

Niebezpieczni współpracownicy ?

Toksyczny wpływ leków znieczulenia
ogólnego na ośrodkowy układ nerwowy.

European Journal of Anaesthesiology 2007

M. Perouansky

Opracował: lek. Rafał Sobański

Toksyczne działanie anestetyków na ośrodkowy układ nerwowy:

- 📌 Najlepiej uchwytne w ekstremalnych przedziałach wiekowych.
- 📌 Okres noworodkowy – intensywna synaptogeneza - indukowanie nadmiernej apoptozy- pogorszenie zdolności uczenia się w wieku późniejszym.
- 📌 Wiek podeszły - przyspieszenie procesów neurodegeneracyjnych, zaburzenia funkcji poznawczych i pogorszenie pamięci.

Trwałość zmian zaistniałych pod wpływem anestetyków:

- ✚ Wycofują się po eliminacji anestetyku np. supresja układu immunologicznego.
- ✚ Przetrwają pomimo eliminacji anestetyku np. rozprzestrzenienie komórek nowotworowych, beta-oligomeryzacja białek.
- ✚ Nieodwracalne, np. apoptoza komórek nerwowych, punktowe zmiany w genomie człowieka. Powstaje nowy organizm.

Badanie Fuetterera:

- Znieczulenie szczurów 5,7% desfluranem przez 3 godz.
- Badanie składu homogenatu białkowego z mózgu bezpośrednio po znieczuleniu, po 24 godz., po 72 godz. I porównywanie ze szczurami nie poddanymi znieczuleniu.
- Stwierdzono, że zmiana liczby wykrytych białek wahała się od spadku o 60% do wzrostu o 179%.
- Wniosek: anestezja nie jest całkowicie odwracalnym procesem.
- Możliwe niespodziewane korzyści, np. kardioprotekcja dzięki zmianom w proteomie miokardium.

Badanie Eckenhoffa

- ✚ Potwierdzenie teorii mechanizmów zachodzących w chorobach neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimera (AD):
 - Niekontrolowana oligomeryzacja (mikroagregacja) białka amyloid Beta (AB) prowadząca do zmiany struktury drugorzędowej i wytrącania złogów tego białka.
 - Złogi AB są neurotoksyczne, blokują na poziomie komórkowym procesy uczenia się i procesy pamięciowe.
- ✚ Anestetyki: molekularne katalizatory neurodegeneracji.

C.D. Bad. Eckenhoffa :

- 📊 Badanie wpływu anestetyków (halotan lub isofluran w ilości 3 MAC) na wolną od komórek zawiesinę białkową: znaczące przyspieszenie oligomeryzacji AB.
- 📊 Propofol i alkohol etylowy w małych stężeniach powodowały inhibicję oligomeryzacji, natomiast wzmaczały oligomeryzację w dużych stężeniach.
- 📊 Wzmoczona oligomeryzacja po halotanie wykryta nawet 3 doby po ekspozycji.

C.D. Bad. Eckenhoffa :

- ✚ Druga faza: badanie wpływu kombinacji oligomer AB i anestetyku (1 MAC) na komórki pheochromocytooma szczurów (używane jako model komórek nerwowych). Toksyczność mierzona poziomem wydzielanej dehydrogenazy mleczanowej (LDH).
- ✚ Brak toksyczności w obecności samych anestetyków.
- ✚ Wyższa toksyczność w obecności AB.
- ✚ Najwyższą toksyczność zanotowano w obecności anestetyku i AB.
- ✚ Brak toksyczności Propofolu i Etanolu.
- ✚ Zanotowano powstanie punktowych mutacji, które uczyniły badane komórki bardziej wrażliwe na toksyczne działanie izofluranu.

POCD

(Post operative cognitive dysfunction)

Pooperacyjne zaburzenia funkcji poznawczych

- ✚ Jednostka chorobowa obecna u pacjentów w wieku podeszłym związana z przyspieszeniem procesów neurodegeneracyjnych.
- ✚ MCI (Mild Cognitive Impairment)- łagodne zaburzenia poznawcze - poprzedzają POCD.
- ✚ Udowodniono, że te zespoły chorobowe są związane z działaniem anestetyków, ale niepełne są badania nad wpływem hipoglikemii i hipotensji.

Badanie Crosbyego :

- 📌 Ocena wpływu anestezji: 1,2% Isofluranu, 70% N₂O, 30% O₂ przez 2 godz. na przestrzenną orientację szczurów w różnym wieku.
- 📌 Starsze szczury gorzej przypominały sobie informacje. Efekt zanikał 8 tygodni po anestezji.
- 📌 Łatwiej zaburzyć procesy uczenia się: upośledzenie w każdym wieku nawet po 2 tygodniach od anestezji.

FIZJOLOGIA :

✚ Transmitery pobudzające:

Ach, adenozyzna, aminy (dopamina, noradrenalina, serotonina), aminokwasy (sole kwasu asparaginowego i glutaminowego).

✚ Aminokwasy pobudzające (75% pobudzającej transmisji w mózgowiu) działają za pośrednictwem receptorów metabolitotropowych i jonotropowych (rec.AMPA, NMDA, Kainianowe).

✚ Transmitter hamujący to kwas gamma-aminomasłowy - GABA, wiąże się z receptorami GABA a i b.

Neurotoksyczność anestetyków dla rozwijającego się mózgu:

- ✚ Anestetyki zmieniają stężenie receptorów: zwiększają GABA, a zmniejszają NMDA.
- ✚ W rozwijającym się mózgu (szczególnie w okresie synaptogenezy) blokada rec. NMDA powoduje nadmierną apoptozę neuronów.
- ✚ W okresie rozwoju niedostatecznie stymulowane i nadmiernie blokowane neurony skazane są podwójnie na apoptozę.
- ✚ Pod tym względem etanol działa identycznie jak anestetyki.

Badanie Jevtowica-Todorovica :

- ✚ Znieczulenie: midazolamem, isofluranem i N₂O nowonarodzonych szczurów. Ocena trzech grup: histopatologiczna, rozwoju dorosłych osobników, elektrofizjologiczna mózgu (głównie hipokampa).
- ✚ Isofluran-zależny od dawki efekt apoptozy. Brak efektu w przypadku midazolamu i N₂O podawanych osobno. Większy efekt dla iso.+ midazolam, największy efekt przy użyciu trzech leków.
- ✚ Po użyciu trzech leków największe zaburzenia synaptogenezy, co miało odzwierciedlenie w deficytach zdolności uczenia się i pamięci przestrzennej u dorosłych szczurów.

Chirurgia idealna, pozbawiona stresu,
może być trudniejsza do osiągnięcia niż
nam się wydaje,
szczególnie dla najbardziej bezbronnych
pacjentów .

M. Perouansky