, Aufmerksamkeitsstörungen oder dystonische Fehlhaltung Prospektive Studie: – 8% prolongierte Sedierung, 11% temporäre Desorientiertheit/Halluzinationen – 50% der Fälle Schlaflosigkeit, Agitation und Bewegungsstörungen, besonders bei hohen Dosierungen – Neurokognitive Funktionsstörungen bei Kindern von Müttern mit epilepsiebedingter Langzeiteinnahme von GABA _A -Rezeptoragonisten	Tierexperiment: Apoptose und neuronale Differenzierungsstörung Mensch: – Kurzzeitapplikation: keine neurokognitiven Auffälligkeiten – Langzeitapplikation: mögliche neurokognitive Funktionseinschränkung – Aussagekräftige Daten fehlen	[22, 25, 38, 44, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]
Propofol	Verstärkung von GABA am GABA _A -Rezeptor	– Dosis- und zeitabhängige Induktion von Apoptose und neuronalen Differenzierungsstörungen – Induziert Verhaltensauffälligkeiten	Fallbericht: Kind einer Schwangeren, die für 24 h mit Propofol (2,7 mg/kgKG/h) sediert wurde, zeigte keine Verhaltensauffälligkeiten	Tierexperiment: Apoptose, neuronale Differenzierungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten Mensch: – Kein Anhalt für Neurotoxizität – Aussagekräftige Daten fehlen	[22, 34, 79, 80, 81, 82]
Barbiturate	Verstärkung von GABA am GABA _A -Rezeptor	– Dosisabhängige Induktion von Apoptose durch Pentobarbital und Phenobarbital – Thiopental induzierte keine Apoptose und führte nicht zu Verhaltensauffälligkeiten oder Lernstörungen	Fallberichte/kleine Studien: Ataxie, Verwirrung und willkürliche Bewegungen nach Beendigung einer Pentobarbitalinfusion (bislang als Entzugserscheinung interpretiert) Langzeitbehandlung von Schwangeren mit Barbituraten führt beim Fetus zu mentaler Retardierung und Lernstörungen, die im Erwachsenenalter nicht mehr nachweisbar sind Einmalgabe von Pentobarbital führt beim Neonaten nicht zu Lernstörungen Längerfristiger Barbiturateinsatz als Anfallsprophylaxe nach Fieberkrämpfen führt zu IQ-Verminderung und schlechterer Sprachfunktion	Tierexperiment: Induktion von Apoptose Mensch: Nach Langzeitgabe Entzugserscheinungen Keine Untersuchungen zu Langzeiteffekten	[77, 85, 86, 87, 88, 89]

Tab. 1 Allgemeinanästhetika, deren toxische Wirkungen auf das unreife Gehirn im Tierversuch und mögliche toxische Wirkungen beim Menschen (Fortsetzung)

Anästhetikum	Wirkweise und Wirkort	Wirkungen im Tiermodell	Wirkung beim Früh-, Neugeborenen (human)	Fazit	Literatur
Volatile Anästhetika	Multiple Wirkungen an GABA- und NMDA-Rezeptoren sowie Kaliumkanälen	– Allein oder in Kombination mit anderen in der Kinderanästhesie verwendeten Anästhetika: Induktion von Apoptose begleitet von Verhaltensauffälligkeiten/Lernstörungen im Erwachsenenalter – Beeinflussung der neuronalen Zytarchitektur – Toxische Potenz: Desfluran > Sevofluran > Isofluran	Fallberichte/kleine Studien: Meist kombiniert mit Opioiden: neurologische Auffälligkeiten unmittelbar postoperativ Angst, Schreckhaftigkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Einnässen Sedierung bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 19 Jahren: neurologische Auffälligkeiten (Angst, Schreckhaftigkeit, Ataxie, Halluzination, Tremor, verschwinden in der Regel innerhalb von Tagen bis Wochen). Bisher sind keine langfristigen Auffälligkeiten detektiert worden Sevofluran: Krampfpotenziale im EEG	Tierexperiment: Neuronale Apoptose und Veränderungen der Zytarchitektur Mensch: Prospektiv, randomisierte Daten beim Kind fehlen. Sevofluran führt zum vermehrten Auftreten postoperativer Agitation, dessen Zusammenhang mit bleibenden neurokognitiven Störungen nicht bekannt ist	[25, 35, 41, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107]
Lachgas	Hauptsächlich NMDA-Rezeptor-Antagonist	– Induktion von Apoptose – Verstärkt in Kombination mit Isofluran die Apoptose	Fallberichte: Applikation im 3. Trimenon hatte kurzzeitig einen erhöhten Muskeltonus und verminderte soziale Interaktion zur Folge	Tierexperiment: Lachgas verstärkt die Toxizität von Isofluran Menschen: Keine aussagekräftigen Daten	[25, 61, 105]

EEG Elektroenzephalographie, GABA γ -Aminobuttersäure, IQ Intelligenzquotient, NMDA N-Methyl-D-Aspartat.

Mögliche Mechanismen der anästhetikabedingten Neurodegeneration

Die tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, dass die neuronale Schädigung durch die Anästhetika einerseits in Form der Induktion von Apoptose, aber auch durch die Beeinträchtigung der neuronalen Differenzierung und Synaptogenese erfolgen kann.

Apoptose

Die Gehirnentwicklung ist ein komplexer Vorgang, in dem der programmierte Zelltod eine wichtige Rolle spielt. Im Laufe der Entwicklung gehen ca. 50–70% der neuronalen Stammzellen und Neurone durch Apoptose zugrunde. In In-vitro und In-vivo-Studien konnte aufgezeigt werden, dass Anästhetika sowohl über den intrinsischen als auch den extrinsischen „pathway“ neuronale Apoptose induzieren [26, 27, 28]. Möglicherweise muss die in diesen Tierexperimenten beobachtete verstärkte Apoptose auch als Beschleunigung oder das Vorziehen der physiologischen Apoptose diskutiert werden [28]. Die Applikation der Anästhesie zu einem Zeitpunkt, an dem die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors zur Depola-

risation des Neurons führt, resultiert in einer besonders ausgeprägten Induktion von Apoptose [12, 18, 19, 25, 27]. Werden Anästhetika zu einem späteren Zeitpunkt appliziert, ist die Neurodegeneration weniger ausgeprägt; dies vermindert die negativen Effekte auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit aber nicht unbedingt [12, 18, 25, 26, 29]. Die Langzeitblockade exzitatorischer oder die Aktivierung inhibitorischer Transmittersysteme kann eine veränderte Rezeptorexpression induzieren. Hierdurch könnte die Erregbarkeit des Neurons beeinflusst und dieses vulnerabler werden [11, 30]. Darüber hinaus könnte eine durch das Anästhetikum bedingte verminderte neuronale Aktivität eine Rolle spielen, da sowohl Inhibition als auch Depolarisation für das Überleben und die Neurogenese wichtig sind [31, 32, 33]. Fallen diese blockadepotenziale weg, könnte dies die neuronale Differenzierung oder gar das Überleben des Neurons beeinträchtigen. Als weiterer Mechanismus wird die Schädigung des Zytoskeletts, wie sie z. B. für volatile Anästhetika oder Propofol beschrieben wurde, diskutiert [33, 34].

Differenzierungsstörungen

Anästhetika können die neuronale Differenzierung und die Synaptogenese beeinflussen. So bewirken z. B. Propofol, racemisches Ketamin, S₊-Ketamin oder auch Midazolam in Zellkulturen eine Beeinträchtigung des Dendritenwachstums und der Synaptogenese [22, 29, 35, 36, 37, 38]. Im Nagetiermodell verändern Propofol, Midazolam, Ketamin oder volatile Anästhetika die Expression synaptischer Fortsätze alters- und dosisabhängig so stark, dass diese Veränderungen über Tage bis Wochen persistieren [21, 22, 29, 35, 36, 37, 38, 39].

Letztendlich ist aber der Beweis, dass das Ausmaß der anästhetikainduzierten Neurodegeneration mit dem neurofunktionellen Defizit korreliert, noch nicht sicher erbracht [15]. Bei Mäusen führt zwar eine 2-stündige Isoflurananästhesie zu erheblicher Neurodegeneration, v. a. in Thalamus und Kortex. Dies war aber nicht mit veränderten neurokognitiven Leistungen verknüpft. Erst eine 4-stündige Anästhesie führte zu Lernstörungen und Langzeitgedächtnisstörungen [15].

Anästhetika

Einen Überblick über die Wirkmechanismen der Anästhetika, deren toxische Eigenschaften im Tierversuch und die bisherige Datenlage bei Früh-, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern gibt

■ **Tab. 1.**

Klinische Untersuchungen

Für zahlreiche Substanzen, die ihre Wirkung über die gleichen Rezeptoren vermitteln wie Anästhetika (z. B. Alkohol oder Antiepileptika) ist bekannt, dass sie, wenn sie in der Schwangerschaft verabreicht werden, beim Fetus neurotoxisch wirken können [40]. So kann Alkoholkonsum im fetalen Alkoholsyndrom münden, das durch Mikrozephalie, Epilepsie, Verhaltensauffälligkeiten und kognitive Defizite charakterisiert ist.

Seit Längerem wird beschrieben, dass eine Anästhesie und Operation oder ein langer intensivmedizinischer Aufenthalt mit Sedierung eines Kindes Verhaltensauffälligkeiten auslösen können [41]. Diese wurden allerdings bisher v. a. den Begleitumständen, wie z. B. fehlende Prämedikation, Trennung von den Eltern oder insuffiziente Schmerztherapie, zugeschrieben. Infolge der tierexperimentellen Untersuchungen der letzten Jahre ist eine Reihe von retrospektiven Studien durchgeführt worden, in denen versucht wurde, einen Zusammenhang zwischen der Narkoseexposition im frühen Kindesalter und dem späteren Auftreten neurologischer Auffälligkeiten, Lern- und Verhaltensstörungen zu finden.

Ob eine Sectio caesarea in Allgemeinanästhesie mit einer erhöhten Inzidenz von Lernstörungen verbunden ist, wurde in einer retrospektiven Studie an 497 Kindern, die per Sectio caesarea entbunden wurden, untersucht. In dieser Studie erhielten 193 Mütter eine Allgemeinanästhesie und 304 Mütter ein Regionalanästhesieverfahren. Es fand sich kein Unterschied im Auftreten von Lernstörungen zwischen Kindern, deren Mütter in Allgemeinanästhesie oder mit einem Regionalanästhesieverfahren versorgt worden waren [42]. Ob eine Narkoseexposition im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kleinkindalter mit dem erhöhten Auftreten von

Lernstörungen verbunden ist, wurde in verschiedenen Studien untersucht. In einer retrospektiven Kohortenstudie konnten mehr als 5000 Kinder, die bis zu einem Alter von 4 Jahren eine oder mehrere Allgemeinanästhesien erhalten hatten, erfasst werden [43]. Das Auftreten von Lernstörungen war signifikant mit ≥ 2 Anästhesien oder einer kumulativen Anästhesiedauer von >120 min verbunden. Einer der häufigsten Eingriffe im Früh- und Neugeborenenalter ist die Leistenherniotomie. In einer weiteren Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die Anästhesieexposition im Rahmen einer Leistenherniotomie im Alter ≤ 3 Jahren mit einer erhöhten Inzidenz von Lernstörungen verbunden ist [45]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wilder et al. [43] führte in dieser Untersuchung bereits die Einmalanästhetikaexposition zu einer 2,3-fach erhöhten Inzidenz von Lernstörungen. Männliche Kinder waren häufiger betroffen als Mädchen. Allerdings machen die Autoren keine Angaben zu den verwendeten Narkoseverfahren [44].

Im Gegensatz zu diesen exemplarisch dargestellten US-amerikanischen Studien gibt es mehrere europäische Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der Narkoseexposition im frühen Kindesalter und dem Auftreten von Lern- oder Verhaltensstörungen aufzeigen konnten. Ein retrospektiver Vergleich eineiiger Zwillingspaare, von denen eines der beiden Zwillinge im Alter von 0 bis 3 Jahren eine Allgemeinanästhesie erhalten hatte, ergab keinen Unterschied im Auftreten von Lernstörungen zwischen den Zwillingen [45]. Allerdings litten diejenigen Zwillingspaare, von denen einer der beiden Zwillinge eine Narkose erhalten hatte, häufiger an Lernstörungen als die Zwillingspaare, bei denen keiner von beiden eine Anästhesie erhalten hatte. Die Autoren führen diesen Effekt auf eine möglicherweise erhöhte Vulnerabilität des Organismus dieser Kinder zurück, der sie allgemein anfälliger für Krankheiten macht, die dann auch mit der Notwendigkeit von Operation einhergehen (wie z. B. Erkrankungen des Mittelohrs, Leistenhernien). An einer dänischen Studie nahmen Kinder, die sich innerhalb des ersten Lebensjahrs einer Leistenherniotomie unterziehen mussten, teil. Deren Ab-

schneiden im landesweit standardisiert durchgeführten Schultest der 9. Klasse wurde verglichen [46]. Unter Berücksichtigung von Störgrößen wie Komorbidität konnte kein Unterschied in den Ergebnissen des Schultests und der Beurteilung durch die Lehrer zwischen der Gruppe der Kinder, die eine Anästhesie, und derer, die keine Anästhesie erhalten hatte, gefunden werden.

Letztendlich liefern diese retrospektiven Studien keinen klaren Beweis, dass die Narkoseexposition in den ersten Lebensjahren neurologische Störungen induzieren kann. Möglicherweise lässt sich diese Frage mithilfe prospektiver Studien, wie sie derzeit durchgeführt werden, klären.

Diskussion

Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen

Die Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen ist schwierig und immer wieder Gegenstand der Diskussion. Zahlreiche Aspekte, zu denen insbesondere die unterschiedliche Hirnentwicklung zwischen Menschen, Primaten und Nagetieren zählt, spielen hierbei eine Rolle. So unterscheiden sich wichtige Schritte der Hirnentwicklung zwischen Menschen, Primaten und den Nagetieren. Beim Meerschweinchen findet die gesamte Neurogenese in Utero statt, bei der Ratte dagegen die wesentlichen Abschnitte postpartal. Die empfindlichste Phase für Noxen ist die Phase intensiver Synaptogenese (Brain growth spurt). Diese beginnt beispielsweise bei der Maus oder der Ratte erst um den 7. postpartalen Tag, beim Menschen bereits im letzten Trimenon der Schwangerschaft und reicht aber bis in das 2. bis 3. Lebensjahr hinein. Hieraus ergibt sich, dass sich bereits die Periode der größten Vulnerabilität der Gehirne der untersuchten Spezies voneinander unterscheidet. Die Phase intensiver Synaptogenese ist beim Nagetier viel kürzer als beim Menschen, sodass z. B. während einer 6-stündigen Anästhesie bei der Ratte prozentual eine wesentlich längere Phase der Neurogenese beeinflusst wird als beim Menschen. Auch der Wechsel vom exzitatorisch zum

inhibitorisch wirkenden GABA_A-Rezeptor, dem wie oben erläutert, eine wichtige Rolle im Rahmen der Neurotoxizität zugeschrieben wird, findet beim Menschen hauptsächlich präpartal statt.

Ein weiteres Argument, das für eine veränderte Empfindlichkeit des Nagehirns sprechen könnte, betrifft die deutlich höheren Anästhetikakonzentrationen, die benötigt werden, um die Versuchstiere zu anästhesieren. Um bei der 7 Tage alten Ratte eine ausreichende Sedierung zu erreichen, sind beispielsweise 9 mg/kgKG Midazolam oder 20 mg/kgKG Ketamin nötig [26]. Hinzu kommt, dass es schwierig ist, physiologische Parameter wie Blutdruck, Blutglukosekonzentration oder Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) bei den Versuchstieren konstant zu halten, wie z. B. die Studie von Istaphanous et al. [47] zeigte. Tiere, die eine 6-stündige Anästhesie mit einem volatilen Anästhetikum erhalten hatten, litten unter einer ausgeprägten metabolischen Acidose, Hypoglykämie und Hyperkaliämie, die per se schon die Neurodegeneration erklären könnten. Um in anderen Studien diesen Störfaktor ausschließen zu können, wurde während der Versuchsphase besonders genau darauf geachtet, die physiologischen Parameter im Normbereich zu halten. Außerdem kommt hinzu, dass die tierexperimentellen Studien unter Laborbedingungen durchgeführt wurden. In zahlreichen Experimenten erhielten die Tiere beispielsweise nur eine Anästhesie und keinen Schmerzreiz. Wurde den Versuchstieren während der Ketaminanästhesie gleichzeitig ein Schmerzreiz verabreicht, war die Zahl apoptotischer Neurone signifikant reduziert im Vergleich zur Gruppe, die nur eine Anästhesie ohne Schmerzreiz erhalten hatte [48]. Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Experimente von Shih et al. [49]. Halten sich die Versuchstiere in der Folge einer mehrstündigen Anästhesie anstelle ihres Tierkäfigs in einem „enriched environment“ auf, sind die neurotoxischen Effekte der Anästhesie nicht mehr nachweisbar [49].

Auch wenn die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tiermodell auf den Menschen theoretisch plausibel erscheint, ist die aktuelle Studienlage am Menschen noch nicht aussagekräftig genug, um ei-

nen klaren Zusammenhang zwischen Anästhesie und klinisch relevanter Neurodegeneration zu konstatieren. Ob Anästhetika tatsächlich einen Effekt auf die Gehirnentwicklung und die psychomotorische Entwicklung von Früh-, Neugeborenen oder Kleinkindern haben, wird derzeit in zwei prospektiven Studien untersucht (Panda-Studie: *Pediatric anesthesia and Neurodevelopment assessment*, GAS-Studie: *The effects of anaesthesia on neurodevelopmental outcome and apnoea in infants*) und kann nach Beendigung dieser Studien hoffentlich abschließend beurteilt werden.

Neuroprotektive Eigenschaften der Anästhetika

Neben diesen bisher tierexperimentell nachgewiesenen potenziell schädigenden Eigenschaften von Anästhetika auf das unreife Gehirn, können Anästhetika im adulten Gehirn auch eine protektive Wirkung entfalten. Dies ist immer dann der Fall, wenn das Gehirn bereits geschädigt worden ist, z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex oder kardiopulmonaler Reanimation. Mögliche protektive Mechanismen stellen die Optimierung der Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf dar, die Inhibition von NMDA-Rezeptoren oder die Aktivierung von GABA-Rezeptoren, das Einfangen freier Radikale, die Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration sowie die Prä- bzw. Postkonditionierung. Eine Translation dieser vielversprechenden protektiven Eigenschaften von Anästhetika vom Tier auf den Menschen konnte bisher, ähnlich wie für alle anderen potenziell neuroprotektiven Substanzen, auch für Anästhetika nicht belegt werden. Möglicherweise unterscheidet sich das menschliche Gehirn vom Tier sowohl bezüglich der Protektion durch Anästhetika als auch bezüglich der anästhetikavermittelten Neurotoxizität.

Weglassen von Prämedikation, Anästhesie und Analgesie

Die bislang erhobenen Daten aus Tierversuchen und Untersuchungen am Menschen rechtfertigen nicht, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern die medikamentöse Prämedikation, Anästhesie

oder Schmerztherapie vorzuenthalten. So konnte gezeigt werden, dass Kinder nach fehlender Prämedikation psychisch auffällig waren und an Angstreaktionen oder Enuresis leiden können [50, 51]. Die präoperative Gabe von Benzodiazepinen hat die Inzidenz von Verhaltensauffälligkeiten nach Operationen nicht erhöht, wie man vielleicht erwarten würde, wenn diese Substanz in der Dosierung neurotoxisch wäre, sondern die Symptome sogar abgemildert. Wie man u. a. von Kindern, bei denen eine Zirkumzision ohne Analgesie und Anästhesie durchgeführt wurde, weiß, aktiviert der entstehende Schmerz eine Stressreaktion mit Freisetzung von Katecholaminen und erniedrigt hierüber für mehrere Monate nach Zirkumzision die Schmerzschwelle des Kindes [52]. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass solche schmerzvollen Stimuli ohne Anästhesie ebenfalls zu neuronalem Zelltod und zu einem langfristigen Ungleichgewicht des inhibitorischen Nervensystems, verstärktem Schmerzempfinden sowie Verhaltens- und Lernstörungen führen [53, 54, 55].

Auf der Suche nach Anästhetika, die kein neurotoxisches Potenzial besitzen, oder nach Medikamenten, die die Neurotoxizität der Anästhetika reduzieren, wurden zahlreiche Substanzen im Tierexperiment untersucht. Eine Reduktion der neurotoxischen Potenz der Anästhetika ließ sich u. a. mit Estradiol, Melatonin oder Lithium, dem α_2 -Rezeptor-Agonist Dexmedetomidin oder Xenon erreichen [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. Alle diese Substanzen besitzen bislang in der Kinderanästhesie keinen Stellenwert oder sind nicht zugelassen. Darüber hinaus fehlen Daten, die einen Effekt beim Menschen belegen.

Fazit

- **Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen belegen, dass Anästhetika im unreifen Gehirn neurotoxische Wirkungen entfalten können. Sie induzieren Apoptose und beeinflussen die Neuro- sowie Synaptogenese. Im Tierexperiment hat dies erhebliche Auswirkungen auf die neurokognitiven Funktionen der Tiere im späte-**

ren Leben. Im Gegensatz hierzu konnte für den Menschen in retrospektiven Untersuchungen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Anästhesie im Früh-, Neugeborenen- oder Kleinkindalter und dem Auftreten von Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten gefunden werden.

- Seit einigen Jahren sind verstärkt wissenschaftliche Aktivitäten (u. a. Grundlagenforschung, klinische Untersuchungen mit Langzeitnachbeobachtung, Kohortenstudien) angelauten, die sich dieser Thematik widmen. In den USA haben sich Food and Drug Administration (FDA), International Anesthesia Research Society (IARS) und andere Fachgesellschaften sowie Patienten-/Eltern-, Industrie-, Regierungs- und Privatverbände zur Initiative „Smart Tots“ zusammengeschlossen, mit dem Ziel, die bestehenden Wissenslücken systematisch aufzuarbeiten (<http://www.smarttots.org>). Zwei prospektive Studien, die PANDA und die GAS-Studie, sollen weitere Einblicke liefern und die bestehenden Fragen möglichst klären.
- Bis die Problematik der Neurotoxizität von Anästhetika im Kindesalter eindeutig geklärt ist, haben der Wissenschaftliche Arbeitskreis für Kinderanästhesie und der Wissenschaftliche Arbeitskreis für Neuroanästhesie auf der Grundlage der derzeitigen Datlage eine Stellungnahme verfasst, die Empfehlungen für das praktische Vorgehen bei diesen Patienten gibt [66].

Korrespondenzadresse

PD Dr. B. Sinner

Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss Allee 11,
93053 Regensburg
barbara.sinner@klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin weist für sich und ihre Koautoren auf folgende Beziehungen hin: K.E. hält Vorträge für Abbott und einmalige Teilnahme am Advisory Board von Fresenius.

Literatur

1. Cowan WM (1979) The development of the brain. *Sci Am* 241:113–133
2. LaMantia AS, Rakic P (1994) Axon overproduction and elimination in the anterior commissure of the developing rhesus monkey. *J Comp Neurol* 340:328–336
3. Bourgeois JP (1997) Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr Suppl* 422:27–33
4. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM et al (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6:309–315
5. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V et al (2001) Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 305:187–202
6. Herlenius E, Lagercrantz H (2004) Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 190(Suppl 1):S8–S21
7. Dobbing J, Sands J (1979) Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 3:79–83
8. Saunders NR, Liddelow SA, Dziegielewska KM (2012) Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol* 3:46
9. Dobbing J, Sands J (1978) Head circumference, biparietal diameter and brain growth in fetal and postnatal life. *Early Hum Dev* 2:81–87
10. Petit TL, LeBoutillier JC, Gregorio A et al (1988) The pattern of dendritic development in the cerebral cortex of the rat. *Brain Res* 469:209–219
11. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE et al (2007) Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci* 98:145–158
12. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS et al (2012) Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 116:372–384
13. Hayashi H, Dikkes P, Soriano SG (2002) Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. *Paediatr Anaesth* 12:770–774
14. Johnson SA, Young C, Olney JW (2008) Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice. *J Neurosurg Anesthesiol* 20:21–28
15. Stratmann G, Sall JW, Eger EI 2nd et al (2009) Increasing the duration of isoflurane anesthesia decreases the minimum alveolar anesthetic concentration in 7-day-old but not in 60-day-old rats. *Anesth Analg* 109:801–806
16. Slikker W Jr, Paule MG, Wright LK et al (2007) Systems biology approaches for toxicology. *J Appl Toxicol* 27:201–217
17. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W Jr et al (2004) Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci* 81:364–370
18. Zhu C, Gao J, Karlsson N et al (2010) 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* 30:1017–1030
19. Stratmann G, May LD, Sall JW et al (2009) Effect of hypercarbia and isoflurane on brain cell death and neurocognitive dysfunction in 7-day-old rats. *Anesthesiology* 110:849–861
20. Zou X, Patterson TA, Divine RL et al (2009) Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci* 27:727–731
21. Sinner B, Friedrich O, Zink W et al (2011) The toxic effects of s(+)-ketamine on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺ oscillations. *Anesth Analg* 113:1161–1169
22. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E et al (2005) Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology* 102:970–976
23. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ et al (2005) Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 146:189–197
24. Viberg H, Ponten E, Eriksson P et al (2008) Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology* 249:153–159
25. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y et al (2003) Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 23:876–882
26. Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB et al (2005) Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 135:815–827
27. Soriano SG, Liu Q, Li J et al (2010) Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain. *Anesthesiology* 112:1155–1163
28. Kuida K, Zheng TS, Na S et al (1996) Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature* 384:368–372
29. Briner A, Nikonenko I, De Roo M et al (2011) Developmental stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex. *Anesthesiology* 115:282–293
30. Corner MA, Baker RE, Pelt J van et al (2005) Compensatory physiological responses to chronic blockade of amino acid receptors during early development in spontaneously active organotypic cerebral cortex explants cultured in vitro. *Prog Brain Res* 147:231–248
31. Edwards DA, Shah HP, Cao W et al (2010) Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain. *Anesthesiology* 112:567–575
32. Lemkuil BP, Head BP, Pearn ML et al (2011) Isoflurane neurotoxicity is mediated by p75NTR-RhoA activation and actin depolymerization. *Anesthesiology* 114:49–57
33. Head BP, Patel HH, Niesman IR et al (2009) Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology* 110:813–825
34. Pearn ML, Hu Y, Niesman IR et al (2012) Propofol neurotoxicity is mediated by p75 neurotrophin receptor activation. *Anesthesiology* 116:352–361
35. Briner A, De Roo M, Dayer A et al (2010) Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology* 112:546–556
36. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E et al (2006) Effect of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro. *Toxicol Sci* 91:540–549

37. Vutskits L, Gascon E, Potter G et al (2007) Low concentrations of ketamine initiate dendritic atrophy of differentiated GABAergic neurons in culture. *Toxicology* 234:216–226
38. Sinner B, Friedrich O, Zausig Y et al (2011) Toxic effects of midazolam on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺-oscillations. *Toxicology* 290:96–101
39. De Roo M, Klauser P, Briner A et al (2009) Anesthetics rapidly promote synaptogenesis during a critical period of brain development. *PLoS ONE* e7043
40. Ikonomidou C, Turski L (2010) Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Res* 88:11–22
41. Stargatt R, Davidson AJ, Huang GH et al (2006) A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 16:846–859
42. Sprung J, Flick RP, Wilder RT et al (2009) Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 111:302–310
43. Wilder RT, Flick RP, Sprung J et al (2009) Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 110:796–804
44. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A et al (2009) A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol* 21:286–291
45. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI (2009) Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet* 12:246–253
46. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW et al (2011) Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology* 114:1076–1085
47. Istaphanous GK, Howard J, Nan X et al (2011) Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology* 114:578–587
48. Liu JR, Liu Q, Li J et al (2012) Noxious stimulation attenuates ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Anesthesiology* 117:64–71
49. Shih J, May LD, Gonzalez HE et al (2012) Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats. *Anesthesiology* 116:586–602
50. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM et al (1999) Post-operative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 90:758–765
51. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I et al (2004) Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 99:1648–1654
52. Taddio A, Katz J, Illersich AL et al (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349:599–603
53. Anand KJ, Coskun V, Thrivikraman KV et al (1999) Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 66:627–637
54. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B et al (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277:1659–1662
55. Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG et al (2000) Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 289:628–631
56. Yon JH, Carter LB, Reiter RJ et al (2006) Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 21:522–530
57. Sanders RD, Xu J, Shu Y et al (2009) Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 110:1077–1085
58. Shu Y, Patel SM, Pac-Soo C et al (2010) Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. *Anesthesiology* 113:360–368
59. Straiko MM, Young C, Cattano D et al (2009) Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiology* 110:862–868
60. Nilsen J, Brinton RD (2004) Mitochondria as therapeutic targets of estrogen action in the central nervous system. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3:297–313
61. Ma D, Williamson P, Januszewski A et al (2007) Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology* 106:746–753
62. Rudin M, Ben-Abraham R, Gazit V et al (2005) Single-dose ketamine administration induces apoptosis in neonatal mouse brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 16:231–243
63. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ et al (2000) Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 287:1056–1060
64. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR et al (2007) Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res* 62:283–290
65. Fredriksson A, Archer T, Alm H et al (2004) Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* 153:367–376
66. Becke K, Schreiber M, Philippi-Hähne C et al (2012) Anästhetika-induzierte Neurotoxizität. Gemeinsame Stellungnahme der Wissenschaftlichen Arbeitskreise Kinderanästhesie und Neuroanästhesie der DGAI. *Anaesth Intensivmed* 53:706–710
67. Paule MG, Li M, Allen RR et al (2011) Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 33:220–230
68. Green SM, Clark R, Hostetler MA et al (1999) Inadvertent ketamine overdose in children: clinical manifestations and outcome. *Ann Emerg Med* 34:492–497
69. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M et al (1999) Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 283:70–74
70. Bittigau P, Siffringer M, Genz K et al (2002) Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:15089–15094
71. Marquez-Orozco MC, Gazca-Ramirez MV, Fuentetaja G de la et al (2009) Midazolam administered to 8-day-old mouse pups for three weeks induces cerebellar cortex alterations. *Proc West Pharmacol Soc* 52:109–111
72. Holmes GL, Harden C, Liporace J et al (2007) Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 11:270–276
73. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A (1992) Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study. *Neuropediatrics* 23:60–67
74. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T et al (2007) Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology* 107:427–436
75. Bergman I, Steeves M, Burckart G et al (1991) Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 119:644–649
76. Hughes J, Gill A, Leach HJ et al (1994) A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 83:1194–1199
77. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P (1999) Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27:196–199
78. Franck LS, Naughton I, Winter I (2004) Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 20:344–351
79. Khan RB, Schmidt JE, Tamburro RF (2005) A reversible generalized movement disorder in critically ill children with cancer. *Neurocrit Care* 3:146–149
80. Dominguez KD, Crowley MR, Coleman DM et al (2006) Withdrawal from lorazepam in critically ill children. *Ann Pharmacother* 40:1035–1039
81. Al-Jahdari WS, Saito S, Nakano T et al (2006) Propofol induces growth cone collapse and neurite retractions in chick explant culture. *Can J Anaesth* 53:1078–1085
82. Honegger P, Matthieu JM (1996) Selective toxicity of the general anesthetic propofol for GABAergic neurons in rat brain cell cultures. *J Neurosci Res* 45:631–636
83. Spahr-Schopfer I, Vutskits L, Toni N et al (2000) Differential neurotoxic effects of propofol on dissociated cortical cells and organotypic hippocampal cultures. *Anesthesiology* 92:1408–1417
84. Macrae D, James IG (1992) Propofol sedation of children. *Anaesthesia* 47:811
85. Yanay O, Brogan TV, Martin LD (2004) Continuous pentobarbital infusion in children is associated with high rates of complications. *J Crit Care* 19:174–178
86. Tobias JD, Deshpande JK, Pietsch JB et al (1995) Pentobarbital sedation for patients in the pediatric intensive care unit. *South Med J* 88:290–294
87. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ et al (2000) Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr* 89:533–541
88. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG et al (1990) Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 322:364–369
89. Gerstner T, Demirakca S, Demirakca T et al (2005) Psychomotorische Entwicklung nach neonateller Phenobarbitaltherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 153:1174–1181
90. Solt K, Forman SA (2007) Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 20:300–306

91. Quimby KL, Aschkenase LJ, Bowman RE et al (1974) Enduring learning deficits and cerebral synaptic malformation from exposure to 10 parts of halothane per million. *Science* 185:625–627
92. Uemura E, Ireland WP, Levin ED et al (1985) Effects of halothane on the development of rat brain: a golgi study of dendritic growth. *Exp Neurol* 89:503–519
93. Uemura E, Levin ED, Bowman RE (1985) Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol* 89:520–529
94. Meyers EF, Muravchick S (1977) Anesthesia induction technics in pediatric patients: a controlled study of behavioral consequences. *Anesth Analg* 56:538–542
95. Keaney A, Diviney D, Harte S et al (2004) Post-operative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 14: 866–870
96. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Weinberg ME et al (2005) Sevoflurane versus halothane: post-operative maladaptive behavioral changes: a randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 102:720–726
97. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC et al (1999) Distress during the induction of anesthesia and post-operative behavioral outcomes. *Anesth Analg* 88:1042–1047
98. Kotiniemi LH, Ryhanen PT (1996) Behavioural changes and children's memories after intravenous, inhalation and rectal induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 6:201–207
99. Kotiniemi LH, Ryhanen PT, Moilanen IK (1997) Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia* 52:970–976
100. Arnold JH, Truog RD, Rice SA (1993) Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 76:520–526
101. Kelsall AW, Ross-Russell R, Herrick MJ (1994) Reversible neurologic dysfunction following isoflurane sedation in pediatric intensive care. *Crit Care Med* 22:1032–1034
102. Constant I, Seeman R, Murat I (2005) Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth* 15:266–274
103. Modvig KM, Nielsen SF (1977) Psychological changes in children after anaesthesia: a comparison between halothane and ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 21:541–544
104. Zhao YL, Xiang Q, Shi QY et al (2011) GABAergic excitotoxicity injury of the immature hippocampal pyramidal neurons' exposure to isoflurane. *Anesth Analg* 113:1152–1160
105. Kong FJ, Ma LL, Hu WW et al (2012) Fetal exposure to high isoflurane concentration induces postnatal memory and learning deficits in rats. *Biochem Pharmacol* 84:558–563
106. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y et al (2011) Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology* 115:979–991
107. Hughes J, Leach HJ, Choonara I (1993) Hallucinations on withdrawal of isoflurane used as sedation. *Acta Paediatr* 82:885–886
108. Sackey PV, Martling CR, Radell PJ (2005) Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the AnaConDa. *Paediatr Anaesth* 15:879–885

Hans-Reinhard Brodt

Stille: Antibiotikatherapie

Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung

Schattauer 2013, 12. Auflage, 1104 S., 58 Abb., 240 Tab., (ISBN 978-3-7945-2574-4), 89.00 EUR

Der neue „Stille“, der ab der aktuellen Auflage federführend von Prof. Hans-Reinhard Brodt verfasst ist, bildet das komplette Spektrum der antiinfektiösen Therapie ab. Damit ist das Werk auch von hoher intensivmedizinischer Relevanz, obwohl es nicht exklusiv für den intensivmedizinischen Kontext konzipiert ist. In der 12., komplett überarbeiteten und erweiterten Auflage wird dies erstmals durch ein Kapitel „Antinfektiva Therapie schwerer Infektionen auf Intensivstationen“ unterstrichen, in dem praxisnah spezielle intensivmedizinische Aspekte, z.B. kontinuierliche vs. intermittierende Gabe von Antibiotika und Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz und –Ersatzverfahren besprochen werden. Daneben sind zahlreiche weitere Kapitel von hoher intensivmedizinischer Relevanz. Z.B. je ein Kapitel zur antimikrobiellen Therapie nach hämatopoetischer Knochenmarkstransplantation, nach Organtransplantation, bei Granulozytopenie, sowie ein sehr beachtliches Kapitel zu Antinfektiva-Therapie schwerer Infektionen in Schwangerschaft und Stillzeit.

Das Buch gliedert sich in vier Teile. Auf einen allgemeinen Teil, in dem Grundbegriffe der Antibiotikatherapie erläutert werden, folgt eine gründliche Besprechung aller gängigen Antinfektiva im zweiten Teil des Buches. Auch hier wird mit übersichtlich überschiedenen Abschnitten zu jedem Präparat die Praxisrelevanz groß geschrieben. Z.B. wird zu jedem Wirkstoff im Abschnitt „Falsche Indikationen“ auf typische Verordnungsfehler jenseits der gesondert aufgelisteten Kontraindikationen aufmerksam gemacht und im Abschnitt „Beurteilung“ zu jedem Präparat eine nützliche zusammenfassende Bewertung abgegeben. Hier überzeugt das Buch durch differenzierte wie kritische Besprechungen. Teil drei „Therapie wichtiger Infektionen“ ist einerseits nach Körperregionen und Organsystemen und andererseits nach Erregern sortiert und lässt sich deshalb sehr gut problemorientiert einsetzen. Der vierte Teil rundet die Darstellung mit der Abhandlung wichtiger Therapieprobleme ab (z.B. „Antifunktiva Therapie bei gestörter Leberfunktion“, oder „Antifunktiva während der Stillperiode“).

Ausgesprochen nützlich ist der durch das gesamte Buch ersichtliche konkrete Bezug zur Praxis, so werden mitunter auch Dosisempfehlungen jenseits der zugelassenen Maximaldosis diskutiert. Sehr gut gelungen sind auch die neu eingeführten Ausklapp-Seiten am Ende des Buches mit einer detaillierten Tabelle zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und –Ersatzverfahren. Es ist zu erwarten, dass diese Tabelle auf mancher Intensivstation veraltete Poster ersetzt. Auf die Wunschliste für zukünftige Auflagen wäre eine solche Übersichtstabelle als Beilage im Posterformat und eine ähnlich umfangreiche Tabelle zur vergleichenden antimikrobiellen Wirksamkeit verschiedener Präparate zu setzen, außerdem eine online Version oder ein E-Book.

Ansonsten lässt der „Stille“ kaum Wünsche offen. Anzumerken ist allerdings, dass die – sehr vereinzelt – Abweichungen zu Leitlinien oder Empfehlungen (noch) klarer als Expertenmeinung gekennzeichnet werden könnten. So wird z.B. oral verabreichtes Moxifloxacin für die Pneumonie nicht klar als Reservpräparat deklariert, obwohl der Wirkstoff von der EMA für diese Indikation nur noch empfohlen wird, wenn andere Antibiotika nicht verwendet werden können. Wo aufgrund sehr detaillierter Leitlinien zu einzelnen Krankheitsbildern nicht die gleiche Tiefe im Buch erreicht werden kann, wäre es zudem hilfreich, wenn Hinweise auf besonders entwickelte Leitlinien, z.B. die zur Endokarditistherapie, systematisch inkludiert würden. Sehr positiv fällt aber auf, dass der „Stille“ Leitlinienwissen eher punktuell ergänzt und vertieft als rekapituliert, was den Spaß beim Lesen deutlich erhöht.

Das inzwischen über 1000 Seiten starke, zweifarbige Werk ist dank gutem Inhaltsverzeichnis, intelligentem Einsatz von Farbe, Fettdruck, 58 Abbildungen, 240 Tabellen, Icons und Griffregister erstaunlich gut handhabbar und eignet sich sehr gut zum schnellen Nachlesen. Insgesamt überzeugt der „Stille“ aber nicht nur als umfassendes Nachschlagewerk, sondern auch als Lehrbuch im Intensivalltag. Nach Durchsicht der aktuellen Auflage stellt sich erneut ein absolut positiver Eindruck ein, und die Erkenntnis, dass keine Intensivstation auf diese wertvolle Ressource verzichten sollte.

Tim Seidler (Göttingen)