

KAN SÄNKNING AV CEREBRAL OXYGENERING UNDER ANESTESI GE BETEENDEFÖRÄNDRINGAR?

Prövningsledare: Peter Frykholm

Sammanfattning

Bakgrund: Flera internationella undersökningar på barn visar förekomst av negativa beteendeförändringar efter anestesi, men orsakerna till dessa är i stort okända. Det finns många tänkbara förklaringsmodeller. Djurförsök har visat att våra vanligaste anestesiläkemedel är potentiellt skadliga för hjärnan, men detta samband har inte bekräftats hos människa, men studierna får trots allt tolkas med viss tillförsikt. Uttalad syrebrist kan uppkomma under anestesi och är en annan välkänd riskfaktor för postoperativa ischemiska hjärnskador, men vad händer vid kortvarigt nedsatt syresättning i hjärnan, och framför allt hos utsatta patientgrupper? Vissa centra har som klinisk rutin använt sig av en icke-invasiv mätning av regional syresättning i hjärnan, för att på så vis tidigt identifiera potentiellt skadlig syrebrist. Trots mångårig användning har denna metod inte vunnit genomslag vid allmänkirurgiska ingrepp, något som kanske kommer att förändras med ny kunskap inom området. En ny studie på barn har nu visat ett möjligt samband mellan nivåer av regional syresättning i hjärnan som tidigare ansetts vara säkra och postoperativa negativa beteendeförändringar upp till en vecka efter kirurgi.

Målet med studien är att ta reda på om det föreligger något samband mellan kortvarig nedsatt regional syresättning i hjärnan och beteendeförändringar hos barn upp till 30 dagar efter kirurgi.

Metod: Barn utan kognitiv funktionsnedsättning som planeras för anestesi från 2 till 6 års ålder kan delta med förälders samtycke. Barnet kommer att innan och under anestesi undersökas med en icke-invasiv teknik för mätning av cerebral regional syresättning. I samband med sövning kommer barnet att utvärderas via standardiserade formulär av anestesipersonal på sal avseende oro. Postoperativt kommer föräldern att fylla i ett frågeformulär om barnets beteende vid 7 och 30 dagar.

Motivet för studien är att öka kunskapsunderlaget gällande användning av NIRS vid rutinkirurgi, samt utreda om det föreligger ett samband mellan antagna säkra nivåer av regional syresättning i hjärnan och postoperativa beteendeförändringar hos barn.

Bakgrund

Förekomsten av negativa beteendeförändringar hos barn efter anestesi och sjukhusvistelse är en problematik som varit känd sedan mitten av förra seklet (1,2), men de bakomliggande orsakerna är fortfarande okända. Det har postulerats samband mellan barnets negativa beteende och preoperativ ångest samt förekomsten av postoperativ smärta (3), men även andra och mer oroväckande samband har föreslagits. Flera djurförsök har visat att våra mest använda anestesiläkemedel har potential att skada hjärnan, speciellt under den skivtillväxtspurt (4-6). Efterföljande humana studier har inte verifierat detta samband kliniskt (7-8) men resultaten bör tolkas med viss tillförsikt, framför allt gällande de subgrupper med preexisterande skörhet. En annan tänkbar mekanism är förekomst av ischemi i hjärnan under anestesi; något som observerats vid t ex hjärtkirurgi hos barn, där uttalade nivåer av låg syresättning har lett till ischemiska skador postoperativt (9). Men stor osäkerhet föreligger gällande kortare episoder av syrebrist i hjärnan under anestesi och om dessa potentiellt kan

orsaka subtila skador eller kognitiva förändringar hos barnet. Nu har enstaka studier visat att även kortvarig syrebrist i hjärnan under anestesi vid rutinkirurgi, mätt med hjälp av icke-invasiv mätning av hjärnans regionala syresättning (med s k NIRS), har ett möjligt samband med negativa postoperativa beteenden en vecka efter operation (10).

Near-infrared spectroscopy (NIRS) är en välbeprövad icke-invasiv metod som kontinuerligt mäter hjärnans regionala syresättning, men som även har flertalet andra användningsområden (11). Metoden har vunnit stort intresse som rutinövervakning vid högriskingrepp för ischemi i hjärnan hos både vuxna och barn, men inom barnanestesi används metoden främst vid olika typer av hjärtkirurgi och vid neonatal intensivvård. Trots mångårig användning och flertalet studier, föreligger fortfarande viss osäkerhet gällande nyttan av att använda NIRS till barn som genomgår rutinoperationer (12). En bidragande orsak till detta är att man inte har lyckats fastställa vad som anses vara normalvärden under anestesi, eller vid vilka nivåer man riskerar subtila hjärnskador postoperativt. Det behövs således fler studier som bidrar till att försöka klargöra dessa frågeställningar.

Målsättning

Undersöka om det finns ett samband mellan kortvarig nedsatt regional syresättning i hjärnan, eller andra avvikelser under anestesi, och senare negativa beteenden hos små friska barn som genomgår rutinkirurgi.

Metod

Design

Prospektiv observationsstudie.

Inklusionskriterier

Barn 2 – 6 år som planeras för operation med generell anestesi som varar minst 30 minuter.

Exklusionskriterier

- Ålder < 2 år
- Ålder > 6 år
- Barn med uttalad kognitiv utvecklingsförsening
- Anhöriga behärskar inte svenska eller engelska språket
- Hjärntumör eller tecken till intrakraniell tryckstegring
- Autism eller annan svår neuropsykiatrisk diagnos
- Planerad postoperativ intensivvård

Primärt utfallsmått

Primärt utfallsmått är förekomst av minst 7 negativa postoperativa beteendeförändringar enligt instrumentet PHBQ och samtidig förekomst av nedsatt regional syresättning som definieras som minst 5% under baslinjemätning med near-infrared spectroscopy (NIRS).

Sekundära utfallsmått

Sekundära utfallsmått är a) association mellan negativa beteendeförändringar enligt ovan och avvikelser i blodtryck (definierat som MAP < -2 SD vid två konsekutiva mättillfällen enligt det ålders- och könsstratifierade normalmaterial från de Graaf et al). (13)

b) association mellan negativa beteendeförändringar enligt ovan och avvikelser i syresättning (definierat som SpO2 < 90% i minst fem konsekutiva minuter eller < 80% i minst 2 konsekutiva minuter)

c) association mellan negativa beteendeförändringar enligt ovan och avvikelser i någon av följande biokemiska markörer:

Neurofilament light chain (NfL)
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)
Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1)
NGAL
KIM-1
NAG

NIRS

Near infrared spectroscopy (NIRS) är en icke-invasiv metod som kontinuerligt mäter regional syremättnad. Vid cerebral mätning fästs sensorer frontalt strax under hårlinjen på patienten och huden belyses med infrarött ljus i spektra 700 - 1100 nm. Apparaten (INVOS) mäter sedan ljus som reflekteras av hemoglobin samt deoxyhemoglobin och beräknar sedan den cerebrala syremättnaden.

Forskningspersonerna kommer att undersökas med NIRS på operationssalen, där en baslinjemätning utförs på operationssalen strax före sövning. Under anestesi kommer kontinuerlig monitorering med NIRS att utföras och specifika behandlingsprotokoll finnas på plats för åtgärder om syresättningen sjunker mer än 20 % från baslinjen.

Mätningar

Innan anesthesiinduktion mäts barnets orosnivå med en femgradig skala, och baslinjevärden för puls, saturation och cerebral regional syresättning, samt blodtryck om möjligt. Under hela anestesi fram t o m 5 minuter efter extubation registreras puls, endtidal koldioxid, temperatur. Strax efter nedsövning tas venöst blod för analys av blodgas samt biomarkörer enligt ovan. Postoperativt registreras även barnets smärtnivå med FLACC-skalan och orosnivå på samma sätt som före induktion.

Postoperativt kommer föräldern att fylla i PHBQ-frågeformuläret om barnets beteende vid 7 och 30 dagar. Svaren inhämtas via journalsystemets webbaserade patientformulär eller via post som backup om huvudmetoden inte fungerar.

Venproverna tas vid induktion och avslut av anestesi, läggs på is och centrifugeras så att plasmafraktionen kan frysas inom 30 minuter från provtagning. De analyseras vid senare tillfällen med alla forskningspersoners prover i samma batch. NF-L, GFAP och UCHL-1 har visats vara associerade med CNS-påverkan.(14, 15)

Data

Data som rutinmässigt ingår i anesthesiövervakningen i anestesijournalsystemet Metavision (cerebral oxygenering, barnets ångest/beteendenivå vid induktion samt standardparametrar som blodtryck, puls saturation, koldioxidnivå och temperatur under anestesi) extraheras för inkluderade patienter via datauttag efter att 30, 60, 90 respektive 180 patienter har inkluderats. Blodprov för blodsocker, natriumnivå, syresättning (blodgas) tas i början och slutet av anestesin, men vid båda tillfällena på sövd patient. Värdena registreras på pappersformulär (CRF), där även personuppgifter, operationsdatum, Metavisionnummer noteras. Blodprov för biomarkörer tas om hand av forskningssköterska som centrifugerar proven och sparar plasman i ANOPIVAs frys för biobanksprover.

PHBQ-formuläret skickas med föräldrarna för att fyllas i efter 7 och 30 dagar, och skickas till prövningsledaren i frankerat kuvert, alternativt via webformulär.

Data sparas på lösenordsskyddat serverutrymme på Akademiska Sjukhuset. En kodlista upprättas och sparas i forskningspärm inlåst i prövningsledarens tjänsterum. Data bearbetas analyseras pseudonymiserat enligt kodlistan.

Etiska överväganden

Inklusionsförfarandet där man förklarar att beteendeförändringar kan förekomma efter operation kan tänkas skapa oro hos äldre barn och anhöriga. Det finns inga kända risker med NIRS, en teknik som bygger på infrarött ljus av två våglängder ungefär som en saturationsmätare. Blodproverna tas ur befintlig venkateter och innebär därför ingen ökad risk. Den totala volymen blod är mindre än 5 ml vilket är försumbart i den aktuella ålderskategorin (< 1% av blodvolymen).

Minimal risk för obetydliga förändringar, och ingen risk för allvarliga händelser pga studien uppvägs gott och väl av värdet av studien, eftersom framtida anesthesiövervakning kan förbättras med hjälp av NIRS om studien bekräftar resultaten i den spanska studien.

Tidsplan

Planering, registrering, tillstånd: Sep 2020 - 30 juni 2021, Datainsamling juli - december 2021, Bearbetning, publicering jan-juni 2022

Referenser

1. J E Eckenhoff. Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. Am J Dis Child 1953; 86: 587-91.
2. Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. Changes in children's behavior after hospitalization. Am J Dis Child 1966; 111: 581-93.
3. Fortier et al. Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behaviour change in children. Paediatr Anaesth. 2010; 20: 445-53.
4. V Jevtovic-Todorovic. Functional implications of an early exposure to general anesthesia: are we changing the behaviour of our children? Mol Neurobiol. 2013; 48: 288-93.

5. V Jevtovic-Todorovic et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth.* 2013; 111: 143-51.
6. Raper et al. Multiple Anesthetic Exposure in Infant Monkeys Alters Emotional Reactivity to an Acute Stressor. *Anesthesiology* 2015; 123: 1084-92.
7. D O Warner et al. Neuropsychological and Behavioural Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Anesthesiology* 2018; 129: 89-105.
8. McCann et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomized, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019; 393: 664-77.
9. Dent et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130: 1523-30.
10. Gómez-Pesquera et al. Cerebral Oxygen Saturation and Negative Postoperative Behavioral Changes in Pediatric Surgery. *J Pediatr* 2019; 208: 207-13.
11. J M Murkin, M Arango. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* 2009; 103 Suppl 1:i3-13.
12. N Kasman, K Brady. Cerebral oximetry for pediatric anesthesia: why do intelligent clinicians disagree? *Paediatr Anaesth.* 2011; 21: 473-8.
13. De Graaff et al. Reference values for noninvasive blood pressure in children during anesthesia(*Anesthesiology* 2016; 125:904-13)
14. Deiner S et al. Human plasma biomarker responses to inhalational begeral anesthesia without surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2020; 125 (3): 282e290
15. Sjöblom U et al. Analysis of Brain Injury Biomarker Neurofilament Light and Neurodevelopmental Outcomes and Retinopathy of Prematurity Among Preterm Infants. *JAMA Network Open.* 2021;4(4):e214138. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2021.4138](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4138)