

8. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004;171:158-60.
9. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM et al. Testicular microlithiasis in boys and young men with congenital or acquired undescended (ascending) testis. *J Urol* 2010;183:1539-43.
10. Patel RP, Kolon TF, Huff DS et al. Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2005;174:2008-10.
11. Ikinge U, Wurster K, Terwey B et al. Microcalcifications in testicular malignancy: diagnostic tool in occult tumor? *Urology* 1982;19:525-8.
12. de Jong BW, de Gouveia Brazao CA, Stoop H et al. Raman spectroscopic analysis identifies testicular microlithiasis as intratubular hydroxyapatite. *J Urol* 2004;171:92-6.
13. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG et al. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980;124:105-7.
14. Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meuts E et al. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol* 2003;170:1163-7.
15. Hoei-Hansen CE, Sommer P, Meyts ER et al. A rare diagnosis: testicular dysgenesis with carcinoma in situ detected in a patient with ultrasonic microlithiasis. *Asian J Androl* 2005;7:445-7.
16. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G et al. Occurrence of testicular microlithiasis in androgen insensitive hypogonadal mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:88.
17. Coffey J, Huddart RA, Elliott F et al. Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Br J Cancer* 2007;97:1701-6.
18. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001;57:1133-7.
19. <http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Pakkeforloebprostpenistestis.pdf> (23. mar 2013).
20. Tan IB, Ang KK, Ching BC et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer* 2010;116:4520-32.
21. Hoei-Hansen CE, Olesen IA, Jorgensen N et al. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. *Int J Androl* 2007;30:398-404.
22. Dieckmann KP, Loy V. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) - an update. *Eur Urol* 2003;43:516-21.
23. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;179:1420-3.
24. Furness PD, III, Husmann DA, Brock JW III et al. Multi-institutional study of testicular microlithiasis in childhood: a benign or premalignant condition? *J Urol* 1998;160:1151-4.
25. Chiang LW, Yap TL, Asiri MM et al. Implications of incidental finding of testicular microlithiasis in paediatric patients. *J Pediatr Urol* 2012;8:162-5.
26. Dagash H, Mackinnon EA. Testicular microlithiasis: what does it mean clinically? *BJU Int* 2007;99:157-60.
27. Richenberg J, Brejt N. Testicular microlithiasis: is there a need for surveillance in the absence of other risk factors? *Eur Radiol* 2012;22:2540-6.
28. Husmann DA. Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* 2005;66:424-6.
29. Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl* 2010;33:597-603.
30. Sanli O, Kadioglu A, Atar M et al. Grading of classical testicular microlithiasis has no effect on the prevalence of associated testicular tumors. *Urol Int* 2008;80:310-6.

# Generelle anæstetikas potentielle neurotoksicitet for den immature hjerne

Nicola G. Clausen<sup>1</sup>, Søren Venø<sup>1</sup>, Mads Astvad<sup>1</sup>, Steen W. Henneberg<sup>2</sup>, Kaare Christensen<sup>3,4</sup> & Tom G. Hansen<sup>1,5</sup>

Det er veldokumenteret, at børn, som tidligt i barndommen eksponeres for kirurgi og anæstesi, har øget risiko for indlærings- og adfærdsvanskeligheder samt forsinket psykomotorisk udvikling [1-5]. Man mente længe, at det skyldtes forhold, der var relateret til selve operationen, grundsygdommen og/eller præmaturitet. Gennem de seneste 10-15 år er der opstået tvivl om, hvorvidt anæstesimidler kan være en bidragende årsag. Talrige dyreeksperimentelle studier har vist, at alle klinisk anvendte anæstesimidler ved induktion af neuroapoptose kan virke neurotoksiske på dyreungers umodne hjerner. Hypotesen er, at anæstetika administreret under synaptogenesen også hos mennesker kan medføre irreversibel skade på forbindelserne mellem neuronerne med neurokognitive sequelae til følge [6].

Spørgsmålet er, om og hvorledes disse dyreeksperimentelle resultater kan overføres til humane forhold. Der er publiceret flere epidemiologiske historiske kohorte-studier; prospektive studier og et enkelt randomiseret studie er undervejs. International

Anesthesia Research Society og US Food and Drug Administration har opstartet »SmartTots«, som koordinerer viden og støtter forskning på området.

I denne artikel gives et overblik over de vigtigste dyreeksperimentelle og humane studier om anæstesi-induceret neurotoksicitet, og der fokuseres på udfordringerne for de fremtidige studier.

## GENERELLE ANÆSTESIMIDLERS VIRKNINGSMEKANISME

Gammaaminosmørsyre (GABA), den dominerende inhibitoriske neurotransmitter i centralnervesystemet (CNS), binder sig til GABA<sub>A</sub>-receptoren på den postsynaptiske membran, hyperpolariserer denne og stabiliserer membranpotentialer. Propofol, inhalationsanæstetika, benzodiazepiner og barbiturater opnår ved agonistisk binding til GABA<sub>A</sub>-receptoren en identisk inhibition. Glutamat er den overvejende excitatoriske neurotransmitter og virker på N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer. Ketamin og kvælstof-forilte er overvejende NMDA-antagonister og opnår

## STATUSARTIKEL

- 1) Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital
- 2) Anæstesiologisk Afdeling, Juliane-Marie Centret, Rigshospitalet
- 3) Institut for Sundhedstjenesteforskning – Epidemiologi, Syddansk Universitet
- 4) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
- 5) Klinisk Institut – Anæstesiologi, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V12120689

TABEL 1

Oversigt over anæstesi-  
midlers virkningsmekani-  
sme på to receptorer.

	GABA <sub>A</sub>	NMDA
Benzodiazepin	++	
Barbiturat	++	
Ketamin	+	--
Propofol	++	-
N <sub>2</sub> O	+	--
Sevofluran	++	-
Isofluran	++	-

GABA<sub>A</sub> = gammaaminosmørsyre A; N<sub>2</sub>O = kvælstofforilte;

NMDA = N-methyl-D-aspartat.

- = svag antagonist; -- = stærk antagonist; + = svag agonist;

++ = stærk agonist.

ved binding til receptoreren en inhiberende effekt. Både GABA<sub>A</sub>- og NMDA-receptorer forekommer udbredt i CNS og spiller en stor rolle for den normale udvikling af CNS. En oversigt over generelle anæstetikas virkningsmekanisme fremgår af **Tabel 1**.

### SYNAPTOGENESE OG NEUROTOKSICITET

Under synaptogenesen dannes fysiske forbindelser, synapser, imellem neuronerne [7]. I løbet af synaptogenesen går > 50% af neuronerne til grunde ved apoptose. Hos gnavere er synaptogenesen maksimal i det syvende levedøgn (PD7) [8]. Hos mennesket antages synaptogenesen at foregå fra graviditetens tredje trimester og igennem de første leveår [9], dog med en mangedobling af synapser fra tredje trimester og i løbet af de første seks levemåneder, som er en intens periode med øget plasticitet, dvs. potentiale for øget sårbarhed og følsomhed over for stimuli. Den strukturelle udvikling af CNS er ens arterne imellem

[10]. Dog vanskeliggør den tidsmæssige forskel i udviklingen fortolkningen af dyreeksperimentelle resultater. En netbaseret database kan forbedre nøjagtigheden i ekstrapoleringen af udviklingsmæssige begivenheder i CNS fra dyr til mennesker [11].

### DYREEKSPERIMENTELLE STUDIER

I et af de første studier med syv dage gamle rotter fandt man, at intraperitoneal indgift af MK801 (en NMDA-antagonist) resulterede i en dosisafhængig neuroapoptose i CNS hos de eksponerede dyr sammenlignet med de placebobehandlede [12]. Efterfølgende fandt man, at også GABA-agonister inducerede en dosisafhængig neuroapoptose [13].

I takt med, at spørgsmålet om disse resultatets kliniske relevans blev rejst, begyndte man at gennemføre studier, der også omfattede neurokognitive forhold. I 2003 kunne man vise, at PD7-rotter, der var bedøvet med midazolam, kvælstofforilte og isofluran, kunne se, høre og bevæge sig ligesom rotterne i deres kontrolgruppe; de havde dog sværere ved at indlære færdigheder, som krævede rumlig intelligens [14]. Tilsvarende forhold er siden blevet bekræftet i andre studier med forskellige gnavere [10, 12, 14-18] og primater (rhesusaber) [19, 20].

Dyreeksperimentelle studier har flere begrænsninger:

#### Variation i design:

- Studierne er gennemført med forskellige anæstetika og doseringer, f.eks. kombinationer med benzodiazepiner; eksponeringerne varierede fra én til 24 timer eller gentagne korte anæstesier. Studieresultaterne er ikke sammenlignelige og besvarer ikke spørgsmålene om, hvilke anæstesi-midler, kombinationer og doser der kan være neurotoksiske.
- Effektmålene varierer fra histopatologiske forandringer til neurokognitive undersøgelser. Testmetoderne og -tidspunkterne samt opfølgingsperiodens længde varierer.

#### Manglende hensyntagen til konfoundere:

- Studierne er oftest gennemført uden kirurgi og heraf udløst stressrespons.
- Forsøgsdyrene var raske, dvs. at testresultaterne ikke tager højde for effekten af præmorbiditet eller akut sygdom.
- Opioider har svag NMDA-antagonistisk effekt og virker også som svage DNA-syntesehæmmere i den føtale hjerne [21] – en målbar skadelig effekt kan ikke entydigt tilskrives enten anæstetimidlet eller opioidet.
- Monitoreringen af vitale parametre er ikke fore-



### FAKTABOKS

Dyreeksperimentelle studier har vist, at generelle anæstetika forårsager apoptotisk neurodegeneration i den umodne hjerne.

Den periode, hvor synaptogenesen er mest udtalt, formodes at være tidspunktet, hvor risikoen for anæstesiinduceret apoptotisk neurodegeneration er størst.

Hos mennesket regner man med, at dette tidspunkt omfatter perioden fra graviditetens tredje trimester og de efterfølgende 2-3 leveår.

Resultater fra dyreeksperimentelle undersøgelser kan ikke uden videre overføres til humane forhold.

Kliniske studier er få og inkonklusive. Resultaterne af observationelle kohortestudier har både be- og afkræftet en sammenhæng mellem anæstesi i tidlig alder og indlærings- og udviklingsforstyrrelser.

Flere prospektive studier er undervejs, herunder en kontrolleret randomiseret undersøgelse. Resultaterne herfra vil først foreligge om adskillige år.

Der er i øjeblikket ingen data, der støtter en ændring i den aktuelle kliniske anæstesiologiske praksis.



TABEL 2

Oversigt over en række dyreforsøg med anæstesiexponering og udfald.

Anæstesimiddel	Dyr	Dosis + varighed	Tid for eksponering	Histopatologi	Neurokognitive deficit	Reference
Dizocilpine <sup>a</sup> (MK-801)	Rotter	0,05/0,25/0,5/0,75/1,0 mg/kg – single dosering intraperitonealt i hhv. 4, 8, 12, 16, 24, 48 t.	7. PD	Dosisafhængig øget apoptose i parietal og frontal cortex samt i thalamus	Ikke undersøgt	<i>Ikonomidou et al</i> [12]
Ketamin <sup>a</sup>	Rotter	7 doser af 20 mg/kg	7. PD	Øget apoptose og neuronal degeneration efter 24 t.	Ikke undersøgt	<i>Ikonomidou</i> [16]
N <sub>2</sub> O <sup>a</sup> + ketamin <sup>a</sup> givet alene og i kombination	Rotter	N <sub>2</sub> O: 50-75%, 3 t. Ketamin: 20-80 mg/kg	Voksne rotter	Neuronal degeneration ved begge anæstesimidler som potenteres markant, når de gives i kombination	Ikke undersøgt	<i>Jevtovic-Todorovic et al</i> [17]
Isofluran <sup>b</sup>	Rotter	0,75-1,75%/6 t.	7. PD	Dosisafhængig neuronal degeneration	Ikke undersøgt	<i>Jevtovic-Todorovic et al</i> [14]
Isofluran <sup>b</sup> eller isofluran <sup>b</sup> + midazolam <sup>b</sup> + N <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	Rotter	0,75/1,0/1,5% el. 0,75% + 9 mg/kg + 75%/6 t.	7. PD	Udtalt neuronal degeneration og apoptose	Indlæringsvanskeligheder 25 og 125 dage efter eksponering	<i>Jevtovic-Todorovic et al</i> [14]
Midazolam <sup>b</sup>	Rotter	9 mg/kg	7. PD	Ingen neuronal degeneration eller apoptose	Ikke undersøgt	<i>Jevtovic-Todorovic et al</i> [14]
Ketamin <sup>a</sup> + thio-pental <sup>b</sup>	Mus	24 mg/kg + 5 mg/kg	7. PD	Øget neuronal degeneration 24 t. efter eksponering	Forstyrrelser af spontan aktivitet og indlæring hos de udvoksede rotter	<i>Fredriksson et al</i> [15]
Ketamin <sup>a</sup> + propofol <sup>b</sup>	Mus	25 mg/kg + 10 mg/kg	10. PD	Øget neuronal degeneration 24 t. efter eksponering	Forstyrrelser af spontan aktivitet og indlæring hos de udvoksede rotter	<i>Fredriksson et al</i> [15]
Propofol <sup>b</sup>	Mus	10 mg/kg	10. PD	Ingen forandringer	Ingen påvirkning	<i>Fredriksson et al</i> [15]
Propofol <sup>b</sup>	Mus	60 mg/kg	10. PD	Ingen forandringer	Forstyrrelser af spontan aktivitet og indlæring hos de udvoksede rotter Ændret respons på benzodiazepiner i voksen alder mere udtalt end ved den lavere dosis	<i>Fredriksson et al</i> [15]
Isofluran <sup>b</sup> + N <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	Rotter	75% + 75%/6 t.	7. PD	Apoptose i medula spinalis	Ingen motoriske deficit	<i>Sanders et al</i> [18]
Ketamin <sup>a</sup>	Rhesus- aber		3. PD	Apoptose	Ikke undersøgt	<i>Wang et al</i> [20]
Ketamin <sup>a</sup>	Rhesus- aber	20-50 mg/kg i.m./24 t.	5. el 6. PD	Ikke undersøgt	Besværet indlæring	<i>Paule et al</i> [19]

N<sub>2</sub>O = kvælstofforilte; PD = postnatale døgn.

a) NMDA-antagonist; b) GABA-agonister.

taget på forsøgsdyrene. Cerebral hypoperfusion og heraf følgende potentielt skadelige effekt pga. hypotension, acidose, hypoglykæmi, hypo-/hypokapni og hypoksi er derfor ikke detekteret. Den umiddelbare mortalitet blandt forsøgsdyrene er kun oplyst i et enkelt studie, hvor den var høj (20-80%).

Dyreeksperimentelle studieresultater kan ikke overføres direkte til humane forhold:

- Human og animalsk farmakodynamik og -kinetik er forskellig; f.eks. falder den minimale alveolære koncentration af inhalationsanæstetika hos umodne gnavere med stigende anæstesisvarighed [22].
- Tidsmæssig cerebral udvikling er ikke ens hos mennesker og dyr [23].

- Mange af studierne er gennemført med ketamin, halotan og isofluran, som ikke anvendes rutinemæssigt i børneanæstesiologisk praksis i dag. De to sidstnævnte er i de fleste vestlige lande erstattet af desfluran og sevofluran.
- Varierende forsøgsprotokoller mht. dosering af anæstetika, administrationsvej, eksponeringsvarighed, monitorering af vitale parametre samt tidspunkt for opfølgning og det primære udfald betyder, at studierne ikke er indbyrdes sammenlignelige. Til histopatologiske og neurokognitive undersøgelser har man ikke anvendt de samme farvningsmetoder og test.

I Tabel 2 vises væsentlige dyreeksperimentelle studier.

TABEL 3

Oversigt over udvalgte kohortestudier.

Reference	Kohorte	Endepunkt	Udfald	Kommentarer
Hansen et al [29]	Landsdækkende fødselskohorte 1986-1990; 2.689 af disse børn bedøves < 1 år gamle til herniotomi	Opfølgning på 9.-klasses eksamens/årskarakterer Sammenlignes med alderssvarende kontrolgruppe	Ingen forskel i skolepræstationer	
Wilder et al [24]	Fødselskohorte 1976-1982 i Olmstead County; 593 børn < 4 år gamle bedøves til kirurgi og diagnostiske procedurer	Forskellige skoletest frem til det 19. leveår Sammenlignes med alderssvarende kontrolgruppe	Ingen indlæringsvanskeligheder ved en enkelt anæstesi Ved $\geq 2$ anæstesier øget forekomst af indlæringsvanskeligheder	Lille population Stort <i>loss to follow-up</i> Børn med behov for flere anæstesier må formodes at være mere syge
DiMaggio et al [25]	Fødselskohorte 1999-2002 registreret som Medicaid-forsikringstagere i staten New York; 583 børn bedøves < 4 år gamle til herniotomi	Opfølgning med diagnosekoder inden for kognitive forstyrrelser og udviklingsforstyrrelser Sammenlignes med alderssvarende kontrolgruppe	Børn der har undergået anæstesi har hyppigere kognitive forstyrrelser og udviklingsforstyrrelser; eksponeringsgruppen havde større sandsynlighed for at have én af prædefinerede diagnoser: præmaturitet, perinatal hypoksi eller infektion	Lille kohorte Stort <i>loss to follow-up</i>
Bartels et al [30]	Tvillingkohorte med 1.143 børn der bedøves før deres 3., 5., 7. og 10. leveår	Forskellige skole test i 12-årsalderen. Sammenlignes med alderssvarende kontrolgruppe	Eksponerede børn præsterer ringere end ikkeeksponerede Alle eksponerede klarer sig lig deres ikkeeksponerede tvilling	
Flick et al [1]	Fødselskohorte; Blandt 8.458 født i et givet tidsrum havde 350 været udsat for anæstesi inden 2. leveår	Primære udfald: indlæringsvanskeligheder Sekundære udfald: adfærdsproblemer, som har krævet intervention i form af specialundervisning	Fle anæstesi eksponeringer medførte indlæringsvanskeligheder, men børnene havde ikke behov for specialundervisning	
Block et al [27]	Kohorte af 577 børn, som havde fået foretaget én af tre kirurgiske indgreb i generel anæstesi	Primære udfald: karakter ved skoletest i matematik, sprog, naturfag samlet i 1 karakter («composite score») – sammenlignet med aldersmatchet kontrolgruppes gennemsnitskarakterer i de samme test	De bedøvede børn havde signifikant lavere karakterer end gennemsnittet	Selve studiedesign med mulighed for bl.a. <i>recall-bias</i> og selektionsbias
Ing et al [28]	Fødselskohorte i Vestaustralien: blandt 2.868 børn født i 1989-1992 havde 321 børn været bedøvet inden 3. leveår	Primære udfald: sproglige, kognitive og motoriske færdigheder ved alderen 10 år; færdigheder vurderet ved standardiserede test, der dog ikke var udviklet til formålet	De anæstesi eksponerede præsterede ringere sprogligt end de ikkeeksponerede – en forskel, der efter korrektion kunne tildeles enkelte demografiske områder	Testresultater indsamlet retrospektivt; en stor del af den anæstesi eksponerede kohorte havde fået foretaget tubulatio – ørebørn er kendt at have øget risiko for udvikling af sprogvanskeligheder og indlæringsbesvær

## HUMANE STUDIER

Der er gennemført flere humane studier mhp. at afklare, om anæstesimidler er neurotoksiske. Studierne er primært observationelle kohortestudier.

### Kohortestudier – pro neurotoksicitet

I et amerikansk kohortestudie undersøgte man sammenhængen mellem eksponering for anæstesi (og kirurgi) inden fjerde leveår og efterfølgende indlæringsvanskeligheder: De børn, der havde været bedøvet og opereret én gang inden fireårsalderen, udviste ikke indlæringsvanskeligheder, hvorimod

børn, der havde været bedøvet og opereret to eller flere gange, viste tegn på indlæringsvanskeligheder [24]. Anæstesi ved herniotomi inden treårsalderen kunne i et amerikansk kohortestudie associeres med hyppigere forekomst af diagnostiske koder for forsinket og forstyrret mental udvikling, mental retardering, autisme og tale-/sprogproblemer i eksponeringsgruppen end i en kontrolgruppe [25]. I et studie fra samme New York Medicaid-database fokuserede man på søskende, som havde været eksponeret for anæstesi og kirurgi, og fandt 60% højere risiko for senere adfærds- og udviklingsvanskeligheder hos anæ-

steseksponerede end hos ikkeanæsteseksponerede søskende [26]. I disse kohortestudier kan effekten af anæsteseksponeringen ikke adskilles fra effekten af grundmorbus og kirurgi [27, 28]. Betinget af studiernes varierende metodevalg (definition af kohorten, ekspositions- og kontrolgruppen samt stor aldersspredning blandt de eksponerede børn) er resultaterne ikke sammenlignelige. I nogle studier har man inkluderet børn, som havde gennemgået få definerede procedurer; i andre undlod helt at skelne imellem procedurerne og inkluderede alle børn, blot de havde gennemgået kirurgi (og dermed anæstesi).

#### Kohortestudier – contra neurotoksicitet

I et dansk kohortestudie undersøgte man 9.-klasses års- og eksamenskarakterer for en kohorte af alle danske børn, som i perioden 1986-1990 var blevet bedøvet i forbindelse med herniotomi i første leveår. Børnenes præstationer blev sammenlignet med en 5% stikprøve fra de samme fødselsår. Efter justering for konfoundere (f.eks. alder, køn, fødselsvægt, medfødte misdannelser samt forældrenes alder og udannelse) fandt man ingen forskel i akademisk præstation blandt de to grupper. Andelen af hernieopererede børn, der ikke fik nogen 9.-klasses eksamen, var dog større end i kontrolgruppen [29]. I et hollandsk tvillingestudie fandt man ikke nogen sammenhæng imellem anæstesi i den tidlige barndom og ringe præstationer i skolen. Blandt 1.143 monozygote tvillingepar identificerede man de par, i hvilke den ene tvilling var blevet bedøvet i alderen 0-3 år og 3-12 år. Man gennemgik standardiserede test og skolelærernes vurdering af børnene i 12-års-alderen. De anæsteseksponerede tvillinger klarede sig markant dårligere end kontrolgruppen. Men blandt de tvillingepar, hvor den ene tvilling havde været eksponeret for kirurgi og anæstesi og den anden ikke, var der ingen forskel i de foretagne test børnene imellem. Dette studie indikerer, at der ingen sammenhæng er mellem tidlig anæsteseksponering og senere indlæringsvanskeligheder [30]. Udvalgte studier fremgår af **Tabel 3**.

#### Igangværende studier

PANDA-studiet er et retro- og prospektivt, søskende-kontrolleret multicenter- familiekohortestudie. I alt 500 børn, med én eller flere søskende, som bliver bedøvet i forbindelse med herniotomi inden 36-månedersalderen, identificeres. Søskendeparrene vil blive undersøgt med en neuropsykologisk test i alderen 8-15 år for at detektere evt. forskel i udvikling imellem de opererede (og dermed bedøvede) og deres søskende. Studiets resultater vil foreligge om flere år, og man vil ikke kunne skelne effekten af anæstesi fra effekten af grundmorbus og udsættelse for kirurgi.

I GAS-studiet randomiseres 660 børn, der skal have foretaget planlagt herniotomi, til regional anæstesi (sakral eller spinal blokade) eller generel anæstesi kombineret med en sakral blokade. Det primære udfald er IQ ved alderen fem år. Neurokognitive og sproglige test foretages ved to- og femårsalderen. Resultaterne forventes om fem år. Anæsteseksponeringstiden er kort, den undersøgte population er heterogen og de sygeste og mest præmature børn ekskluderes.

#### DISKUSSION

Resultaterne af hidtil udførte humane kohortestudier har både tydet på og afvist en sammenhæng mellem tidlig eksponering for anæstesi (og kirurgi) og neurokognitive senfølger hos børn. Studierne er oftest baseret på ældre data. Omend anvendte anæstesimidler og -metoder ikke i alle tilfælde er anført, svarer de antagelig ikke til nutidens praksis. Kohorterne består – på nær et dansk nationalt kohortestudie – af heterogene grupper og er ikke beskyttet imod migration og medførende tab af data. I ingen af studierne kan effekten af anæstesi adskilles fra effekten af komorbiditet, kirurgi eller den tilstand, som indikerer anæstesi. Disse faktorer begrænser studieresultaternes indbyrdes sammenlignelighed og generalisering. Der er behov for observationelle, prospektive og randomiserede studier, som er designede således, at data,



Børneanæstesi: uafklarede spørgsmål om generelle anæstetikas neurotoksicitet.

metoder og effektmål er sammenlignelige, og med baggrund i kohorter, som muliggør en generalisering. Mange forhold kan have indflydelse: f.eks. valg af anæstetika, doser, barnets alder ved eksponering, det kirurgiske indgreb, tilgrundliggende sygdomme og gener. Et enkelt studie vil næppe alene kunne svare på, om anæstetika er neurotoksiske over for den immature hjerne.

## KONKLUSION

Anæstesirelateret neurotoksicitet med påviselige strukturelle skader på neuroner og persisterende neurokognitive deficit er veldokumenteret i dyreeksperimentelle studier. Omend der ikke er bevis for enentydig skadelig effekt i en human population, må vi anerkende, at der er et uafklaret potentiale for anæstesimidlers neurotoksiske effekt. Dette danner dog ikke for nærværende grundlag for at ændre gængs klinisk praksis. Dog bør indikationen for en diagnostisk eller kirurgisk procedure afvejes over for en endnu uafklaret risiko.

**KORRESPONDANCE:** Nicola G. Clausen, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.  
E-mail: nicola@nicola.dk.

**ANTAGET:** 29. maj 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. august 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Flick RP, Katusic SK, Colligan RC et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128:e1053-61.
- Walker K, Halliday R, Holland AJ et al. Early developmental outcome of infants with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Ped Surg* 2010;45:2369-72.
- Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology* 2009;110:805-12.
- Bouman NH, Koot HM, Hazebroek FW. Long-term physical, psychological, and social functioning of children with esophageal atresia. *J Ped Surg* 1999;34:399-404.
- Eckenhoff JE. Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. *AMA Am J Dis Child* 1953;86:587-91.
- Vutskits L, Davis PJ, Hansen TG. Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? *Paed Anaesth* 2012;22:973-80.
- Vutskits L. General anesthesia: a gateway to modulate synapse formation and neural plasticity? *Anesth Analg* 2012;115:1174-82.
- Farber NB, Olney JW. Drugs of abuse that cause developing neurons to commit suicide. *Brain Rese Develop* 2003;147:37-45.
- Waites CL, Craig AM, Garner CC. Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. *Ann Rev Neurosci* 2005;28:251-74.
- Rice D, Barone S, Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environment Health Perspect* 2000;108(suppl 3):511-33.
- Clancy B, Kersh B, Hyde J et al. Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans. *Neuroinformat* 2007;5:79-94.
- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283:70-4.
- Olney JW, Farber NB, Wozniak DF et al. Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Environment Health Perspect* 2000;108(suppl 3):383-8.
- Jevtovic-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;23:876-82.
- Fredriksson A, Ponten E, Gordh T et al. 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* 2007;107:427-36.
- Ikonomidou C. Triggers of apoptosis in the immature brain. *Brain Dev* 2009;31:488-92.
- Jevtovic-Todorovic V, Benshoff N, Olney JW. Ketamine potentiates cerebrocorti-

- cal damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats. *Br J Pharmacol* 2000;130:1692-8.
- Sanders RD, Xu J, Shu Y et al. General anesthetics induce apoptotic neurodegeneration in the neonatal rat spinal cord. *Anesth Analg* 2008;106:1708-11.
- Paule MG, Li M, Allen RR et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:220-30.
- Wang C, Sadvovova N, Hotchkiss C et al. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture. *Toxicol Sci* 2006;91:192-201.
- Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007;104:509-20.
- Loepke AW, McCann JC, Kurth CD et al. The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. *Anesth Analg* 2006;102:75-80.
- Clancy BFB, Darlington RB, Anand KJS. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicol* 2007;28:931-7.
- Wilder RT, Flick RP, Sprung J et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiol* 2009;110:796-804.
- 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;21:286-91.
- 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;113:1143-51.
- Block RI, Thomas JJ, Bayman EO et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiol* 2012;117:494-503.
- 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-e485.
- Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiol* 2011;114:1076-85.
- 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.

Sundhedsstyrelsen

## TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 18. august 2014 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

S01EE04 Izba øjendråber, Alcon Nordic A/S  
R03BA05 Flixotide inhalationsspray\*, COPHARMA ApS  
S01BA01 Maxidex øjendråber\*, Orifarm A/S  
D07AB02 Locoid creme\*, Paranova Danmark A/S

Der ydes generelt klausuleret tilskud til følgende lægemiddel:

D01AE15 Lamisil Once kutanopløsning\*, Orifarm A/S

Lægemidlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Hudinfektioner forårsaget af svampe (mikroskopisk eller dyrkningsverificeret). En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »Tilskud« på recepten.

\*) omfattet af tilskudsprissystemet.