

# Neurotoxiciteit van sedativa en anesthetica bij jonge kinderen

Vele histologische, dierexperimentele en ook humane onderzoeken hebben de afgelopen 30 jaar duidelijk gemaakt dat algehele anesthesie bij jonge kinderen onder de leeftijd van 4 jaar een blijvend effect kan hebben op de zich nog ontwikkelende hersenen en daardoor latere leer- en gedragsstoornissen kan veroorzaken. Bij de afweging of een behandeling onder algehele anesthesie voor de behandeling van Early Childhood Cariës echt noodzakelijk is, dient dit gegeven nadrukkelijk te worden meegenomen.

Booij LHDJ, Burgersdijk RCW. Neurotoxiciteit van sedativa en anesthetica bij jonge kinderen

Ned Tijdschr Tandheelkd 2015; 122: 15-17

doi: 10.5177/ntvt.2015.01.14151

## Inleiding

De afgelopen 25 jaar is de mogelijkheid om bij kinderen tandheelkundige behandelingen onder algehele anesthesie uit te voeren sterk uitgebreid. Steeds meer centra voor bijzondere tandheelkunde en kindertandheelkundige praktijken hebben de noodzakelijke anesthesiologische ondersteuning en de daarbij behorende voorzieningen tot hun beschikking. Mede door de ruimere beschikbaarheid van de mogelijkheid om relatief moeilijk te behandelen kinderen met behulp van algehele anesthesie te saneren, wordt volgens de ziektekostenverzekeraars de indicatie om deze behandelbaarheid te benutten steeds vaker gesteld.

Algehele anesthesie wordt vooral gebruikt bij de behandeling van de gevolgen van op zeer jeugdige leeftijd optredende zuigflesariës, ook wel Early Childhood Cariës (ECC) genoemd. Tegelijkertijd echter groeide het inzicht dat sedativa niet alleen tijdelijke, maar ook permanente veranderingen in de hersenen van jonge kinderen kunnen oproepen (Bong et al, 2013).

## Geschiedenis

Bestrijding van pijn en ongemak is een van de belangrijkste verworvenheden van de geneeskunde en tandheelkunde. Zij kreeg een belangrijke impuls door de introductie van de anesthesie en de uitvinding van de verschillende vormen van analgetica. Hierdoor werden medische behandelingen mogelijk die tot dan toe onmogelijk waren. Ook in de tandheelkunde spelen zij een belangrijke rol, sterker, de anesthesie is ontstaan omdat de geassocieerde tandartsen Horace Wells (1815-1848) en William T.G. Morton (1819-1868) een oplossing probeerden te vinden voor de pijn die hun patiënten ondervonden tijdens de behandeling. Dit leidde tot het gebruik van respectievelijk lachgas en ether, niet alleen in de tandheelkunde, maar vooral ook in de geneeskunde. De Spaanse Jezuïet Barnabé Cobo beschreef in 1653 het kauwen van cocabladeren tegen kiespijn door de



Afb. 1. Algehele anesthesie met intubatie via de neus.

indianen. De grote doorbraak van de lokale anesthesie kwam nadat door Niemann in 1860 cocaïne uit de cocabladeren was geïsoleerd. In 1880 paste Basil von Anreb het bij dieren en bij zichzelf toe en beval het daarna aan als chirurgisch anestheticum. Carl Koller paste het in 1884 voor het eerst toe bij oogoperaties, waarna het al snel in de tandheelkunde en andere gebieden werd ingevoerd.

De ontwikkeling van andere lokale anesthetica vormde een impuls voor de toepassing van lokale anesthesie. In de tandheelkunde verdrong de lokale anesthesie de algehele anesthesie bijna volledig. Algehele anesthesie wordt, naast de grotere ingrepen in de kaakchirurgie, vooral nog in de kindertandheelkunde, bij gehandicapten en bij extreem angstige volwassenen toegepast. Hoewel bekend is dat veel van de door de anesthesioloog gebruikte stoffen soms ernstige acute bijwerkingen hebben, werd in het algemeen aangenomen dat zij na enkele uren geheel uit het lichaam verdwenen zijn en dan geen verdere effecten meer hebben. De laatste 25 jaar is, gebaseerd op dierexperimentele en humane onderzoeken, dit inzicht echter gewijzigd.

## Dierexperimentele onderzoeken

In 1985 werd voor het eerst aangetoond dat anesthesie met halothaan-lachgas, via de moeder toegediend bij ongeboren ratten, later tot leer- en gedragsstoornissen aanleiding geeft (Uemura et al, 1985). In 1999 toonden ook Ikonomidou et al bij ratten aan dat toediening van anesthetica en sedativa, in de periode waarin de hersenontwikkeling plaatsvindt (de synaptogenese), gepaard gaat met het later optreden van stoornissen in de cognitieve ontwikkeling (Ikonomidou et al, 1999). Deze bevindingen worden gezien als de start van het onderzoek naar de neurotoxiciteit van anesthetica en sedativa. Een grote doorbraak in het onderzoek werd bereikt toen bij ratten bleek dat de gedrags- en leerstoornissen gepaard gaan met histologische

afwijkingen (Jevtovic-Todorovic et al, 2003). Bij ratten, muizen, marmotten en ook bij primaten zijn inmiddels talloze onderzoeken uitgevoerd met zowel inhalatie- als intraveneuze anesthetica en sedativa (Gleich et al, 2013). De resultaten tonen bij bijna alle proefdieren cognitieve stoornissen in de zin van leer- en gedragsstoornissen.

Onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat er zo goed als zeker 2 belangrijke oorzaken zijn. Een rem van de zogenoemde NMDA-(N-methyl D-aspartaat) receptoren en/of een activatie van de GABA-A-(Gamma-Amino Boter Zuur) receptoren. Deze receptoren zijn de belangrijkste receptoren in respectievelijk de inhibitoire en excitatoire systemen in de hersenen en vormen de aangrijpingspunten van de anesthetica waardoor algehele anesthesie optreedt. Zo zijn ketamine en lachgas NMDA-antagonisten, terwijl de inhalatie-anesthetica midazolam en propofol GABA-A-antagonisten zijn. Beide groepen hebben deactivatie van de hersenen (respectievelijk activatie van inhibitie en inhibitie van activatie) tot gevolg. NMDA-receptoren (en haar neurotransmitter glutamaat) spelen een belangrijke rol in de migratie, differentiatie en plasticiteit van zenuwweefsel. Activiteit in de neuronen en dus in de receptoren bevordert de vorming van zenuwverbindingen. Overstimulatie van NMDA-receptoren veroorzaakt echter apoptose (fysiologische celdood). Bij de synaptogenese is deze apoptose van groot belang omdat bij de aanleg van het zenuwstelsel een overmaat aan neuronen wordt gevormd. Door apoptose verdwijnt 50-70% van deze neuronen. Deze apoptose wordt versterkt door anesthetica en sedativa. Aangetoond is dat ook anesthetica en sedativa de synaptogenese en neurogenese verstoren. Dit leidt tot aantoonbare histologische afwijkingen (Sanchez et al, 2011). Neurocognitieve afwijkingen zijn daarvan het gevolg. Lange tijd is gesteld dat de benodigde concentratie om cognitieve defecten te veroorzaken boven het klinisch gebruikelijke liggen, recente onderzoeken toonden echter aan dat dit geenszins het geval is en dat zelfs bij subanesthetische doseringen de stoornissen optreden (Cattano et al, 2008).

Uit de dierexperimenteel onderzoek moet worden geconcludeerd dat anesthetica gedurende de periode van zenuwstelselontwikkeling de endogene neuronale transmissiesystemen aantasten, waardoor apoptose wordt bevorderd. Daarnaast is de neurogenese gestoord, is er abnormale neuronale ontwikkeling en abnormale plasticiteit van de synaps. Dit vindt vooral plaats in hersengebieden die van belang zijn bij het geheugen en de cognitieve functies. De uitkomsten van veel dierexperimenteel onderzoek hebben geleid tot zorg en discussie in de humane geneeskunde (Nemergut et al, 2014).

### Humane onderzoeken

Het is niet zeker of bevindingen in dierexperimenteel onderzoek kunnen worden geëxtrapoleerd naar de mens. Echter, al lange tijd werden bij kinderen die een medische behandeling onder algehele anesthesie hadden ondergaan stoornissen in het leervermogen en gedrag ontdekt. Deze werden aan de chirurgische stress en het optreden van

operatiegeïnduceerde neuro-inflammatie toegeschreven en niet aan de toegediende anesthesie. Na het bekend worden van de eerste resultaten van onderzoek naar de effecten van anesthetica bij dieren, werd door Wilder in een retrospectief onderzoek aangetoond dat kinderen die ten minste 2 keer een anesthesie hadden gekregen voor hun vierde levensjaar, op de leeftijd van 5 tot 19 jaar vaker een leerstoornis hadden dan kinderen die geen anesthesie hadden gekregen (Wilder et al, 2009). Een retrospectief onderzoek bij kinderen die beneden de leeftijd van 3 jaar een liesbreukoperatie ondergingen liet 2 keer zo vaak leer- en gedragsstoornissen zien (Dimaggio et al, 2009). Kalkman et al (2009) toonden eveneens leerstoornissen aan bij kinderen die voor het vierde jaar een urologische ingreep ondergingen. Dit onderzoek toonde ook dat bij kinderen die onder de leeftijd van 2 jaar de anesthesie hadden ondergaan de frequentie van de gedragsstoornissen hoger is dan bij kinderen die dit na het vierde levensjaar ondergingen. Bong et al (2013) vonden een 4,5 keer hogere incidentie van leerstoornissen na anesthesie dan bij kinderen die geen anesthesie ondergingen.

Op basis van deze, en nog vele andere, onderzoeken zijn echter (nog) geen absolute conclusies te trekken; de humane onderzoeken zijn retrospectief, betreffen relatief kleine aantallen en hebben eindpunten (leer- en gedragsstoornissen) die slecht zijn gedefinieerd, terwijl onduidelijke en verschillende testen zijn gebruikt. Belangrijk is dat bijna alle dierexperimentele onderzoeken waarbij anesthetica werden toegepast die werken via GABA-A- en NMDA-receptoren wel steeds leer- en gedragsstoornissen en histologische veranderingen werden aangetoond. In een meta-analyse concluderen Dimaggio et al (2012) dat de kans op het aantonen van leer- en gedragsstoornissen na toediening van anesthesie en sedativa op jonge kleefijid in grote prospectieve onderzoeken 80% is.

### Discussie

Het is aannemelijk dat algehele anesthesie op zeer jonge leeftijd latere leer- en gedragsstoornissen tot gevolg kan hebben. Daarom dient men zeer terughoudend te zijn met algehele anesthesie bij jonge kinderen tot de leeftijd van 4 jaar en dient algehele anesthesie slechts te worden toegepast als allerlaatste redmiddel. Veelal kan een behandeling onder algehele anesthesie worden voorkomen door de aanwezige cariësontwikkeling af te remmen en zelfs te stoppen. Dat kan door de ouders te begeleiden bij systematische en grondige verwijdering van plaque uit de eventueel open geslepen caviteiten. Deze benadering verdient mede de voorkeur omdat ook uit onderzoek blijkt dat een eenmalige behandeling onder algehele anesthesie geenszins leidt tot een structurele verbetering van de mondgezondheid (Kidd, 2012). Daarbij moet in gedachten worden gehouden dat vervelende kortdurende ingrepen op zeer jeugdige leeftijd geen traumatiserend effect hebben op de behandelbaarheid op latere leeftijd, zeker als gebruik wordt gemaakt van orale premedicatie. Extractie van abcederende melkincisieven kan bovendien zeer goed plaatsvinden zonder ge-

bruik te maken van algehele anesthesie. Als naar de mening van de behandelaar toch de toepassing van algehele anesthesie noodzakelijk en gewenst is en de tandheelkundige behandeling niet kan worden uitgesteld tot het kind beter behandelbaar is, moeten in het gesprek met de ouders de mogelijke neurotoxische effecten van de algehele anesthesie worden besproken.

#### Literatuur

- \* Bong CL, Allen JC, Kim JTS. The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12. *Anesth Analg* 2013; 117: 1419-1428.
- \* Cattano D, Young C, Straiiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg* 2008; 106: 1712-1714.
- \* 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 development disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 286-291.
- \* DiMaggio C, Sun LS, Ing C, Li G. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24 : 376-381.
- \* Gleich S, Nemergut M, Flick R. Anesthetic-related neurotoxicity in young children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 340-347.
- \* Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-74.
- \* Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, 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- 882.
- \* 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: 805-812.
- \* Kidd EA. Should deciduous teeth be restored? Reflections of a cariologist. *Dent Update* 2012; 39: 159-166, 165-166.
- \* Sanchez V, Feinstein SD, Lunardi N, et al. General anesthesia causes longterm impairment of mitochondrial morphogenesis and synaptic transmission in developing rat brain. *Anesthesiology* 2011; 115: 992-1002.
- \* Uemura E, Levin ED, Bowman RE. Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol* 1985; 89: 520-529.
- \* Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110: 769-804.

#### Summary

##### Neurotoxicity of sedatives and anaesthetics in young children

Many histological studies, animal experiments and also human studies during the past 30 years have proven that the use of general anaesthesia in young children under the age of four can have a permanent effect on the brain, which is still developing, and can therefore cause learning and/or behaviour problems later in life. This knowledge has to be taken seriously into account in the discussion with parents whether general anaesthesia is really necessary for the treatment of Early Childhood Caries in very young children.

#### Bron

L.H.D.J. Booij<sup>1</sup> en R.C.W. Burgersdijk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emeritus hoogleraar Anesthesiologie en <sup>2</sup>emeritus hoogleraar Kindertandheelkunde van het Radboud Universitair Medisch Centrum te Nijmegen

Datum van acceptatie: 26 mei 2014

Adres: prof. dr. R.C.W. Burgersdijk, Binnenweg 5, 6644KD Ewijk  
r.burgersdijk@online.nl