

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE SECUNDARE ANESTEZIEI  
GENERALE PENTRU CHIRURGIA ABDOMINALĂ LA  
COPILUL SUB 3 ANI***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. MATEI DUMITRU**

**Student-doctorand:**

**DORDEA (căs.VOICU) ANDREEA LOREDANA**

**2020**

# CUPRINS

## INTRODUCERE

<b>PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>1</b>
1.NOȚIUNI GENERALE DE ANESTEZIE PEDIATRICĂ.....	2
1.1.ISTORIA ANESTEZIEI PEDIATRICE.....	2
1.2.PARTICULARITĂȚILE ANESTEZIEI GENERALE LA COPIL.....	7
1.2.1.Noțiuni de anatomie și fiziologie specifice primilor ani de viață.....	7
1.2.2.Noțiuni de farmacologie pediatrică.....	11
1.2.3.Conduita anestezică la copil.....	15
1.3.PARTICULARITĂȚILE ANESTEZIEI LOCO-REGIONALE LA COPIL.....	17
2.ASPECTE NEUROCOMPORTAMENTALE PRECLINICE DUPĂ ADMINISTRAREA DE SUBSTANȚE ANESTEZICE LA PUII DE ROZĂTOARE.....	22
2.1.DATE GENERALE.....	22
2.2.NEUROAPOPTOZA.....	23
2.2.1.Neuroprotecția indusă de anestezicele inhalatorii.....	25
2.2.2.Neurotoxicitatea indusă de anestezicele inhalatorii.....	27
2.2.3.Mecanismele posibile ale neurotoxicității induse de anestezice.....	28
2.2.4.Studii clinice.....	29
2.3.STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	31
3.IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE DUPĂ ANESTEZIE LA COPIII SUB 36 DE LUNI – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	36
3.1.SMART TOTS.....	36
3.2.PANDA.....	40
3.3.GAS.....	45

<b>PARTEA SPECIALĂ.....</b>	<b>50</b>
<b>4.IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....</b>	<b>51</b>
4.1.IPOTEZA DE LUCRU.....	51
4.2.OBIECTIVELE GENERALE.....	52
<b>5.METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....</b>	<b>53</b>
5.1.MATERIALE.....	53
5.2.METODE.....	55
<b>6.LOTUL 1 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZE LA PACIENȚII CU HERNIORAFIE SUB 3 ANI.....</b>	<b>61</b>
6.1.DESCRIEREA LOTULUI DE STUDIAT.....	61
6.2.REZULTATE.....	63
6.3.DISCUȚII.....	123
<b>7.LOTUL 2 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZE LA PACIENȚII CU STENOZĂ PILORICĂ HIPERTROFICĂ CONGENITALĂ SUB 3 ANI.....</b>	<b>126</b>
7.1.DESCRIEREA LOTULUI DE STUDIAT.....	126
7.2.REZULTATE.....	127
7.3.DISCUȚII.....	150
<b>8.LOTUL 3 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZE LA PACIENȚII CU FIMOZĂ CONGENITALĂ SUB 3 ANI.....</b>	<b>154</b>
8.1.DESCRIEREA LOTULUI DE STUDIAT.....	154
8.2.REZULTATE.....	155
8.3.DISCUȚII.....	197
<b>9.CONCLUZII FINALE.....</b>	<b>203</b>
<b>10.DISCUȚII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>205</b>
10.1.DISCUȚII.....	205
10.2.LIMITĂRILE CERCETĂRII.....	206

10.3.CONTRIBUȚII PERSONALE.....	207
10.4.PERSPECTIVE VIITOARE DE CERCETARE.....	209

**BIBLIOGRAFIE**

**ANEXE**

## INTRODUCERE

De la prima anestezie cu eter administrată unui pacient pediatric, în 1842, de către Dr. Long, până în prezent, ramura anesteziei pediatrice a cunoscut o dezvoltare exponențială, direct proporțională cu dezvoltarea ramurii chirurgiei pediatrice și a tehnologiei.

Interesul comunității internaționale de anestezie, în domeniul anesteziei și analgeziei pediatrice, a făcut posibilă dezvoltarea acestei ramuri medicale, a apariției protocoalelor în anestezia pediatrică pentru a spori siguranța actului medical, și a societăților de cercetare în domeniu.

Societatea Pediatrică de Anestezie în parteneriat cu FDA (Food and Drug Administration) și IARS (International Anesthesiology Research Society), au pus bazele unei organizații care studiază siguranța și efectele anesteziice asupra sistemului nervos central imatur - "Safe Kids" (Laszlo, 2018).

În ultimii ani, Food and Drug Administration (FDA) a manifestat un interes crescut asupra modificărilor neurologice care pot apare la copiii mici, după expunerea la anesteziicele intravenoase și volatile.

În fiecare an, aproximativ 6 milioane de copii, dintre care 1,5 milioane de sugari, primesc anestezie generală în SUA (Daniel Mellon *et al.*, 2007). Descoperirea și dezvoltarea substanțelor anesteziice a permis îmbunătățirea calității și a speranței de viață, permițând ramurii chirurgicale să se dezvolte. Dar, în ultimii ani, aceste droguri anesteziice au început să fie chestionate în ceea ce privește siguranța administrării lor. Apariția studiilor în literatura de specialitate care atestă existența neurodegenerescentei, deficiențelor cognitive și comportamentale la modelele imature de rozătoare după expunerea la anesteziicele generale, au întărit aceste ipoteze. Datele de cercetare susțin ideea apariției apoptozei neuronale și a modificării dezvoltării sistemului nervos central (Piyush Patel, Lena Sun, 2009). După Sunny Chiao și Zhiyi Zuo, 2014, expunerea la substanțele anesteziice în timpul vieții mature nu prezintă modificări neurologice pe termen lung, în schimb vârstele extreme pot suferi fenomenul de neuroapoptoză, cu consecințe pe termen lung încă incomplet definite.

Substanțele anestezice intravenoase și volatile, conform literaturii de specialitate, când sunt administrate puilor de rozătoare, produc modificări histopatologice la nivelul sistemului nervos central, și secundar tulburări de comportament (Hansen *et al.*, 2011). Comunitățile internaționale de anestezie pediatrică ridică un semn de întrebare în ceea ce privește siguranța administrării acestor substanțe la copiii mici, în plin proces de dezvoltare și achiziție neurologică (Charles DiMaggio *et al.*, 2012).

### **Este anestezia generală sigură pentru pacientul neonatologic și pediatric?**

#### **Există repercursiuni neurologice pe termen lung?**

O problemă o reprezintă și cunoscerea acestor modificări care pot să apară. Există dificultăți în a aprecia funcția neurologică preoperatorie la un copil mic, sub 3 ani, cu examen neurologic obiectiv normal, și implicit datele bazale la care trebuie să se raporteze investigatorul (Clancy *et al.*, 2007). Se presupun 3 neuroagresori:

- ✚ chirurgia – prin activarea căilor neuroinflamatorii pentru creierul în plin proces de dezvoltare;
- ✚ modificări ale homeostaziei sistemice perioperator;
- ✚ efectul direct al substanțelor anestezice asupra creierului imatur (Blaylock *et al.*, 2010). La care se adaugă stresul psihoemoțional din perioada perioperatorie.

În acest sens, se fac zilnic eforturi pentru a cerceta acest aspect al anesteziei pediatrice, pentru a face această ramură medicală sigură pentru pacientul pediatric.

Luând exemplul SmartTots, în septembrie 2012, Societatea Europeană de Anestezie (ESA) a înființat un departament numit „European Safe Tots Anesthesia Research consortium”. După mai multe ședințe ale acestui consiliu, format din anesteziști și cercetători, s-a ajuns la concluzia că, este primordială identificarea întrebărilor legate de îngrijirea perioperatorie pediatrică și influențarea prognosticului neurocomportamental (Laszlo, 2018).

O problemă este lipsa corelării studiilor preclinice cu cele clinice. O altă problemă, este lipsa stimulului chirurgical în cazul studiilor preclinice, cunoscându-se faptul că, anestezia și chirurgia au acțiune sinergică din punct de vedere al inflamației și stresului perioperator.

Studiind datele de specialitate publicate până în acest moment, observăm că evidența neurotoxicității legate de anestezie are un impact statistic scăzut. Dar, acest aspect nu reprezintă un motiv pentru a stopa cercetările legate de subiect.

La momentul actual, SmartTots cofinanțează două studii clinice, care momentan arată că, expunerea unică, de scurtă durată la substanțele anestezice, nu are impact neurocognitiv pe termen lung (Beverly A. Orser *et al.*, 2018) .

Primul studiu este **General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia (GAS)**. Sunt comparate două loturi de pacienți: un lot care primește anestezie generală și un lot care primește anestezie neuraxială. Acești copii sunt evaluați cu ajutorul testelor de IQ la vârsta de 2, respectiv 5 ani. Sunt disponibile rezultatele ambelor evaluărilor neurologice, care nu arată diferențe relevante din punct de vedere statistic între cele două grupuri de pacienți pediatrici.

Al doilea studiu este **The Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment (PANDA)**. Acest studiu evaluează performanțele neurocognitive la copiii care au primit anestezie generală sub vârsta de 3 ani, pentru cura chirurgicală a herniei inghinale. Evaluările neurologice au loc în intervalul de vârstă 8-15 ani, și fac comparație între copilul expus la anestezie și un frate neexpus la stresul anesteziico-chirurgical în primii 3 ani de viață. Rezultatele preliminare nu au identificat diferențe neurocomportamentale între perechile de frați.

Ambele studii nu au identificat modificări neurologice secundare anesteziei generale după o expunere unică și de scurtă durată.

Aceste rezultate au dus la demararea a două studii clinice care să evalueze prognosticul neurologic după expunerea prelungită și repetată la anestezice. Un astfel de studiu este **A Study to Compare the Long-term Outcomes After Two Different Anaesthetics (TREX) trial** (ClinicalTrials.gov NCT03089905). Acest studiu va evalua, din punct de vedere neurologic, două grupuri de pacienți: un grup care primește anestezie cu doze scăzute de sevofluran în combinație cu dexmedetomidină + opioid, și un grup care primește VIMA (Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia) cu sevofluran în doze crescute. Se vor evalua neurologic (cu ajutorul testelor de IQ) copiii care au fost anesteziați mai mult de 2 ore și jumătate (Beverly A. Orser *et al.*, 2018).

Această teză se intitulează “Implicațiile neurologice secundare anesteziei generale pentru chirurgia abdominală la copilul sub 3 ani”. Lucrarea de față este inspirată de grija continuă a anesteziștilor pediatrici din întreaga lume față de siguranța actului anestezic pe termen lung, nu numai în perioada perioperatorie. Premizele tezei de doctorat sunt bazate pe cele ale studiului GAS, și rezultatele studiului meu vor fi comparate cu cele ale studiului GAS.

Teza este structurată din două părți: o parte teroretică, care trece în revistă rezultatele publicațiilor științifice ale subiectului de cercetat, structurată pe trei capitole, și o parte personală. În partea personală s-a urmărit dezvoltarea neurocognitivă a copiilor care au primit anestezie sub vârsta de 36 de luni.

Lucrarea de față prezintă un studiu prospectiv, longitudinal, observațional. Au fost luați în evidență 90 de pacienți chirurgicali pediatrici (împărțiți în trei loturi de studiu, în funcție de diagnosticul chirurgical), cu vârsta sub 3 ani care au primit anestezie în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2017, în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați.

Pacienții au fost evaluați neurologic, cu ajutorul testelor neurologice ( chestionarele ASQ-3 la 24 și 48 de luni, scorul Vanderbilt), în perioada septembrie 2015- iunie 2019. Evaluările neurologice au avut loc pe secția clinică ATI a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați. Copiii au fost evaluați la vârsta de 2, 4 și 6 ani, cu mențiunea că prima evaluare neurologică a avut loc la o distanță de cel puțin 6 luni de zile de la expunerea anestezică.

Importanța teoretică și valoarea practică a acestei lucrări de pionierat în domeniu, a constat în implementarea unui algoritm de screening neurologic pentru pacienții pediatrici expuși în primii 3 ani de viață la substanțele anestezice și a unui scor prognostic pentru riscul apariției tulburărilor neurologice secundare procesului anestezic (scorul NOKA).



## PARTEA GENERALĂ

### 2.2. NEUROAPOPTOZA

Dezvoltarea și maturarea creierului uman este un proces complex, în care celulele suferă o serie de modificări: proliferare, migrare, diferențiere. La om, dezvoltarea creierului începe în viața intrauterină și se continuă în primii 2-3 ani de viață. Această perioadă este vulnerabilă la acțiunea factorilor agresivi: hipoxie, hipotermie, hipoglicemie și posibil substanțelor anestezice (De Roo M. *et al.*, 2009). Celulele nervoase încep procesul de migrare la vârsta de 6 săptămâni de gestație și se încheie la vârsta de 5 luni postpartum. Mielinizarea tecilor nervoase este completă în jurul vârstei de 2 ani. Dezvoltarea sistemului nervos nu este liniară, constantă, și de aceea efectele secundare nefavorabile după expunerea la substanțele anestezice sunt dependente de etapa dezvoltării în momentul expunerii (Francis X. McGowan Jr. *et al.*, 2008).

Neuroapoptoza reprezintă moartea programată a celulei nervoase. Se diferențiază de necroză, care reprezintă moartea secundară unei insulte extracelulare. La naștere, omul are un exces de neuroni care vor fi atent selecționați prin intermediul neuroapoptozei. Dar acest proces este foarte sensibil factorilor externi, care pot accentua moartea neuronală (Mellon *et al.*, 2007).

Anestezicele volatile sunt foarte populare în practica anestezică, inclusiv în pediatrie, folosite mai ales pentru inducția anestezică, pentru a minimaliza impactul psihologic al copilului. Anestezicele volatile moderne sunt hidrocarburi halogenate, care au fost descrise în primul capitol. Mecanismul exact de acțiune al anestezicelor inhalatorii nu se cunoaște, existând mai multe ipoteze de acțiune în teorie. Ceea ce se cunoaște este faptul că ele influențează membrana neuronală și alterează transmisia electrică de la nivelul sinapsei. În 1980, Franks și Lieb au demonstrat că anestezicele volatile au acțiune inhibitorie asupra citocromului P<sub>450</sub>.

#### 2.2.4. Studii clinice

Sudiile clinice care pot să confirme aceste modificări neuronale la copiii mici după anestezie generală sunt insuficiente pentru schimbarea managementului anestezic la această categorie. Unele studii arată că, în cazul mai multor anestezii primite în prima parte

a copilăriei, ar putea să apară tulburările de învățare în perioada școlară (Kalkman *et al.*, 2009). Toți copiii studiați au primit anestezie pentru o intervenție chirurgicală, așa că este dificil de precizat dacă aceste modificări apar secundar anesteziei sau chirurgiei.

În 2009, Wilder a studiat 593 de copii care au primit anestezie înainte de vârsta de 4 ani. Lotul cu o singură anestezie în antecedente nu a prezentat tulburări ale procesului de învățare, în schimb, copiii care au primit mai multe anestezii generale au prezentat dificultăți de învățare pe termen lung. Din cei 593 de copii, 87,9% au avut în schema anestezică halotan și 90,7% protoxid de azot; ambele anestezice inhalatorii sunt, în prezent, rar folosite (Wilder *et al.*, 2009).

Tot în anul 2009, DiMaggio *et al.* a studiat un grup de 383 de copii din New York care au primit anestezie în primii 3 ani de viață pentru cura chirurgicală a herniei inghinale. Acest lot de copii a fost comparat cu un lot martor de 5050 de copii, de aceeași vârstă, dar fără antecedente anestezice în primii 3 ani de viață. În grupul studiat, 4,4% au fost diagnosticați cu tulburări de comportament, comparativ cu un procent de 1,2% din lotul martor.

În 2009, Kalkman *et al.* a studiat dezvoltarea neurocomportamentală la copii cu vârsta cuprinsă între 12,5 și 15,8 ani, care au primit anestezie înainte de vârsta de 6 ani, pentru diferite intervenții urologice. Acest studiu nu a avut rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

În 2012, Ing *et al.* a studiat 2868 de copii din Australia (studiul RAINE) născuți între anii 1989 și 1992, dintre care 321 au avut istoric anestezic pozitiv înainte de vârsta de 3 ani. Acești copii au fost urmăriți din punct de vedere neurologic până la vârsta de 10 ani. Copiii cu antecedente anestezice au avut rezultate mai slabe față de copiii martor. Instrumentele folosite pentru evaluarea neurologică folosite au fost: „Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF) Receptive (CELF-R) Expressive (CELF-E)” și „Colored Progressive Matrices (CPM)”.

Hansen *et al.* a urmărit performanțele școlare ale copiilor care au primit anestezie în prima parte a copilăriei pentru cura chirurgicală a herniei inghinale. Lotul a fost evaluat în clasa a 9-a și a avut rezultate școlare mai slabe decât lotul martor (Hansen *et al.*, 2011).

În 2009, Bartels *et al.* a ridicat o întrebare: „Expunerea timpurie la anestezie cauzează deficite cognitive și comportamentale, sau această corelație este observată

deoarece copiii bolnavi au nevoie de chirurgie, și aceștia sunt mai predispuși la boală, chirurgie, și dificultăților de învățare de la început?” (Bartels *et al.*, 2009). Bartels *et al.* au observat 1143 de perechi de gemeni monoziagoți și a identificat indivizii care au primit anestezie sub vârsta de 3 ani. Subiecții care au primit anestezie sub 3 ani au avut scoruri de evaluare neurocomportamentală mai slabe decât copiii fără anestezie. Dar, în situațiile în care un geamăn a primit anestezie sub 3 ani, și celălalt geamăn nu a avut antecedente anestezice, scorurile neurologice nu s-au deosebit între frați. Acest studiu nu a fost considerat concludent din punct de vedere al cauzalității între anestezie și deficitul neurocomportamental.

Studiile efectuate nu au avut concluzii semnificative din punct de vedere statistic, care să aibă impact în practica curentă anestezică. În prezent, există câteva studii în desfășurare, care se așteaptă să fie semnificative pentru comunitatea anestezică. Aceste studii vor fi discutate pe larg în capitolul 3.

Anestezicele inhalatorii sunt foarte utilizate în anestezia pediatrică. Momentan, rezultatele studiilor clinice legate de anestezicele volatile nu sunt concludente. Studiile preclinice, pe animalele imature, leagă utilizarea anestezicelor volatile de apariția neurotoxicității și a neuroapoptozei, care se traduc clinic prin diferite tulburări neurocomportamentale (Istaphanous *et al.*, 2011).

De asemenea, nu există studii la populația pediatrică care să susțină efectele neuroprotective, împotriva ischemiei cerebrale, după administrarea de anestezice volatile. Momentan, singura recomandare pentru practica curentă anestezică este de a amâna intervențiile chirurgicale electivă după vârsta de 4 ani.

### **2.3. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

Substanțele anestezice intravenoase pot produce efecte diferite la nivelul receptorilor NMDA și GABA, aspect care depinde de structura țesutului nervos, de vârsta pacientului, de diferențele ce țin de specie. Anestezicele volatile și opioidele au un grad de acțiune și la nivelul receptorilor NMDA. Toate substanțele de uz anestezic, fie anestezice intravenoase sau inhalatorii, fie opioizi, au un grad de legare de acești doi receptori incriminați în neuroapoptoză la puii de rozătoare (Anand *et al.*, 2007; Culley *et al.*, 2004). Ceea ce înseamnă, că toți pacienții pediatrici sub 3-4 ani prezintă un risc de a dezvolta modificări histopatologice după expunere, și respectiv, modificări neurologice pe termen lung.

Un aspect important este acela că dozele de anestezic folosite în studiile preclinice pe animale și timpul de expunere sunt de regulă mai mari, și depășesc corespondentul clinic la copii.

Primul studiu preclinic, care a susținut că antagoniștii NMDA pot duce la neurotoxicitate în etapele incipiente ale dezvoltării neurologice la nou-năcuți și copii mici, a fost publicat în 1999. A fost cercetat un compus antagonist NMDA, **MK-801**. Acesta a fost injectat în doză de 0,5 mg/kg intraperitoneal de trei ori pe zi (la 8 ore) la puii de cobai în vârstă de 7 zile. Examinarea anatomopatologică a pus în evidență degenerarea neuronală și neuroapoptoza la acești pui. Studiul a continuat cu un alt lot de pui de rozătoare, injectați cu ketamină în doză de 20 mg/kg s.c. la fiecare 9 ore (în total 7 administrări de ketamină). Examinarea histopatologică la noul lot de rozătoare a arătat apariția neuroapoptozei la 24 de ore după prima administrare de ketamină, asemănător compusului MK-801.

Studiul antagoniștilor NMDA a continuat cu identificarea apariției neurotoxicității în funcție de vârsta puilor de cobai. Astfel, incidența maximă de neurotoxicitate a fost în ziua 3-7 de viață, cu un vârf în ziua a 7-a. Apariția neurodegenerării a scăzut după ziua a 14-a, fiind rară după ziua a 21-a. Prima săptămână de viață la puii de cobai a fost perioada de susceptibilitate neurologică după administrarea de antagoniști NMDA. În această perioadă se realizează sinaptogeneza (Ikonomidou *et al.*, 1999).

Scallet *et al.* au efectuat un studiu asemănător studiului lui Ikonomidou din 1999. Au administrat puilor de cobai în vârstă de 7 zile ketamină 10 mg/kg s.c. la fiecare 9 ore, în total 7 administrări, și au observat o incidență scăzută a apariției neuroapoptozei. Un alt lot de pui de cobai a primit o sigură administrare de ketamină în doză de 20 mg/kg s.c. Și de această dată, incidența neuroapoptozei a fost mai redusă.

Neurodegenerarea secundară antagoniștilor de receptor NMDA pare să fie dependentă de doza administrată și de durata expunerii la drog.

Deși este ușor de stabilit la puii de rozătoare o doză sigură și eficace, în care să nu apară aceste modificări neuropatologice, este dificil de extrapolat la copii.

La puii de șobolani, perioada cea mai vulnerabilă este corespondentul perioadei de dezvoltare intensă, adică de sinaptogeneza (Walker *et al.*, 2010). Dar care este această perioadă la copil? Se presupune că perioada cea mai vulnerabilă la copii este din al treilea trimestru intrauterin până la vârsta de 3 ani (Olutoyin *et al.*, 2018). Există o a doua

perioadă de sinaptogeneză, în adolescență, când creierul este mai susceptibil la acțiunea drogurilor, substanțelor stupefiante și alcoolului.

Este dificil de cuantificat clinic, modificările care pot apărea la nivel neuronal la copiii mici după expunerea la droguri anestezice. La copii, majoritatea intervențiilor chirurgicale sunt neelective, adică sunt intervenții în regim de urgență, ceea ce îngreunează amânarea anesteziei generale până după vârsta de 3 ani.

Au fost propuse studii pe această temă la puii de primate non-umane. Avantajul îl reprezintă similitudinile anatomice și fiziologice; dezavantajul este dat de perioada de gestație mai lungă la primate, dificultatea de a obține linii pure de maimuțe pentru cercetare și costurile ridicate ale unui astfel de studiu. Momentan organizațiile guvernamentale internaționale (FDA, etc.) nu au alocat fonduri pentru derularea unor astfel de studii.

Jevtovic-Todorovic *et al.* a efectuat un studiu pe un lot de șobolani nou-născuți. Aceștia au fost expuși timp de 6 ore la combinația de substanțe anestezice: protoxid de azot, oxigen, izofluran și midazolam. Modificările histopatologice după administrarea unică de midazolam, și respectiv protoxid de azot, au lipsit. Izofluranul, însă, a determinat singur neuroapoptoză. Combinația de izofluran și midazolam a determinat un grad mai mare de neurodegenerare decât l-a avut izofluranul ca agent unic anestezic. Combinația celor 3 anestezice ( izofluran + midazolam + protoxid de azot) a determinat cele mai mari modificări la nivel celular, șobolanii prezentând postanestezic tulburări de comportament, de relaționare interindividuală, de memorie și de învățare. Aceste manifestări neurologice clinice la șobolani au fost susținute de apariția modificărilor pe traseul EEG. Acesta a fost primul studiu care a urmărit pe lângă modificările de la nivel celular, și modificările comportamentale la modelele animale.

Anestezicele se potențează unele pe altele, combinațiile de substanțe având un efect neurotoxic mai mare decât un singur agent. Puii de rozătoare care au prezentat modificări neuronale au avut și tulburări de comportament. Rămâne de văzut cum se vor aplica aceste informații la pacientul pediatric chirurgical.

Efectele neurotoxice ale ketaminei au fost dependente de cantitatea de substanță administrată și de durata de expunere. Au fost pui de rozătoare care au primit ketamină în doză unică, mică, și care nu au prezentat diferențe celulare sau comportamentale.

În ceea ce privește anestezia cu substanțe volatile halogenate, s-a stabilit că izofluranul determină neuroapoptoză corticală la populațiile imature de rozătoare. Însă pentru sevofluran și desfluran acest risc a fost luat în considerare de puțin timp (Mian Peng *et al.*, 2016).

Anestezicele volatile sunt utilizate în anestezie frecvent, ca parte integrată a anesteziei generale sau ca monoanestezie. Și în anestezia pediatrică, anestezicele volatile halogenate sunt folosite pe scară largă datorită depresiei cardiovasculare și respiratorii minime, efectelor analgezice și miorelaxante, inducției și trezirii rapide. Deci copiii mici, sub 3 ani, sunt expuși riscului apariției efectelor neurologice nefavorabile pe termen lung (Jeong-Rim Lee *et al.*, 2018).

Moartea neuronală programată elimină celulele patologice, mai ales după o injurie - hipoxie, ischemie - și reprezintă mecanismul prin care sunt îndepărtați neuronii afectați de substanțele anestezice la animalele imature. Moartea neuronală este dată de o cascadă de enzime proteolitice. Un indice important al prezenței neuroapoptozei îl reprezintă **caspaza 3**, o enzimă proteolitică (DiGrucchio *et al.*, 2015).

Există studii în literatură care confirmă prezența caspazei 3 în neocortexul superficial, deci a neuroapoptozei, după expunerea la izofluran. În 2011, a fost publicat un studiu în care s-a făcut o comparație asupra existenței/gradului de neuroapoptoză între cele 3 anestezice volatile halogenate utilizate frecvent: izofluran, sevofluran și desfluran, pe o populație de rozătoare imature (Istaphanous *et al.*, 2011).

### 3.1. SMART TOTS

În martie 2010, a luat naștere un parteneriat public-privat între US FDA ( Food and Drug Administration) și IARS ( International Anesthesia Research Society) → *SmartTots* ( [www.smarttots.org](http://www.smarttots.org)).

Scopul programului SmartTots este de a face anestezia sigură, pe termen scurt și lung, pentru populația pediatrică. Există un consens internațional, cum că, anestezia la nou-născut, sugar și copilul mic crește neuromorbiditatea. În schimb, lipsește o părere unitară legată de modul și mecanismele de apariție a neurotoxicității (Beverly A. Orser *et al.*, 2018).

Luând exemplul SmartTots, în septembrie 2012, Societatea Europeană de Anestezie (ESA) a înființat un departament numit „European Safe Tots Anesthesia Research

consortium”. După mai multe ședințe ale acestui consiliu, format din anesteziști și cercetători, s-a ajuns la concluzia că, este primordială identificarea întrebărilor legate de îngrijirea perioperatorie pediatrică și influențarea prognosticului neurocomportamental (Laszlo, 2018).

O problemă este lipsa corelării studiilor preclinice cu cele clinice. O altă problemă, este lipsa stimulului chirurgical în cazul studiilor preclinice, cunoscându-se faptul că, anestezia și chirurgia au acțiune sinergică din punct de vedere al inflamației și stresului perioperator.

Marea majoritate a studiilor preclinice, de laborator, apar ca urmare a constatării unei modificări clinice. În acest caz, studiile clinice au început să apară ca urmare a publicării rezultatelor studiilor preclinice, care arătau existența efectelor neurologice secundare anesteziei generale. Momentan, rezultatele studiilor clinice nu se pot corela cu cele preclinice. S-a stabilit că un factor decisiv este timpul de expunere la anesteziice, și respectiv numărul anesteziilor la copiii sub 3 ani. Dar, majoritatea copiilor mici care primesc anestezii generale repetate prezintă comorbidități, fapt ce îngreunează elaborarea unor strategii de neuroprotecție (Giovanni de Francisci *et al.*, 2013).

Studiind datele de specialitate publicate până în acest moment, observăm că evidența neurotoxicității legate de anestezie are un impact statistic scăzut. Dar, acest aspect nu reprezintă un motiv pentru a stopa cercetările legate de subiect.

Pe data de 14 decembrie 2016, FDA, independent de programul SmartTots, a făcut public un comunicat, legat de siguranța medicamentelor anesteziice la populația pediatrică și la gravide: „folosirea repetată și prelungită a substanțelor anesteziice și sedative pentru chirurgie sau proceduri la copiii sub 3 ani și la gravidele în trimestrul III poate afecta dezvoltarea creierului copiilor” (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>).

Acest comunicat s-a bazat pe rezultatele studiilor preclinice, efectuate pe puii de animale non-primate, care au dus la evidențierea apariției apoptozei neuronale, a perturbării fiziologiei sinapselor, a inhibării neurogenezei, după expunerea la substanțele anesteziice. Aceste modificări microscopice au avut ca expresie clinică manifestarea unor tulburări neurocomportamentale, care s-au menținut și în perioada adultă a exemplarelor de animale testate. Rezultatele studiilor pe animalele imature au depins de o serie de factori: timpul de expunere la droguri, frecvența expunerii, vârsta animalelor, perioada de

dezvolata neurologică (perioada de sinaptogeneză). Aceste aspecte ale studiilor preclinice sunt dificil de extrapolat la cele clinice. Deși acest subiect este de interes internațional, de mai bine de 7 ani, încă nu există rezultate clinice clare care să stabilească noi strategii perianestezice la copiii mici.

La momentul actual, SmartTots cofinanțează două studii clinice, care momentan arată că, expunerea unică, de scurtă durată la substanțele anestezice, nu are impact neurocognitiv pe termen lung (Beverly A. Orser *et al.*, 2018).

Primul studiu este **General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia (GAS)**. Sunt comparate două loturi de pacienți: un lot care primește anestezie generală și un lot care primește anestezie neuraxială. Acești copii sunt evaluați cu ajutorul testelor de IQ la vârsta de 2, respectiv 5 ani. Sunt disponibile rezultatele evaluărilor de la vârsta de 2 și 5 ani, care nu arată diferențe relevante din punct de vedere statistic între cele două grupuri de pacienți pediatrici.

Al doilea studiu este **The Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment (PANDA)**. Acest studiu evaluează performanțele neurocognitive la copiii care au primit anestezie generală sub vârsta de 3 ani pentru cura chirurgicală a herniei inghinale. Evaluările neurologice au loc în intervalul de vârstă 8-15 ani, și fac comparație între copilul expus la anestezie și un frate neexpus la stresul anestezico-chirurgical în primii 3 ani de viață. Rezultatele preliminare nu au identificat diferențe neurocomportamentale între perechile de frați.

Ambele studii nu au identificat modificări neurologice secundare anesteziei generale după o expunere unică și de scurtă durată.

Aceste rezultate au dus la demararea a două studii clinice care să evalueze prognosticul neurologic după expunerea prelungită și repetată la anestezice. Un astfel de studiu este **A Study to Compare the Long-term Outcomes After Two Different Anaesthetics (TRESX) trial** (ClinicalTrials.gov NCT03089905). Acest studiu va evalua, din punct de vedere neurologic, două grupuri de pacienți: un grup care primește anestezie cu doze scăzute de sevofluran în combinație cu dexmedetomidină + opioid, și un grup care primește VIMA (Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia) cu sevofluran în doze crescute. Se vor evalua neurologic (cu ajutorul testelor de IQ) copiii care au fost anesteziați mai mult de 2 ore și jumătate (Beverly A. Orser *et al.*, 2018).



## PARTEA SPECIALĂ

### 4.1. IPOTEZA DE LUCRU

*Ipoteza mea de lucru în loturilor studiate a fost că nu va exista nicio diferență cu impact statistic, din punct de vedere neurologic, între copiii care au primit anestezie generală bazată pe sevofluran (VIMA), cei care au primit anestezie generală intravenoasă - bazată pe ketamină și cei care au primit anestezie regională (rahianestezie cu bupivacaină 0,5%).*

*Obiectivele generale* ale cercetării sunt:

- a. cercetarea dezvoltării neurologice post-anestezie a copiilor din cele 3 loturi, prin examinări neurologice repetate, la vârsta de 2, 4 și respectiv, 6 ani;
- b. determinarea corelației între eventualele tulburări neurologice motorii, comportamentale și cognitive, și tipul de anestezie administrată (inhalatorie, intravenoasă și regională);
- c. interpretarea evaluărilor neurologice a loturilor în funcție de timpul de expunere la substanțele anestezice;
- d. cercetarea posibilului efect al opioidelor folosite intraanestezic asupra performanțelor neurologice;
- e. determinarea efectelor neurologice pe termen mediu/lung a modificărilor de gazometrie, a anemiei și a sindromului inflamator din perioada perianestezică;
- f. determinarea eficacității scorului NOKA în aprecierea riscului postanestezic de dezvoltare a disfuncțiilor neurocognitive.

### 5.1. MATERIALE

Lucrarea de față prezintă un studiu prospectiv, longitudinal, observațional. Am luat în evidență pacienții chirurgicali pediatrici cu vârsta sub 3 ani care au primit anestezie în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2017, în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați. Planul anestezic și managementul terapeutic perioperator nu a fost influențat de participarea la studiu.

După obținerea acordului Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați, am creat o bază de date, în timp real, cu pacienții sub 3 ani operați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică a Spitalului. Informațiile privind aspectele

clinico-evolutive a patologiei chirurgicale, manifestările clinice, datele obiective, explorările paraclinice, diagnosticul chirurgical, managementul terapeutic anestezico-chirurgical și evoluția postoperatorie a pacienților au fost obținute din foile de observație clinică și din foile de anestezie.

După modelul studiilor din literatură, am selectat 3 afecțiuni chirurgicale frecvent întâlnite la pacientul pediatric, pe baza cărora s-a făcut selecția loturilor:

1. hernia inghinală necomplicată;
2. stenoza congenitală hipertrofică de pilor;
3. fimoză congenitală.

Părinții/tutorii legali ai pacienților cu afecțiunile numite mai sus, care au primit tratament anestezico-chirurgical, au fost contactați telefonic și invitați să participe la studiu. După acceptul telefonic de participare la studiu, fiecare pacient a fost programat, în funcție de vârsta acestuia, împreună cu unul dintre părinți/tutori legali la o evaluare neurologică. Evaluările neurologice au avut loc pe secția clinică ATI a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați. În cadrul acestor întâlniri, părintele a semnat consimțământul de participare la studiu, a răspuns la întrebări legate de starea de sănătate a copilului, înregistrându-se evenimentele patologice din intervalul post intervenție chirurgicală-momentul evaluării și/sau între evaluări, și la întrebările chestionarului neurologic. Întrebările au fost puse, explicate la nevoie și consemnate de către medicul anestezist (Voicu Andreea Loredana).

#### **Criterii de includere în studiu:**

1. Vârsta la momentul intervenției chirurgicale sub 3 ani;
2. Afecțiunea chirurgicală pentru care s-a intervenit: hernie inghinală necomplicată, stenoză congenitală hipertrofică de pilor, fimoză congenitală;
3. O singură expunere la substanțele anestezice;
4. Intervenție chirurgicală programată, electivă.

#### **Criterii de excludere din studiu:**

1. Intervenție chirurgicală în regim de urgență;
2. Malformație cardiacă congenitală care poate afecta dezvoltarea neurologică;
3. Afecțiuni cronice cardiace, pulmonare, renale, metabolice sau endocrine;

4. Afecțiuni neuropsihiatrice infantile, injurie neurologică în antecedente (ex. hemoragie cerebrală în perioada perinatală), imagistică cerebrală modificată;
5. Traumatisme cranio-cerebrale în antecedente;
6. Tratament cronic cu substanțe ce acționează/influențează sistemul nervos central;
7. Tulburări vizuale și auditive care limitează capacitatea de integrare a copilului în mediul extern;
8. Expunere repetată la substanțele anestezice între prima anestezie și prima evaluare neurologică, sau între evaluările neurologice programate.

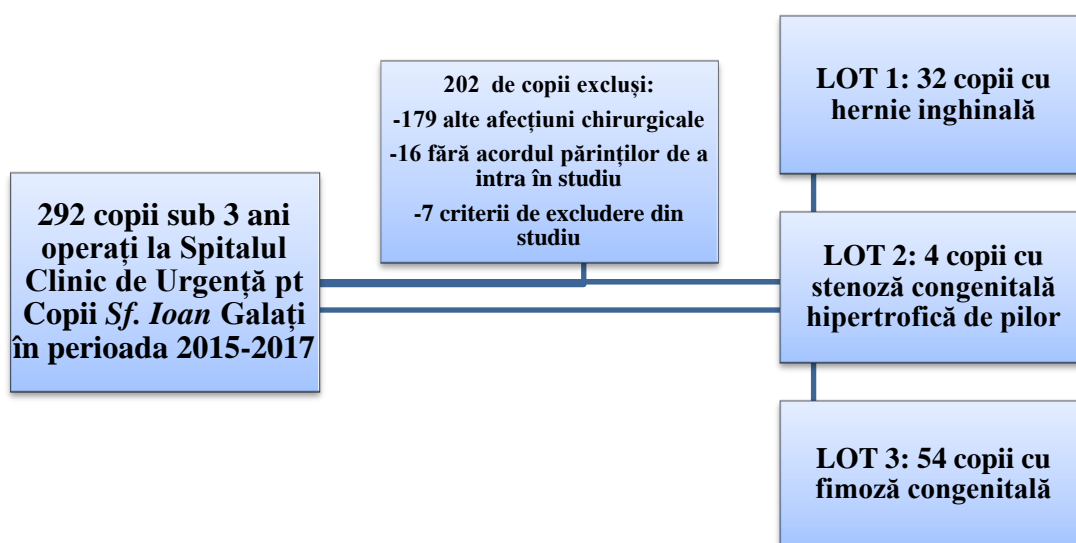


Figura 5.1. Profilul pacienților chirurgicali sub 3 ani 2015-2017 și distribuția pe loturile de cercetat

În perioada 2015-2017, 292 de pacienții sub 3 ani au primit anestezie. Dintre aceștia 179 au avut alte diagnostice chirurgicale decât cele stabilite în protocolul de studiu. În 16 cazuri nu s-a putut lua legătura cu părinții/tutorii legali, sau nu s-au prezentat la prima evaluarea neurologică. 7 copii au fost excluși din studiu deoarece la una dintre evaluările neurologice prezentau unul sau mai multe criterii de excludere.

Copiii, ai căror tutori au semnat consimțământul de participare la studiu, au fost evaluați neurologic, cu ajutorul testelor ce vor fi menționate ulterior, în perioada septembrie 2015 - iunie 2019. Evaluările neurologice au avut loc pe secția clinică ATI a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați. Copiii au fost evaluați la vârsta de 2, 4 și 6 ani, cu mențiunea că prima evaluare neurologică a avut loc la o distanță de cel puțin 6 luni de zile de la expunerea anestezică.

## 5.2. METODE

Instrumentele de evaluare neurologică folosite au fost:

1. *Ages & Stages Questionnaires – 3<sup>rd</sup> Edition at 24 Months* folosită pentru evaluarea postanestezieică a copiilor cu vârsta cuprinsă între 23-25 <sup>1/2</sup> de luni;
2. *Ages & Stages Questionnaires – 3<sup>rd</sup> Edition at 48 Months* folosită pentru evaluarea postanestezieică a copiilor cu vârsta cuprinsă între 45-50 de luni;
3. *Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale* folosită pentru evaluarea postanestezieică a copiilor la vârsta de 6 ani;
4. **Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA).**

Prima evaluare neurologică a avut loc la minim 6 luni după anestezie!

Pentru copiii evaluați în cele 3 loturi, am dezvoltat un scor de apreciere a riscului apariției tulburărilor neurologice după expunerea la substanțele anestezice - **Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA).**

<b>durata anesteziei</b>	< 1 ora	1-2.5 ore	> 2.5 ore	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
<b>tipul anesteziei</b>	ALR	AG iv-TIVA	VIMA	AG balansată
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>frecvența anesteziei</b>	I	II(>6 luni)	II(<6 luni)	>III
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>ASQ-3</b>	>45 pct	25-45 pct	<25 pct	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
<b>Vanderbilt ADHD scale</b>	<6 ani/fără modif	deficit de atenție/hiperactiv/tulb de opoziție	ADHD mixt	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	

Tabel V.1. Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA)

În funcție de acest scor, am stratificat riscul de afectare a neurodezvoltării post-anestezie în:

- risc scăzut 5-7 puncte;
- risc mediu 8-10 puncte;
- risc înalt 11-16 puncte.

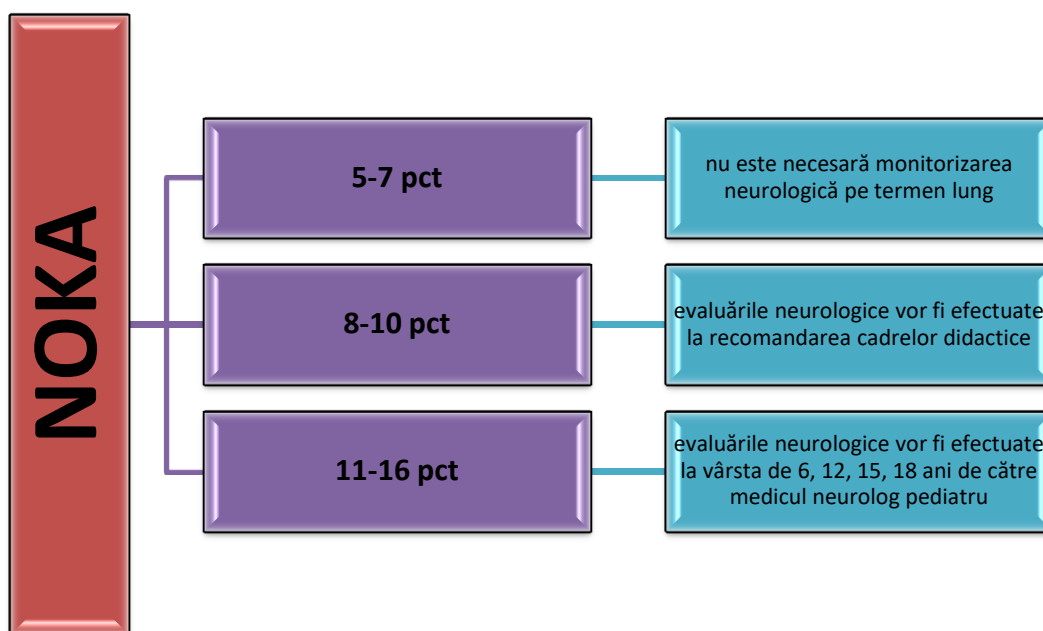


Figura 5.6. Recomandările de monitorizare a pacienților în funcție de nivelul de risc

Complexitatea cazurilor, patologiei, aspectelor clinice și paraclinice, tratamentului anestezico-chirurgical și urmării neurologice au avut drept urmare o **analiză statistică** amplă, complexă, cu o paletă vastă de parametri, variabile dependente și independente de analizat.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul **SPSS**, utilizându-se metode analitice descriptive, metode analitice statistice univariate și multivariate:

- ✚ **medie/mediana;**
- ✚ **coeficientul de corelație Pearson;**
- ✚ **testul chi-square.**

## **6. LOTUL 1 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZICE LA PACIENȚII CU HERNIORAFIE SUB 3 ANI**

### **6.2. REZULTATE**

Din analiza datelor culese, eșantionul este unul format, preponderent din băieți, respectiv aproximativ 69% ( $n=22$ ), în timp ce pacienții de sex feminin sunt înregistrați la o pondere de 31% ( $n=10$ ). Analiza cazurilor incluse în studiu, în funcție de vârsta pacienților, evidențiază ponderi ridicate pentru segmentele de vârstă 12-24 de luni, respectiv 24-36 de luni. Incidența copiilor operați de hernie inghinală necomplicată sub 12 luni a fost scăzută. Aproximativ 69% ( $n=22$ ) dintre pacienți au primit anestezie inhalatorie bazată pe sevofluran - VIMA (Volatile Induction and Maintenance Anesthesia), 25% ( $n=8$ ) au primit anestezie loco-regională - rahianestezie și 6% ( $n=2$ ) din pacienți au primit anestezie generală intravenoasă, bazată pe ketamină, la care s-a asociat un opioid.

În ceea ce privește durata operației la care au fost supuși pacienții *lotului 1* de studiu, observăm durata mică de expunere a acestora la procedura chirurgicală, și implicit la substanțele anestezice, astfel încât 81% ( $n=26$ ) dintre aceștia au fost înregistrați cu o durată a operației sub 60 de minute și doar aproximativ 19% ( $n=6$ ) au avut herniorafie de peste 60 de minute. Timpul cel mai scurt al herniorafiei a fost de 30 de minute (în 6 cazuri), iar cea mai lungă herniorafie a durat 120 de minute (în cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 2a21). În ceea ce privește distribuția populației studiate în funcție de administrarea opioidului, se remarcă faptul că la 56% ( $n=18$ ) dintre pacienți s-a administrat opioid intraoperator (petidină), iar la 44% ( $n=14$ ) din pacienți nu s-a administrat opioid. În acest lot, nicio herniorafie nu s-a efectuat în regim de urgență, toți pacienții pediatrici au avut scorul ASA I sau II. Din analiza datelor, populația cercetată, diagnosticată cu hernie inghinală, este una formată din 53% pacienți cu scorul ASA II și 47% scorul ASA I. Aproximativ 22% ( $n=7$ ) dintre pacienții incluși în studiu, nu au fost supuși premedicației în perioada de pregătire preoperatorie, în timp ce 75% ( $n=24$ ) au primit diazepam intrarectal și aproximativ 3% ( $n=1$ ) midazolam intravenos.

Incidența incidentelor intraoperatorii în cazul pacienților incluși în studiu evidențiază inexistența unor astfel de manifestări în pondere de aproximativ 97%, iar în 3%, în timpul operației, fiind înregistrat laringospasmul. Laringospasmul a apărut la un singur caz, în perioada de trezire, la un pacient de sex masculin, în vârstă de 2 luni, cu greutatea de 4500

de grame, cu ASA II, care a primit VIMA pe mască facială, fără administrare de premedicație și opioid, la care intervenția chirurgicală a durat 45 de minute. Acestui pacient i s-a administrat adrenalină, aminofilină și hemisuccinat de hidrocortizon i.v. Acest pacient a fost singurul din lotul cu herniorafie care a prezentat modificări ale gazelor sanguine, având tranzitoriu o SpO<sub>2</sub> de 77% și un EtCO<sub>2</sub> de 62 mmHg.

### Distribuția evaluărilor ASQ-24

		Statistics				
		ASQ24_ comunicare	ASQ24_activ_ motorie_gros	ASQ24_activ_ motorie_fină	ASQ24_rez_ probleme	ASQ24_pers_ social
N	Valide	13	13	13	13	13
	Lipsă	19	19	19	19	19
	Mediana	55.00	50.00	50.00	50.00	55.00

Tabel VI.5. Distribuția pacienților din *lotul 1* în funcție de valorile evaluărilor ASQ-24

Eșantionul analizat este unul echilibrat din perspectiva evaluărilor ASQ-24 pentru cele 5 nivele de dezvoltare neurologice urmărite, astfel încât punctul central al seriilor observate se încadrează în intervalul 50 – 55.

### Distribuția evaluărilor ASQ-48

		Statistics				
		ASQ48_ comunicare	ASQ48_activ_ motorie_gros	ASQ48_activ_ motorie_fină	ASQ48_rez_ probleme	ASQ48_pers_ social
N	Valid	29	29	29	29	29
	Lipsă	3	3	3	3	3
	Mediana	50.00	50.00	50.00	50.00	55.00

Tabel VI.6. Distribuția pacienților din *lotul 1* în funcție de valorile evaluărilor ASQ-48

Din cei 32 de pacienți ai lotului 1, 10 copii au fost evaluați neurologic cu ambele chestionare ( la 2 și 4 ani).

Interpretând calculele, în ceea ce privește scorul ASQ-48, observăm că rezultatele obținute sunt identice, cu excepția scorului aferent nivelului de dezvoltare din punctul de vedere al comunicării.

Rezultatele obținute prin aplicarea testului Vanderbilt indică faptul că 25% ( $n=8$ ) dintre populația inclusă în studiu nu suferă de tulburări psiho-neurologice din punctul de vedere al deficitului de atenție sau al hiperactivității. De asemenea, pentru 75% ( $n=24$ ) dintre populația supusă studiului din *lotul 1*, scorul Vanderbilt nu li se aplică datorită vârstei, această proporție de pacienți neatingând vârsta de 6 ani până la data încheierii evaluărilor neurologice. Din această motiv, scorul Vanderbilt va fi considerat neconcludent, și nu va mai fi folosit în cadrul diverselor corelații statistice ale acestui lot de pacienți, dar se va regăsi în cadrul calculului scorului NOKA ( $< 6$  ani/ fără modificări).

Analiza rezultatelor obținute în urma aplicării testului NOKA, ne demonstrează faptul că pentru niciunul dintre membrii populației cercetate nu se impune monitorizarea neurologică pe termen lung. În acest sens, după cum se poate observa, toți pacienții incluși în *lotul 1* au obținut punctaje în intervalul 5–7.

Această analiză, confirmă, totodată ipoteza cercetării, astfel încât nu se observă diferențe neurologice, din punct de vedere statistic, între pacienți.

### 6.3. DISCUȚII

În acest lot de 32 de pacienți, cu diagnosticul chirurgical de hernie inghinală necomplicată, se pot trage următoarele concluzii:

- tehnica anestezică cea mai utilizată a fost VIMA, bazată pe sevofluran (69%);
- peste 80% din cazuri au avut o durată a intervenției chirurgicale sub 60 de minute, timpul operator variind de la 30 la 120 de minute;
- mai mult de jumătate din pacienți au primit intraoperator o doză de opioid (petidină), iar dintre aceștia marea majoritate (67%) erau cu VIMA;
- 75% dintre pacienții *lotului 1* au fost premedicați cu diazepam i.r.;
- toți pacienții *lotului 1* au avut rezultatele chestionarelor ASQ-3 la 24 și 48 de luni peste valorile cutoff, iar rezultatele scorului NOKA s-au încadrat în clasa de risc scăzut pentru apariția deficiențelor neurologice post-anestezice;
- tipul de anestezie, durata expunerii la substanțele anestezice, administrarea opioidului intraoperator, vârsta la momentul intervenției chirurgicale, valoarea preoperatorie a glicemiei, leucocitelor și hemoglobinei, nu au influențat rezultatele testelor neurologice;



- funcția de comunicare a chestionarului ASQ-24 are o relație direct proporțională cu scorul ASA, iar cea a chestionarului ASQ-48 variază invers proporțional cu valoarea preoperatorie a glicemiei;
- funcția personal-socială a chestionarului ASQ-24 variază direct proporțional cu administrarea de benzodiazepine în perioada preanestezică.

Aplicând coeficientul Pearson cu ajutorul programului informatic SPSS, au fost obținute următoarele corelații cu semnificație statistică:

- între greutate și SpO<sub>2</sub> minim intraoperator – corelație medie, pozitivă și semnificativă statistic, CP = 0.45, p<0.0001;
- între greutate și incidentele intraoperatorii – corelație puternică, negativă și semnificativă statistic, CP = - 0.45, p<0.0001;
- scorul Vanderbilt este corelat puternic, pozitiv de mediul de proveniență cu un CP = 0.59, p < 0.0001;
- scorul NOKA este corelat puternic, negativ de tipul anesteziei cu un CP = -0.52, p < 0.0001;
- între durata operației și scorul NOKA este o corelație medie, CP = 0.42, la un prag de semnificație p < 0.0005.

## **7. LOTUL 2 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZICE LA PACIENȚII CU STENOZĂ PILORICĂ HIPERTROFICĂ CONGENITALĂ SUB 3 ANI**

### **7.2. REZULTATE**

Distribuția grafică asupra *lotului 2* al pacienților care au primit diagnosticul de stenoză pilorică congenitală, din punctul de vedere al apartenenței la gen, indică faptul că în cercetarea de față au fost incluși 75% băieți (3 cazuri) și fete în procent de 25% (1 caz). Pe de o parte, se poate observa faptul că, pacienții incluși în acest lot de cercetare sunt sugari cu vârste foarte apropiate - una, respectiv 2 luni, cu o preponderență de 75% (3 pacienți) pentru cei cu vârsta de o lună. Totodată, remarcăm faptul că, în lot este inclusă o singură fată cu vârsta de o lună, iar ceilalți 2 subiecți ai cercetării cu vârsta de o lună sunt băieți. Singurul pacient de 2 luni este un băiat.

Cei patru pacienți ai *lotului 2* au primit, ca tehnică anestezică, anestezie generală balansată pe pivot volatil cu intubație oro-traheală. Inducția anestezică a fost făcută cu un anestezic intravenos (propofol sau ketamină), în asociere cu un opioid (fentanyl), curară depolarizantă (succinilcolină), și hemisuccinat de hidrocortizon + atropină. După laringoscopia directă și intubația oro-traheală, menținerea anesteziei a fost efectuată cu sevofluran, opioid (fentanyl) și paralizant muscular nedepolarizant (atracurium). În etapa de trezire, pacienților li s-a antagonizat blocul neuro-muscular. Niciun pacient nu a fost premedicat, și în niciun caz nu s-au înregistrat incidente intraoperatorii sau complicații postoperatorii pe durata șederii în terapia intensivă postoperatorie. În jumătate din cazuri, inducția anestezică s-a realizat cu ajutorul propofolului, iar în restul cazurilor s-a folosit ketamina. Deși studiile de cercetare, publicate până în prezent, nu oferă o părere unanimă legată de siguranța administrării ketaminei la copiii sub 36 de luni, din punctul de vedere al dezvoltării neurologice pe termen lung, ipotezele conform cărora ketamina ar modifica performanțele neurocognitive m-au determinat să compar statistic rezultatele testelor neurologice ale copiilor care au primit ketamină și a celor care au primit propofol. Un alt element important de urmărit este dacă ketamina și anestezicul volatil, în acest caz sevofluranul, au acțiune negativă sinergică asupra dezvoltării neurocognitive. În ceea ce privește durata operației, respectiv timpul în care pacienții au fost expuși la substanțele anestezice, observăm că la 75% dintre aceștia piloromiotomia a necesitat un timp de intervenție sub 60 de minute, în timp ce la 25% dintre pacienți timpul operator a avut o durată de peste 60 de minute (durata maximă a intervenției chirurgicale în acest lot a fost de 80 de minute).

Distribuția populației analizate, în funcție de scorul ASA primit la examenul preanestezic, indică faptul că 75% dintre pacienți au avut scorul ASA III și un pacient (25%) a avut scorul ASA IV. Pacienții *lotului 2* au provenit din sarcini cu evoluție fiziologică, au fost nou-născuți la termen, cu greutatea la naștere între 3000-3600 grame, fără antecedente personale patologice, exceptând diagnosticul chirurgical primit, anterior intervenției chirurgicale. Niciun pacient din acest lot nu a fost operat în regim de urgență.

Eșantionul analizat este unul echilibrat din perspectiva evaluărilor ASQ-24 și 48, pentru cele 5 nivele de evaluare neurologică urmărite, astfel încât punctul central al seriilor observate se încadrează în intervalul 40 – 50.

### 7.3. DISCUȚII

În acest lot de 4 pacienți, cu diagnosticul chirurgical de stenoză hipertrofică de pilor, se pot trage următoarele concluzii:

- sexul predominant a fost cel masculin (75%);
- vârsta la care s-a realizat intervenția chirurgicală a fost de o lună, în 75% din cazuri;
- în jumătate din cazuri inducția anestezică s-a bazat pe ketamină, în cealaltă jumătate s-a folosit propofolul;
- marea majoritate a pacienților a fost expusă la substanțele anestezice mai puțin de o oră;
- rezultatele chestionarelor ASQ-3 la 24 și 48 de luni au fost peste valorile cutoff, iar ketamina în inducție, durata intervenției chirurgicale, scorul ASA și valorile preoperatorii ale leucocitelor nu au influențat rezultatele evaluărilor neurologice;
- 50% din copii au obținut scorul NOKA de 8 puncte, cealaltă jumătate a primit 9 puncte, ceea ce îi încadrează pe acești pacienți în clasa medie de risc. Scorul NOKA este modificat direct proporțional și de hipoglicemie.

Deși, vârsta mică, tehnica și durata anestezică nu au influențat performanțele neurologice la 2 și 4 ani, rezultatele statistice ale acestui lot nu pot fi luate în calcul din cauza numărului redus de subiecți.

Aplicând coeficientul Pearson cu ajutorul programului informatic SPSS (tabelul nr. 18) au fost obținute următoarele corelații cu semnificație statistică:

- între vârstă și durata operației există o corelație puternică, pozitivă și semnificativă statistic  $CP=1$ , la un prag de semnificație  $p<0.001$ ;
- între vârstă și scorul ASA există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;
- între vârstă și leucocite există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;
- între durata operației și scorul ASA există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;
- între durata operației și leucocite există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;

- între ketamină și durata de spitalizare există o corelație puternică, negativă la un  $CP=-1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;
- între glicemie și NOKA există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ ;
- între leucocite și durata operației există o corelație puternică, pozitivă la un  $CP=1$  și un prag de semnificație de  $p<0.001$ .

## **8. LOTUL 3 - IMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POSTANESTEZICE LA PACIENȚII CU FIMOZĂ CONGENITALĂ SUB 3 ANI**

### **8.2. REZULTATE**

Din perspectiva categoriilor de vârstă, pacienții *lotului 3*, cu fimoză congenitală, aproximativ 2% aveau la momentul intervenției chirurgicale până în 6 luni de viață, 18% aveau între 6 luni–1 an, iar 24% se încadrau între 24–36 de luni. Aproximativ 56% dintre pacienții cu fimoză congenitală aveau între 12–24 de luni.

În cazul pacienților, cu diagnostic de fimoză congenitală, s-a administrat în procent de aproximativ 2% ( $n=1$ ) anestezie generală intravenoasă bazată pe ketamină, în timp ce pentru majoritatea acestora (98%,  $n=53$ ) tehnica folosită a fost VIMA (sevofluran). Ketamina a fost administrată în cazul a 3,7% ( $n=2$ ) dintre copiii cu diagnostic de fimoză congenitală: un pacient care a primit anestezie generală intravenoasă, și un pacient la care s-a asociat ketamina tehnicii de VIMA. Intervențiile chirurgicale, în cazul pacienților *lotului 3* de cercetare, au înregistrat o durată între 30-60 de minute în procent de 22%, în timp ce 78% dintre cazuri au avut un timp al expunerii de sub 30 de minute. Pentru aproximativ 54% dintre copiii, care au primit diagnosticul de fimoză congenitală, a fost necesară administrarea de opioid (petidină) în timpul intervenției chirurgicale. În 46% dintre cazuri nu s-a administrat opioid. În cazul a 19% dintre pacienții cu fimoză congenitală nu a fost necesară administrarea de premedicație, iar în cazul celorlalți 81% a fost administrat diazepam intrarectal.

### 8.3. DISCUȚII

În acest lot de 54 pacienți, cu diagnosticul chirurgical de fimoză congenitală, se pot trage următoarele concluzii:

- vârsta cea mai frecventă la care a avut loc intervenția chirurgicală a fost prezentă în intervalul de 12-24 de luni (56%);
- tehnica anestezică predominant folosită a fost VIMA, doar într-un caz s-a administrat AG i.v.;
- 78% dintre pacienți au fost expuși la substanțele anestezice sub 30 de minute;
- mai mult de jumătate din cazuri (54%) au primit intraoperator o doză de opioid;
- 81% dintre pacienți au fost premedicați cu diazepam i.r.;
- rezultatele chestionarelor ASQ-3 la 24 și 48 de luni s-au situat deasupra valorilor *cutoff*, și toții băieții s-au situate în clasa de risc scăzut, după scorul NOKA;
- tehnica anestezică, scorul ASA, administrarea diazepamului, valorile preoperatorii ale glicemiei, leucocitelor și hemoglobinei nu au influențat performanțele neurologice;
- durata expunerii la substanțele anestezice a avut o relație direct proporțională cu scorul NOKA, astfel cu cât durata a fost mai mare, cu atât scorul NOKA a fost mai mare;
- administrarea opioidului a avut o relație invers proporțională cu funcția motorie grosieră a chestionarului ASQ-3 la 24 de luni.

Aplicând coeficientul Pearson cu ajutorul programului informatic SPSS (tabelul nr. 32) au fost obținute următoarele corelații cu semnificație statistică:

- între premedicație și vârstă există o corelație slabă, negativă și semnificativă statistic CP=0.350 la un prag de semnificație  $p < 0.001$ ;
- între vârstă și scorul Vanderbilt există o corelație slab pozitivă cu un CP=0.337 la un grad de semnificație  $p < 0.005$ ;
- între mediul de rezidență și spitalizare există un grad de corelație slabă cu un CP=0.273 la un grad de semnificație  $p < 0.05$ ;
- între durata operației și complicațiile postoperatorii există un grad de corelație slabă negativă, respectiv CP=-0.381, la un grad de semnificație  $p < 0.001$ ;
- între durata operației și NOKA există un grad de corelație slabă pozitivă, respectiv CP=0.614 la un  $p < 0.001$ ;

- între tipul anesteziei și administrarea de sevofluran există un grad de corelație puternică pozitivă cu  $CP=1$  la un  $p<0.001$ ;
- între tipul anesteziei și ketamină există un grad de corelație mediu negativ cu un  $CP=-0.7$  la un  $p<0.001$ ;
- între durata de spitalizare și tipul de anestezie la  $CP=0.315$  și  $p<0.005$  există o corelație slabă pozitivă;
- între premedicație și NOKA la  $CP=0.341$  și  $p<0.005$  există o corelație slab pozitivă;
- între sevofluran și ketamină la  $CP=0.7$  și  $p<0.001$  există o corelație medie pozitivă;
- între sevofluran și durata de spitalizare la  $CP=0.315$  avem o corelație slabă pozitivă la un grad de semnificație de  $p<0.005$ ;
- între leucocite și opioid la  $CP=0.268$  și  $p<0.005$  avem o corelație slab pozitivă.

## 9. CONCLUZII FINALE

În urma studiului elaborat în cadrul prezentei teze de doctorat, consider că obiectivele propuse au fost atinse aproape în totalitate. În rândurile ce urmează am încercat să sumarizez concluziile principale, menționând că cele parțiale sunt detaliate la finele fiecărui capitol pentru care acestea au fost pretabile.

1. În ultimii ani, societățile internaționale de anestezie cercetează posibilele efecte nefavorabile ale anesteziei asupra neurodezvoltării la copiii mici, aflați în perioada de sinaptogeneză (primii 3 ani). În acest domeniu, studiile clinice au apărut din necesitatea de a confirma/infirma studiile preclinice. În prezent, este unanim acceptat faptul că expunerea puilor de rozătoare la substanțele anestezice inhalatorii și intravenoase, în perioada de sinaptogeneză (primele 21 de zile de viață, cu maximum în a 7-a zi), determină neuroapoptoză. Aceste date sunt, în continuare, dificil de extrapolat la pacientul pediatric și de integrat în managementul perioperator;
2. Numărul studiilor clinice legate de neuroinfluența anesteziilor, din literatura de specialitate, este redus. Ultimul studiu care încearcă să răspundă acestor întrebări este studiul GAS, al căror rezultate finale au fost publicate în februarie 2019. Rezultatele studiului meu indică un risc scăzut de apariție a tulburărilor neurocognitive după o singură anestezie administrată în primii 3 ani de viață, rezultate care se aseamănă cu cele ale studiului GAS și PANDA;

3. Am avut în evidență 90 de pacienți (împărțiți în 3 loturi în funcție de diagnosticul chirurgical), care au primit o tehnică de anestezie în primele 36 de luni de viață. Acești pacienți au fost evaluați neurologic cu ajutorul chestionarelor ASQ-3 la 24 și 48 de luni, pentru funcția de comunicare, activitate motorie grosieră și fină, rezolvarea de probleme, aptitudinile personal-socială, și cu ajutorul chestionarului Vanderbilt la vârsta de 6 ani, pentru identificarea tulburărilor de atenție, de opoziție sau hiperreactivitate;
4. Loturile au fost neuniforme din punct de vedere al apartenenței la gen, marea majoritate a pacienților fiind băieți (*lotul 3* este format numai din pacienți de sex masculin). În această cercetare, sexul pacientului nu a reprezentat un factor de risc pentru tulburările neurologice postanestezice;
5. *Lotul 2* nu poate fi considerat semnificativ statistic, din cauza numărului redus de pacienți. În clinica noastră, incidența nou-născuților și sugarilor operați de stenoză congenitală hipertrofică de pilor a fost redusă între anii 2015-2017;
6. În niciun lot de studiu, tehnica anestezică folosită nu a determinat diferențe statistice dpdv neurologic. La pacienții operați sub vârsta de 3 ani, tehnica anestezică cea mai folosită a fost VIMA (sevofluran). Nu s-au înregistrat diferențe ale evaluărilor neurologice între administrarea de sevofluran, ketamină sau rahianestezie;
7. Marea majoritate a intervențiilor chirurgicale au avut o durată de sub 60 de minute (*lotul 1*-81%, *lotul 3*-100%). Nu au existat diferențe neurologice dpdv al duratei expunerii la substanțele anestezice, cu mențiunea că durata maximă a fost de 120 de minute;
8. Mediana rezultatelor evaluărilor ASQ-3 la 24 și 48 de luni s-a aflat peste valorile *cutoff* (valori care trag un semnal de alarmă asupra neurodezvoltării pacientului). Scorul Vanderbilt nu a evidențiat niciun caz cu tulburări de atenție sau hiperreactivitate;
9. Administrare de opioid intraanestezic nu a influențat dezvoltarea neurologică a pacienților, cu excepția activității motorii grosiere a testului ASQ-24, care a înregistrat valori mai scăzute la pacienții care au primit opioid (*lotul 3*);
10. Administrarea de benzodiazepine (diazepam sau midazolam), în cadrul pregătirii preoperatorii, influențează funcția personal-socială a testului ASQ-3 la 24 de luni (*lotul 1*);
11. Datele paraclinice cercetate preoperator nu au avut o influență neurologică în niciun lot;
12. Am dezvoltat un scor de apreciere a riscului de dezvoltare neurologică influențată de anestezia primită în primii 3 ani de viață – NOKA. Pacienții *lotului 1 și 3* au avut un

scor de 5-7 puncte, ceea ce îi plasează un grupul de risc scăzut, fără indicații de monitorizare neurologică pe termen lung.

## 10. DISCUȚII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

### 10.1. DISCUȚII

Rezultate studiului meu le voi compara cu cele ale studiului GAS. Studiul GAS a luat naștere din dorința de a observa efectul sevofluranului asupra neurodezvoltării copiilor mici, ca urmare a existenței în literatura de specialitate a studiilor preclinice pe puii de rozătoare care atestă neuroapoptoza, secundară expunerii la anesteziile inhalatorii, dar și a studiilor clinice contradictorii, cu o populație redusă de cercetat.

NR.	PARAMETRU	Studiul GAS	Studiul nostru
1.	vârsta pacienților	26-60 de săptămâni postmenstruație	1-36 luni
2.	număr total de pacienți	447	90 (3 loturi)
3.	sexul pacienților	peste 80% băieți	87% băieți
4.	diagnostic chirurgical	hernie inghinală	-hernie inghinală -stenoză congenitală de pilor -fimoză congenitală
5.	tehnica anestezică	VIMA(sevofluran) vs anestezie regională  <i>-lot uniform, randomizat 1:1</i>	VIMA(sevofluran) vs AG iv(ketamină)/AG+IOT vs RA  <i>-loturi neuniforme, cu predominența tehnicii VIMA</i>
6.	durata expunerii	< 60 de minute pentru toți pacienții	marea majoritate a pacienților-sub o oră > 60 min- <i>lot 1 19%, lot 3 0%</i>
7.	numărul anesteziilor	1	1
8.	informații detaliate despre	DA	NU



	sarcină, naștere, educația maternă		
9.	evaluare neurologică preanestezică (exceptând examenul clinic obiectiv)	NU	NU
10.	date paraclinice cercetate	glicemie, Hgb	glicemie, leucocite, Hgb
11.	cine a aplicat testele neurologice?	psihoterapeuți (fără să cunoască tehnica anestezică administrată)	investigatorul studiului (medic specialist ATI)
12.	vârsta la care s-au aplicat evaluările neurologice	2 și 5 ani	2, 4 și 6 ani
13.	instrumente de evaluat	-la 2 ani: Bayley Scales of Infant and Toddler Development III -la 5 ani: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III)	-la 2 ani: Ages & Stages Questionnaires Third Edition 24 Months -la 4 ani: Ages & Stages Questionnaires Third Edition 48 Months -la 6 ani: Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale
14.	rezultate	<b>fără diferențe neurologice între loturi</b>	

Tabel X.1. Comparația cu studiul GAS

## 10.2. LIMITĂRILE CERCETĂRII

Limitele studiului:

- rezultatele evaluărilor neurologice pot fi fals-negative; tulburările comportamentale și de învățare sunt descoperite, frecvent, peste vârsta de 6 ani;
- copiii cu tulburări neurologice preexistente, dar încă nediagnosticate se pot afla în situația prezentărilor frecvente la unitățile spitalicești, și pot avea o incidență mai mare a intervențiilor chirurgicale;
- primii 6 ani de viață pot reprezenta o perioadă prea mică de identificare a neurodezvoltării postanestezice, deoarece anumite funcții executive și socio-emoționale se dezvoltă mai târziu în viață;

- în acest studiu nu am obținut informații despre nivelul de educație al părinților, situația socio-economică a familiei pacientului, condiții de viață. Chiar dacă nu există o predilecție de declin neurologic postanesteziac, copiii din familiile defavorizate pot avea o dezvoltare neurologică influențată;
- lipsa unei evaluări neuropsihiatrice a părintelui/tutorei legal, părinții putând fi subiectivi în evaluarea achizițiilor neuromotorii a copilului;
- nu s-au obținut date referitoare la antecedentele heredo-colaterale: sindroame genetice, tulburări de neurodezvoltare în familie, boli neuropsihiatrice;
- copiii incluși în studiu nu au avut o evaluare neurologică cu ajutorul chestionarelor ASQ-3 specifice vârstei anterior administrării anesteziei, pentru a putea face comparație între valorile *cutoff* pre- și postanesteziac. Toți copiii incluși în studiu au prezentat, preanesteziac, examen clinic neurologic normal, conform vârstei individuale;
- *lotul 2* este nesemnificativ statistic din cauza numărului mic de pacienți. Acest lot putea să ofere cele mai multe informații, având în vedere vârsta mai mică a pacienților, complexitatea mai mare a tehnicilor anestezico-chirurgicale, durata mai mare de expunere la substanțele anestezice și riscul crescut de incidente intraanestezice și complicații postoperatorii;
- existența unui număr mic de pacienți care au împlinit vârsta de 6 ani până la sfârșitul perioadei de evaluare neurologică, și implicit numărul redus de pacienți care au fost evaluați cu ajutorul chestionarului Vanderbilt;
- la adult, este acceptată ideea că stimulul chirurgical, potențat de anestezie, determină neuroinflamație, și că aceasta poate duce la un declin neurologic temporar postoperator. Momentan această teorie nu a fost luată în calcul la pacientul pediatric.

### 10.3. CONTRIBUȚII PERSONALE

Lucrarea de față este una de pionierat în domeniu, fiind primul studiu de acest gen din România. Rezultatele studiului sunt asemănătoare studiilor mari, internaționale, cum ar fi GAS, PANDA sau MASK. Studiul meu nu a găsit un risc de incidență crescută pentru tulburările neurocognitive și/sau ADHD.

Pentru copiii evaluați în cele 3 loturi, am dezvoltat un scor de apreciere a riscului apariției tulburărilor neurologice după expunerea la substanțele anestezice - **Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia (NOKA)**. Acest scor a fost completat la fiecare evaluare neurologică a pacientului, și statistic s-a luat în considerare cel mai

mare scor NOKA per pacient. Scorul NOKA a fost dezvoltat la începutul perioadei de studiu, înaintea începerii evaluărilor neurologice. Parametrii incluși în calculul scorului NOKA, luați individual nu determină, statistic, modificări ale neurodezvoltării pacienților cercetați în această teză de doctorat. Dar, voi continua să utilizez acest scor în cercetările viitoare, cu scopul de a observa dacă acești parametri se potențează unul pe altul, și dacă împreună au o acțiune sinergică și determină un risc crescut de tulburări neurocognitive postanestezice.

#### **10.4. PERSPECTIVE VIITOARE DE CERCETARE**

Aproximativ 10% din copiii sub 3 ani din țările dezvoltate primesc anestezie pentru intervenții chirurgicale sau diagnostice. Deși, ultimele studii din domeniu, arată că o anestezie de scurtă durată, în primii 3 ani, nu are consecințe neurologice, numărul mare de copii sub 3 ani anesteziați în toată lumea, face din acest subiect o problemă de sănătate publică.

În anul 2022, se așteaptă rezultatele studiului TREX, care cercetează efectele neurologice după o anestezie generală de peste 120 de minute, primită în primii 2 ani de viață.

Începând cu luna ianuarie 2021 intenționez să demarez un proiect de cercetare care să studieze efectele neurologice pe termen lung la copiii care au primit anestezie sub vârsta de 3 ani pentru herniorafie. În acest proiect de cercetare voi colabora cu un psihoterapeut, cu experiență în terapia copilului, și cu un medic neurolog pediatru. La momentul actual, se lucrează la metodologia cercetării. Intenționez să includ 100 de pacienți în studiu. Copiii vor fi evaluați neurologic cu ajutorul chestionarelor ASQ-3 pre- și postanestezic, și cu ajutorul scorului Vanderbilt și NOKA, până la sfârșitul clasei a IV-a. Se vor culege date despre statutul socio-economic al familiei, despre antecedentele heredo-colaterale, iar părintele care va răspunde la chestionare va fi evaluat dpdv neuropsihiatric de către psiholog. Rezultatele acestui lot de cercetat vor fi comparate cu un lot martor de aproximativ 50 de copii neexpuși la substanțele anestezice în primii ani de viață. Prin această viitoare cercetare voi încerca să corectez limitele studiului prezentat în teza de doctorat.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alan David Kaye, Charles James Fox, James H. Diaz, “Essentials of Pediatric Anesthesiology”, *Cambridge University Press* 2015; 1-120;
2. Anand K.J., Garg S., Rovnaghi C.R., *et al.*, “Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain”, *Pediatr Res.* 2007; **62**: 283-290;
3. Andrew J. Davidson, Nicola Disma, Jurgen C. de Graaff, Davinia E. Withington, Liam Dorris, Graham Bell, Robyn Stargatt, David C. Bellinger, Tibor Schuster, Sarah J. Arnup, Pollyanna Hardy, Rodney W. Hunt, Michael J. Takagi, Gaia Giribaldi, Penelope L. Hartmann, Ida Salvo, Neil S Morton, Britta S. von Ungern Sternberg, Bruno Guido Locatelli, Niall Wilton, Anne Lynn, Joss J. Thomas, David Polaner, Oliver Bagshaw, Peter Szmuk, Anthony R. Absalom, Geoff Frawley, Charles Berde, Gillian D. Ormond, Jacki Marmor, Mary Ellen McCann, “Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial”, *Lancet* 2016; **387**: 239-250;
4. Backeljauw B., Holland S.K., Altaye M., Loepke A.W., “Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia”, *Pediatrics* 2015; **136**: e1-12;
5. Bartels D.D., McCann M.E., Davidson A.J., Polaner D.M., Withlock E.L., Bateman B.T., “Estimating pediatric general anesthesia exposure: quantifying duration and risk”, *Paediatr Anaesth.* 2018; **28**: 520-527;
6. Bartels M., Althoff R.R., Boomsma D.I., “Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship”, *Twin Res Hum Genet.* 2009; **12**: 246-253;
7. Batty G.D., Der G., Macintyre S., Deary J., “Does IQ explain socioeconomic inequalities in health? Evidence from a population based cohort study in the west of Scotland”, *BMJ* 2006; **332**: 580-584;
8. Beverley A. Orser, Santhanam Suresh, Alex S. Evers, “SmartTots Update Regarding Anesthetic Neurotoxicity in the Developing Brain”, *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2018; **126**: 1393-1396;
9. Charles DiMaggio, Lena S. Sun, Caleb Ing, Guohua Li, “Pediatric Anesthesia and Neurodevelopmental Impairments: A Bayesian Meta-Analysis”, *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012; **24**: 376-381;

10. Christine L. Mai, Myron Yaster, “Pediatric Anesthesia: A Historical Perspective”, *American Society for Anesthesiologists* 2011; **75(10)**: 10-13;
11. Clancy B., Finlay B.L., Darlington R.B., *et al.*, “Extrapolating brain development from experimental species to humans”, *Neurotoxicology* 2007; **28**: 931-937;
12. Clausen N.G., Pedersen D.A., Pedersen J.K., Bonamy A.K., Eriksson L.I., Granath F., “Oral Clefts and Academic Performance in Adolescence: The Impact of Anesthesia-Related Neurotoxicity, Timing of Surgery, and Type of Oral Clefts”, *Cleft Palate Craniofac J.* 2017; **54**: 371-380;
13. Creeley C.E., Olney J.W., “The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it”, *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2010; **110**: 442-448;
14. Crosby G., Culley D.J., Patel P.M., “At the sharp end of spines: anesthetic effects on synaptic remodelling in the developing brain”, *Anesthesiology* 2010; **112**: 521-523;
15. Fredriksson A., Archer T., Alm H., *et al.*, “Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration”, *Behav Brain Res.* 2004; **153**: 367-376;
16. Fredriksson A., Ponten E., Gordh T., *et al.*, “Neonatal exposure to a combination of N-methyl-Daspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits”, *Anesthesiology* 2007; **107**: 427-436;
17. George K. Istaphanous, Jennifer Howard, Xinyu Nan, Elizabeth A. Hughes, John C. McCann, John J. McAuliffe, Steve C. Danzer, Andreas W. Loeperke, “Comparison of the Neuroapoptotic Properties of Equipotent Anesthetic Concentrations of Desflurane, Isoflurane, or Sevoflurane in Neonatal Mice”, *Anesthesiology* 2011; **114**: 578-587;
18. Giovanni de Francisci, Angela Elisa Papasidero, Giorgia Spinazzola, Dario Galante, Marco Caruselli, Dino Pedrotti, Antonio Caso, Massimo Lambo, Matteo Melchionda, Maria Grazia Faticato, “Update on complications in pediatric anesthesia”, *Pediatric Reports* 2013; **5**: 8-12;
19. Glass N.L., Malviya S., “Anesthesia in children – limitation of the data on neurotoxicity”, *N Engl J Med.* 2011; **364**: 1466-1467;
20. Glatz P., Sandin R.H., Pedersen N.L., *et al.*, “Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance”, *JAMA Pediatr.* 2017; **171**: e163470;

21. Ing C., DiMaggio C., Malacova E., *et al.*, “Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure”, *Anesthesiology* 2014; **120**: 1319-1332;
22. Ing C., DiMaggio C., Whitehouse A., *et al.*, “Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia”, *Pediatrics* 2012; **130**: e476-485;
23. Istaphanous G.K., Ward C.G., Nan X., *et al.*, “Characterization and quantification of isoflurane-induced developmental apoptotic cell death in mouse cerebral cortex”, *Anesth Analg.* 2013; **116**: 845-854;
24. Iurie Acalovschi, „*Anestezie Clinică*”, Ed. Clusium, ediția a 3-a, Cluj-Napoca, 2015;
25. Jane Squires, Elisabeth Twombly, Diane Bricker, LaWanda Potter, “ASQ-3 User’s Guide”, *Paul H. Brookes Publishing Co.* 2009;
26. Jennifer Shih, Laura d.V. May, Heidi E. Gonzalez, Elaine W. Lee, Rehan S. Alvi, Jeffrey W. Sall, Vinuta Rau, Philip E. Bickler, Gopal R. Lalchandani, Marianna Ysupova, Elliott Woodward, Heejae Kang, Alan J. Wilk, Colleen M. Carlston, Mortay V. Mendoza, Jeremy N. Guggenheim, Maximilian Schaefer, Allison M. Rowe, Greg Stratmann, “Delayed Environmental Enrichment Reverses Sevoflurane-Induced Memory Impairment in Rats”, *Anesthesiology* 2012; **116**: 586-602;
27. Jeong-Rim Lee, Andreas W. Loepke, “Does pediatric anesthesia cause brain damage? – Addressing parental and provider concerns in light of compelling animal studies and seemingly ambivalent human data”, *Korean Journal of Anesthesiology* 2018; **71**: 255-273;
28. Jevtovic-Todorovic V., “General anesthetics and the developing brain: friends or foe?”, *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005; **17**: 204-206;
29. Jevtovic-Todorovic V., Absalom A.R., Blomgren K., *et al.*, “Anesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar”, *Br J Anesth.* 2013; **111**: 143-151;
30. Laszlo Vutskits, “SmartTots: Quo Vadis?”, *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2018; **126**: 1124-1126;
31. Lee B.H., Chan J.T., Kraeva E., Peterson K., Sall J.W., “Isoflurane exposure in newborn rats induces long-term cognitive dysfunction in males but not females”, *Neuropharmacology* 2014; **83**: 9-17;

32. Lei S.Y., Hache M., Loepke A.W., “Clinical research into anesthetic neurotoxicity: does anesthesia cause neurological abnormalities in humans?”, *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014; **26**: 349-357;
33. Lemkuil B.P., Head B.P., Pearn M.L., *et al.*, “Isoflurane neurotoxicity is mediated by p75NTR-RhoA activation and actin depolymerisation”, *Anesthesiology* 2011; **114**: 49-57;
34. Lena S. Sun, Guohua Li, Charles J. DiMaggio, Mary W. Byrne, Caleb Ing, Tonya LK Miller, David C. Bellinger, Sena Han, Francis X. McGowan, “Feasibility and Pilot Study of the Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment (PANDA) Project”, *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012; **24**: 382-388;
35. Mary Ellen McCann, Jurgen C de Graaff, Liam Dorris, Nicola Disma, Davinia Withington, Graham Bell, Anneke Grobler, Robyn Stargatt, Rodney W Hunt, Suzette J Sheppard, Jacki Marmor, David C Bellinger, Penelope L Hartmann, Pollyanna Hardy, Geoff Frawley, Francesca Izzo, Britta S von Ungern Sternberg, Anne Lynn, Niall Wilton, Martin Mueller, Davis M Polaner, Anthony R Absalom, Peter Szmuk, Neil Morton, Charles Berde, Sulpicio Soriano, Andrew J Davidson, “Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anesthesia or awake-regional anesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial”, *Lancet* 2019; **393**: 664-677;
36. Mary Ellen McCann, Sulpicio G. Soriano, “General anesthetics in pediatric anesthesia: Influences on the developing brain”, *Curr Drug Targets* 2012; **13**: 944-951;
37. Masoumeh Mohkamkar, Fatemeh Farhoudi, Alireza Alam-Sahebpour, Seyed-Abdullah Mousavi, Soghra Khani, Soheila Shahmohammadi, “Postanesthetic Emergence Agitation in Pediatric Patients under General Anesthesia”, *Iran J Pediatr.* 2014; **24**: 184-190;
38. McCann M.E., Withington D.E., Arnup S.J., *et al.*, “Differences in blood pressure in infants after general anesthesia compared to awake regional anesthesia (GAS study – a prospective randomized trial)”, *Anesth Analg.* 2017; **125**: 837-845;
39. Mellon R.D., Simone A.F., Rappaport B.A., “Use of anesthetic agents in neonates and young children”, *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2007; **104**: 509-520;
40. Mian Peng, Ce Zhang, Yuanlin Dong, Yiyang Zhang, Harumasa Nakazawa, Masao Kaneki, Hui Zheng, Yuan Shen, Edward R. Marcantonio, Zhongcong Xie, “Battery

- of behavioral tests in mice to study postoperative delirium”, *Scientific Reports* 2016; **6**: 1-13;
41. Michael R. DiGruccio, Srdjan Joksimovic, Pavle M. Joksovic, Nadia Lunardi, Reza Salajegheh, Vesna Jevtovic-Todorovic, Mark P. Beenhakker, Howard P. Goodkin, Slobodan M. Todorovic, “Hyperexcitability of Rat Thalamocortical Networks after Exposure to General Anesthesia during Brain Development”, *The Journal of Neuroscience* 2015; **35**: 1481-1492;
  42. Sanders R.D., Xu J., Shu Y., *et al.*, “General anesthetics induce apoptotic neurodegeneration in the neonatal rat spinal cord”, *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2008; **106**: 1708-1711;
  43. Satomoto M., Satoh Y., Terui K., *et al.*, “Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice”, *Anesthesiology* 2009; **110**: 628-637;
  44. Scallet A.C., Schmued L.C., Slikker W. Jr., *et al.*, “Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons”, *Toxicol Sci.* 2004; **81**: 364-370;
  45. Schifilliti D., *et al.*, “Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents?”, *CNS Drugs* 2010; **24**: 893-907;
  46. Slikker W. Jr., Zou X., Hotchkiss C.E., *et al.*, “Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey”, *Toxicol Sci.* 2007; **98**: 145-158;
  47. Soriano S.G., Liu Q., Li J., *et al.*, “Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain”, *Anesthesiology* 2010; **112**: 1155-1163;
  48. Sprung J., Flick R.P., Katusic S.K., *et al.*, “Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia”, *Mayo Clin Proc.* 2012; **87**: 120-129;
  49. Statistical Analysis Plan (SAP): The GAS study – A multi-site RCP comparing regional and general anesthesia for effects on neurodevelopmental outcome and apnea in infants: Analysis of the five year follow up data”, <http://www.anzctr.org.au/AnzctrAttachments/1422-GAS%20SAP%205%20years.pdf>, 2018;
  50. US Food and Drug Administration, “FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women”, Dec. 14, 2016; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm532356.htm> ;



## LISTA CU LUCRĂRILE PUBLICATE

(în reviste indexate BDI)

1. **Voicu Andreea Loredana**, Nechita Aurel, Tiron Zina, Candussi Laura Iuliana, Luca Andreea Mioara, Dănilă Marius Dumitru, Lungu Simona Andreea, *Ages&Stages Questionnaires at 24 months – an assessment tool for neurotoxicity after general anesthesia in children with inguinal herniorrhaphy*, Analele Universității “Dunărea de Jos” Galați, Medicină, Fascicula XVII, nr. 1, 2019, pag. 71-74, ISSN: 2344-4428, ([http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1\\_2019.html](http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1_2019.html));
2. **Voicu Andreea Loredana**, Nechita Aurel, Tiron Zina, Candussi Laura Iuliana, Luca Andreea Mioara, Dănilă Marius Dumitru, Lungu Simona Andreea, *Neurocognitive Outcome in Kids after Anesthesia – a new postanesthesia score for assessing neurodevelopment in children with Duhamel procedure*, Analele Universității “Dunărea de Jos” Galați, Medicină, Fascicula XVII, nr. 1, 2019, pag. 89-91, ISSN: 2344-4428, ([http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1\\_2019.html](http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1_2019.html));