

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Ilona Razlevičė

**NAUJAGIMIŲ IR KŪDIKIŲ SMEGENŲ
OKSIMETRIJA IR NERVŲ LĄSTELIŲ
PAŽEIDIMO ŽYMENŲ KITIMAS
PERIOPERACINIU LAIKOTARPIU**

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2017

Disertacija rengta 2012–2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijoje, Anesteziologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Danguolė Česlava Rugytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. dr. Vidmantas Barauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

prof. dr. Rūta Jolanta Nadišauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Rimantas Kėvalas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Jūratė Šipylaitė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Patrick F. Wouters (Gento universitetas (Belgija), biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2017 m. gegužės 4 d. 14 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinikos 4004 auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT-50161, Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

Ilona Razlevičė

**CEREBRAL OXIMETRY AND
PERIOPERATIVE CHANGES IN BRAIN
SPECIFIC PROTEINS IN NEONATES
AND INFANTS UNDERGOING
GENERAL SURGERY**

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences,
Medicine (06B)

Kaunas, 2017

Dissertation has been prepared at the Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences, Department of Anesthesiology during the period of 2012–2016.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Danguolė Česlava Rugytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences.

Chairman

Prof. Dr. Vidmantas Barauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Members:

Prof. Dr. Rūta Jolanta Nadišauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Rimantas Kėvalas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Jūratė Šipylaitė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Patrick F. Wouters (Ghent University (Belgium), Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on the 4th of May 2017 at 2 p.m. in the auditorium 4004 of the Department of Pediatrics of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Eivenių 2, LT-50161, Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
IVADAS.....	8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
2.1. Potencialus galvos smegenų pakenkimas perioperaciniu laikotarpiu.....	12
2.1.1. Naujagimiai – rizikingiausia grupė	13
2.1.2. Epidemiologiniai duomenys.....	14
2.1.3. Rizikos faktoriai	15
2.1.3.1. Netinkama oksigenacija.....	15
2.1.3.2. Intraoperacinė hipotenzija	17
2.1.3.3. Homeostazės sutrikimai.....	19
2.1.3.4. Anestetikų neurotoksiškumas	21
2.2. Neuromonitoringo nauda ir perspektyvos	24
2.3. Baltymas S100B.....	27
2.4. Neuronams specifinė enolazė.....	28
2.5. Smegenų oksimetrija	29
2.5.1. Deguonies įsotrinimo (oksimetrijos) transkutaninis matavimas.....	30
2.5.2. Smegenų oksimetrijos stebėjimo vertinimas.....	32
2.5.3. Smegenų oksimetrijos taikymas naujagimiams ir kūdikiams	34
2.6. Smegenų pažeidimo žymenų ir smegenų oksimetrijos tarpusavio ryšys.....	36
3. TYRIMO METODIKA.....	38
3.1. Mokslinio tyrimo planas.....	38
3.2. Tiriamųjų kontingentas	38
3.3. Pirminė anesteziologo apžiūra	40
3.4. Stebėsena anestezijos metu	41
3.5. Bendroji anestezija	41
3.6. Smegenų oksimetrijos stebėjimas	42
3.7. Smegenų pažeidimo žymenų tyrimas.....	43
3.8. Duomenų rinkimas	44
3.8.1. Priešoperaciniai duomenys	44
3.8.2. Intraoperacinio laikotarpio duomenys	44
3.8.3. Pooperacinio laikotarpio duomenys.....	44
3.9. Duomenų statistinė analizė.....	45

4. PAGRINDINIAI TYRIMO REZULTATAI.....	46
4.1. Smegenų įsotrinimo deguonimi pokytis operacijos metu.....	46
4.2. S100B ir neuronams specifinės enolazės kitimas perioperaciniu laikotarpiu.....	51
4.3. Smegenų oksimetrijos ir smegenų ląstelių pažeidimo žymenų pokyčio ryšys.....	59
5. REZULTATŲ APTARIMAS	63
6. METODOLOGINIAI TRŪKUMAI	71
IŠVADOS	72
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	73
LITERATŪROS SĄRAŠAS	74
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	87
PUBLIKUOTI STRAIPSNIAI	89
SUMMARY	103
PRIEDAI	113
CURRICULUM VITAE	119
PADĖKA.....	121

SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujospūdis
ASA – klasifikacija pagal Amerikos anesteziologų draugijos (angl. *American Society of Anesthesiologists*) rekomendaciją
BMR – branduolių magnetinis rezonansas
CNS – centrinė nervų sistema
CO₂ – anglies dvideginis
Delta24 S100B%, delta24 NSE% (ir t. t. atitinkamai pagal valandas) – apskaičiuotas skirtumas tarp pradinės žymens reikšmės ir 24, 48 ir 72 val. po operacijos ir išreikštas procentais nuo pradinės reikšmės
DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija
EEG – elektroencefalografija
EKG – elektrokardiograma
ELISA – imunofermentinės analizės tyrimas (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*)
EtCO₂ – anglies dvideginio kiekis iškvėpime
FTOE – frakcinis audinių deguonies ekstrakcijos rodiklis (angl. *fractional tissue O₂ extraction*)
GASR – gama-amino sviesto rūgštis
HIE – hipoksinė išeminė encefalopatija
ITS – intensyviosios terapijos skyrius
kg – kilogramai
k./min. – kartai per minutę
LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos
NIRS – (angl. *near infrared spectroscopy*) artimojo infraraudoniesiems spinduliams diapazono spektroskopija (AISDS)
NMDA – N-metil-D-aspartatas
NSE – neuronams specifinė enolazė
PaCO₂ – dalinis anglies dvideginio slėgis arteriniame kraujyje
PaO₂ – dalinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje
rSO_{2c} – smegenų įsotinimas deguonimi
SN – standartinis nuokrypis
SpO₂ – deguonies koncentracija kraujyje (pulsinė oksimetrija)
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
ŠMT – širdies minutinis tūris
TCD – transkranialinė dopleriosonografija (angl. *transcranial Doppler*)
TNF – tumor nekrozės faktorius
VAS – vidurinis arterinis kraujospūdis
VAS_{minrSO_{2c}} – minimalios rSO_{2c} reikšmės metu pamatuotas vidurinis arterinis kraujospūdis
μg/l – mikrogramai litre
nmol/ml – nanomoliai mililitre

IVADAS

Maždaug 1,5 milijono naujagimių JAV kasmet patiria bendrąją anesteziją chirurginių procedūrų metu. LSMU KK kiekvienais metais išoperuojama daugiau kaip 50 naujagimių dėl neurochirurginės patologijos, atviro arterinio latako bei apie 55 naujagimius dėl bendrosios chirurginės patologijos. VUL Santariškių klinikų filialo Vaikų ligoninėje dėl bendrosios chirurginės patologijos taip pat kiekvienais metais išoperuojama apie 50 naujagimių. Atrodytų, tai kasdienė įprasta praktika, tačiau naujagimiams, kuriems atliekama chirurginė operacija, kyla didesnis pavojus patirti su anestezija susijusius nepageidaujamus reiškinius negu vyresniems vaikams. Perio-peraciniu periodu yra sudėtinga užtikrinti optimalią hemodinamiką ir oksigenaciją – tam reikia išsamių žinių bei supratimo apie naujagimių fiziologiją ir farmakologiją. Mažo gimimo svorio neišnešiotų naujagimių išplėstinės operacijos ir anestezija padidina mirtingumo riziką, o išgyvenusiems kūdikiams – nervų sistemos vystymosi sutrikimus, kurie pastebimi daugiau kaip 50 proc. atvejų [1]. Nėgana to, retrospektyviai buvo pastebėta, kad kūdikių, operuotų naujagimystėje ar kūdikystėje, psichomotorinis vystymasis atsilieka nuo bendraamžių [2–4]. Nekyla abejonių, kaip svarbu siekti, kad išgyventų kuo daugiau operuojamų naujagimių ir būtų kuo mažesnis jų sergamumas [5]. Šiandien net kvalifikuotam ir patyrusiam anesteziologui naujagimių anestezija kelia nemažai iššūkių ir sunkumų dėl vis dar įrodymais grįstų naujagimių anestezijos gairių trūkumo. Naujagimių fiziologiniai procesai ganėtinai labilūs, naujagimiai jaučia skausmą dėl sukeltų skausmingų stimulų, todėl tiek fiziologinio streso prevencija dėl chirurginės stimuliacijos, tiek naujagimių širdies ir kraujagyslių atsako į anesteziją kontrolė bei tinkama oksigenacijos kontrolė yra neabejotinai svarbūs uždaviniai anesteziologui.

Pastaraisiais dešimtmečiais, atliekant mokslinius tyrimus su gyvūnų jaunikliais, nustatytas bendrajai anestezijai naudojamų preparatų neurotoksiškumas graužikams bei kitiems žinduoliams, tačiau analogišką poveikį naujagimiams įrodyti sudėtinga. Specifinių galvos smegenų ląstelių apoptozės biožymenų atsiradimas klinikinėje praktikoje būtų naudingas ir leistų įvertinti, ar bendrieji anestetikai sukelia neuronų apoptozę operuojamiems naujagimiams, užtikrintų tinkamą ir savalaikę anestezijos taktiką bei gydymą [6, 7]. Idealus tokios būklės žymuo kol kas nežinomas (šiuo metu daugelis žymenų yra eksperimentinių ir klinikinių tyrimų objektas), bet dažniausiai pastaruoju laikotarpiu yra tiriami S100B ir NSE. Abu šie baltymai atsiranda plazmoje, esant smegenų ląstelių ar kraujo-smegenų barjero pažeidimui. S100B unikalus ir tuo, kad kol kas tai vienintelis iš žymenų,

kuris buvo susietas su anestetikų sukelta smegenų ląstelių apoptoze gyvūnams [6, 8, 9]. Nors S100B ir NSE baltymai buvo tyrinėti tiek sveikų, tiek asfiksijoje gimusių naujagimių, tik kelios studijos aprašo šių žymenų kitimą perioperaciniu laikotarpiu vaikams po širdies operacijų, kai taikyta dirbtinė kraujotaka [8]. Pooperaciniu laikotarpiu rasta padidėjusi abiejų baltymų koncentracija. Ilgalaikis ir žymus padidėjimas buvo susijęs su blogesnėmis baigtimis. Tyrimai šioje srityje tęsiami, o klinikinė šių baltymų reikšmė nėra galutinai apibrėžta.

Nepaisant paminėtų naujagimių ir kūdikių anestezijos rizikos faktorių, smegenys operacijos ir anestezijos metu yra prastai monitoruojamas organas, todėl pagalba gali būti suteikta pavėluotai ir įvykti nepageidaujamų neurologinių sutrikimų. Netinkamas smegenų įsotinimas deguonimi, – tiek hipoksija, tiek hiperoksija, – smegenų hemodinaminiai svyravimai gali sukelti nepageidaujamą pasekmę. Smegenų įsotinimo deguonimi stebėjimas NIRS metodu (artimojo infraraudoniesiems spinduliams diapazono spektroskopijos – AISDS, angl. – *NIRS – near infrared spectroscopy*)) yra saugus, neinvazinis ir nežalojantis audinių būdas. Informacija teikiama realiu tyrimo laiku ir padeda objektyviau įvertinti smegenų oksigenaciją [10]. Literatūroje aprašoma, kad naujagimių ir kūdikių širdies operacijų metu stebimas smegenų įsotinimas deguonimi NIRS metodu gali užfiksuoti kliniškai reikšmingus desaturacijos epizodus, lemiančius smegenų pažeidimą, bei skatina imtis ankstyvų priemonių, kad būtų apsaugota smegenų kraujotaka ir išvengta hipoksinių išeminių naujagimių smegenų pažeidimų [11]. Literatūroje keliama hipotezė, kad smegenų įsotinimo deguonimi reikšmė mažesnė nei 50 proc. yra susijusi su hipoksiniu-išeminiu pažeidimu, o kliniškai reikšmingas smegenų įsotinimo deguonimi reikšmės sumažėjimas yra daugiau kaip 20 proc. nuo pradinio matavimo [12, 13]. Šiandien NIRS metodas tapo įprastinės stebėsenos būdu atliekant naujagimių ir kūdikių širdies operacijas, tačiau bendrosios chirurgijos metu smegenų oksimetrijos stebėjimo indikacijos nėra apibrėžtos, o stebėjimo duomenų trūksta.

Apibendrinus eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenis paaiškėja, kad naujagimiams ir kūdikiams, kurie patiria ilgas ir sudėtingas operacijas, svarbu užtikrinti kiek galima saugesnį perioperacinį laikotarpį, ypatingą dėmesį atkreipiant į neurologinę būklę. Todėl šio mokslinio tyrimo pagrindas buvo smegenų įsotinimo deguonimi stebėjimas operacijos ir anestezijos metu bei smegenų pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE kraujo plazmoje tyrimas perioperaciniu laikotarpiu.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas:

Įvertinti naujagimių ir kūdikių iki 3 mėnesių amžiaus, operuojamų dėl įgimtų ar įgytų bendrosios chirurgijos ligų (išplėstinės pilvo ar krūtinės organų operacijos), smegenų įsotinimo deguonimi pokytį anestezijos metu bei smegenų ląstelių pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE (*neuron-specific enolase*) koncentracijų kraujo plazmoje kitimą perioperaciniu laikotarpiu.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti naujagimių ir kūdikių smegenų desaturacijos (20 proc. ir daugiau) dažnumą bei galimus desaturacijos rizikos veiksnius bendrosios chirurgijos ir anestezijos metu.
2. Nustatyti smegenų pažeidimo žymenų S100B ir NSE koncentracijų kraujo plazmoje pokytį iki 72 val. po operacijos, lyginant su prieš-operacine koncentracija. Remiantis ankstesniais aprašytais tyrimais, šiam uždaviniui iškelta mokslinė **hipotezė**: po operacijos smegenų pažeidimo žymenų koncentracija kraujyje bus didesnė nei prieš operaciją.
3. Įvertinti ryšį tarp smegenų pažeidimo žymenų pokyčio ir anestetikų, sedacinių medžiagų dozių bei klinikinių tirtų pacientų požymių.
4. Įvertinti smegenų pažeidimo žymenų ryšį su smegenų įsotimu deguonimi anestezijos metu.
5. Įvertinti smegenų pažeidimo žymenų ryšį su neurologinėmis gydymo stacionare baigtimis.

Darbo mokslinis naujumas ir klinikinis aktualumas

Iki šiol nebuvo tirtas naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimo deguonimi pokytis, nežinomas desaturacijos ≥ 20 proc. dažnumas, taip pat nebuvo tyrinėti ir įvertinti galimi smegenų desaturacijos rizikos veiksniai bendrosios chirurgijos metu. Smegenų pažeidimo žymenys naujagimiams ir kūdikiams taip pat nebuvo tirti bendrosios chirurgijos metu, tuo labiau iki 72 val. po operacijos. Smegenų pažeidimo žymenys nebuvo susieti su smegenų oksimetrijos rodmenimis, anestezija, pooperacine sedacija ir dirbtine plaučių ventiliacija perioperaciniu laikotarpiu.

Tikimės, kad tyrimas:

- 1) padės nubrėžti smegenų oksimetrijos taikymo gaires naujagimiams ir kūdikiams perioperaciniu laikotarpiu;

- 2) atsakys į klausimą, ar perioperacinis periodas šiems pacientams yra susijęs su CNS paKenkimu, kurį atspindėtų žymenų S100B ir NSE padidėjimas;
- 3) paaiškins, ar tikslingas šių žymenų tyrimas perioperaciniu laikotarpiu klinikiniais ar moksliniais tikslais.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Potencialus galvos smegenų pakenkimas perioperaciniu periodu

Smegenys pasižymi intensyviu metaboliniu ir funkciniu aktyvumu, dideliais energiniais poreikiais. Jokių energinių atsargų jos neturi; visa, kas reikalinga jų veiklai, jos gauna su krauju ir tuoj pat išsekvoja. Intensyvi smegenų perfuzija garantuoja nenutrūkstantį energinių šaltinių – deguonies ir gliukozės – pristatymą, iš kurių ląstelių mitochondrijose, vykstant aerobinei jų oksigenizacijai, sintetinami didelės energinės vertės adenozintrifosfato junginiai [14]. Naujagimių, ypač neišnešiotų, smegenys labai jautrios daugeliui endogeninių ir egzogeninių veiksnių. Retrospektyvieji ir perspektyvieji tyrimai leidžia įtarti perioperacinio periodo galimą įtaką vėlesniam naujagimių psichoneurologiniam vystymuisi. Pastaruosius dešimtmečius vis didesnę susirūpinimą kelia anestezijos saugumas kūdikiams ir vaikams dėl anestetikų neurotoksiškumo besivystančioms smegenims. Atlikti ikiklininiai tyrimai su graužikų ir kitų žinduolių jaunikliais, kurių metu nustatyta, kad anestetikai neurotoksiškai paveikia *in vitro* bei sukelia ilgalaikius nervų sistemos raidos sutrikimus *in vivo* [15]. Naujagimių smegenys sparčiausiai vystosi paskutinį nėštumo trimestrą ir pirmaisiais gyvenimo metais ir yra ypač jautrios tiek išeminiams, tiek neurotoksiniais poveikiams anestezijos metu, todėl iškilo klausimas, ar anestetikai yra pakankamai saugūs pediatrinėje praktikoje [16]. Normalios nervų sistemos raidos – atminties, elgesio, pažintinės funkcijos, dėmesio – sutrikimai nustatyti gyvūnams, kuriems buvo taikyta bendroji anestezija [9, 17], tačiau negalima tvirtinti, kad žmonėms panašus poveikis pasireiškia tiesiogiai dėl anestetikų [15, 18], nes gautų tyrimų su gyvūnais rezultatus sunku pritaikyti ir interpretuoti anestziologinėje klinikinėje praktikoje. Neigiamą įtaką smegenų audiniui gali daryti ne tik anestetikai, bet ir kiti veiksniai: smegenų hipoperfuzija, medžiagų apykaitos sutrikimai, gretutiniai susirgimai bei pats chirurginis susirgimas. Pastaruoju metu tiriamas bendrosios anestezijos bei operacijos galimas poveikis centrinei nervų sistemai po širdies operacijų, tačiau tikslių epidemiologinių duomenų apie kitas operacijų rūšis dar trūksta [19]. Įvairiais tyrimais, vertinant bendrųjų anestetikų poveikį žmonių nervų sistemos raidai, gaunami prieštaringi rezultatai. Teigiama, jog vaikai, kuriems iki 3 metų amžiaus buvo taikyta daugiau nei viena bendroji anestezija, turėjo mokymosi sutrikimų dažniau nei tie, kurie nebuvo operuoti, tačiau nepateikiami duomenys apie operuotų vaikų gretutines patologijas, po operacijų kilusias komplikacijas, kurios galėjo turėti įtakos nervų sistemos funkcijoms. Epidemiologiniai tyrimai, siekiantys patvirtinti ar paneigti anestezijos

poveikį vaikų kognityvioms funkcijoms tęsiasi. Tačiau šie tyrimai yra ilgalaikiai, trunka metais ir jų rezultatų dar laukiama [20].

2.1.1. Naujagimiai – rizikingiausia grupė

Naujagimiai – trapi ir pažeidžiama pacientų grupė. Vis daugiau mažo gimimo svorio ir sunkiai sergančių naujagimių išgyvena. Daliai šių pacientų reikalingos operacijos. Amžius – svarbus rizikos faktorius taikant anesteziją. Neišnešiotų naujagimių nesubrendusi antioksidacinė sistema, kyla O₂ toksiškumo pavojus, didėja smegenų pakenkimo rizika, retinopatijos, bronchopulmoninės displazijos tikimybė. Patologijos susijusios su širdies ir plaučių sistema, nesubrendusios organų sistemos, gimdymo traumos, mažas paciento dydis, įgimtos anomalijos, didesnis gliukozės poreikis, atsakingas deguonies tiekimas bei daugelis kitų veiksnių didina anestezijos riziką, kuri mažėja su paciento amžiumi [21].

Visi anestetikai sukelia kardiovaskulinę depresiją, todėl smegenų kraujotaka ir oksigenacija gali būti nepakankama, ypač neišnešiotiems naujagimiams, ir lemti tolesnes nepageidaujamas neurologines pasekmes. Pastebėta, kad vaikų, operuotų naujagimio amžiuje, kūdikystėje, psichomotorinis vystymasis atsilieka nuo bendraamžių [19, 22]. Sunkiai sergantiems neišnešiotiems naujagimiams, kuriems yra didelė kraujo netekimo rizika, taikoma ilgalaikė DPV, kuri sukelia didesnę smegenų pakenkimo riziką dėl netinkamo įsotinimo deguonimi per operaciją. Naujagimių smegenys labai jautrios tiek išeminiam, tiek neurotoksiniam poveikiui taikant bendrąją anesteziją [17], tačiau išlieka vienu prasčiausiai monitoruojamų organų [10, 23]. Daugelyje tyrimų su gyvūnų jaunikliais aprašomas toksinis anestetikų poveikis besivystančioms smegenims dėl sukeliamos neuronų apoptozės [2].

Pirmosiomis gyvenimo savaitėmis naujagimiams atliekamos gyvybę išsaugančios operacijos: įgimtų širdies, žarnyno ir kitų gyvybei pavojingų defektų korekcijos. Daugeliui šių vaikų būdingas kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, kurį gydant būtina sedacija, analgezija bei ilgalaikė dirbtinė plaučių ventiliacija, kurios savo ruožtu gali būti susijusios su prastesnėmis baigtimis [24, 25]. Taigi, anestetikų poveikis centrinei nervų sistemai yra neatsiejamas nuo kardiovaskulinės bei kvėpavimo sistemos būklės, organų ir sistemų nebrandumo, įgimtų anomalijų, chirurginės intervencijos, analgezijos ir sedacijos po operacijos bei kitų hospitalizuotam naujagimiui galimų patologinių faktorių [7, 26–28].

2.1.2. Epidemiologiniai duomenys

Kiekvienais metais Lietuvoje gimsta daugiau kaip 30 000 naujagimių. Daugelis rizikos veiksnių naujagimystės periode kelia grėsmę tolesniam kūdikių normaliam vystymuisi. Ankstyvas neonatalinis mirtingumas iki 6 parų amžiaus per pastaruosius penkerius metus Lietuvoje siekia 4 proc., o vėlyvas (7–27 paros) apie 1 proc. Dėl įgimtų formavimosi ydų 2015 m. Lietuvoje mirė 38,6 proc. vaikų iki vienerių metų amžiaus. Pagerėjus medicinos priežiūrai net mažo gimimo svorio ir sunkiai sergantys naujagimiai išgyvena, tačiau išgyvenamumas nebėra tas sėkmės parametras, kurio siekiama, ypač po chirurginių intervencijų. Literatūroje aprašoma, kad psichomotorinis vystymasis sulėtėja nuo 10 iki 30 proc. vaikų, gimusių asfiksijoje ar gydytų ekstrakorporine membranine oksigenacija dėl plaučių ar širdies ligų [22, 29, 30]. JAV kasmet apie 1,5 milijono naujagimių atliekama bendroji anestezija chirurginių procedūrų metu [2], o nemaža dalis naujagimių operuojami ankstyvame amžiuje. Dėl pažangesnės chirurginės technikos ir perioperacinės priežiūros naujagimių išgyvenamumas po širdies operacijų pastaraisiais dešimtmečiais siekia > 90 proc. Tačiau vis labiau akivaizdu, kad vaikams, patyrusiems operacijas ir anestezijas naujagimio amžiuje, dažniau sutrinka neurologinis vystymasis, o tiriant branduolių magnetiniu rezonansu nustatomas naujas smegenų pakenkimas net iki 73 proc. atvejų po operacijos. Tai rodo, kad perioperaciniu periodu pakenkiamas smegenų audinys [31]. Pažintinių ir motorinių funkcijų sutrikimas nustatytas 23 proc. 12–24 mėn. amžiaus vaikų, kurie operuoti ne dėl širdies patologijos būdami naujagimiais. Atlikta straipsnių metaanalizė parodė, kad vidutiniai neurologinio vystymosi tyrimo testų rezultatų balai buvo 0,5 standartinio nuokrypio (SN) žemesni negu neoperuotų vaikų [32]. Nervų sistemos raidos sutrikimai pasireiškia 20–50 proc. vaikų, kuriems buvo atliekamos įgimtų širdies ydų korekcijos chirurginės operacijos [33]. Neurologinių sutrikimų etiologija įvairi: nepakankamai subrendusios smegenys, per vėlai taikytas chirurginis gydymas mėlynųjų širdies ydų atvejais, ilgai trukusi smegenų hipoksija, nepakankama smegenų kraujotaka dirbtinės apytakos sąlygomis, chromosomų anomalijos [8, 25]. Nors tikėtina, kad anestetikai ankstyvame amžiuje gali sukelti ilgalaikių pažintinių funkcijų sutrikimų žmonėms, duomenys, kurie atspindi minėtos problemos aktualumą šiuo metu yra tik retrospektyvūs, todėl sunku ekskliuduoti galimus chirurgijos ar pačios ligos sukeltus rizikos veiksnius tolesniam psichomotoriniam vystymuisi. Atliktos retrospektyvios studijos aprašo, kad neišnešioti naujagimiai, sergantys nekrotiniu enterokolitu ir patyrę chirurginį gydymą, dažniau serga cerebriniu paralyžiumi ir turi nervų sistemos raidos sutrikimų negu gydyti konservatyviais būdais [17]. Mokslinėse publikacijose aprašoma, kad vaikai, iki 3 ar 4 metų patyrę

daugybės anestezių, turėjo mokymosi sutrikimų vėlesniame amžiuje bei kitokių vystymosi ir elgesio problemų [19, 34]. Blogesnės neurologinės baigtys pastebimos ir pas tuos vaikus, kuriems buvo atliktos įgimtų širdies ydų chirurginės operacijos [33]. Kiti tyrimai aprašo, kad kuo ankstesniame amžiuje kūdikis patiria anesteziją ir operaciją, tuo blogesni vėlesni mokymosi rezultatai [35]. Tikslių epidemiologinių duomenų apie kitas operacijų rūšis nepakanka.

Kita vertus, analgeziya yra būtina, kadangi, besivystant smegenims, skausmo stimulus gali lemti CNS pokyčius ir sutrikimus, kurie lemia didesnį jautrumą skausmui, hiperalgeziją ateityje [18]. Negalima pamiršti, kad bendroji anestezija suteikia galimybę išsaugoti naujagimio gyvybę, kai chirurginio gydymo atidėjimas sukelia didesnę riziką nei toji, kurią, spėjama, gali sukelti bendroji anestezija [7, 26, 36].

2.1.3. Rizikos faktoriai

Perioperaciniu laikotarpiu ne tik anestetinės medžiagos, bet ir daug kitų faktorių gali sutrikdyti smegenų kraujotaką, aprūpinimą deguonimi ir sukelti nepageidaujamas neurologines baigtis: arterinio kraujo spaudimo svyravimai, anglies dvideginio (CO_2) kiekio pokyčiai kraujyje, įkvėpiamo O_2 koncentracija, gliukozės kiekis kraujyje, temperatūros svyravimai. Tiek hipoglikemija, tiek hipoksemija gali sukelti smegenų išemiją, o intraoperacinę hipertermiją gali paspartinti smegenų medžiagų apykaitą, – dėl to sulėtėja smegenų kraujotaka, padidėja deguonies poreikis ir pažeidžiamos smegenys [16]. Taip pat naujagimio būklė bei taikomos gydymo priemonės gali turėti įtakos kūdikių smegenų ląstelių normaliam funkcionavimui.

2.1.3.1. Netinkama oksigenacija

Tiekiamo per didelio deguonies kiekio poveikis naujagimiams bendrosios anestezijos metu nėra žinomas. Praktikoje pasitaiko, kad transportuojant sergančius naujagimius tiekama didesnė deguonies frakcija įkvėpime, idant susidarytų „deguonies rezervas“. Pagal kelių ikiklinikinių tyrimų duomenis, užtrukusi hiperoksija sukelia uždegiminius procesus smegenų ir kituose audiniuose, ir todėl vystosi nekrozė/apoptozė [37]. Be to, hiperoksija po hipoksinio išeminio pakenkimo sumažina azoto oksido kiekį ir sutrikdo smegenų kraujotaką [17]. JAV maždaug 5 proc. visų naujagimių patiria gaivinimą po gimimo. Neseniai pateikta metaanalizė atskleidė, kad mirštamumas yra 30 proc. mažesnis, kai gaivinimo metu tiekiamas 21 proc. deguonies kiekis palyginti su 100 proc. [38]. Tyrimų su gyvūnais išvadose aprašoma, jog graužikų naujagimiams, kuriems buvo didesnė deguonies

koncentracijos ekspozicija, stebėtas neurologinės funkcijos pakenkimas [39]. Literatūroje taip pat esama duomenų, kad net trumpas hiperoksijos periodas naujagimiams sukelia nepageidaujamas ilgalaikes pasekmes, sustiprina galvos smegenų išemiją, kurią lydi neuronų apoptozė. Neseniai atlikto didelės apimties atsitiktinės atrankos tyrimo autoriai rekomenduoja titruoti tiekiamo deguonies kiekį, kad SpO_2 būtų ≥ 90 proc. neišnešiotiems naujagimiams ir ≥ 94 proc. išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams. Šios ribos rekomenduotinos dėl mažesnės nekrotizuojančio enterokolito rizikos ir geresnio naujagimių išgyvenamumo [40]. Vaikų širdies chirurgijos srityje smegenų kraujotakos ir oksigenacijos pokyčiai yra dažni, todėl išskyla smegenų pažeidimo grėsmė ir daugelyje širdies chirurgijos centrų smegenų išotininimo deguonimi stebėjimo metodas laikomas „sveikatos priežiūros standartu“ [10]. Per naujagimių ir kūdikių širdies ir kraujagyslių operacijas deguonies koncentracija tiekama atsižvelgiant į smegenų oksimetrijos rodmenų rezultatus, siekiant išvengti hiperoksijos sukeltos vazokonstrikcijos [41]. Realaus laiko neuromonitoringas yra vertinamas kaip smegenų neuroprotektinė strategija, tačiau dar reikia atlikti tyrimus kitų naujagimių operacijų metu [10].

Operacijos ir anestezijos metu grėsmingas ne tik deguonies perteklius, bet ir stygius. Ūminis hipoksinis naujagimio smegenų pažeidimas gali įvykti dėl įvairių priežasčių. Kiekvienas veiksnys, dėl kurio į smegenis patenka mažiau deguonies (hipoksija) ir sutrinka smegenų kraujotaka (išemija), gali sukelti smegenų pažeidimą. Hipoksijos ir išemijos atvejais smegenyse paleidžiama kaskada mechanizmų, kurie sąlygoja smegenų ląstelių žūtį. Yra du svarbiausi ląstelių žūties būdai: nekrozė ir apoptozė. Hipoksinis išeminis pakenkimas sukelia neuronų nekrozę arba apoptozę, arba abu kartu, atsižvelgiant į proceso sunkumą, išorinių veiksnių poveikį, smegenų brandumą ir pan. [42]. Naujagimių hipoksija sukelia įvairaus sunkumo neurologines komplikacijas: nuo lengvų elgesio sutrikimų iki sunkių nervų sistemos raidos sutrikimų, cerebrinio paralyžiaus, traukulių ar mirties. Tyrimai su žinduoliais dar vyksta, bet patofiziologiniai mechanizmai ir gydymo strategijos nėra galutinai išaiškintos. Manoma, kad pagrindinis hipoksinio išeminio komponento patogenetinis mechanizmas, sukeliantis neurologinį pakenkimą, yra deguonies ir gliukozės stygius, kuris sukelia energetinių medžiagų trūkumą smegenų ląstelėse, ir dėl to inicijuojama nemažai biocheminių procesų, pažeidžiamos ir žūsta ląstelės, labiausiai paveikiama baltoji smegenų medžiaga ir įvyksta periventrikulinė leukomaliacija. Prasidėjus trumpai lengvai hipoksijai, įsitraukia kompensaciniai mechanizmai, bet hipoksijai stiprėjant jie labai greitai išsenka. Ypač jautrūs neišnešioti naujagimiai dėl nepakankamai išsivysčiusių antioksidacinių fermentų, nesubrendę neuronai linkę žūti apoptozės būdu [43].

Taigi, galima hiperoksijos ar hipoksijos žala aprašoma tiek ikikliniki- niuose tyrimuose su gyvūnais, tiek naujagimiams po gaivinimo, tačiau atlikti tyrimus su žmonėmis šioje srityje labai sudėtinga dėl etinių aspektų, kadangi net trumpai sukelta hiperoksija ar hipoksija naujagimiams yra pavojinga.

2.1.3.2. Intraoperacinė hipotenzija

Smegenys yra geriausiai krauju maitinamas organas. Kraujo tėkmę sme- genyse palaiko perfuzinis spaudimas, įveikiantis išorinį pasipriešinimą – vi- dinį kaukolės slėgį (vaikų 3–7 mm Hg) ir vidinį – arteriolių sienelių tonusą, reguliuojamą vazomotorų. Be to, perfuziniam slėgiui turi įtakos kraujo klampumas, kraujo dujų – PaO_2 ir PaCO_2 – slėgis, kraujo pH, hemoglobino koncentracija, hematokritas. Perfuzinis slėgis lygus sisteminio vidurinio ar- terinio kraujo spaudimo (VAS) ir vidinio kaukolės slėgio skirtumui. Sveikų, suaugusių žmonių smegenų perfuzinis slėgis svyruoja tarp 60–130 mm Hg. Tarp minėtų ribų smegenų kraujotaka išlieka pastovi, nors esama perfuzinio slėgio svyravimų: kraujospūdžiui mažėjant arteriolės išsiplečia, didėjant – siaurėja. Taip užtikrinama pastovi smegenų kraujotaka ir tai vadinama smegenų kraujotakos autoreguliacija [15]. Nors jau dešimtmečiais atliekami įvairiausi tyrimai, naujagimių fiziologiniai, patofiziologiniai smegenų krau- jotakos ir autoreguliacijos mechanizmai vis dar suprantami menkai [44]. Pastaruoju metu daug diskutuojama apie arterinio kraujo spaudimo reikšmę, kaip galimą netiesioginę smegenų kraujotakos vertinimo priemonę. Tinka- mo arterinio kraujo spaudimo matavimas ir palaikymas naujagimiams yra iššūkis, nes reikšmės gali skirtis priklausomai nuo monitoriaus tipo, nau- jagimių galūnių dydžio ir pan. Literatūroje aprašoma, kad matuojant arterinį kraujo spaudimą visose keturiose sveikų naujagimių galūnėse, 8 proc. nustatyta, kad apatinėse galūnėse apatinė VAS reikšmė buvo 20 mm Hg žemesnė negu viršutinėse, o 16 proc. naujagimių stebėtas 20 mm Hg VAS skirtumas tarp viršutinių galūnių [45]. Vis dar nėra nustatyta išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių aiški hipotenzijos riba ne anestezijos sąlygomis. Amerikos pediatrijos akademija ir Amerikos širdies asociacija apibrėžia, kad ne anestezijos būsenos naujagimių hipotenzija, laikoma žemiau 5 arba 10 procentilių pagal gestacinį ir chronologinį vaiko amžių, arba išnešiotiems naujagimiams sistolinis arterinis kraujo spaudimas < 60 mm Hg. Tačiau nustatytos ribos kelia susirūpinimą, nes 17 proc. sveikų naujagimių sistolinis arterinis kraujo spaudimas ramybės būsenos yra žemiau šios ribos [17].

Daugelyje naujagimių intensyviosios terapijos skyrių siekiama išlaikyti VAS 30 mmHg arba didesnę neišnešiotiems naujagimiams dėl nustatyto reikšmingo ryšio tarp VAS < 30 mm Hg ir intraskilvelinių kraujosrūvų

dažnumo naujagimiams, gimusiems 26–30 nėštumo savaitę [46]. Britų perinatalinės medicinos asociacija su jungtine darbo grupe sutarė, kad VAS neturi būti žemesnis negu naujagimio gestacinis amžius savaitėmis [47]. Atliktoje perspektyviojoje stebimoje studijoje ištirti 33 naujagimiai, jaunesni negu 31 gestacinės savaitės ir kurių VAS vertės buvo žemesnės negu 30 mm Hg. Minėti parametrai buvo reikšmingai susiję su sunkiomis smegenų kraujosruvomis, išeminiais smegenų pakenkimais ir mirtimi per 48 val. [46]. Viena pirmųjų studijų, siekiančių įvertinti neišnešiotų naujagimių smegenų autoreguliaciją, pateikė išvadas, kad nepriklausomai nuo naujagimio būklės sunkumo stebimas tiesioginis ryšys tarp VAS ir smegenų kraujotakos [48]. Rhondali su bendradarbiais įvertino smegenų kraujotaką naudodamiesi transkranialiniu ultragarsiniu tyrimu ir pastebėjo, kad smegenų kraujotaka sumažėjo, kai neinvaziniu būdu matuotas VAS sumažėjo > 20 proc. nuo pradinės vertės [49]. Esama ir prieštaringų rezultatų, kurie neatskleidė ryšio tarp arterinio kraujo spaudimo ir smegenų kraujotakos [44]. Vis dėlto neseniai atliktų darbų autoriai pastebėjo ryšį tarp arterinio kraujo spaudimo ir smegenų įsotinimo deguonimi bei pateikė išvadas, kad sunkiai sergantiems naujagimiams smegenų autoreguliacija gali būti laikinai sutrikdyta, kai įvyksta hipotenzija, ypač neišnešiotiems ir mažo gimimo svorio naujagimiams [50].

Literatūroje aprašoma, jog dėl hipotenzijos gydymo vazoaaktyviomis medžiagomis gali padažnėti nepageidaujamų neurologinių reiškinių [51]. Daugelis inotropinių poveikį turinčių vaistų gali sukelti smegenų vazokonstrikciją ir bloginti baigtis. Retrospektyvieji tyrimai rodo, kad anksti skiriami inotropiniai medikamentai neišnešiotiems naujagimiams padidino intraskilvelinių kraujosruvų, periventrikulinės leukomaliacijos dažnį bei pablogino neurologines baigtis [44]. Remiantis šiais tyrimais sunku atsakyti, ar tai taikyto gydymo pasekmė. Tačiau keli tyrimai aprašo, kad nedidelės dozės dopamino ir epinefrino neišnešiotiems, mažo gimimo svorio naujagimiams padidino smegenų kraujotaką. Minėtos ir kontrolinės grupės neurologinės baigtys nesiskyrė [51].

Siūlomas hipotenzijos apibrėžimas anestezijos metu, kai VAS sumažėja daugiau kaip 20 proc. nuo pradinio matavimo [52]; kiti teigia, kad naujagimiams saugi apatinė VAS riba turėtų būti ne mažesnė negu gestacijos amžius savaitėmis [49]. Kai kurie tyrėjai siekė nustatyti hipotenziją remdamiesi organų taikinių perfuzija, ypač smegenų perfuzijos slėgiu. Pateikiama apatinė neišnešiotų naujagimių VAS riba, prie kurios vyksta smegenų autoreguliacijos procesai ne anestezijos sąlygomis, – 29 mm Hg, tačiau kitas tyrimas parodė, kad smegenų autoreguliacija stebėta esant VAS ne mažiau 23 mm Hg neišnešiotiems naujagimiams [53, 54]. Apatinė VAS riba, kai vyksta smegenų autoreguliacija 6 mėn. ir vyresniems vaikams manoma, yra

60 mm Hg [55]. Vis dėlto naujagimių autoreguliacijos rezervas gali būti daug mažesnis negu vyresnių vaikų ar suaugusių, o VAS artimas kritinei VAS ribai, kai sutrinkdama smegenų perfuzija ir autoreguliacija, lemianti blogesnes neurologines baigtis [50].

Dauguma bendrųjų anestetikų sukelia širdies ir kraujagyslių slopinimą, todėl smegenų perfuzija gali būti nepakankama. Keletas tyrimų aprašo slopinantį propofolio ir sevoflurano poveikį sveikų suaugusių pacientų smegenų kraujotakai, o ketaminas ženkliai padidina smegenų kraujotaką, tačiau duomenų apie naujagimių populiaciją nėra pateikta [44]. Fentanilis vienintelis analgetikas, kurio poveikis ištirtas sergančių neišnešiotų naujagimių smegenų kraujotakai. Ultragarsiniu tyrimu nustatyta, kad iki 3 mikrog/kg infuzija ilgiau kaip 15 min. nepaveikė smegenų kraujotakos [56]. Taip pat negalima atmesti ir chirurginio faktoriaus ar perioperacinio laikotarpio įtakos smegenų kraujotakai ir autoreguliacijai ne širdies operacijų metu.

Apibendrinant galima pasakyti, kad aiški hipotenzijos riba naujagimiams dar nėra nustatyta ir įvykus hipotenzijai, ypač anestezijos metu, smegenų perfuzija ir oksigenacija gali būti sutrikdytos.

2.1.3.3. Homeostazės sutrikimai

Smegenų kraujotaka labai priklauso nuo kraujyje esančio PaO_2 ir PaCO_2 kiekio. Neinvaziniai CO_2 kiekio matavimo metodai naujagimiams kelia nemažai iššūkių [17]. Transkutaninis CO_2 daviklis gana tiksliai nustato anglies dvideginio kiekį, bet gali sukelti terminius pažeidimus. Anestezijos metu taikomas anglies dvideginio matavimas iškvėpime (EtCO_2) naujagimiams gali būti netikslus dėl nuosrūvio aplink endotrachėjinį vamzdelį. Keliuose pacientų be kvėpavimo sistemos patologijos tyrimuose pateikiama silpna koreliacija tarp pamatuoto anglies dvideginio iškvėpime ir nustatyto kraujyje [57]. Anestezijos indukcijos metu vidutinio sunkumo ar sunki hipokapnija (EtCO_2 25–30 mm Hg) įvyksta dažnai, jos poveikis sveikų naujagimių smegenų perfuzijai nežinomas. Priešingai, išnešiotiems naujagimiams, kuriems jau buvo diagnozuota hipoksinė išeminė encefalopatija, hipokapnija pablogino neurologines baigtis 18–22 gyvenimo mėnesį, tačiau lieka neaišku, ar hipokapnija yra pažeidimo priežastis, ar sunkios būklės dėl sumažėjusio širdies minutinio tūrio požymis.

Sveikiems suaugusiems savanoriams padidėjus PaCO_2 kiekiui kraujyje 7,5 mm Hg, smegenų kraujotaka pasikeitė net 30 proc. Anglies dvideginio kiekis veikia keisdamas pH, nes jam besiskaidant atsipalaiduoja H^+ jonai. Padidėjus H^+ jonų koncentracijai perivaskuliniame tarpe iš smegenų kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaiduoja K^+ jonai ir įvyksta smegenų

kraujagyslių vazodilatacija [58]. Priešingai, hipokapnija sumažina H^+ jonų kiekį ir smegenų kraujagyslių vazokonstrikciją. Deguonies stoka sukelia audinių laktacidozę, padidėja H^+ jonų koncentracija, ir, kaip jau minėta anksčiau, vystosi vazodilatacija [44]. Kai kuriuose seniau atliktuose tyrimuose aiškinama, kad net neišnešiotų naujagimių smegenų kraujotakai įtakos turi $PaCO_2$ kiekio pokyčiai [59]. Neišnešiotiems naujagimiams hipokapnija dažniau sukėlė smegenų kraujosruvas ir periventrikulinę leukomaliaciją. Tačiau pateikiami ir prieštaringi duomenys, kad pirmąsias 48 gyvenimo valandas pas naujagimius, kurie buvo mechanškai ventiliuojami ir jiems jau buvo diagnozuotos kraujosruvos smegenyse, smegenų kraujotakos atsakas į $PaCO_2$ kiekio pokyčius nepastebėtas [60]. Monitoruojant smegenų oksimetriją bei atliekant ultragarsinį galvos tyrimą nustatyta, kad hipokapnija mažina smegenų kraujotaką ir įsotinimą deguonimi [61].

Tiriant suaugusius savanorius nustatyta, kad visi kompensaciniai mechanizmai normalizuojasi per valandą, bet su naujagimiais tokių tyrimų nėra atlikta [44].

Tyrimais su gyvūnų jaunikliais įrodyta, kad normoglikemija ar hiperglikemija asfiksijos sąlygomis gali būti naudinga [62, 63]. Šio reiškinio priežastys nėra aiškos, bet gali būti susijusios su greitu laktatų sunaudojimu naujagimių smegenyse ir dar greitesniu jų pašalinimu iš smegenų – dėl to sumažėja laktatų sukeltas smegenų pažeidimas. Hiperglikemija sukelia lengvą smegenų kraujotakos sumažėjimą, nustatytą smegenų oksimetrijos metu. Tačiau iki šiol minėtų radinių klinikinė reikšmė neišaiškinta. Vaikams po širdies operacijų nestebėta jokio ryšio tarp gliukozės kiekio kraujyje ir neurologinio vystymosi sutrikimų. Tiriant naujagimius, kuriems buvo izoliuota hipoglikemija, rasti pažeidimai giliuosiuose pilkosios medžiagos branduoliuose bei smegenų žievės infarkto zonos. Iš tikrųjų atskirti, ar tai hipoglikemijos sukelti pažeidimai, ar hipoksinis išeminis pažeidimas sunku [17].

Anksčiau buvo manoma, kad bendroji anestezija žmonėms turi neuroprotekcinį savybių, nes tai sumažina smegenų medžiagų apykaitą ir energijos substratų poreikį. Tačiau sevofluranas buvo siejamas su galimu traukulių sukėlimu naujagimiams, vaikams ir suaugusiems [64]. Taip pat buvo pateikiama duomenų, kad propofolis sukelia toninius-kloninius traukulius naujagimiams [65, 66]. Abu anestetikai veikia gama aminosviesto rūgšties receptorių (GASR). Subrendusiose smegenyse GASR veikia kaip slopinantis transiteris, tačiau ikiklinikinėse studijose nustatyta, kad ankstyvosiose smegenų vystymosi stadijose sukelia sužadinantį poveikį [67]. GASR receptorių veikiantys medikamentai sukelia Cl^- kanalų atsidarymą centrinėje nervų sistemoje, padidėjusį jo laidumą iš ląstelių, ląstelių depoliari-

zaciją, neuronų sujaudinimą ir sukelia traukulius visiems gyvūnams. GASR receptoriai imami slopinti, kai galutinai subręsta Cl^- pernešėjas, kuris gali jį transportuoti iš ląstelės [68]. Šis procesas prasideda 15 gyvenimo savaitę išnešiotiems naujagimiams ir trunka iki vienerių metų ir ilgiau. Todėl naujagimiams bendrosios anestezijos metu svarbu palaikyti tiek pakankamą smegenų perfuzinį slėgį, tiek gliukozės kiekį kraujyje [17].

Naujagimių anestezijos metu privaloma užtikrinti tinkamą paciento kūno temperatūrą. Literatūroje aprašomas neuroprotekcinis švelnios hipotermijos (šerdinė temperatūra 32–34 °C) poveikis naujagimiams su hipoksiniu išeminiu pakenkimu, kurių buvo mažesnis mirtingumas ir neurokognityvinis deficitas 18 mėn. amžiuje. Kiti randomizuoti kontroliuojami tyrimai pateikia išvadas, kad hipertermiją patiriančių kūdikių neurologinės baigtys buvo blogesnės [69]. Literatūroje nedaug randama perspektyviųjų tyrimų, nagrinėjančių hipertermijos poveikį naujagimiams anestezijos ir operacijos metu. Aprašoma, kad net vidutinis motinos temperatūros pakilimas prieš naujagimiui gimstant padidina hipoksinio išeminio pakenkimo riziką [70]. Nėra pakankamai mokslinių duomenų, rekomenduojančių palaikyti naujagimiams švelnią hipotermiją operacijos metu, bet aprašoma, kad hipertermiją patiriantiems naujagimiams yra didesnė smegenų pakenkimo tikimybė, ypač esant sutrikusiai kraujotakai [17].

Taigi, siekiant kuo geresnių operuojamų naujagimių neurologinių baigčių visos anestezijos ir operacijos metu svarbu užtikrinti ir palaikyti normalią organizmo homeostazę.

2.1.3.4. Anestetikų neurotoksiškumas

Pastaraisiais dešimtmečiais, atliekant mokslinius tyrimus su gyvūnų jaunikliais, nustatytas bendrajai anestezijai naudojamų preparatų neurotoksiškumas graužikams bei kitiems žinduoliams. Dauguma naudojamų bendrųjų anestetikų yra gama aminosviesto rūgšties (GASR) receptorių agonistai arba N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistai. Nustatyta, kad anestetikai gali sukelti neuronų apoptozę smegenų vystymosi laikotarpiu, todėl iškilo klausimas, ar anestetikai yra pakankamai saugūs pediatriinėje anestezijoje [9].

Apoptozė – užprogramuota ląstelės žūtis – energijos reikalaujantis procesas, kurio metu, dalyvaujant kaspazių grupės fermentams, sunaikinamos funkciškai neaktyvios ar organizmui žalingos ląstelės. Masyvi besivystančių smegenų ląstelių apoptozė žinduoliams yra būdinga ir apibūdinama kaip fiziologinis procesas, būtinas normaliai vystytis smegenims. Perteklinis neuronų kiekis susiformuoja vaisiaus vystymosi laikotarpiu, o po gimimo, esant normaliam centrinės nervų sistemos vystymuisi, iki 70 proc. neuronų

sunyksta [28, 71]. Nėra aišku, ar eksperimentuose su gyvūnais anestetikai paskatina jau užprogramuotą fiziologinei apoptozei neuronų žūtį, ar sukelia patologinę apoptozę [9]. Anestetikų sukelta neuroapoptozė gali būti suaktyvinta tiek išoriniu, tiek vidiniu keliu, tačiau abiejų mechanizmų galutinis etapas yra kaspazių fermentų aktyvacija. Tyrimais su graužikų jaunikliais nustatyta, kad vidinis mechanizmas aktyvinamas anksti, per pirmas dvi valandas pradėjus anesteziją, o išorinis aktyvinimas įvyksta per šešias valandas nuo anestezijos pradžios. Vykstant vidiniam apoptozės mechanizmui, padidėja mitochondrijų membranų laidumas, į citoplazmą atpalaiduojama daugiau citochromo c, kuris suaktyvina kaspazių fermentus ir sukelia apoptozę. Apoptozė aktyvinama išoriniu būdu, kai veikiami ląstelės paviršiaus žūties receptoriai. Baltymai, priklausantys TNF (tumoro nekrozės faktoriaus) šeimai, veikia minėtus receptorius, aktyvinami kaspazių fermentai ir ląstelė žūsta. Tačiau žmonių ląstelių apoptotinės kaskados aktyvinimo mechanizmas nėra iki galo suprastas [72].

Neurogenezė yra naujų neuronų kūrimo procesas, kuris aktyviausias prenataliniu laikotarpiu, kai gaminami funkciškai aktyvūs neuronai iš pirminių ląstelių. Neurogenezė priklauso nuo koordinuotos neuronų kamieninių ląstelių proliferacijos, neuronų diferenciacijos, migracijos ir galiausiai integracijos į aktyvius tinklus siekiant užtikrinti tinkamą neuronų funkciją. Teoriškai padidėjusi neurogenezė gali kompensuoti perinataliniu periodu prarastus neuronus, todėl buvo iškelta hipotezė, kad anestetikų poveikis perinataliniu periodu gali slopinti neurogenezę [73]. Gyvūnams pastebėta sulėtėjusi neuronų kamieninių ląstelių proliferacija po izoflurano ekspozicijos [74].

Sinaptogeneze – kitas svarbus procesas, kuriam neigiamos įtakos gali turėti anesteziniai preparatai [9, 16, 24, 25, 71]. Naujagimių centrinės nervų sistemos sinaptogeneze vyksta nuo trečio nėštumo trimestro iki maždaug trejų metų po gimimo [18, 75]. Normaliai sinaptogenezei būtina optimali homeostazė su optimaliu neuromediatorių kiekiu. Bendrieji anestetikai, sukeldami aktyvinančių ir slopinančių neuromediatorių balanso pokyčius, sutrikdo pusiausvyrą ir, jei yra skiriami sinaptogenezės piko metu, gali sutrikdyti normalų sinapsių susidarymą [71, 76]. Tokiu atveju neuronai neformuoja prasmingų tarpusavio jungčių ir žūsta apoptozės būdu [71].

Pastebėta, kad nepageidaujamas poveikis nervų sistemai, būdingas daugeliui garinių anestetikų, taip pat ketaminui, propofoliui, yra priklausomas nuo dozės bei labiausiai paveikia gyvūnų jauniklių smegenis ankstyvuoju vystymosi periodu. Įrodyta, kad graužikų naujagimiai, patyrę anesteziją naujagimystės periode, turėjo neurologinio vystymosi sutrikimų [7]. *In vitro* ir *in vivo* atliktų tyrimų metu atskleista, kad GASR agonistai (gariniai anestetikai, midazolamas, propofolis) arba NMDA antagonistai (ketaminas,

izofluranas, azoto oksidas) sukelia nuo dozės ir vystymosi etapo priklausomą neuronų žūtį, taip pat aprašoma, kad neuronų dendritų šakojimasis, pagrindinis sinaptogenezės procesas, yra sutrikdomas skiriant ketaminą ir propofolį [26]. Neuronų apoptozė ir nervų sistemos raidos sutrikimai – atminties, pažinimo, dėmesio, motorinės funkcijos – pastebėti daugelyje eksperimentinių gyvūnų modelių [18].

Kitos teorijos, aiškinančios neurotoksinį anestetikų poveikį, skelbia, esą bendrieji anestetikai slopina spontaninį neuronų aktyvumą, o tai gali lemti nepakankamą neurotrofinio faktoriaus sekreciją besivystančioje nervų sistemoje, kuris svarbus neuronų išgyvenimui ir normaliam jų vystymuisi. Jeigu anestetikų sukeltas elektrofiziologinis slopinimas įvyksta kritiniu vystymosi laikotarpiu, neuronai, kurie yra farmakologiškai „atjungti“ nuo tinklo, gali būti pažeisti apoptozinių mechanizmų. Neurotoksinis anestetikų poveikis tikriausiai grėsmingiausias neišnešiotiems naujagimiams, o ne laiku gimusiems naujagimiams ar kūdikiams. Svarbus skirtumas tarp subrendusių žinduolių smegenų ląstelių ir nesubrendusių yra Cl^- jonų skirtumas tarp citoplazmos ir tarpląstelinio tarpo. Veikiant bendriesiems anestetikams per GASR receptorių dėl didelės viduląstelinės Cl^- jonų koncentracijos padidėja Cl^- laidumas iš ląstelių ir įvyksta ląstelės depoliarizacija, o ne hiperpoliarizacija, kaip suaugusiems, tada ląstelės viduje padidėja kalcio kiekis, kuris gali žalingai veikti ląstelę, sužadindamas neuronus. Naujagimių smegenų elektrinio aktyvumo padidėjimas tiriant EEG pastebėtas sevoflurano, izoflurano ir propofolio anestezijos metu. Manoma, kad tokiu būdu GASR sukelia toksinį poveikį nervų ląstelėms [76]. Didžiausias neurodegeneracinis poveikis pasireiškia skiriant bendruosius anestetikus per sinaptogenezės piką – dėl to sutrikdomas sinapsių susidarymas, ypač skiriant dideles jų dozes ir anestetikų derinius [71].

Nors atlikta daugybė tyrimų su gyvūnais laboratorijose, rezultatai negali būti tiesiogiai pritaikomi žmonėms ir analogišką poveikį naujagimiams įrodyti sudėtinga [7, 9, 18, 26]. Tiriant gyvūnus, dažniausiai neatliekama hipoksijos, hipotenzijos, hiperkarbijos bei kai kurių kitų faktorių, galinčių sukelti ląstelių apoptozę, stebėseną. Eksperimentiniuose tyrimuose naudojamos didelės anestetikų dozės, šie preparatai skiriami ilgesnį laiką nei žmonėms, be to, gyvūnų smegenų prisitaikymo funkcijos blogesnės nei žmonių [7, 9, 28, 36, 77, 78]; o negana to, bendrosios anestezijos metu tiriamiesiems gyvūnams netaikomas skausminis stimulus, kuris, nesant analgezijos, pats gali sąlygoti smegenų ląstelių pažeidimą [18, 36, 78].

Apibendrinant, eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais liudija apie anestetikų neurotoksinį poveikį, tačiau epidemiologinių tyrimų su žmonėmis dar trūksta, tyrimai tęsiasi ir laukiama jų rezultatų.

2.2. Neuromonitoringo nauda ir perspektyvos

Centrinė nervų sistema yra pagrindinis daugelio anestetikų organas taikinis, tačiau anestezijos metu smegenys vis dar išlieka prasčiausiai monitoruojamu organu [79]. Svarbus uždavinys anestezijos metu išvengti smegenų pakenkimo, deja, tinkama smegenų perfuzija ir oksigenacija naujagimiams vertinama remiantis klinikiniais parametrais: ŠSD 110–180 k./min., „priimtina“ SpO_2 verte (išnešiotiems – 94–98 proc., neišnešiotiems – 90–95 proc., VAS (hipotenzija nustatoma, kai sistolinis AKS yra žemiau 60 mm Hg, (45–50) arba sumažėja 20–30 proc. nuo išeitinio arba ne žemesnis negu gestacinis amžius savaitėmis). Daugelis invazinių stebėjimo būdų yra gana rizikingi ir naujagimiams taikomi labai retai [12, 80]. Neuromonitoringo esmė anestezijos metu – nustatyti netikėtus išemijos momentus, kitus nervų sistemos pažeidimą sukeliančius veiksnius ir imtis savalaikės pagalbos.

Elektroencefalografija. Nepertraukiamas, neinvazinis CNS stebėjimo būdas yra smegenų bioelektrinio aktyvumo vertinimas – elektroencefalografija (EEG). Dažniau taikoma naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose patyrusiesiems hipoksiją, išemiją, įtariant klinikinius traukulius, taip pat operacinėje naudojama kaip slenkstinis žymuo išemijai, pasireiškiančiai dėl nepakankamos smegenų kraujotakos, nustatyti. „Supaprastintas“ EEG variantas yra integruotos amplitudės encefalografija (aEEG), kurios metu kompiuterinė programa filtruoja, suglaudina neapdorotus duomenis ir pateikia interpretavimui. Šis metodas klinikiniais ar encefalografu registruojamiems traukuliams nustatyti naudojamas daugiau intensyviosios terapijos skyriuose, tačiau atlikti tyrimai ir naujagimių širdies operacijų metu, kur buvo nustatytas ryšys tarp pooperacinio aEEG atsistatymo laiko ir nepalankių neurologinių baigčių [81].

Transkranialinė dopleriosonografija. Smegenų kraujotakai tirti atliekama transkranialinė dopleriosonografija (TCD). Šiuo metodu nustatomi kraujo tėkmės parametrai, kraujagyslių anatominės ypatybės per realų laiko tarpą. Kraujotakos greičiai smegenų pamato arterijose tiriami siunčiant ultragarsines bangas per kaukolės angas ar ploniausias jos sritis. Galimybė anestezijos metu netiesiogiai vertinti smegenų kraujotaką, nes esant pastoviam arterijos skersmeniui smegenų kraujotakos greitis netiesiogiai atspindi smegenų kraujotakos būklę [12]. Metodas neinvazinis, bet techniškai sudėtingas, reikalaujantis specialių įgūdžių, netinkamas ilgalaikiam stebėjimui dėl praktinių nepatogumų, be to, matuoja smegenų kraujotakos greitį tik vienoje arterijoje [82].

Invazinis jungo venos saturacijos stebėjimas. Deguonies tiekimo ir suvartojimo pusiausvyros bei smegenų metabolizmo pobūdžio vertinimas galimas stebint mišrų veninį kraują dešinėje jungo venoje. Taikant minėtą

stebėjimo būdą suaugusiems pacientams širdies operacijų metu stebėtos geresnės neurologinės išeitys [83]. Tačiau naujagimiams invazinis jungo venos saturacijos stebėjimas yra pavojingas dėl galimos veninio kraujo nutekėjimo obstrukcijos, įvedus kateterį į kraujagyslę [82].

Smegenų oksimetrija. Artimojo infraraudoniesiems spinduliams diapazono spektroskopijos (AISDS, angl. *NIRS – near infrared spectroscopy*) metodas nėra invazinis, nežalingas audiniams ir regioninės deguonies saturacijos (rSO_2) vertę nustato realiu tyrimo laiku. Vis plačiau naudojamas vaikų kardiochirurgijoje bei naujagimių populiacijoje [84]. NIRS metodu galima netiesiogiai, šalia paciento lovos vertinti smegenų kraujotaką, nustatyti deguonies tiekimo ir suvartojimo audiniuose pusiausvyrą. Darant prielaidą, kad arterinio kraujo įsotinimas deguonimi ir deguonies suvartojimas smegenyse pastovūs dydžiai, pagal smegenų įsotinimo vertę galima vertinti smegenų kraujotaką [85]. Kai kurių specifinių procedūrų metu, esant giliai hipotermijai ar gaivinimui, NIRS – vienintelis būdas tinkamai įvertinti, ar nėra išekvotos turimos energetinės atsargos [83]. Hipotermijos sąlygomis smegenų būklės stebėjimas sudėtingas, nes esant giliai hipotermijai lėtėja EEG bangos, todėl smegenų oksimetrija lieka kaip pagrindinis neinvazinis smegenų būklės stebėjimo metodas [86]. Literatūroje aprašoma, kad NIRS gali užfiksuoti kliniškai reikšmingus desaturacijos epizodus, sąlygojančius smegenų pažeidimą, bet tik širdies operacijų metu, – apie kitokias operacijas duomenų nepateikiama [11]. Vaikų širdies chirurgijos srityje NIRS metodas taikomas kaip „sveikatos priežiūros standartas“ [10]. Straipsniuose aprašoma, kad vaikų širdies operacijų metu centrinės nervų sistemos stebėjimas pagerina neurologines baigtis, sumažina hospitalizacijos laiką [87]. Dauguma desaturacijos įvykių negali būti aptikta įprasto monitoravimo metu, įskaitant ir pulsinę oksimetriją, ir desaturacijos faktas dažnai yra nustatomas jau įvykus smegenų pažeidimui [88]. Keli autoriai siūlo electroencefalografiją ir smegenų oksimetriją taikyti rutiniškai širdies operacijų metu [89]. Labai mažai esama duomenų apie NIRS pritaikymą naujagimių bendrosios chirurgijos srityje, tačiau šis metodas naudojamas vis dažniau ir tikimasi, kad taps rutininio stebėjimu būdu.

Smegenų pažeidimo žymenys. Specifinių galvos smegenų ląstelių apoptozės biožymenų atsiradimas klinikinėje praktikoje būtų naudingas ir leistų įvertinti, ar potencialiai žalojantys faktoriai sukelia neuronų apoptozę operuojamiems naujagimiams, užtikrintų tinkamą ir savalaikę anestezijos taktiką bei gydymą. Specifiniai serumo biocheminiai žymenys smegenų ląstelių apoptozei nustatyti padėtų klinicistams laiku imtis tinkamos taktikos siekiant išvengti galimų apoptozės nulemtų komplikacijų [26]. Tokie žymenys turėtų atitikti keletą reikalavimų: būti jautrūs ir specifiški, lengvai

aptinkami smegenų skystyje, kraujyje ar šlapime, tinkami baigčių prognozei.

Idealus tokios būklės žymuo kol kas nežinomas (šiuo metu daugelis žymenų yra eksperimentinių ir klinikinių tyrimų objektas), bet dažniausiai pastaruoju laiku tiriami neuronams specifinė enolazė (NSE) ir S100B. Šie baltymai atsiranda plazmoje, esant smegenų ląstelių ar kraujo-smegenų barjero pažeidimui. Tokie biocheminiai žymenys patikimai koreliuoja su Glazgo komos skale, vertinant galvos smegenų traumą patyrusius pacientus [26], smegenų išemijos atveju [90].

Tiriant ITS gydomus naujagimius, nustatyta, kad pacientų būklės sunkumas patikimai koreliuoja su didesnėmis S100B ir NSE koncentracijomis [90, 91]. Didžiausi šių žymenų kiekiai nustatyti po invazinių, didelės apimties operacijų, pavyzdžiui, įgimtų širdies defektų korekcijos, organų transplantacijos [8, 91]. Ilgalakis ir žymus padidėjimas buvo susijęs su blogesnėmis baigtimis. Šių žymenų koncentracija išauga po širdies operacijų, naudojant dirbtinę kraujo apytaką, dėl kurios gali sutrikti normali smegenų kraujotaka [90]. Tikėtina, jog šių žymenų koncentracijos nustatymas gali būti naudingas identifikuojant patologinę galvos smegenų ląstelių apoptozę, vartojant anestezinius preparatus [6, 26]. Geriausiai ištirti naujagimiams, vaikams ir suaugusiems smegenų ląstelių pažeidimo žymenys yra NSE ir S100B, tačiau žymenų kitimai perioperaciniu laikotarpiu, ypač naujagimystėje, ištirti nepakankamai, o ne širdies operacijų metu visai nebuvo tirti [8]. S100B ir NSE koreliacija su nervų sistemos vystymosi sutrikimais vertinama prieštaringai, skirtingų mokslinių tyrimų metu gaunami vieni kitiems prieštaraujantys rezultatai. Teigiama, kad padidėjusi NSE koncentracija likvoro susijusi su blogesnėmis baigtimis naujagimiams, sergantiems HIE (hipoksine išemine encefalopatija) [92]. Matuojant NSE iki 96 valandų nuo gimimo, šio žymens koncentracija patikimai prognozuoja neurologinį vystymąsi [93], tačiau retais atvejais, net ir esant neurologiniams sutrikimams, nustatoma normali NSE koncentracija [94]. S100B žymuo vis plačiau tiriamas vertinant artimąsias baigtis [90, 95]. S100B koncentracijos padidėjimas patikimiau koreliuoja su blogesnėmis prognozėmis: išliekant aukštam rodikliui dinamikoje, stebimi neurologiniai defektai ir vystymosi sutrikimai [94]. Normalios šio proteino koncentracijos nurodo palankias baigtis po smegenų pažeidimo [90, 96].

S100B ir NSE baltymai, su jais susiję klinikiniai tyrimai bei smegenų oksigenacijos stebėjimo būdas pasitelkiant NIRS bus nuodugniai aptarti tolesniuose skyriuose.

2.3. Baltymas S100B

S100B – mažos molekulinės masės (9–13 kD) baltymas, priklausantis S100 baltymų grupei. S100B gyvavimo pusperiodis yra apie 2 val., 98 proc. eliminacija vyksta per inkstus ir hemolizė neturi įtakos rezultatų interpretacijai [96–98]. Nustatyta, kad S100B baltymas, reaguodamas su efektoriniais baltymais, reguliuoja intraląstelinis procesus: fermentų aktyvumą, ląstelės citoskeleto struktūrą, ląstelės augimą, diferenciaciją bei kalcio homeostazę. S100B yra rūgštinis Ca^{2+} surišantis proteinas, didžiausiais kiekiais aptinkamas centrinėje nervų sistemoje: astrocituose bei Švano ląstelėse, baltojoje CNS medžiagoje, taip pat randamas melanocituose, chondrocituose, adipocituose, skersaruožių raumenų ląstelėse [90, 95]. S100B yra specifinis smegenų pažeidimo žymuo, kuris parodo astrocitų pažeidimą ar žūtį [99, 100]. Varrica su bendraautoriais, tirdami naujagimius ir kūdikius iki 9 mėn. amžiaus širdies operacijų metu, nustatė, kad S100B koncentracijai kraujo serume įtakos neturi baltymo išsiskyrimas iš riebalinio audinio [101]. Šis baltymas gali būti naudojamas kaip ankstyvas ir patikimas pranašas nustatant prastas fiziologines ir kognityvines neurologines baigtis po širdies sustojimo [102]. S100B, esant fiziologinėms koncentracijoms, atlieka svarbų vaidmenį reguliuodamas aksonų augimą, sinaptogenezę ir sinapsių remodeliaciją vystymosi periodu, saugo neuronus nuo toksinio glutamato poveikio ir stimuliuoja glutamato sunaudojimą smegenų glijos ląstelėse. Patologijos atvejais jo koncentracijos padidėja. Tačiau iki šiol tiksliai nėra žinoma, ar koncentracijos padidėjimas yra pažeidimo pasekmė, ar atvirkščiai – priežastis [96, 103]. Atliktuose tyrimuose aprašoma, kad aukščiausia S100B koncentracija aptinkama naujagimių kraujyje ir vėliau mažėja iki neišmatuojamos [104]. Dar nėra atsakymo, kodėl S100B randamas pas naujagimius be aiškių CNS pažeidimų. Manoma, kad naujagimių kraujosmegenų barjeras yra mažiau selektyvus ir yra didesnė baltymų kaita nervų ląstelėse dėl sparčiai bręstančios CNS [105], o taip pat mažesnis išsiskyrimas per inkstus [106]. Suaugusiems pacientams perioperaciniu periodu, kuriems nėra pastebimų CNS pažeidimų, S100B padidėjimas aiškinamas subklinikiniais smegenų ląstelių pakenkimais, kurių metu vyksta grįžtami pokyčiai (difuzinė mikroembolizacija ir padidėjęs kraujosmegenų barjero pralaidumas) [8]. Pažeidus nervinio audinio struktūrą, proteinas S100B pereina į cerebrospinalinį skystį ir difunduoja pro kraujosmegenų barjerą į sisteminę kraujotaką [91, 95]. Taigi, padidėjusi šio žymens koncentracija gali būti aptinkama skirtinguose biologiniuose skysčiuose: cerebrospinaliniame skystyje, periferiniame ar bambagyslės kraujyje, šlapime, seilėse [98]. Po smegenų pažeidimo S100B išsiskyrimas stebimas apie 4 paras [107]. Šio žymens koncentracija didesnė tų pacientų, kuriems nustatyta intrak-

ranijinė patologija, stebima patikima koreliacija su pirminiu ir antriniu smegenų pažeidimu bei su klinikinėmis baigtimis po 6 mėnesių [90]. Kovesdi [99] su bendradarbiais išanalizavo 85 straipsnius, sutelkę dėmesį į biožymenis. Dauguma straipsnių buvo perspektyviosios kohortinės studijos, tiriančios pažeidimą ir/ar baigčių vertinimą. Padaryta išvada, kad S100B baltymas, esant sunkiai galvos smegenų traumai, turi prognostinę reikšmę vertinant pažeidimo dydį ir galimas baigtis suaugusiesiems. Taigi, šis rodiklis tinkamas ne tik neuronų apoptozei konstatuoti, tačiau ir smegenų būklei stebėti, antriniam smegenų pažeidimui ir gydymo taktikai vertinti bei išgyvenamumui prognozuoti [90, 108].

Sveikų suaugusių žmonių organizme S100B koncentracija kraujo plazmoje neišmatuojama, o sveikų naujagimių serume S100B koncentracija yra $2,49 \pm 0,88$ $\mu\text{g/l}$ pirmąją gyvenimo dieną ir $2,52 \pm 0,71$ $\mu\text{g/l}$ šeštąją gyvenimo dieną. Nustatyta, kad didesnę žymens koncentraciją turi naujagimiai, gimusieji iš mekonijumi užterštų vaisiaus vandenų, jei vaisius patyrė hipoksinį stresą, esant HIE [95, 96]. S100B koncentracija koreliuoja su HIE sunkumo laipsniu: esant sunkaus laipsnio HIE, S100B koncentracija reikšmingai didesnė nei vidutinio ar lengvo laipsnio HIE metu [8, 109]. Naujagimiams, kuriems per pirmąsias 48 valandas S100B koncentracija buvo ≥ 12 $\mu\text{g/l}$, dažnai pasitaikė letalinės išeitys ar cerebrinis paralyžius [109]. S100B kiekis yra naudingas nustatant asfiksijos nulemtus perinatalinius smegenų pažeidimus [95]. S100B koncentracija didėja esant neurologiniams sutrikimams, kai sumažėjus deguonies ir/ar gliukozės koncentracijai prasideda metabolinis pažeidimas. Bambagyslės arterijoje S100B koncentracija reikšmingai didesnė esant acidozei ir patologiniams kardiologografijos rodikliams [96]. S100B koncentracija padidėja buvus perinatalinei infekcijai, gimdymo traumai, neišnešiotiems naujagimiams, jei motina nėštumo metu vartojo gliukokortikoidus, buvo atlikta anestezija [93]. S100B kiekio padidėjimas, išliekantis kraujyje iki 48 val., tiksliau atspindi smegenų pažeidimo apimtį, o kartotinis žymens matavimas kraujyje patvirtina smegenų pažeidimo faktą; normali S100B reišmė suaugusiems pacientams paneigia galimą reikšmingą CNS pažeidimą. S100B kiekio padidėjimas kraujyje kartu su NSE žymeniu, išliekantis ilgiau kaip 24 val., rodo CNS pažeidimą ir gali patikimiau prognozuoti klinikines baigtis [110]. S100B unikalus ir tuo, kad kol kas tai vienintelis iš žymenų, kuris buvo susietas su anestetikų sukelta smegenų ląstelių apoptoze gyvūnams [6].

2.4. Neuronams specifinė enolazė

Neuronams specifinė enolazė (NSE) – glikolitinis citoplazmos fermentas, esantis neuronuose, daugiausiai pilkojoje centrinės nervų sistemos medžia-

goje, neuroendokrininėse ir navikinėse ląstelėse [90, 94]. Randamas kraujo serume ir cerebrospinaliniame skystyje. Įvykus ląstelės destrukcijai, šis baltymas pasyviai pereina į ekstraceliulinį tarpą. Jo molekulinė masė 78 kD, biologinis gyvavimo pusperiodis 48 val. [99]. NSE taip pat aptinkama eritrocituose [94], todėl hemolizė gali iškreipti tyrimų rezultatus. Sveikų suaugusių žmonių organizme aptinkamas NSE kiekis yra labai mažas. Normali šio žymens koncentracija vaikų serume yra iki 5 nmol/ml. Padidėjusią NSE koncentraciją serume ar likvoro lemia ne tik smegenų hipoksija, insultas ar subarachnoidinė hemoragija, bet ir smegenų trauma, Guillain-Barre sindromas, bakterinis meningitas ir encefalitas [111]. NSE padidėjimas nustatomas pacientams, turintiems piktybinių neuroendokrininių navikų, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos, neuroblastomos atvejais, o ištikus išeminiam ar hemoraginiam insultui, CNS traumai padidėja ir NSE ir S100B [112]. Serumo NSE yra diagnostinis ir prognostinis rodmuo, kurio kiekis koreliuoja su smegenų pakenkimo apimtimi [113]. Keli autoriai apžvelgė mokslinę medicinos literatūrą apie smegenų pažeidimo žymenų vertinimą ir pastebėjo, kad padidėjusi NSE koncentracija pirmąsias 3 paras po suaugusių pacientų gaivinimo dėl sustojusios širdies, yra hipoksinio smegenų pažeidimo prognostinis rodiklis, nes NSE koncentracija sisteminėje kraujotakoje koreliuoja su pacientų baigtimis. Pacientai, kurių baigtys buvo nepalankios, turėjo aukštesnes NSE vertes po 12, 24 ir 72 valandų po gaivinimo negu pacientai su palankiomis baigtimis.

Pagrindinis neurologinių baigčių rodmuo yra NSE vertė po 72 valandų. Teigiama, kad NSE – idealus žymuo neuronų pažeidimui įvertinti, nes tai specifinis neuronų elementas ir turi mažas koncentracijos ribas nervų sistemoje. Pavieniai įvykiai, per kuriuos nustatoma padidėjusi NSE koncentracija serume, kaip antai smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos arba neuroblastomos, pasitaiko pakankamai retai, kad sutrikdytų prognostinį neuromarkerio įvertinimą [114].

2.5. Smegenų oksimetrija

Wyatt su kolegomis pirmiesiems kilo mintis NIRS technologiją naudoti naujagimių smegenų būklės stebėjimui ir patofiziologiniam pažeidimo vertinimui. 1985 m. Brazy ir Lewis pirmieji pritaikė NIRS neišnešiotų naujagimių smegenų oksigenacijai stebėti. Nuo tada NIRS reikšmė labai padidėjo ir pradėta vis plačiau taikyti – iš pradžių kardiochirurgijoje, vėliau ir sunkiai sergančių naujagimių populiacijoje, ypač intensyviosios terapijos skyriuose [80, 115].

Naujagimių medžiagų apykaita labai greita, todėl jie suvartoja daugiau deguonies (6–9 ml/kg/min., sunkiai sergantys naujagimiai net iki

20 ml/kg/min), apnėjos metu įvyksta greita desaturacija, vazokonstrikcija ir galimas smegenų pažeidimas. Taip pat naujagimių širdies ir kraujagyslių sistemos prisitaikymas prie intravaskulinio tūrio pokyčių yra nepakankamas, esant hipovolemijai, mažėja širdies minutinis tūris, VAS, vystosi hipotenzija. Laikas turi didelę reikšmę esant smegenų desaturacijai. Pagrindinis tikslas anestezijos metu užtikrinti pakankamą deguonies tiekimą bei metabolinius poreikius [21]. Smegenų kraujotaka kinta mažėjant širdies minutiniam tūriui bei veikiant kitiems rizikos faktoriams anestezijos metu, todėl smegenų įsotinimo deguonimi monitoringas neinvaziniu NIRS stebėjimo metodu padeda išvengti smegenų išemijos, pažeidimo ir ateityje galimo kognityvinių funkcijų sutrikimo [83]. Pastaruosius kelerius metus susidomėjimas NIRS, kaip galimybe stebėti regioninį audinių įsotinimą deguonimi anestezijos metu, išaugo ir kai kuriose įstaigose buvo įdiegtas naudoti rutiniškai [10].

2.5.1. Deguonies įsotinimo (oksimetrijos) transkutaninis matavimas

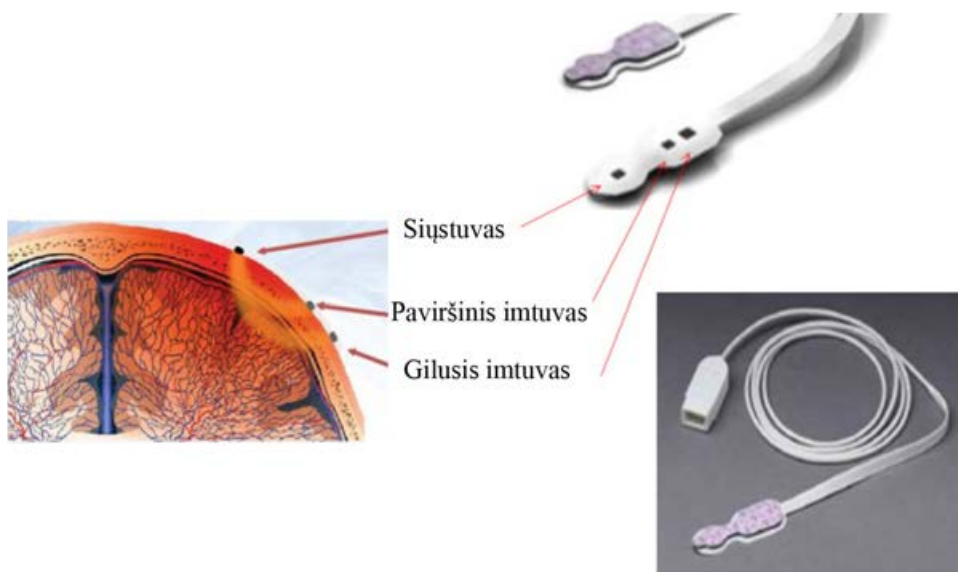
Regioninės oksimetrijos (smegenų ir audinių) aparatai susideda iš trijų komponentų: šviesos šaltinio, šviesos imtuvo ir kompiuterio. Artima infraraudoniesiems spinduliams šviesa skverbiasi pro kaulus ir smegenų audinius, todėl, priklausomai nuo šviesos bangos ilgio sklidimo, įmanomas transkranijinis audinių oksigenacijos stebėjimas. Frontalinė smegenų dalis jautriausia hipoksijai, todėl smegenų oksimetrijos matavimas atliekamas kaktos srityje [84]. Du lipnūs elektrodai (sensoriai), klijuojami kaktos srityje, atspindi saturaciją maždaug 1,5 cm gylyje (2.5.1.1 pav.).

Sensoriai sudaryti iš siūstuvo bei paviršinio ir giliojo imtuvų (2.5.1.2 pav.).

Duomenys registruojami po sensoriumi tarsi pro „langą“ į mikrokraujagysles, kur vyksta dujų apykaita. Paviršinis imtuvas absorbuoja šviesą, atspindėtą nuo paviršinių audinių, ir tokiu būdu signalai iš paviršinių audinių yra pašalinami, o smegenų audinys atskiriamas nuo paviršinių audinių. Gilusis imtuvas rodo oksigenaciją tik iš gilesnių audinių [83]. Skirtingai nei taikant įprastinę pulsinę oksimetriją, NIRS nereikalinga nei pulsacija, nei tėkmė, ir gaunama reikšmė nustatoma pagal arterinės ir veninės kraujotakos santykį audinyje. Priklausomai nuo gamintojo lyginamasis arterinės – veninės kraujotakos santykis šiek tiek svyruoja ir gali būti atitinkamai 25–75 proc., kitų aparatų – 30–70 proc. ar 20–80 proc. [116]. Matavimas pagrįstas šviesos skverbimusi į audinius ir priklausomai nuo šviesos bangos ilgio sklidimo nustatoma hemoglobino oksigenacija. Oksigenuotas ir deoksigenuotas hemoglobinas absorbuoja skirtingo ilgio šviesos bangas (nuo 730 nm iki 850 nm). Taip atskiriamos šios dvi hemoglobino



2.5.1.1 pav. Kaktos srityje priklijuoti sensoriai smegenų oksimetrijai stebėti



2.5.1.2 pav. Naujagimių sensoriai

formos. Artima infraraudoniesiems spinduliams šviesa, kurios bangų ilgis 650–950 nm, skverbiasi į audinius ir yra absorbuojama tokių chromoforų kaip Hb, oksihb, citochromas aa3. Pagal Beer Lamberto lygtį kompiuteris atskirai suskaičiuoja Hb ir oksihb reikšmes. Deoksigenuotas Hb absorbuoja daugiau raudonos šviesos ir mažiau infraraudonos negu oksigenuotas Hb [10].

2.5.1.3 pav. pateikiamas audinių (smegenų) oksimetrijos aparatas.



2.5.1.3 pav. *Smegenų (ir audinių) oksimetrijos aparatas*

Kiekvienas aparatas turi savo specifines charakteristikas (šviesos šaltinio bangos ilgį, elektrodų ypatybes ir pan.) ir skaičiavimo algoritmus. Tačiau svarbiausia, kad visi realiu laiku teikia duomenis apie stebimų audinių oksigenaciją, matuoja daugiau veninę negu arterinę saturaciją, todėl teikia duomenis apie deguonies tiekimo ir suvartojimo smegenyse balansą. Didžiausias šio metodo privalumas, kad nėra invazinis, galima atlikti šalia ligonio lovos, nereikia radioaktyvių medžiagų. Literatūroje pateikiami ir metodo trūkumai: matuoja tik ribotoje vietoje ir tik intravaskulinę oksigenaciją, o elektrinis peilis ir ligonio judesiai gali sukelti artefaktus [83].

2.5.2. Smegenų oksimetrijos stebėjimo vertinimas

Kiekvieno gamintojo smegenų oksimetrijos normos reikšmės skiriasi. Todėl visi gamintojai rekomenduoja nustatyti pradinę vertę kiekvienam pacientui individualiai prieš anestezijos indukciją ir kvėpuojant aplinkos oru [10, 83]. Atliktuose tyrimuose pateikiamos smegenų įsotinimo deguonimi

(rSO₂c) reikšmės jauniems, sveikiems suaugusiems žmonėms yra 71±6 proc., o pacientams širdies operacijų metu – 67±10 proc. [117]. Kituose šaltiniuose nurodoma, kad sveikiems asmenims normalus rSO₂c vertės intervalas yra 58–82 proc. [118]. Literatūros duomenimis, kliniškai reikšminga galvos smegenų desaturacija, kai rSO₂c reikšmė sumažėja 20 ir daugiau proc. nuo pradinės vertės [13] arba absoliučios reikšmės sumažėjimas žemiau 50 proc. Kitur pateikiama, kad kritinė riba – kai rSO₂c vertė sumažėja iki 45 proc. arba žemiau, arba sumažėja 25 proc. nuo pradinės vertės [119, 120]. Nepaisant atliktų tyrimų, vis dar nėra žinoma, kokia yra kritinė smegenų įsotinimo deguonimi reikšmė, kada reikėtų imtis neatidėliotinų veiksmų. Todėl svarbu nustatyti vertės pokytį kiekvienam pacientui individualiai viso stebėjimo metu [10]. Stebint smegenų oksimetriją reikia atkreipti dėmesį į daugelį faktorių, kurie gali sutrikdyti smegenų įsotinimą deguonimi: širdies išstūmimo frakciją, arterinį kraujo spaudimą, hipo/hiperkapniją, arterinio kraujo pH, įkvepiamo deguonies kiekį, kūno temperatūrą, vietinę kraujotaką, hemoglobino kiekį kraujyje, kraujosruvas, organizmo padėties keitimą, gretutines ligas, odos pigmentaciją. Klinikistui svarbu įvertinti, ar smegenų desaturaciją lėmė sisteminė ar regioninė smegenų hipoperfuzija, sąlygota hipoksemijos, padidėjusio smegenų metabolizmo, ar kiti veiksniai, ar jų deriniai [83]. Rasta duomenų, grindžiančių NIRS naudą, kad smegenų oksimetrijos rodmenys koreliavo su invaziniu būdu matuojama venine saturacija [121]. Nemažai atlikta tyrimų širdies chirurgijos srityje, kai remiantis rSO₂c verte imtasi aktyvių veiksmų ir tai turėjo teigiamos įtakos tolesnėms neurologinėms baigtims bei išgyvenamumui. Casati su bendraautoriais atliko randomizuotą perspektyvųjį tyrimą ir pastebėjo, kad saugusiems pacientams didžiosios pilvo chirurgijos metu smegenų įsotinimo deguonimi sumažėjimas koreliavo su pooperaciniu pažintinių funkcijų sutrikimu. Autoriai pasiūlė protokolą, kad rSO₂c vertė būtų palaikyta 75 proc. ribose pradinės vertės dydžio (2.5.2.1 lentelė) [79].

2.5.2.1 lentelė. *Casati su bendraautoriais pasiūlytas smegenų desaturacijos gydymo algoritmas suaugusiems pacientams*

Įsitikinkite, kad įkvepiamo deguonies kiekį padidinote iki 100 proc.
Patikrinkite, ar galvos padėtis ir centrinės venos padėtys tinkamos geram veninio kraujo nutekėjimui
Patikrinkite, ar PaCO ₂ kiekis > 40 mm Hg
Padidinkite VAS > 60 mm Hg
Jeigu hematokrito kiekis < 20 proc., atlikite eritrocitų masės transfuziją
Jeigu anksčiau minėti veiksmai neduoda teigiamų rezultatų, sumažinkite deguonies suvartojimą smegenyse pagilindami anestezijos lygį

Moerman A. ir Wouters P. taip pat pasiūlė trijų žingsnių algoritmą, kurį rekomenduoja taikyti suaugusiems pacientams sumažėjus smegenų įsotinimui deguonimi (2.5.2.2 lentelė) [10].

2.5.2.2 lentelė. Veiksmų algoritmas esant smegenų desaturacijai

1 žingsnis: Patikrink!	– sensorių padėtį; – DPV įrangą; – galvos, centrinės venos kateterio padėtį.
2 žingsnis: Užtikrink tinkamą deguonies tiekimą!	– jeigu sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija: infuzija, inotropiniai vaistai, kraujagysles plečiantys vaistai ir kita; – jeigu PaO ₂ per žemas: didink O ₂ kiekį įkvėpime; – jeigu hematokritas < 25 proc.: eritrocitų masės transfuzija; – jeigu PaCO ₂ < 45 mm Hg: didink PaCO ₂ ; – didink smegenų perfuzinį slėgį.
3 žingsnis: Sumažink deguonies suvartojimą smegenyse!	– kontroliuok hipertermiją; – pagilink anestezijos lygį; – neuroprotekcinės strategijos.

Smegenų oksimetrijos stebėjimas širdies operacijų metu jau taikomas gana plačiai, kai kuriuose centruose net yra laikomas standartinės stebėsenos priemone, taip pat atliekant miego arterijos endarterektomiją, aortos lanko operacijas. Vis plačiau įdiegiamas neurointensyviosios terapijos skyriuose, esant trauminiam smegenų pažeidimui, insultui. Taip pat aprašoma ir kitų organų įsotinio deguonimi stebėjimo galimybė (kepenų transplantato hemodinamikos vertinimui), naujagimių žarnų, inkstų bei kitų periferinių audinių [83, 121, 122].

Atlikti tyrimai parodo, kad smegenų oksimetrijos stebėjimas gali nukreipti gydymą tinkama linkme, leidžia jį įvertinti, metodas neinvazinis, tęstinis, pateikia duomenis realiu tyrimo laiku. Be to, smegenų oksimetrija gerokai sumažina smegenų pažeidimą ir kognityvinių funkcijų sutrikimą ir sutrumpina gydymosi stacionare laiką. Dėl savo paprastumo šis metodas galėtų būti įdiegtas kasdienėje anestezijos praktikoje, todėl tikimasi, kad pagerėtų operuojamų pacientų priežiūra ir išeitys [10].

2.5.3. Smegenų oksimetrijos taikymas naujagimiams ir kūdikiams

NIRS pranašumas klinikinėje praktikoje – galimybė nepertraukiamai, be invazijos stebėti smegenų įsotinimą deguonimi netgi giliai neišnešiotiems ir nestabilios būklės naujagimiams, dažnai jų netrikdant. Literatūroje minimas metodo trūkumas, kai pacientai stebimi ilgesnį laiką, yra elektrodų fiksavimas, nes paciento judesiai gali trikdyti stebėseną [123]. Kiti teigia, kad

NIRS klinikinėje praktikoje diegiama lėtai dėl to, kad nėra galutinai atsakyta į klausimą kokios reikšmės laikomos normaliomis [121]. Bernal su bendradarbiais pateikė rSO_2c reikšmes sveikiems, išnešiotiems naujagimiams per pirmąsias 72 gyvenimo valandas, kurios svyravo $77,9 \pm 8,5$ proc. [124]. Berens ir kiti, stebėjo vaikų smegenų įsotinimą prieš širdies operacijas ir aprašė pradinės reikšmės 74–87 proc. [125]. Kiti aprašė nustatytas vertes sveikiems išnešiotiems naujagimiams per pirmąsias 6 gyvenimo valandas, kurios svyravo 72–76 proc., o, neišnešiotų neoperuojamų naujagimių jos buvo 77–86 proc. [126] bei 55–85 proc. [127]. Kadangi „normalios“ smegenų įsotinimo reikšmės klausimas dar nėra atsakytas, naujagimiams ir kūdikiams, kaip ir suaugusiems, siūloma pradinę rSO_2c vertę nustatyti individualiai prieš intervencinę procedūrą dar esant pacientui budriam ir kvėpuojant aplinkos oru. Literatūroje pateikiama, kad mažesnė nei 50 proc. rSO_2c reikšmė yra susijusi su hipoksiniu išeminiu pažeidimu, o kliniškai reikšmingas rSO_2c reikšmės sumažėjimas yra daugiau kaip 20 proc. nuo pradinio matavimo [12, 13]. Kritinė riba, kai rSO_2c vertė sumažėja iki 45 proc. arba žemiau, arba sumažėja 25 proc. nuo pradinės vertės [120]. Ši riba nustatyta remiamtis BMR naujai aptiktais galvos smegenų pažeidimo radiniais po vaikų širdies operacijų [128].

NIRS vis plačiau naudojama deguonies balansui vertinti naujagimių ir kūdikių smegenyse. Manoma, kad sunkiai sergantiems ir neišnešiotiems naujagimiams NIRS gali būti naudojama smegenų autoreguliacijai vetinti atsižvelgiant į arterinio kraujo spaudimo ir pulsinės oksimetrijos reikšmes, o per atviras širdies operacijas turėtų būti įprastinė priežiūros priemonė ne tik palaikant dirbtinę kraujo apytaką, bet prieš ir po operacijos. Smegenų įsotinimo deguonimi nauda buvo pastebėta ne tik per širdies operacijas, bet ir intensyviosios terapijos skyriuje stebint naujagimius su hipoksiniu išeminiu smegenų pakenkimu ar netgi taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją (DPV), kai slėgis kvėpavimo takuose yra aukštas [123]. Koch ir Hansen tyrė naujagimius ne širdies operacijų metu ir nustatė smegenų ir inkstų oksimetrijos ryšį su standartiniais stebėjimo parametrais (VAS, ŠSD, SpO_2). Jų išvadose teigiama, kad pasirinkus standartinę stebėseną per operaciją bei intensyviosios terapijos skyriuose audinių hipoksijos išemijos epizodai gali likti nepastebėti, o pasitelkus NIRS juos galima aptikti dažniau ir anksčiau. Be to, NIRS metodas padeda efektyviau nustatyti pooperacinio kvėpavimo sustojimą [129]. Kiti tyrimai vaikų širdies operacijų metu atskleidė panašius radinius: smegenų oksimetrijos matavimu aptinkami kliniškai reikšmingi desaturacijos epizodai ir dėl to taikomas aktyvesnis perioperacinis gydymas sumažina nepageidaujamų neurologinių baigčių dažnumą ir pacientų bendrą hospitalizavimo trukmę [87, 121]. Neseniai atliktas multicentrinis randomizuotas tyrimas parodė, kad NIRS metodu galima išvengti nepageidaujamos

tiek hipoksijos, tiek hiperoksijos labai neišnešiotiems naujagimiams [127]. Chakravarti su kolegomis apžvelgė daugelio straipsnių duomenis apie NIRS taikymą naujagimiams ir vaikams. Tyrėjai pastebėjo, kad ypač neišnešiotiems naujagimiams smegenų įsotinimo stebėjimas šalia ligonio lovos sumažina neurologinių pažeidimų dažnumą [121]. Naujagimiams galima atlikti ir žarnų oksigenacijos matavimus (dėl plonos odos ir plono riebalinio audinio sluoksnio). Žarnų ir smegenų oksigenacijos santykis – ryškus prognostinis požymis, nustatant pilvinę patologiją naujagimiams [130].

Šiuo metu laukiama atokiųjų rezultatų skirtumų tarp stebėtų ir nestebėtų NIRS metodu vaikų ir vis labiau tikimasi, kad NIRS taps rutininio stebėjimo metodu naujagimiams taikant anesteziją ir gydant juos intensyviojoje terapijoje [129].

2.6. Smegenų pažeidimo žymenų ir smegenų oksimetrijos tarpusavio ryšys

Iki šiol nėra atlikta tyrimų, per kuriuos būtų stebėta NIRS ir smegenų pažeidimo žymenys naujagimiams ir kūdikiams perioperaciniu laikotarpiu. Apžvelgiant literatūrą rasti vos keli tyrimai, aprašantys NIRS ir biožymenų koreliaciją, tačiau naujagimiams atliktos širdies operacijos arba stebėti sunkiai sergantys vaikai intensyviosios terapijos skyriuose arba neišnešioti naujagimiai.

Viename iš tyrimų aprašoma, kad atimosios infraraudonosios spektroskopijos, skirtos naujagimių galvos smegenų įsotinimui deguonimi vertinti, parametrai patikimai koreliuoja su S100B koncentracija šlapime tiriant sveikus išnešiotus ir neišnešiotus naujagimius per pirmąsias 6 gyvenimo valandas [126]. Gautus rezultatus dar sunku interpretuoti, o tyrimai su gyvūnais parodė, kad rSO_2c ir S100B yra priklausomi nuo amžiaus, koreliuoja su hemodinaminiais svyravimais, kurių metu didėja hematoencefalinio barjero pralaidumas, galimas tiek dėl fiziologinio CNS vystymosi, tiek dėl smegenų pakenkimo [105, 131]. Autoriai mano, kad smegenų pažeidimo žymenų (S100B, kurio gyvavimo pusperiodis apie 2 val.) tyrimas ir neinvazinis smegenų įsotinimo deguonimi stebėjimas realiu laiku per pirmąsias 6–12 gyvenimo valandų gali būti labai naudingas užtikrinant sunkiai sergančių naujagimių teisingas gydymo strategijas, tokias kaip DPV, smegenų hipotermiją ar sedaciją intensyviosios terapijos skyriuose. Manoma, tai galėtų padėti išvengti tolesnių nepageidaujamų neurologinių pasekmių [132]. Kito tyrimo metu buvo stebėti sunkiai sergantys vaikai iki 18 metų, gydomi intensyviosios terapijos skyriuje. Jiems nustatyta neigiama koreliacija tarp S100B ir smegenų įsotinimo deguonimi, tačiau įrodymų apie minėtų tyrimų diagnostinę vertę nuspėjant neurologinę būklę dar trūksta

[133]. Taip pat tiriant kūdikius širdies operacijų metu stebėtas smegenų įsotinimas deguonimi bei skaičiuotas arterinio ir smegenų įsotinimo deguonimi skirtumas. Gautas didesnis negu 50 skirtumas buvo susijęs su S100B kiekio padidėjimu [134]. Norint patikimai įvertinti abiejų tyrimo metodų naudą tolesniam nervų sistemos vystymosi pakenkimų prognozavimui, būtina šiuos tyrinėjimus tęsti.

2. TYRIMO METODIKA

3.1. Mokslinio tyrimo planas

Perspektyvusis, stebimasis klinikinis disertacinio darbo tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezio-logijos klinikoje. Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas patvirtino protokolą ir išdavė leidimą Nr. BE-2-43 2012 metų lapkričio 27 dieną (1 priedas). Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija išdavė leidimą Nr. 2R-1088 atlikti asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio ty-rimo tikslu, veiksmus 2014 metų kovo 5 dieną (2 priedas). Klinikinis ty-rimas užregistruotas <http://www.clinicaltrials.gov>, registracijos numeris – NCT02423369 (3 priedas).

Tyrimas atliktas 2012–2016 metais. Jame dalyvavo naujagimiai ir kū-dikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos (laparotomijos, torakotomijos, sternotomijos, lumbotomijos) ir kurių tėvai (globėjai) buvo davę raštišką sutikimą daly-vauti tyrime. Pacientų tėvai ar globėjai galėjo nuspręsti pasitraukti iš tyrimo bet kuriuo tyrimo momentu.

3.2. Tiriamųjų kontingentas

Tyrime pakviesti dalyvauti visi naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. am-žiaus, kurie tyrimo laikotarpiu buvo stacionarizuoti į Neonatologijos ar Vai-kų chirurgijos kliniką planiniam ar skubiam pilvo, dubens ar krūtinės organų chirurginiam gydymui. Iš viso į tyrimą įtraukti 57 naujagimiai ir kūdikiai.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- pacientų tėvai ar globėjai sutinka dalyvauti tyrime ir pasirašo In-formuoto asmens sutikimo formą;
- naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus;
- pacientai, kuriems atliekamos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos (laparotomijos, torakotomijos, sternotomijos, lum-botomijos).

Neįtraukimo kriterijai:

- pacientai, kurių tėvai ar globėjai nesutinka dalyvauti tyrime;
- nustatyta sunki anemija ($Hb < 80$ g/l);
- sergantys bronchopulmonine displazija;
- nustatyta hiperbilirubinemija;
- fizinė būklė pagal ASA 5 klasė (3.2.1 lentelė).

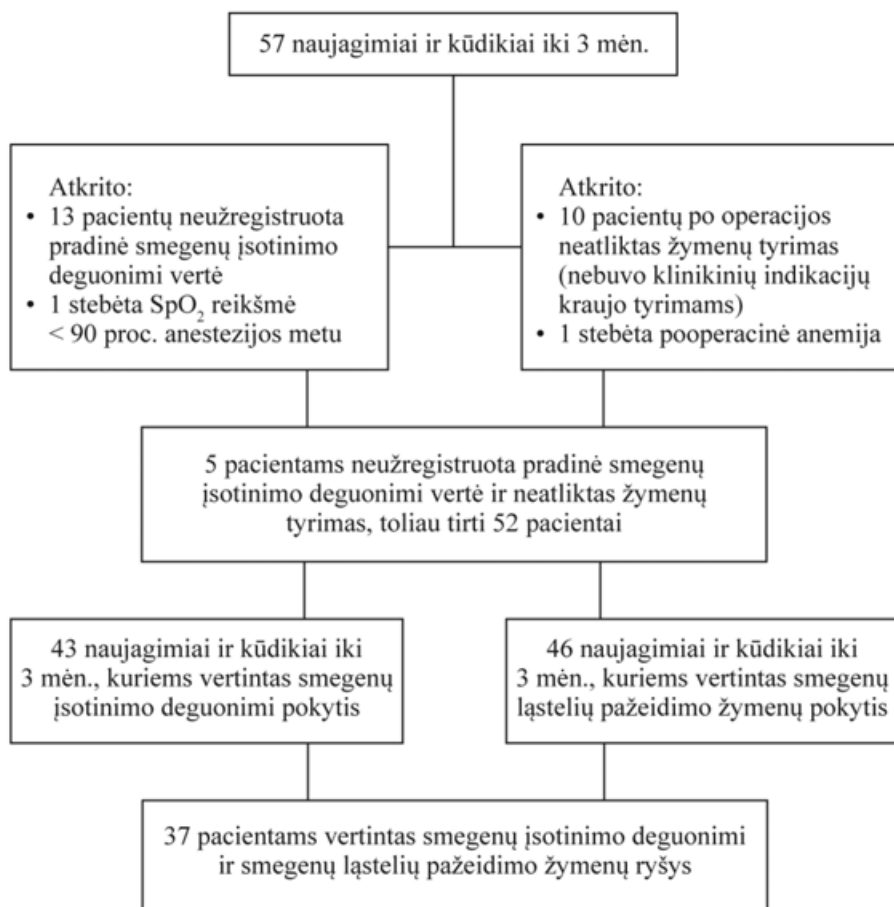
Taip pat neįtraukti naujagimiai ir kūdikiai, kuriems diagnozuotos žemiau išvardintos patologijos – joms esant, galimas biožymenų išsiskyrimas ne iš CNS ląstelių, o navikinių, skersaruožių raumenų ląstelių:

- naujagimiai ir kūdikiai, operuojami dėl piktybinių auglių;
- diagnozuotas sepsis;
- sergantys kaulų ir raumenų ligomis;
- sergantys inkstų, kepenų nepakankamumu.

3.2.1 lentelė. ASA – klasifikacija pagal Amerikos anesteziologų draugijos rekomendacijas

ASA klasė	Klinikiniai požymiai
1 klasė	Sveikas ligonis (nėra fiziologinių, fizinių ar psichologinių sutrikimų).
2 klasė	Ligonis serga nesunkia sistetine liga, neapribojančia kasdienės veiklos.
3 klasė	Ligonis serga sunkia sistetine liga, kuri nepadaro jo nedarbingu, tačiau riboja fizinį aktyvumą.
4 klasė	Ligonis serga sunkia sistetine liga, dėl kurios yra nedarbingas ir kuri kelia nuolatinę grėsmę jo gyvybei.
5 klasė	Mirštantis ligonis, kai nesitikima, kad jis išgyvens 24 val., nepriklausomai nuo to, ar bus operuotas, ar ne.

Remiantis ankstesnių tyrimų duomenimis, kurių metu buvo tirti vaikai iki 4 metų amžiaus, kuriems atliktos širdies ir kraujagyslių operacijos, paskaičiavome imties tūrį pagal S100B žymens vidurkį prieš operaciją ir po 24 valandų [8]. Paskaičiuotas imties tūris, kuris tenkintų statistiškai reikšmingus skirtumus tiriant S100B prieš operaciją ir po 24 valandų, esant reikšmingumo lygmeniui alfa 0,05, statistinei jėgai – 0,9. Apskaičiavome, kad reikia ištirti 25 pacientus. Tačiau tyrimo eigoje gavę pirmųjų pacientų (n = 15) rezultatus pastebėjome, kad smegenų pažeidimo žymenys po operacijos mažėja (žr. 4.2 skyrių), todėl perskaičiavome imties tūrį, kuris tenkintų statistiškai reikšmingą žymenų mažėjimą po 24 val. po operacijos: esant reikšmingumo lygmeniui alfa 0,05, statistinei jėgai – 0,9 ir gavome, kad pagal S100B žymenį reikia ištirti 26, pagal NSE – 40 pacientų. Įvertinome, kad dalis pacientų gali atkristi, todėl į tyrimą įtraukėme 57 naujagimius ir kūdikius. Smegenų ląstelių pažeidimo žymenims nustatyti kraujo mėginiai atlikti 46/57 tiriamiesiems, 43/57 pacientams taikytas smegenų įsotinimo deguonimi stebėjimas operacijos metu bei vertintas jo pokytis nuo pradinio matavimo, o smegenų ląstelių pažeidimo žymenų pokyčio ryšys su smegenų įsotinimo deguonimi pokyčiu vertintas 37 pacientams. Detali pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama pavaizduota 3.2.1 pav.



3.2.1 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama

3.3. Pirminė anesteziologo apžiūra

Visi tiriamieji pacientai, kuriems atliktos planinės operacijos, stacionarizuoti ir įvertinti anesteziologo ne mažiau kaip vieną dieną prieš operaciją ir papildomai operacijos rytą. Skubių operacijų atvejais pirminė anesteziologo apžiūra atlikta prieš operaciją, būtinai dalyvaujant tėvams ar globėjams kaip ir prieš planines.

Apžiūros duomenys fiksuoti ligonio priešoperacinės apžiūros lape prieš operaciją ir ligos istorijoje. Pacientams, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, pasiūlyta dalyvauti tyrime. Pacientų tėvams ar globėjams detalai paaiškinta tyrimo eiga, aptarti perioperacinio ir ankstyvojo pooperacinio laikotarpio ypatumai, mokslinio tyrimo procedūros, gautas raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime.

3.4. Stebėsena anestezijos metu

Tiriamiesiems atlikta standartinė bendrinė balansuota anestezija, taikant įprastinį gyvybinių funkcijų monitoravimą pagal Amerikos anesteziologų draugijos rekomendacijas:

- neinvazinį arterinį kraujo spaudimą (AKS);
- širdies susitraukimų dažnį (ŠSD);
- hemoglobino įsotinimą deguonimi – pulsinę oksimetriją (SpO_2);
- elektrokardiogramą (EKG);
- temperatūrą (T°).

Tiksliam AKS matavimui buvo parinkta rekomenduojamo dydžio manžetė, dengianti du trečdalius žasto, ir matavimas atliekamas kas 5 min.

3.5. Bendroji anestezija

Pacientai prieš operaciją buvo nemaitinami atsižvelgiant į chirurginę patologiją arba Amerikos anesteziologų draugijos rekomendacijas, atsižvelgiant į amžių. Visiems pacientams taikyta vienoda standartinė bendroji nejautra su trachėjos intubacija ir dirbtine plaučių ventiliacija. Anestezijos indukcija atlikta tiekiant deguonies, oro (1:1) ir sevoflurano mišinį per veido kaukę, vėliau skirti raumenų relaksantai ir fentanilis $1 \mu\text{g/kg}$ į veną. Atlikus trachėjos intubaciją, toliau anestezijos palaikymui skirtas inhaliacinis anestetikas sevofluranas. Anestezijos metu slėgis kvėpavimo takuose neviršijo 15 mm Hg ir anglies dvideginio kiekis iškvėpime (EtCO_2) pagal galimybes buvo palaikomas $35\text{--}45 \text{ mm Hg}$. Teigiamas slėgis iškvėpimo gale 4 mm Hg buvo taikomas visiems pacientams. Analgezijai palaikyti buvo skiriamas fentanilis $1 \mu\text{g/kg}$ pagal reikalą, taip pat pagal reikalą skirti raumenų relaksantai. Pagal galimybes SpO_2 palaikytas ≥ 90 proc. neišnešiotiems naujagimiams ir ≥ 94 proc. išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams. Šios ribos rekomenduotinos dėl mažesnės nekrotizuojančio enterokolito rizikos ir geresnio naujagimių išgyvenamumo [40]. Infuzoterapija kristaloidais taikyta $6\text{--}20 \text{ ml/kg/val}$ ir 5 proc. gliukoze 4 ml/kg/val . Papildoma infuzinė terapija 10 ml/kg ir/ar vazoaktyvios medžiagos buvo skiriamos anesteziologo sprendimu esant hipotenzijai, kai vidurinis kraujo spaudimas (VAS) buvo žemesnis negu gestacinis amžius savaitėmis neišnešiotiems naujagimiams ir mažesnis negu 38 mm Hg išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams [49, 135]. Kraujo produktų transfuzija taikyta remiantis nustatytais klinikos protokolais. Normotermija operacijos metu palaikyta šildomais čiužiniais ir šildančiomis lempomis. Anestezijos eigos duomenys buvo fiksuojami anestezijos lape (Forma 156a) (4 priedas).

3.6. Smegenų oksimetrijos stebėjimas

Smegenų įsotinimui deguonimi stebėti operacijos metu taikėme NIRS metodą, kuris leido objektyviau įvertinti smegenų oksigenaciją tyrimo metu. Atvykus pacientui į operacinę, pradėti stebėti gyvybiniai rodikliai pagal ASA rekomendacijas (aprašyta 3.4. skyriuje). Remiantis gamintojo instrukcija, paruošus abipus odos lauką kaktos srityje (nuvalius spirituotu, po to sausu vatos tamponu) buvo klijuojami du lipnūs vaikiški elektrodai, kurių pagalba stebėjome smegenų įsotinimą deguonimi (rSO_2c) visos operacijos metu.

Pradinės rSO_2c vertės nustatymas: smegenų oksimetrijos stebėjimas INVOS® SOMANETICS aparatu pradėtas prieš anestezijos indukciją. Aparatas registruoja reikšmes kas 5 sek. Reikšmės būdavo stebimos 1–2 min., kol tapdavo stabilios, tuomet būdavo nustatoma pradinė rSO_2c vertė.

Duomenys (dešiniojo ir kairiojo pusrutulio atskirai) toliau registruoti tyrimo protokole kas 5 min. visą operaciją iki operacinio pjūvio užsiuvimo. Atitinkamais laiko momentais registruoti VAS, ŠSD, SpO_2 , $EtCO_2$, sevoflurano koncentracija iškvėpime, šerdinė temperatūra (tyrimo protokolo lapas, 5 priedas). Kadangi smegenų oksimetrija nėra įprastinis stebėjimo būdas, klinikiniai sprendimai anestezijos metu nebuvo grįsti rSO_2c rodmenimis.

Užsiuvus žaizdą elektrodai nuimti ir smegenų oksimetrijos stebėjimas nutrauktas. Nepageidaujamų reiškinių naudojant NIRS elektrodus pastebėta nebuvo. Po operacijos pacientai nebuvo ekstubuoti ir perkelti tolesniam gydymui į intensyviosios terapijos skyrių.

Prieš statistinę duomenų analizę kiekvienam pacientui suskaičiuotos vidutinės intraoperacinės VAS, ŠSD, SpO_2 , $EtCO_2$, sevoflurano koncentracijos iškvėpime ir šerdinės temperatūros reikšmės.

rSO_2c pokyčio proc. nustatymas: kiekvienam pacientui apskaičiuota dešiniojo ir kairiojo pusrutulio vidutinė rSO_2c reikšmė kas 5 min. Mažiausia (minimali) vidutinė kiekvieno paciento rSO_2c reikšmė, kai SpO_2 buvo ≥ 90 proc. neišnešiotiems naujagimiams ir ≥ 94 proc. išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams [40] buvo palyginta su pradine verte ir išreikšta procentais (pokytiis proc.). Remiantis literatūros duomenimis, smegenų įsotinimo deguonimi sumažėjimas (desaturacija) laikomas reikšmingu, kai jis krenta 20 ar daugiau proc. palyginti su pradiniu rSO_2c matavimu [10, 13, 117]. Taip išsiskyrė 2 pacientų grupės: pacientai, kuriems buvo bent viena rSO_2c reikšmė mažesnė nei 20 ar daugiau proc. nuo pradinės reikšmės – desaturacijos grupė, ir normali grupė – pacientai be minėto požymio.

Taigi, pagrindiniai mus dominantys kintamieji buvo:

- 1) smegenų oksimetrijos didžiausias procentinis pokytis operacijos metu, jį palyginus su pradine reikšme (pokytis proc.);
- 2) 20 proc. ir didesnis smegenų oksimetrijos pokytis operacijos metu, pagal kurį susiformavo dvi (desaturacijos ir normali) pacientų grupės.

3.7. Smegenų pažeidimo žymenų tyrimas

S100B ir NSE žymenų koncentracijai kraujo plazmoje nustatyti iš periferinės venos ar arterijos (imant kitus kraujo tyrimus) imtas kraujas iki 1 ml tokiais laiko tarpais: prieš operaciją arba iš karto po įvadinės anestezijos (pradinė reikšmė) ir 24, 48 ir 72 val. po operacijos. Vienam ligoniui visais laiko tarpais imtas tos pačios rūšies kraujas (tik arterinis arba tik veninis). Ankstesnių tyrimų metu įrodyta, kad veninio ir arterinio kraujo žymenų koncentracija nesiskiria (136). Komplikacijų, susijusių su kraujo ėmimu, nebuvo. Kraujas imtas į serumo biocheminiam tyrimui skirtą mėgintuvėlį ir transportuotas į laboratoriją ne vėliau kaip per 30 min. nuo kraujo paėmimo. Centrifuguojant serumas atskirtas nuo kraujo forminių elementų ir laikytas -70°C temperatūroje iki tyrimo atlikimo. Atšildyti mėginiai buvo kruopščiai išmaišomi ir kelis kartus apverčiami prieš atliekant tyrimą. Biožymenys nustatyti ELISA (*enzym-linked immunosorbent assay*) metodu (*Bio Vendor Human S100B ELISA* ir *CanAg NSE EIA*) LSMUL KK Laboratorinės medicinos klinikoje. Analitinis tyrimo jautrumas, t. y. mažiausia nustatoma S100B reikšmė 4 pg/ml, NSE – 1 µg/l.

Prieš statistinę analizę smegenų pažeidimo žymenų pokyčiui įvertinti apskaičiavome skirtumą tarp pradinės žymens reikšmės (prieš operaciją) ir 24, 48 ir 72 val. po operacijos. Gautus duomenis išreiškėme procentais nuo pradinės reikšmės (delta24 S100B%, delta24 NSE%, delta48 S100B%, delta48 NSE%, delta72 S100B%, delta72 NSE%).

Pagrindiniai mus dominantys kintamieji buvo:

- 1) smegenų ląstelių pažeidimo žymenų (S100B ir NSE) procentinis pokytis po 24, 48 ir 72 val., jį palyginus su pradinėmis (priešoperacinėmis) reikšmėmis;
- 2) smegenų ląstelių pažeidimo žymenų (S100B ir NSE) kumuliacinis procentinis pokytis (atitinkamo smegenų pažeidimo žymens procentinių pokyčių po 24, 48 ir 72 valandų vidurkis).

3.8. Duomenų rinkimas

3.8.1. Priešoperaciniai duomenys

Priešoperaciniai paciento duomenys buvo renkami ir registruojami tyrimo protokolo lape (5 priedas) siekiant įvertinti galimus smegenų pažeidimo rizikos veiksnius. Į tyrimo analizę įtraukti duomenys: gestacinis amžius (savaitėmis), amžius operacijos dieną (paromis), lytis, svoris (gramais), diagnozė, atliktų kraujo tyrimų rezultatai (Hb (g/l), gliukozės (mmol/l), laktatų (mmol/l) kiekis kraujyje, priešoperacinės VAS (mm Hg), SpO₂ (proc.) ir rSO₂c (proc.) reikšmės, gretutinės ligos, skiriami analgetikai, seduojantys medikamentai bei dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis (taip/ne) ir smegenų pažeidimo žymenų S100B (pg/ml) ir NSE (μg/l) kiekis kraujyje.

3.8.2. Intraoperacinio laikotarpio duomenys

Intraoperacinio laikotarpio išsamūs duomenys buvo registruojami anestezijos lape (4 priedas) ir tyrimo protokolo lape (5 priedas). Į tyrimo analizę įtraukti duomenys: operacijos tipas, anestezijos trukmė (min.), operacijos metu stebėtas vidutinis VAS (mm Hg), SpO₂ (proc.), T (°C), EtCO₂ (mm Hg), rSO₂c (proc.) reikšmė bei sevoflurano koncentracija iškvėpime proc., taip pat suminė fentanilio dozė (μg/kg) bei vazoaaktyvios medžiagos (taip/ne) ir kraujo pakaitalai (taip/ne). Anestezijos trukmė pradėta skaičiuoti nuo to momento kai pacientui pradėtos skirti anestetinės medžiagos iki operacinio pjūvio užsiuvimo.

3.8.3. Pooperacinio laikotarpio duomenys

Į tyrimo analizę įtraukti pooperacinio laikotarpio duomenys iki 72 val. po operacijos: kraujo tyrimų duomenys (Hb, gliukozės, laktatų, CO₂ kiekis kraujyje – paros vidurkis), S100B, NSE (po 24, 48, 72 val.) kiekis kraujyje; skirtų analgetikų ir/ar seduojančių medikamentų kiekis, dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis (buvo/ne) ir trukmė (val.) Retrospektyviai registruoti neurosonografijos metu bei vaikų neurologo užfiksuoti neurologinio pakenkimo požymiai.

3.9. Duomenų statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant *IBM SPSS statistics 20* versiją ir *Excel 2007* programinius paketus. Visų tyrimų statistinėms hipotezėms tikrinti pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Hipotezėms apie stebimų kintamųjų normalųjį pasiskirstymą tikrinti naudotas Kolmogorovo–Smirnov testas. Normaliojo pasiskirstymo duomenimis buvo laikomi duomenys, tenkinantys normos testų sąlygas, kai $p > 0,05$ ir $n \geq 30$.

Duomenims aprašyti taikytos šios statistinės charakteristikos: kokybiniam kintamiesiems absoliutūs duomenų skaičiai (n) bei jų procentinė išraiška (proc.), kiekybiniam kintamiesiems mediana, minimali, maksimali reikšmės bei vidurkis ($\bar{x}$) ir standartinis nuokrypis (SN).

Neparametrinių dydžių ar esant nenormaliam duomenų pasiskirstymui duomenys buvo lyginti naudojant *Mann-Whitney U* kriterijų (dviejų grupių palyginimui). Kai imties dydis pakankamas ir skirstinys normalus, dviejų grupių vidurkių skirtumai nepriklausomoms imtims buvo lyginti Stjudento (t) dvipusiu kriterijumi. Kartotinių matavimų (ANOVA) analizė buvo naudojama palyginti normaliai pasiskirsčiusioms rSO_2c reikšmėms tarp normalios ir desaturacijos grupių.

Kokybinių požymių vertinimui grupėse taikytas chi-kvadrato kriterijus (χ^2). Kintamųjų tarpusavio sąsajos vertinimui taikytas tiesinės regresijos modelis, kuriuo buvo skaičiuojamas regresijos koeficientas β ir 95 proc. pasikliautinis intervalas. Dviejų priklausomų imčių lyginimui taikytas *Wilcoxon* kriterijus. Ryšio stiprumui nustatyti tarp dviejų kintamųjų, kai skirstinys nėra normalusis, skaičiuotas *Spearman* koreliacijos koeficientas.

4. PAGRINDINIAI TYRIMO REZULTATAI

4.1 Smegenų įsotinimo deguonimi pokytis operacijos metu

Operacijos metu stebėtas smegenų įsotinimas deguonimi ir nustatytas pokytis lyginant su pradiniu dydžiu iš viso 44 naujagimiams ir kūdikiams. Vienas pacientas pašalintas iš tolesnio tyrimo dėl stebėtos SpO_2 reikšmės < 90 proc. [40], todėl iš viso ištirti 43 naujagimiai (14 neišnešiotų ir 29 išnešioti). Demografiniai tirtos pacientų grupės duomenys pateikti 4.1.1 lentelėje.

4.1.1 lentelė. Demografiniai tirtos pacientų grupės duomenys

Duomenys	n = 43
Naujagimiai 0–28 parų (n), (proc.)	36 (83,7 proc.)
Išnešioti (n)	26
Neišnešioti (n)	10
Kūdikiams 29–70 parų (n), (proc.)	7 (16,3 proc.)
Išnešioti (n)	3
Neišnešioti (n)	4
Kūdikiams operacijos dieną nepasiekę išnešiotų amžiaus	–
Gestacijos amžius (savaitės)	38 (25–41)
Svoris (g)	3400 (800–5000)
Amžius operacijos dieną (paros)	6 (0–70)
Lytis	
Berniukai (n), (proc.)	25 (58,1 proc.)
Mergaitės (n), (proc.)	18 (41,9 proc.)
Operacijos pobūdis:	
Krūtinės ląstos (n), (proc.)	2 (4,6 proc.)
Pilvo (n), (proc.)	31 (72,1 proc.)
Urologinės (n), (proc.)	3 (7,0 proc.)
Kitos (n), (proc.)	7 (16,3 proc.)
Anestezijos trukmė (min.)	80 (30–260)

Pateikiama mediana (minimali ir maksimali reikšmės) arba atvejų skaičius (n) ir išraiška procentais (proc.).

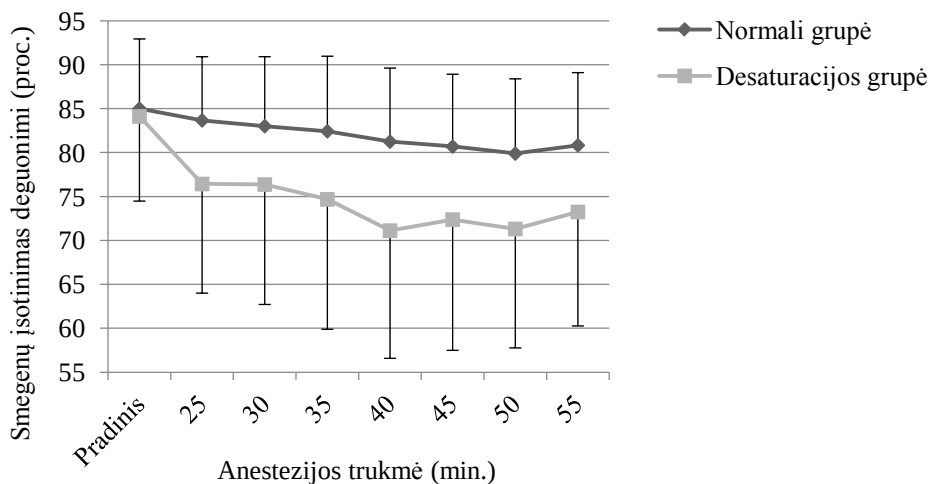
Vidutinė ($\pm$ SN) rSO_2c reikšmė anestezijos metu buvo $80,63 \pm 8,36$ proc., mediana (ribos) 81,2 (54,1–93,56) proc. rSO_2c pokytis proc. nuo pradinės vertės buvo (–12,1) (+12,7–(–36,6)) proc. (mediana (ribos)). Per operaciją smegenų įsotinimas deguonimi 20 ir daugiau proc. sumažėjo 8 (18,6 proc.) pacientams (desaturacijos grupė), normalią grupę sudarė 35 vaikai, kuriems šio požymio nepasireiškė.

Tyrimo galios apskaičiavimas. Pagal rSO_2c pokyčio proc. operacijos metu vidurkį ir standartinį nuokrypį apskaičiuota tyrimo galia. Atitinkamai galvos smegenų desaturaciją patyrusios grupės vidurkis – 26,15 proc., o normalios – 9,27 proc., esant visos imties standartiniam nuokrypiui 9,9 proc., kai I rūšies klaida (alfa) – 0,05, apskaičiuota tyrimo galia – 0,989.

Anestezijos metu stebėtos rSO_2c reikšmės normalioje ir desaturacijos grupėse pateiktos 4.1.1 pav. Desaturacijos grupėje stebėtas žemesnis smegenų įsotinimas deguonimi ($p = 0,041$) (ANOVA).

Normalioje grupėje minimali rSO_2c reikšmė buvo 76,5 proc. (60,5–90 proc.), o desaturacijos grupėje 66 proc. (41,5–71 proc.), ($p = 0,0004$). Desaturacijos grupėje smegenų įsotinimo deguonimi kritimas truko nuo 5 iki 90 min. Vienam naujagimiui, kurio pradinis rSO_2c dydis buvo 65,5 proc., stebėtas minimalios rSO_2c reikšmės kritimas žemiau 50 proc., kuris truko 50 min.

Frakcinis audinių deguonies ekstrakcijos rodiklis (FTOE), kuris apskaičiuotas pagal formulę $(SpO_2 - rSO_2c) / SpO_2$, reikšmingai skyrėsi tarp grupių ($p = 0,002$) ir buvo didesnis smegenų desaturaciją patyrusiųjų grupėje ($0,3 \pm 0,1$) lyginant su normalia ($0,2 \pm 0,08$).



4.1.1 pav. Normalios ir desaturacijos grupių smegenų įsotinimas deguonimi (vidurkis $\pm$ SN)

Desaturacijos pradžia stebėta 25-ą anestezijos minutę. Įtraukti visi (8) pacientai iš desaturacijos grupės ir 30 pacientų iš normalios grupės (ANOVA analizė 5 pacientų neįtraukė, nes anestezija truko trumpiau nei 55 min.), ($p = 0,041$, ANOVA).

Perioperaciniu laikotarpiu daugelis veiksnių gali turėti įtakos naujagimių smegenų aprūpinimui deguonimi. 4.1.2 lentelėje palyginome normalios ir desaturacijos grupės demografinius ir klinikinius požymius, siekdami nustatyti galimus naujagimių ir kūdikių smegenų desaturacijos rizikos veiksnius bendrosios chirurgijos metu. Priešoperacinė kraujotakos būklė, pradinės rSO_{2c} reikšmės, sevoflurano koncentracija ir anglies dvideginio kiekis iškvėpime, SpO₂, ŠSD, VAS ir šerdinė temperatūra anestezijos metu nesiskyrė tarp grupių, tačiau grupės skyrėsi pagal gestacijos amžių ir svorį, pacientų, patyrusių eritrocitų masės transfuziją ir vazoktyvių medžiagų poreikį anestezijos metu, skaičiumi. Taip pat desaturacijos grupėje pacientams dažniau buvo taikyta DPV prieš operaciją.

4.1.2 lentelė. Desaturavusios ir normalios grupės demografinių ir klinikinių požymių palyginimas

Demografiniai ir priešanestetiniai duomenys	Normali grupė (n = 35)	Desaturacijos grupė (n = 8)	p
Amžius (paros)	8 (0–70)	2 (0–39)	0,09
Gestacijos amžius (savaitės)	38 (33–41)	35,5 (25–38)	0,007
Svoris (g)	3400 (1800–5000)	2810 (800–3800)	0,04
Priešoperacinis VAS ^a (mm Hg)	52 (36–84)	44 (33–64)	0,2
Hipotenzija ^b (n), (proc.)	2 (5,7 proc.)	0 (0 proc.)	0,5
Priešoperacinis hemoglobinas (g·l ⁻¹)	165 (82–231)	147,5 (98–195)	0,13
Priešoperacinis laktatų kiekis (mmol/l)	2,1 (0,9–5,8)	2,3 (1,7–4,3)	0,27
DPV prieš operaciją (n), (proc.)	2 (5,7 proc.)	5 (62,5 proc.)	0,000
Pradinė rSO _{2c} reikšmė (proc.)	83,5 (70–95 proc.)	87,5 (65,5–95 proc.)	0,8
Anestezijos duomenys^c			
SpO ₂ (proc.)	97,5 (91–99,4 proc.)	96,6 (90,5–99,9 proc.)	0,4
Širdies susitraukimų dažnis (k./min.)	143 (115,6–166,9)	149,7 (129,2–164,7)	0,4
Sevoflurano koncentracija iškvėpime (proc.)	1,85 (0,72–2,7 proc.)	1,79 (0,5–2,6 proc.)	0,3
Deguonies koncentracija įkvėpime (proc.)	40 (25–55 proc.)	40 (30–50 proc.)	0,3
EtCO ₂ kiekis anestezijos metu (mm Hg)	34,9 (20,9–50,7)	35,1 (21,1–49)	0,9
Šerdinė temperatūra (°C)	37 (36,1–38,2)	36,9 (36–37,5)	0,2
VAS operacijos metu (mm Hg)	50,0 (25,1–62,1)	39,4 (30,3–57,2)	0,06
VAS _{min} rSO _{2c} (mm Hg) ^d	47 (22–76)	43 (23–56)	0,16
Vazoktyvių medžiagų (n), (proc.)	4 (11,3 proc.)	4 (50 proc.)	0,01
Eritrocitų masės transfuzija (n), (proc.)	2 (5,7 proc.)	4 (50 proc.)	0,001
Poanestetiniai duomenys			
Pooperacinis laktatų kiekis (mmol/l)	1,45 (1,1–2,2)	1,5 (1,0–3,0)	0,83
Hemoglobino pokytis (g·l ⁻¹)	-21 ((-44)–18)	-35 ((-43)–23)	0,16

Pateikiama mediana (minimali ir maksimali reikšmės) arba atvejų skaičius (n) ir išraiška procentais (proc.).

^aVidurinis arterinis kraujo spaudimas.

^bHipotenzija buvo laikoma, kai VAS buvo žemesnis negu gestacijos amžius savaitėmis neišnešiotiems naujagimiams ir žemesnis negu 38 mm Hg išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams [49, 135].

^cKiekvienam pacientui buvo skaičiuojami ŠSD, SpO₂, EtCO₂, sevoflurano koncentracijos iškvėpime, šerdinės temperatūros bei VAS reikšmių vidurkiai.

^dMinimalią rSO_{2c} reikšmę atitinkantis vidurinis arterinis kraujo spaudimas anestezijos metu.

Demografiniai parametrai bei parametrai, kurie skyrėsi tarp grupių (gestacijos amžius, amžius operacijos dieną; svoris neįtrauktas, nes buvo susijęs su gestaciniu amžiumi) ir DPV prieš operaciją (buvo/ne) buvo traktuojami kaip potencialūs galvos smegenų desaturacijos rizikos faktoriai operacijos metu, todėl įtraukti į paprastos tiesinės regresijos modelį. Vazoaktyvių medžiagų ir eritrocitų masės transfuzijos poreikio neįtraukėme į skaičiavimą, atsižvelgdami į tai, kad jie skirti esant pablogėjusiai kraujotakai. Vietoje pastarųjų įtrauktas VAS, atitinkantis minimalią rSO_2c reikšmę anestezijos metu – VAS_{minrSO_2c} . Atlikus skaičiavimus pastebėta, kad visi įtraukti veiksniai yra susiję su sumažėjusiu smegenų įsotinimu deguonimi operacijos metu (4.1.3 lentelė, β^a), t.y. minėtiems požymiams mažėjant, smegenų desaturacija didėjo.

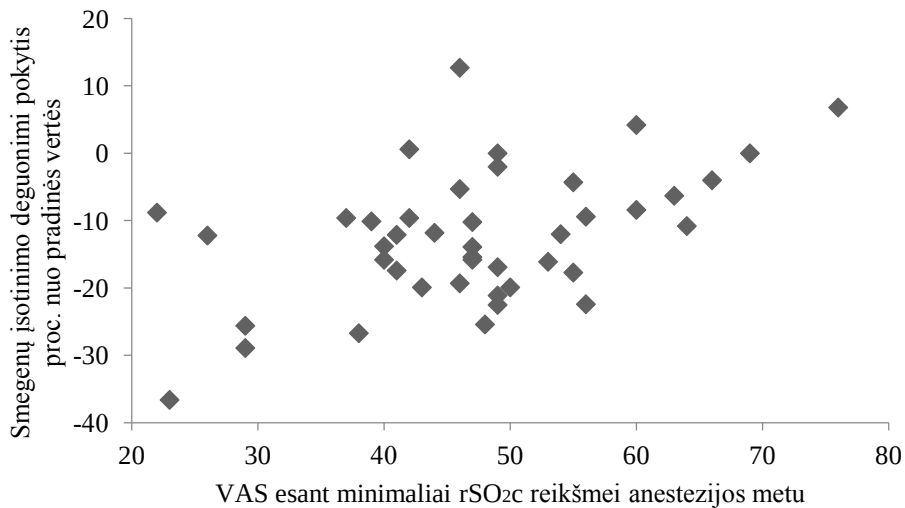
4.1.3 lentelė. Paprastos ir daugialypės tiesinės regresijos modelis taikytas siekiant įvertinti veiksnius, galinčius lemti smegenų įsotinio deguonimi mažėjimą operacijos metu

Veiksnys	Paprasta β^a (95 proc. pasikliautinis intervalas)	p	Daugialypė β^b (95 proc. pasikliautinis intervalas)	p
Gestacijos amžius (savaitės)	-1,18 (-2,22–(-0,15))	0,03	-0,54 (-1,73–0,64)	0,36
Amžius (paros)	-0,18 (-0,36–(-0,01))	0,04	-0,22 (-0,45–0,01)	0,07
Priešoperacinė DPV (buvo/ne)	-8,78 (-16,67–(-0,09))	0,03	-2,16 (-10,53–6,22)	0,60
VAS_{minrSO_2c} (mm Hg)	-0,41 (-0,65–(-0,18))	0,001	-0,28 (-0,52–(-0,04))	0,02

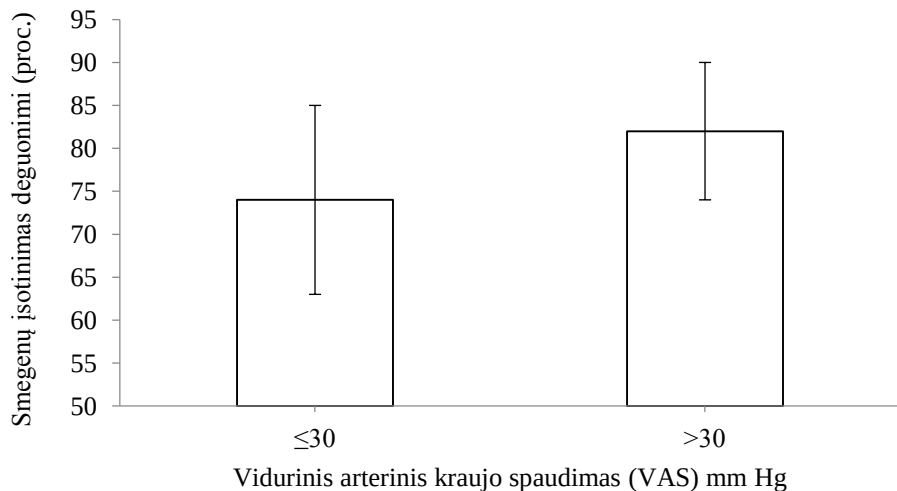
β^a : smegenų įsotinio deguonimi pokyčio proc. (mažėjimo) nuo pradinio dyžio anestezijos metu regresijos koeficientas (paprastos tiesinės regresijos modelis).

β^b : smegenų įsotinio deguonimi pokyčio proc. (mažėjimo) nuo pradinio dyžio anestezijos metu regresijos koeficientas (daugialypės tiesinės regresijos modelis).

Daugialypės tiesinės regresijos modelis parodė, kad vienintelis reikšmingas veiksnys, galintis turėti įtakos smegenų desaturacijai, yra VAS_{minrSO_2c} (4.1.1.3 lentelė, β^b). Ryšys tarp rSO_2c pokyčio proc. operacijos metu ir VAS_{minrSO_2c} pavaizduotas 4.1.2 paveiksle. Be to, esant $VAS > 30$ mm Hg, atitinkamos rSO_2c reikšmės buvo aukštesnės negu rSO_2c reikšmės, kai $VAS \leq 30$ mm Hg ($p = 0,015$, vidurkių skirtumas $-7,2$ (95 proc. pasikliautinis intervalas: $-12,9$ – $(-1,4)$) (4.1.3 pav.).



4.1.2 pav. Ryšys tarp smegenų įsotinimo deguonimi (rSO_2c) pokyčio proc. nuo pradinės vertės ir vidurinio arterinio kraujo spaudimo (VAS), atitinkančio minimalią rSO_2c reikšmę
Spirmeno koreliacijos koeficientas, $r = 0,37$, ($p = 0,02$).



4.1.3 pav. Smegenų įsotinimo deguonimi (rSO_2c) reikšmių palyginimas, kai vidurinis arterinis kraujo spaudimas (VAS) >30 mm Hg ir ≤ 30 mm Hg
Pateikiamas duomenų vidurkis $\pm$ SN, $p = 0,015$, vidurkių skirtumas $-7,2$ (95 proc. pasikliautinis intervalas: $-12,9-(-1,4)$).

Toliau stebint pacientus stacionarizavimo metu (stacionarizavimo trukmė svyravo nuo 14 dienų iki 6 mėnesių), neurologinės funkcijos pakitimai (vertinimas atliktas vaikų neurologo) stebėti 3 pacientams, kurie buvo smegenų desaturaciją patyrusiųjų grupėje. Du iš trijų pacientų buvo neišnešioti, ir visiems trims po gimimo reikėjo kvėpavimo funkciją palaikančio gydymo. Normalioje grupėje esantiems naujagimiams ir kūdikiams neurologinių pakitimų nepastebėta ($p = 0,000$, lyginant su desaturacijos grupe). Du naujagimiai, kurie buvo normalioje grupėje, mirė dėl nepalankios chirurginės ligos eigos.

Apibendrinimas. Ištyrus 43 naujagimius ir kūdikius iki 3 mėn. amžiaus, nustatyta, kad ≥ 20 proc. smegenų desaturaciją patyrė apie penktadalis pacientų. Pradinės rSO_2c reikšmės, priešoperacinė kraujotakos būklė, SpO_2 , $\dot{V}SD$, sevoflurano koncentracija ir anglies dvideginio kiekis iškvėpime, VAS ir šerdinė temperatūra anestezijos metu nesiskyrė tarp normalios ir desaturacijos grupių. Radome skirtumą tarp grupių pagal gestacijos amžių, svorį, taikytos DPV dažnumą prieš operaciją, eritrocitų masės transfuziją ir vazodaktyvių medžiagų poreikį anestezijos metu. Paprastos tiesinės regresijos modelis parodė, kad gestacijos amžius, amžius operacijos dieną, DPV prieš operaciją, VAS, atitinkantis minimalią rSO_2c reikšmę anestezijos metu – VAS_{minrSO_2c} , buvo susiję su sumažėjusiu smegenų įsotinimu deguonimi operacijos metu. Daugialypės tiesinės regresijos modelis, įtraukus visus minėtus parametrus, parodė, kad vienintelis reikšmingas veiksnys, galintis turėti įtakos smegenų desaturacijai, yra VAS_{minrSO_2c} .

4.2. S100B ir neuronams specifinės enolazės kitimas perioperaciniu laikotarpiu

Pacientų kontingentas, žymenų pokytis bei jų tarpusavio ryšys. Tiriant smegenų pažeidimo žymenų kitimą perioperaciniu laikotarpiu buvo analizuojami 46 pacientai. Dalis pacientų ($n = 37$) aprašyti 4.1 skyriuje. Todėl šiame skyriuje analizuojamų ligonių demografinius ir klinikinius duomenis pateikiame atskiroje lentelėje (4.2.1 lentelė). Tyrime dalyvavo 30 (65,2 proc.) išnešiotų ir 16 (34,8 proc.) neišnešiotų naujagimių ir kūdikių. Didžioji dalis pacientų (91,3 proc.) patyrė vieną operaciją ir skirtumo tarp smegenų pažeidimo žymenų kitimo ir operacijos skaičiaus bei anestezijos trukmės nebuvo.

4.2.1 lentelė. Pacientų, kuriems buvo tirti smegenų ląstelių pažeidimo žymenys, demografiniai ir klinikiniai duomenys

Požymis	Iš viso (n = 46)
Amžius (paros)	10,5 (0–90)
Naujagimiai (n), (proc.)	37 (80,4 proc.)
Kūdikiai (n), (proc.)	9 (19,6 proc.)
Svoris (g)	3398 (1340–6300)
Lytis	
Berniukai (n), (proc.)	26 (56,5 proc.)
Mergaitės (n), (proc.)	20 (43,5 proc.)
Kelinta operacija (pirma/pakartotinė)	42 (91,3)/4 (8,7)
Anestezijos trukmė (min.)	80 (30–260)
DPV po operacijos taikyta (n), (proc.)	31 (67,4 proc.)
DPV trukmė po operacijos (val.)	31 (1–72)
Benzodiazepinus perioperaciniu periodu gavo (n), (proc.)	31 (67,4 proc.)
Morfiną perioperaciniu periodu gavo (n), (proc.)	24 (52,2 proc.)

Pateikiama mediana (minimali ir maksimali reikšmės) arba atvejų skaičius (n) ir išraiška procentais (proc.).

Tiriant kiekvieno žymens tarpusavio ryšį (delta24 S100B% su delta48 S100B% ir delta72 S100%, bei atitinkamai tarpusavyje delta NSE%), nustatyta vienoda abiejų tirtų biožymenų pokyčio tendencija, t. y. kiekvienas žymuo teigiamai koreliavo tarpusavyje skirtingais tyrimo etapais (4.2.2 lentelė).

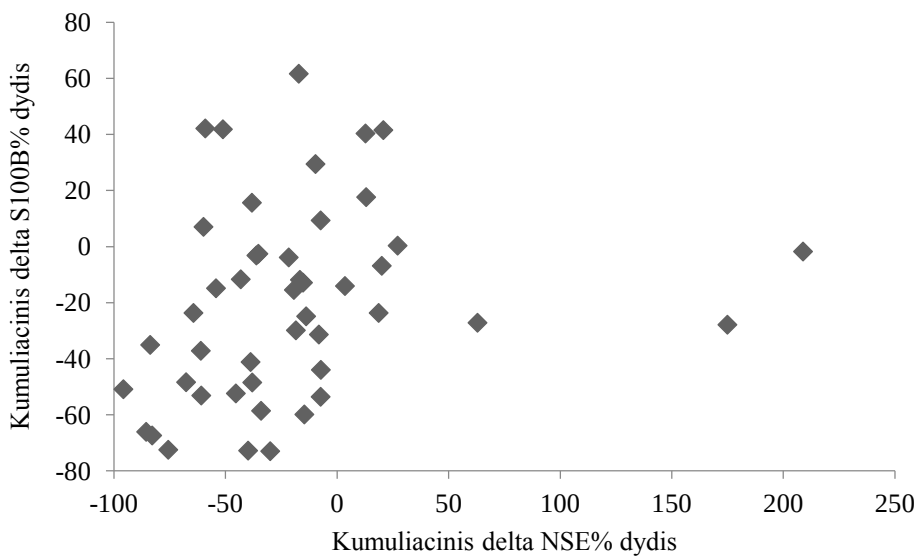
Apskaičiavus kiekvieno smegenų pažeidimo žymens procentinių pokyčių po 24, 48 ir 72 valandų vidurkius, išvestas kumuliacinis delta dydis (žr. p. 43). Nustatyta kumuliacinio delta S100B% ir kumuliacinio delta NSE% dydžių tarpusavio koreliacija (4.2.1 pav.).

Po 24 valandų ištirti 46 (100 proc.) naujagimių ir kūdikių smegenų pažeidimo žymenys, po 48 valandų – 33 (71,7 proc.), po 72 valandų – 22 (47,8 proc.) pacientų. Pacientų pasiskirstymas pagal smegenų pažeidimo žymenų dinamiką iki 72 val. po operacijos pateiktas 4.2.2 pav. Priešingai mūsų hipotezei daugeliui tirtų naujagimių ir kūdikių smegenų pažeidimo žymenys pooperaciniu laikotarpiu mažėjo.

4.2.2 lentelė. Smegenų pažeidimo žymenų tarpusavio koreliacija

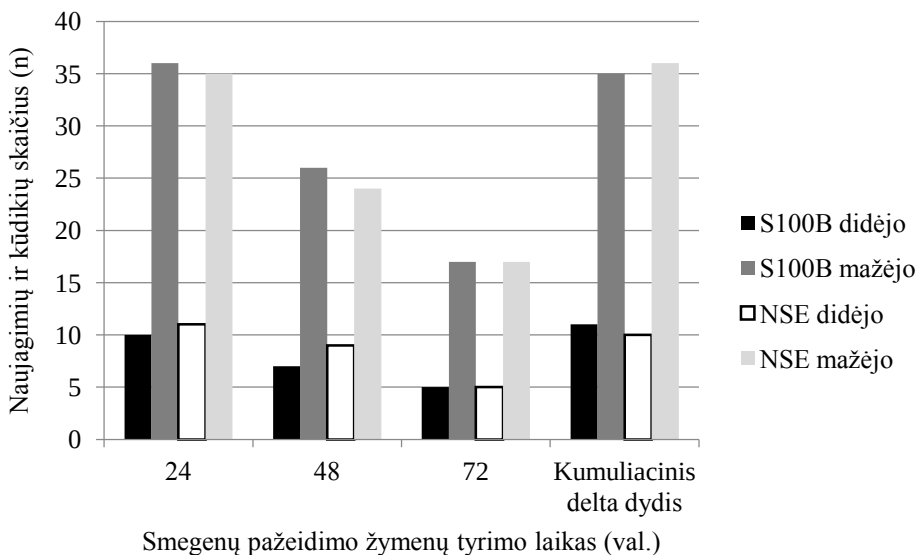
		Delta24 S100B%	Delta24 NSE%	Delta48 S100B%	Delta48 NSE%	Delta72 S100B%	Delta72 NSE%
Delta24 S100B%	r p	1,0	0,5 0,00	0,55 0,00	–	0,09 0,66	–
Delta24 NSE%	r p	0,5 0,00	1,0	–	0,6 0,00	–	0,47 0,03
Delta48 S100B%	r p	0,55 0,00	–	1,0	0,3 0,1	0,66 0,00	–
Delta48 NSE%	r p	–	0,6 0,00	0,3 0,1	1,0	–	0,46 0,04
Delta72 S100B%	r p	0,09 0,66	–	0,66 0,00	–	1,0	0,13 0,57
Delta72 NSE%	r p	–	0,47 0,03	–	0,46 0,04	0,13 0,57	1,0

Spirmeno koreliacijos koeficientas r, duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.



4.2.1 pav. Kumuliacinių delta S100B% ir delta NSE% dydžių tarpusavio ryšys

Spirmeno koreliacijos koeficientas, $r = 0,4$, $p = 0,01$.



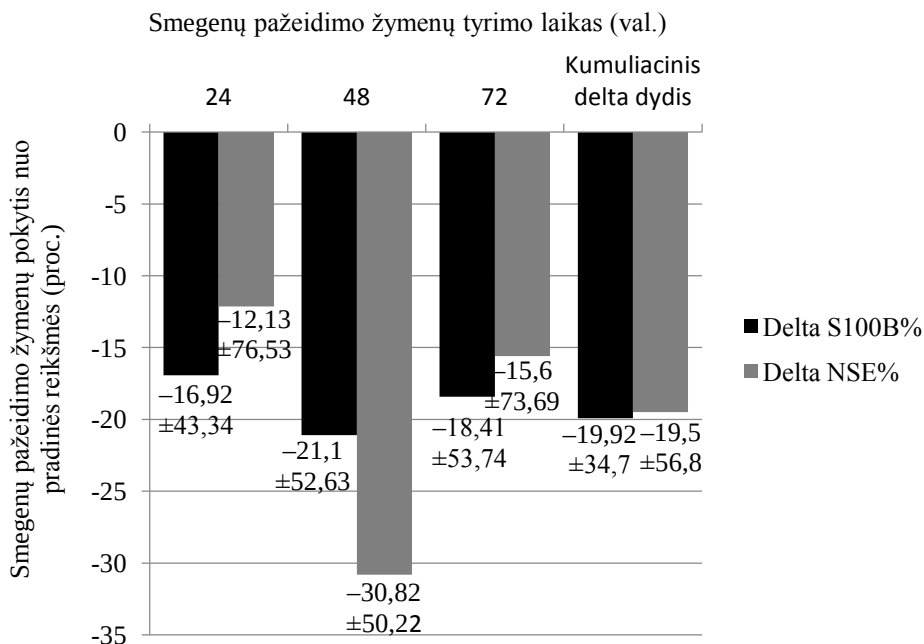
4.2.2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal smegenų pažeidimo žymenų dinamiką per 72 val. po operacijos

Smegenų pažeidimo žymenų dinamika lyginant su pradiniu dydžiu pateikta 4.2.3 lentelėje. Apskaičiavus kiekvieno žymens pokyčio nuo pradinio matavimo vidurkį, matyti, kad jis svyravo nuo (–12) proc. iki (–31) proc., o kumuliacinis abiejų žymenų pokytis buvo apie (–20) proc. (4.2.3 pav.).

4.2.3 lentelė. Smegenų pažeidimo žymenų dinamika lyginant su pradiniu dydžiu

	Prieš operaciją / po 24 val.	Prieš operaciją / po 48 val.	Prieš operaciją / po 72 val.	Prieš operaciją / kumuliacinis dydis
S100B žymens palyginimas su pradiniu dydžiu (pg/ml)	130,2/92,9 p = 0,000	116,1/86,8 p = 0,025	95,9/56,2 p = 0,036	130,2/92,3 p = 0,000
NSE žymens palyginimas su pradiniu dydžiu (μg/l)	19,4/12,4 p = 0,01	19,7/9,3 p = 0,000	19,7/11,1 p = 0,013	19,4/11,1 p = 0,000

Pateikiami vidurkiai, duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.



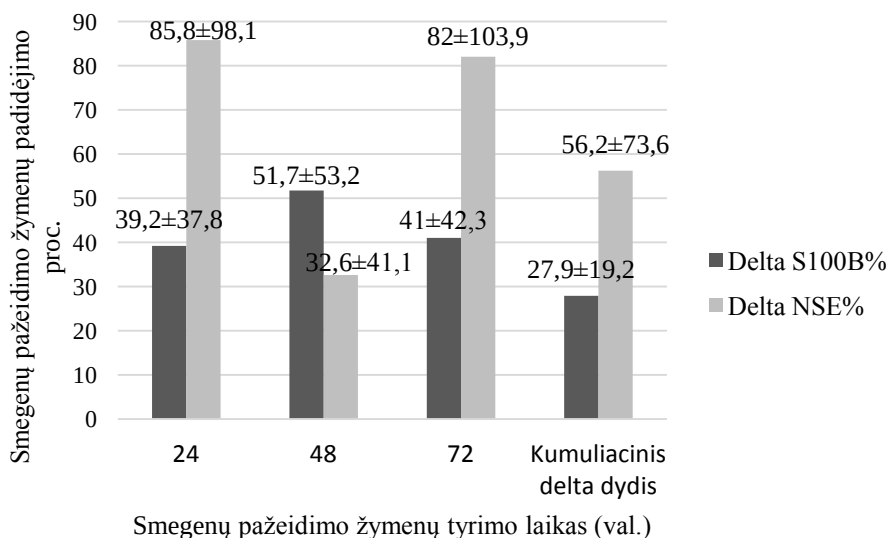
4.2.3 pav. Smegenų pažeidimo žymenų pokyčio nuo pradinės reikšmės vidurkis $\pm$ SN

Kadangi ankstesnių eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenimis potencialiai kliniškai reikšmingas yra žymenų padidėjimas, mes atskirai įvertinome pacientų grupę, kurioje žymenys didėjo bent vienu tyrimo etapu (4.2.2 pav.). Šios grupės pacientų statistika pateikta 4.2.4. lentelėje, o smegenų pažeidimo žymenų padidėjimo procentas skirtingais tyrimo etapais pateiktas 4.2.4 pav. S100B vidutiniškai padidėjo 44 proc., NSE 66 proc., o kumuliacinis delta dydis atitinkamai 28 proc. ir 56 proc.

4.2.4 lentelė. Smegenų pažeidimo žymenų palyginimas su pradiniu dydžiu, kai žymenys didėjo

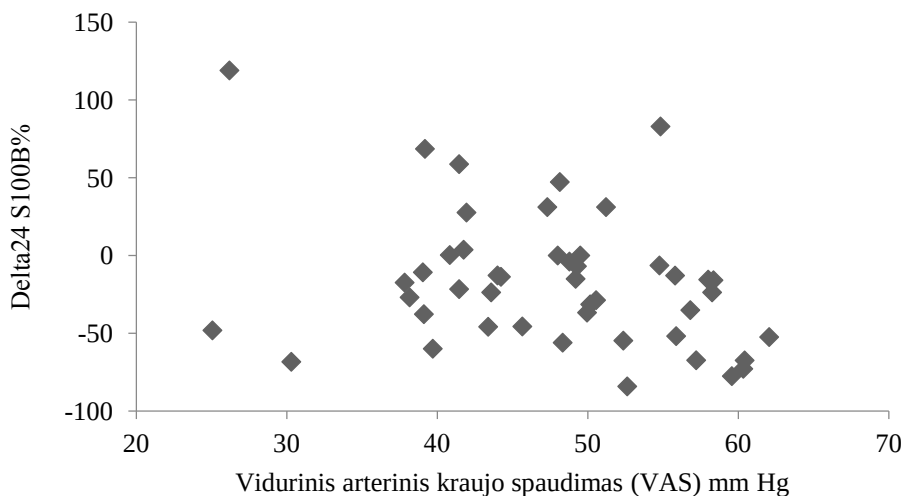
	Prieš operaciją / po 24 val.	Prieš operaciją / po 48 val.	Prieš operaciją / po 72 val.	Prieš operaciją / kumuliacinis dydis
S100B žymens palyginimas su pradiniu dydžiu (pg/ml)	92,9/119,3 p = 0,005	121,7/196 p = 0,028	50,4/79,4 p = 0,043	67,1/95,3 p = 0,003
NSE žymens palyginimas su pradiniu dydžiu (μg/l)	10,6/19,6 p = 0,003	11,4/13,5 p = 0,008	8,2/14,3 p = 0,043	11,3/16,6 p = 0,005

Pateikiami vidurkiai, duomenys statistškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.



4.2.4 pav. *Smegenų pažeidimo žymenų padidėjimo procento vidurkis ± SN*

S100B pokyčio ryšys su klinikiniais požymiais, sevoflurano ir seduojančių medžiagų dozėmis. Apskaičiavus delta24 S100B% ir vidurinio arterinio kraujo spaudimo ryšį (VAS), matuoto operacijos metu, nustatyta atvirkštinė koreliacija, $r = -0,3$, $p = 0,04$ (4.2.5 pav.), tačiau pirmos paros VAS po operacijos nekoreliavo su smegenų pažeidimo žymenimis, tirtais 24 val. po operacijos.

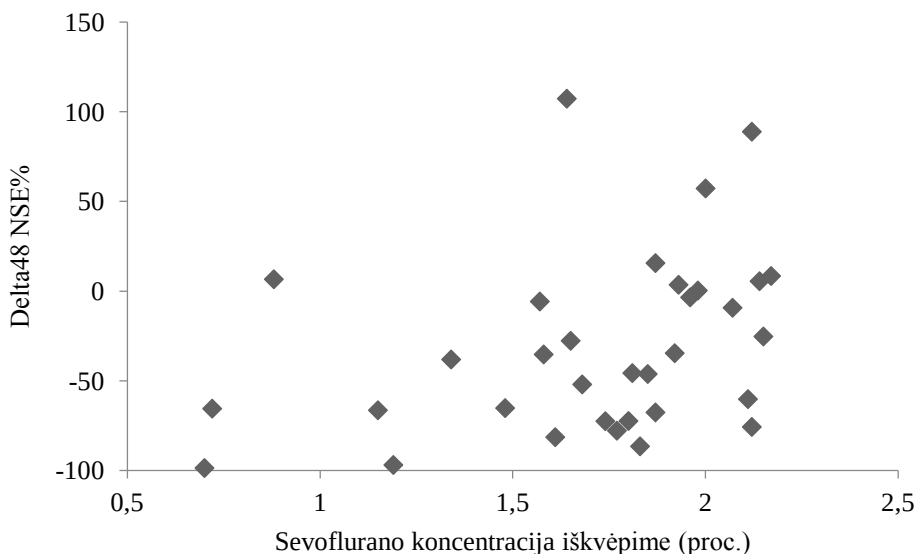


4.2.5 pav. *Koreliacija tarp delta24 S100B% ir vidurinio arterinio kraujo spaudimo (VAS) operacijos metu*
 Spirmeno koreliacijos koeficientas, $r = -0,3$, $p = 0,04$.

Nenustatėme reikšmingo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų didėjimo ir gestacinio amžiaus, tačiau tirtų pacientų grupėje buvo tik keli giliai neišnešioti naujagimiai.

Remdamiesi literatūros duomenimis, kad anestetikai, seduojančios medžiagos, perioperaciniu periodu taikomas gydymas gali turėti įtakos smegenų pažeidimo žymenų padidėjimui [8, 26], tyrėme, kurie parametrai galėjo būti susiję su mūsų pacientų smegenų pažeidimo žymenų pokyčiu. Nustatėme, kad S100B žymuo nekito priklausomai nuo seduojančių ir anestetinių medžiagų kiekio (perioperacinis benzodiazepinų kiekis, morfinas, sevofluranas). S100B taip pat nekoreliavo su kitu svarbiu požymiu, pooperacine DPV trukme, kas galėjo būti susiję su oksigenacijos svyravimais pooperaciniu periodu. VAS, kuris gali atspindėti pablogėjusią kraujotaką, neišreikšiamai koreliavo su S100B pokyčiu pirmąją parą po operacijos (4.2.5 pav.). Visgi laktatų kiekis neturėjo reikšmingo ryšio su S100B žymens pokyčiu.

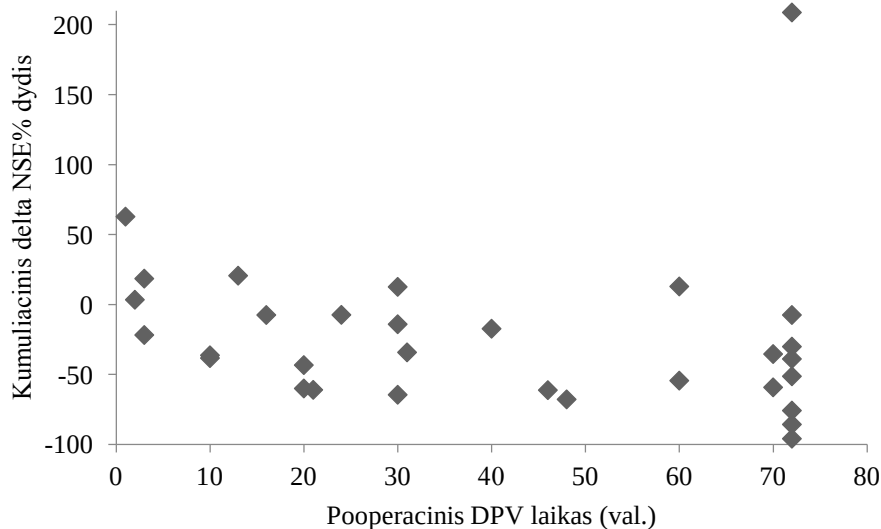
NSE pokyčio ryšys su klinikiniais požymiais, sevoflurano ir seduojančių medžiagų dozėmis. Stebėjome sevoflurano koncentracijos proc. iškėpime operacijos metu ryšį su NSE pokyčiu po operacijos. Rasta tiesioginė koreliacija tarp delta48 NSE% ir sevoflurano koncentracijos iškėpime proc., $r = 0,42$, $p = 0,016$ (4.2.6 pav.). Kumuliacinis delta NSE% dydis taip pat koreliavo su sevoflurano koncentracija proc. iškėpime $r = 0,4$, $p = 0,007$.



4.2.6 pav. Ryšys tarp delta48 NSE% ir sevoflurano koncentracijos iškėpime proc.

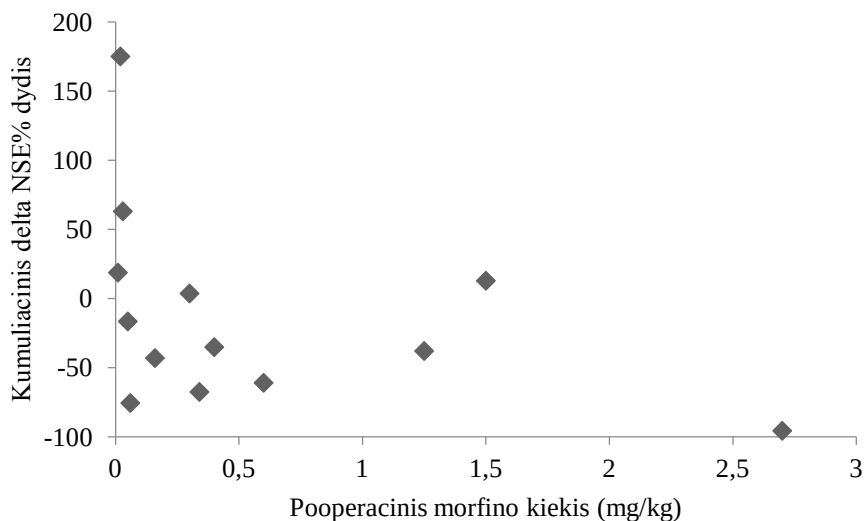
Spirmeno koreliacijos koeficientas $r = 0,42$, $p = 0,016$.

Stebėjome atvirkštinį ryšį tarp kumuliacinio delta NSE% ir pooperacinės DPV trukmės (val.), $r = -0,4$, $p = 0,03$ (4.2.7 pav.). Taip pat ir atvirkštinį ryšį tarp kumuliacinio delta NSE% ir pooperacinės morfino dozės (mg/kg), $r = -0,6$, $p = 0,04$ (4.2.8 pav.).



4.2.7 pav. Ryšys tarp kumuliacinio delta NSE% dydžio ir pooperacinės DPV trukmės (val.)

Spirmeno koreliacijos koeficientas $r = -0,4$, $p = 0,03$.



4.2.8 pav. Ryšys tarp kumuliacinio delta NSE% dydžio ir pooperacinio morfino kiekio (mg/kg)

Spirmeno koreliacijos koeficientas $r = -0,6$, $p = 0,04$.

Kitais laiko tyrimo momentais reikšmingų NSE pokyčio ryšių su klinikiniais požymiais, galinčiais turėti įtakos smegenų pažeidimo žymenų didėjimui (VAS ir laktatų kiekis kraujyje), gestacijos amžiumi, po operacijos nenustatyta.

Taigi, buvo rastas tiesioginis NSE žymens ryšys su sevoflurano koncentracija operacijos metu bei atvirkštinis ryšys su DPV trukme ir morfino doze po operacijos. Be to, morfino dozė ir DPV trukmė yra tarpusavyje susiję parametrai, $r = 0,6$, $p = 0,03$.

Apibendrinimas. Priešingai mūsų hipotezei daugelio tirtų naujagimių ir kūdikių abu smegenų pažeidimo žymenys pooperaciniu laikotarpiu mažėjo (vidutiniškai 20 proc., lyginant su pradiniu dydžiu). Keliems pacientams žymenys didėjo, S100B vidutiniškai padidėjo 44 proc., NSE – 66 proc., lyginant su pradiniais dydžiais. Žymenys nekoreliavo su klinikiniais pacientų parametrais, išskyrus VAS, kuris neigiamai koreliavo su S100B pokyčiu pirmąją parą po operacijos. Nenustatėme S100B pokyčio ryšio nei su anestetiko sevoflurano, nei su seduojančių medžiagų dozėmis. Buvo nustatytas tiesioginis NSE žymens ryšys su sevoflurano koncentracija operacijos metu bei atvirkštinis ryšys su DPV trukme ir morfino doze po operacijos.

4.3. Smegenų oksimetrijos ir smegenų ląstelių pažeidimo žymenų pokyčio ryšys

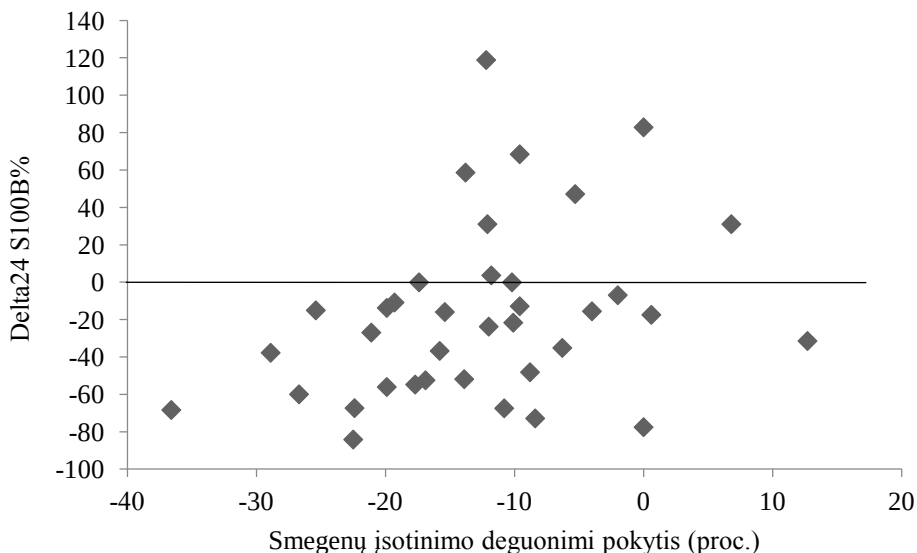
Iš viso vertintas 37 pacientų smegenų įsotinio deguonimi pokytis ir smegenų ląstelių pažeidimo žymenų ryšys. Kadangi į tyrimą pateko ne visi ligoniai iš anksčiau aprašytųjų, pateikiame kai kuriuos demografinius ir klinikinius analizuojamų ligonių duomenis papildomoje 4.3.1 lentelėje.

4.3.1 lentelė. *Pacientų, kuriems buvo vertintas smegenų įsotinio deguonimi pokytis ir smegenų ląstelių pažeidimo žymenys, demografiniai ir klinikiniai duomenys*

Požymis	Iš viso (n = 37)
Amžius (paros)	6 (0–70)
Gestacinis amžius (savaitės)	38 (33–40)
Svoris (g)	3390 (1340–5000)
Lytis	
Berniukai (n), (proc.)	20 (54,1 proc.)
Mergaitės (n), (proc.)	17 (45,9 proc.)
Desaturacija ≥ 20 proc. operacijos metu (n), (proc.)	7 (18,9 proc.)

Pateikiama mediana (minimali ir maksimali reikšmės) arba atvejų skaičius (n) ir išraiška procentais (proc.).

Rastas ryšys tarp delta24 S100B% ir smegenų įsotinimo deguonimi pokyčio proc. operacijos metu $r = 0,33$, $p = 0,045$ (4.3.1 pav.), taip pat ir kumuliacinis delta S100B% dydis koreliavo su rSO_2c matuotu operacijos metu, $r = 0,3$, $p = 0,03$.



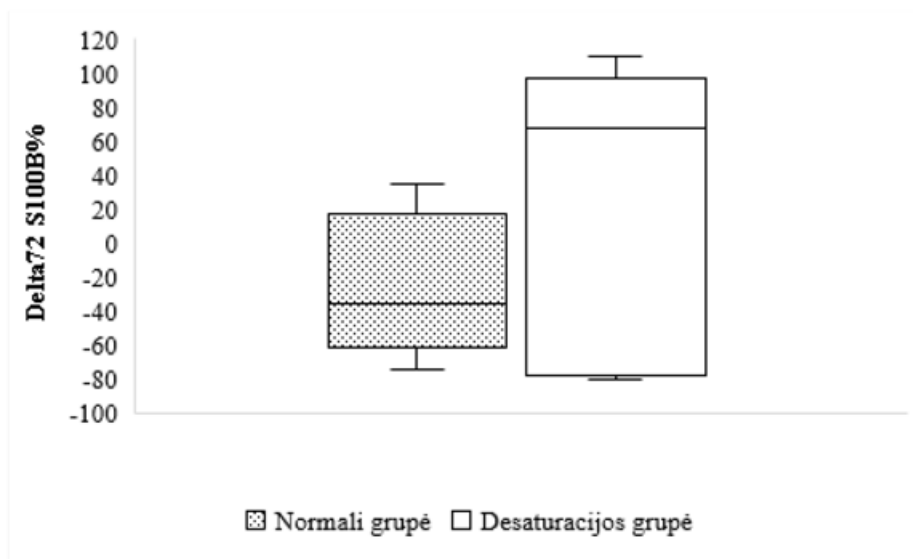
4.3.1 pav. Koreliacija tarp delta24 S100B% ir smegenų įsotinimo deguonimi pokyčio (proc.)

Spirmeno koreliacijos koeficientas, $r = 0,33$, $p = 0,045$.

Pateiktame piešinyje horizontaliai nubrėžta tiesė per 0 delta24 S100B% reikšmę atskiria pacientus, kuriems smegenų pažeidimo žymenys mažėjo (žemiau horizontalės) nuo pacientų, kuriems žymenys didėjo. Minėtame piešinyje matome, kad tik keletui pacientų, kurie patyrė galvos smegenų desaturaciją, didėjo smegenų pažeidimo žymuo S100B, o pacientams, kuriems žymuo mažėjo, nebuvo koreliacijos su smegenų įsotinimo deguonimi pokyčiu.

Tiriant smegenų pažeidimo žymenis kraujyje tų pacientų, kurie anestezijos metu patyrė 20 proc. ir didesnę galvos smegenų desaturaciją, buvo pastebėta, kad 72-ą valandą po operacijos smegenų pažeidimo žymuo S100B dažniau didėjo desaturacijos negu normalioje grupėje ($n = 3$ (60 proc.), $n = 2$ (13,3 proc.), $p = 0,037$). Smegenų desaturaciją patyrusių vaikų delta72 S100B% mediana (ribos) buvo 67,2 ((-79,9)–110,1) proc., o normalios grupės -35,9 ((-74,1)–34,7) proc. (4.3.2 pav.), bet skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, $p = 0,5$. Tik trims iš 5 pacientų, kurie per operaciją patyrė 20 proc. ir didesnę galvos smegenų desaturaciją, kartu stebėtas ir

S100B žymens padidėjimas 72-ą valandą po operacijos. Demografiniai ir klinikiniai šių pacientų duomenys pateikiami 4.3.2 lentelėje. Šiuos tris ligonius vienijo bendra sunki būklė (3 ir 4 ASA klasė, antram ligoniui taikyti gaivinimo veiksmai po gimimo), jiems buvo atliekamos didelės apimties pilvo organų operacijos, komplikauta operacijos eiga (pirmam ligoniui skirtos vazoaktyvios medžiagos, trečiam pasireiškė ryški hipotenzija (VAS žemiau 30 mm Hg) bei skirta eritrocitų masė), be to, visi trys buvo ilgai ventiliuoti po operacijos (nuo 60 iki 72 val.).



4.3.2 pav. Delta72 S100B% pokytis desaturacijos ir normalioje grupėse, $p > 0,05$

Horizontali linija reiškia medianą, stačiakampis apriboja 25 ir 75 procentilius, stulpai reiškia minimalią ir maksimalią reikšmes.

Tarp NSE pokyčio ir smegenų įsotinio deguonimi pokyčio bei intraoperacinio smegenų įsotinio deguonimi matavimo reikšmingas ryšys nenustatytas.

Pas naujagimį su stebėta smegenų įsotinio deguonimi reikšme žemiau 50 proc. ir trukusia 50 min., ištyrus paciento smegenų pažeidimo žymenis, nerasta jų padidėjimo jokių laiko tyrimo momentu.

Neužfiksuotas statistiškai reikšmingas ryšys tarp smegenų pažeidimo žymenų pokyčio ir nepageidaujamų neurologinių pažeidimų, nustatytų atliekant neurosonografiją (subependiminės, intraskilvelinės kraujosruvos) ar gydytojo vaikų neurologo.

4.3.2 lentelė. Pacientų, patyrusių galvos smegenų desaturaciją ir S100B žymens padidėjimą 72-ą valandą po operacijos, demografiniai ir klinikiniai duomenys

Paciento nr.	1	2	3
Gestacinis amžius (sav.)	38	36	35
Amžius operacijos dieną (paromis)	8	4	2
Svoris operacijos dieną (g)	3350	2670	1340
ASA klasė	3	3	4
Operacijos tipas	Hemikolektomija, kolostomija	Plonosios žarnos rezekcija	Laparotomija, sąaugų išdalinimas
DPV iki operacijos (val.)	0	33	7
DPV po operacijos (val.)	60	60	72
VAS žemiau 30 mm Hg operacijos metu taip/ne	Ne	Ne	Taip
Vazoaktyvios medžiagos taip/ne	Taip	Ne	Ne
Eritrocitų masė taip/ne	Ne	Ne	Taip
Neurologinis pakenkimas po operacijos taip/ne	Ne	Taip ^a	Ne

^aPacientui taikyti gaivinimo veiksmai po gimimo.

Apibendrinimas. Ištyrę 37 pacientus, nepaisant statistinio reikšmingumo, neradome patikimos koreliacijos tarp smegenų įsotinimo deguonimi pokyčio ir smegenų ląstelių pažeidimo žymens S100B pokyčio. Taip pat neradome reikšmingų ryšių tarp NSE pokyčio ir smegenų įsotinimo deguonimi ar įsotinimo pokyčio. Tirdami žymenis 72 val. po operacijos nustatėme S100B žymens didėjimo tendenciją sunkiau sergantiems naujagimiams, kurie patyrė ir reikšmingą galvos smegenų desaturaciją; vis dėlto aptikto ryšio negalime vertinti kaip labai patikimo dėl mažo tirtų pacientų skaičiaus.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Mokslinis tyrimas nagrinėtas dviem aspektais. Pirmiausia vertinome operuojamų naujagimių ir kūdikių smegenų oksigenaciją bei jos kitimą anestezijos metu. Mūsų uždavinys buvo nustatyti smegenų įsotinimo deguonimi kritimo 20 ir daugiau proc. nuo pradinio matavimo dažnumą bei identifikuoti galimus rizikos veiksnius.

Atliktu tyrimu nustatėme, kad 20 ir daugiau proc. smegenų desaturaciją anestezijos metu patyrė beveik penktadalis operuotų naujagimių ir kūdikių. Pasirinkome 20 proc. ribą remdamiesi anksčiau atliktais tyrimais širdies chirurgijoje bei intensyvioje terapijoje, kurių metu pacientams, patyrusiems ≥ 20 proc. palyginti su pradine reikšme smegenų desaturaciją, po operacijos buvo stebėti neurologinės funkcijos pokyčiai bei nervų sistemos vystymosi sutrikimai pirmaisiais gyvenimo metais [13, 137]. Nors nemažai tyrinėjamas naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimas deguonimi širdies operacijų metu, vis dar trūksta duomenų apie naujagimių smegenų oksimetriją bendrosios chirurgijos atvejais [11]. Daugelis autorių aprašo naujagimių ir kūdikių smegenų oksimetrijos reikšmių ribas iš karto po gimimo, prieš širdies operacijas ar naujagimių, gydomų intensyviosios terapijos skyriuje (5.1 lentelė) [124, 126, 133].

5.1 lentelė. Naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimo deguonimi ribos

Autorius	Smegenų įsotinimo deguonimi matavimo momentas	Smegenų įsotinimo deguonimi reikšmė (proc.)
Bernal su bendraautoriais	72 val. po gimimo, išnešioti naujagimiai	77,9 $\pm$ 8,5
Berens su bendraautoriais	Vaikai prieš širdies operacijas	74–87
Tina su bendraautoriais	Neišnešioti naujagimiai 6 val. po gimimo	77–86

Tačiau iki šiol nėra apibrėžta kokia smegenų įsotinimo reikšmė laikytina normalia. Todėl kiekvienam pacientui iki chirurginės procedūros pradžios pradinė reikšmė turi būti nustatyta individualiai [13].

Kūdikių, o ypač naujagimių, operacijos metu daugelis veiksnių gali neiigiamai paveikti smegenų kraujotaką, aprūpinimą deguonimi ir sutrikdyti normalią jų funkciją. Hipokapnija, hipotermija, arterinė desaturacija, padidėjęs smegenų metabolizmas, vazoaktyvūs medikamentai, sumažėjusi smegenų kraujotaka ir netgi netinkama sedacija ir analgezija anestezijos metu yra svarbūs rizikos veiksniai, tačiau svarbiausia yra nustatyti labiausiai paplitusius ir pavojingiausius rizikos faktorius [85, 138, 139]. Šio tyrimo metu pastebėjome, kad gestacijos amžius, amžius ir prieš operaciją taikyta

DPV buvo susiję su smegenų įsotinimo deguonimi mažėjimu, tačiau daugialypės tiesinės regresijos modelis atskleidė, kad tik arterinis kraujo spaudimas yra prognostinis smegenų įsotinimo deguonimi mažėjimo veiksnys. Iki šiol nėra aiškių įrodymų apie galimą ryšį tarp hipotenzijos ir sumažėjusio smegenų aprūpinimo deguonimi. C. Binder-Heschl su bendraautoriais aprašė, kad nedideli ir trumpalaikiai hipotenzijos epizodai neturėjo įtakos neišnešiotų naujagimių smegenų oksigenacijai [85]. Kitame neseniai atliktame tyrime aprašytas teigiamas tarpusavio ryšys tarp intraoperacinio arterinio kraujo spaudimo ir rSO_2c reikšmių anestezijos metu kūdikiams iki 3 mėn. amžiaus [139]. O. Rhondali su kolegomis atskleidė, kad kuo aukštesnis pacientų VAS anestezijos metu, tuo didesnis smegenų įsotinimas deguonimi. Be to, rSO_2c vertės buvo kur kas didesnės, kai jaunesnių nei dvejų metų vaikų VAS viršijo 36 mm Hg. Autoriai taip pat atliko pogrupių analizę ir pastebėjo, kad jaunesnių nei 6 mėn. vaikų VAS anestezijos metu neturėtų būti žemesnis negu 33 mm Hg [12, 138].

Wong F. Y. su bendradarbiais pateikė duomenis, kad smegenų kraujotakos autoreguliacija dažniau susilpnėjusi neišnešiotų, mažo svorio naujagimių ir esant sisteminei hipotenzijai [50]. Panašius rezultatus skelbia ir kiti autoriai: smegenų kraujotakos autoreguliacijai ir deguonies poreikiui įtakos turi amžius, neišnešiotumas bei gretutiniai susirgimai [140]. Mūsų tyrimo metu 20 ir daugiau proc. nuo pradinio lygio smegenų desaturaciją dažniau patyrė neišnešioti, mažo gimimo svorio, sunkiau sergantys naujagimiai, kuriems dažniau stebėti hipotenzijos epizodai.

Didžioji mūsų tirtų pacientų dalis buvo išnešioti ir neišnešioti naujagimiai iki 28 parų amžiaus. Naujagimių normalaus arterinio kraujo spaudimo ribos vis dar nėra nustatytos. Atlikdami tyrimą pastebėjome, kad rSO_2c reikšmės buvo mažesnės, kai VAS buvo 30 mm Hg ar žemesnis lyginant su aukštesnėmis VAS vertėmis (4.1.3 pav.). Manoma, kad naujagimiams saugi apatinė VAS riba turėtų būti ne mažesnė negu gestacijos amžius savaitėmis [44, 135] bei kitų autorių duomenimis ne mažesnė negu 30 mm Hg [85, 141]. Keliuose tyrimuose aprašoma, kad apatinė VAS riba, kuriai esant būtų užtikrinta smegenų autoreguliacija, turėtų būti 28–30 mm Hg [135]. Pateikiama duomenų, kad neišnešiotų naujagimių VAS mažesnis nei 30 mm Hg gali sukelti smegenų pakitimus, kurie aptinkami neurosonografijos metu [141]. Kitos studijos pateikė duomenis apie ryšį tarp mažesnio nei 30 mm Hg VAS ir blogų neurologinių baigčių neišnešiotiems naujagimiams [46, 84, 135, 141]. Atliktoje perspektyviojoje stebimoje studijoje ištirti jaunesni nei 31 gestacinės savaitės amžiaus naujagimiai, kurių VAS buvo žemesnis nei 30 mm Hg ir trukmė ilgesnė negu valanda. Šiems naujagimiams per 48 val. išsivystė didelės karujosruvos smegenyse, galvos smegenų išeminiai pažeidimai ar ištiko mirtis [46]. Mūsų atlikto tyrimo metu stebėjome

vienos paros amžiaus prieš laiką gimusį naujagimį, kuriam 50 min. buvo stebėta smegenų įsotinimo deguonimi reikšmė mažesnė nei 50 proc. (didžiausias kritimas nuo pradinio dydžio buvo 37 proc.) ir tuo pat metu hipotenzija, užtrukusi 80 min., kurios metu buvo registruojamos ir žemesnės negu 30 mm Hg VAS reikšmės. Minėtam pacientui ankstyvuojų pooperaciniu periodu abipus buvo stebimos subependiminės kraujosruvos. Tolesnės neurologinės šio paciento baigtys dar nėra žinomos.

Frakcinis audinių deguonies ekstrakcijos rodiklis (FTOE) parodo pusiausvyrą tarp deguonies tiekimo ir suvartojimo bei gali padėti įtarti sumažėjusią smegenų kraujotaką. FTOE apskaičiuojamas pagal formulę $(\text{SpO}_2 - \text{rSO}_2\text{c}) / \text{SpO}_2$, normos ribos yra 0,2–0,3. Sumažėjus smegenų kraujotakai, deguonies tiekimas smegenims gali būti sutrikdytas [82, 85, 142]. Toet M. C. ir Lemmers P. M. A. savo darbuose aprašė, kad padidėjęs FTOE gali atspindėti sumažėjusį deguonies pristatymą į smegenis, kai deguonies suvartojimas yra pastovus ar didesnis negu tiekimas [123, 142]. Mūsų tirtų pacientų, patyrusių smegenų desaturaciją, rSO₂c reikšmės buvo mažesnės, o FTOE didesnis. Minėtus rezultatus galėtume paaiškinti sumažėjusiu deguonies pristatymu į smegenis bei dėl kompensacinių mechanizmų padidėjusiu deguonies įsisavinimu smegenų ląstelėse. Šiems radiniams galėjo turėti įtakos sumažėjęs VAS ar įvykusi smegenų kraujagyslių vazokonstrikcija.

Dar vienas opus naujagimių ir kūdikių anestezijos klausimas – kaip užtikrinti adekvačią DPV, kadangi esant netinkamam PaCO₂ ir O₂ kiekiui kraujyje sutrinkdoma smegenų kraujotaka ir oksigenacija [60]. Naujagimių ir mažų vaikų EtCO₂ matavimas yra mažiau tikslus, todėl atotrūkis tarp kraujo PaCO₂ ir EtCO₂ gali egzistuoti [139]. Anestezijos metu pagal galimybes siekėme palaikyti EtCO₂ 35–45 mm Hg ribose, visgi žemesnės reikšmės buvo stebimos, ir tai galėtų rodyti hiperventiliacijos momentus ar sumažėjusį širdies minutinį tūrį ir dėl to sumažėjusią smegenų kraujotaką. Nepaisant minėtų radinių, EtCO₂ operacijos metu nesiskyrė tarp pacientų, kurie patyrė smegenų desaturaciją ir tų, kurie nepatyrė. Tačiau daliai tiriamų naujagimių prieš operaciją buvo taikoma DPV. Kvėpavimo nepakankumo priežastys buvo šios: nepakankamas spontaninis kvėpavimas iš karto po gimimo (n = 4), padidėjęs intraabdominalinis slėgis (n = 2), viršutinius kvėpavimo takus spaudžianti teratoma (n = 1). Randama duomenų, kad žemos rSO₂c reikšmės gali būti susijusios su dirbtine plaučių ventiliacija, ypač kai slėgis kvėpavimo takuose aukštas; tai buvo paminėta aprašant apie naujagimius, sergančius respiraciniu distreso sindromu [123, 143, 144]. Palmeris su kolegomis paaiškino, kad dirbtinė plaučių ventiliacija teigiamu slėgiu gali sutrikdyti veninio kraujo nutekėjimą iš smegenų bei turėti įtakos širdies minutiniam tūriui ir dėl to sutrikdyti smegenų kraujotaką ir

aprūpinimą deguonimi [144]. DPV prieš operaciją buvo dažniau taikyta neišnešiotiems naujagimiams (35,7 proc. neišnešiotų naujagimių ir 6,9 proc. išnešiotų) ir tai galėjo atspindėti sunkesnę šių pacientų klinikinę būklę. Neišnešiotumas kartu su kitais veiksniais, tokiais kaip anemija ir hipotenzija gali būti svarbus smegenų desaturacijos veiksnys operacijos metu. Taikydami paprastos tiesinės regresijos modelį, tyrimo metu taip pat pastebėjome, kad gestacijos amžius buvo susijęs su smegenų įsotinimo deguonimi kritimu operacijos metu. Šiam klausimui išsiaiškinti tikslingi tolesni tyrimai, įtraukiant didesnę neišnešiotų naujagimių skaičių.

Kitas svarbus šio tyrimo radinys – anestezijos palaikymo skirtumai tarp pacientų, kuriems smegenų įsotinimas deguonimi krito ≥ 20 proc. nuo pradinės vertės ir pacientų, kuriems šio požymio nestebėta. Smegenų desaturaciją patyrusiems pacientams dažniau buvo skiriamos vazoaktyvios medžiagos ir atlikta eritrocitų masės transfuzija palyginti su grupe, kurioje nebuvo pastebėtas smegenų oksimetrijos pokytis. Kadangi smegenų oksimetrijos stebėjimas nėra standartinis stebėsenos būdas mūsų padalinyje, klinikiniai sprendimai taikant anesteziją nebuvo grindžiami rSO_2c rodmenimis. Tačiau smegenų oksigenacijos stebėjimas nebuvo aklas metodas, todėl negalime visiškai atmesti galimybės, kad tam tikrais atvejais galėjo turėti įtakos anestezijos palaikymo taktikai.

Svarbus klausimas, ar smegenų desaturacija turi įtakos tolesnėms klinikinėms baigtims po patirtos bendrosios chirurgijos. Dažnesnės nepageidaujamos neurologinės baigtys ir didesnis mirštamumas pasitaiko tarp tų vaikų, kurie patiria smegenų desaturacijos epizodus per širdies operacijas ir pooperaciniu laikotarpiu [137, 145]. Mūsų tyrimo metu trims pacientams, kuriems įvyko smegenų desaturacija, buvo nepageidaujamos neurologinės baigtys. Tačiau minėti naujagimiai po gimimo buvo įvertinti mažiau kaip 7 balais pagal Apgar skalę, taikyti gaivinimo veiksmai ar kvėpavimo funkciją palaikantis gydymas, todėl negalime teigti, kad būtent anestezijos metu įvykusi galvos smegenų desaturacija galėjo turėti įtakos nepageidaujamoms neurologinėms pasekmėms. Pichler su bendradarbiais palygino smegenų oksimetrijos reikšmes sveikų naujagimių ir tų, kuriuos reikėjo gaivinti per pirmąsias 10 gyvenimo min. Tyrėjai pastebėjo, kad naujagimių, kuriems reikalingas kvėpavimą palaikantis gydymas, smegenų įsotinimas deguonimi buvo mažesnis nuo 4 iki 8 gyvenimo minutės lyginant su 10-ąja gyvenimo minute dėl sumažėjusio deguonies tiekimo. Minėtų naujagimių širdies susitraukimų dažnis taip pat buvo mažesnis, vadinasi, smegenų kraujotakai ir oksigenacijai įtakos turėjo sumažėjęs širdies minutinis tūris [146]. Austin ir kolegos paskelbė, kad centrinės nervų sistemos funkcijos stebėjimas invazinių procedūrų metu gali pagerinti neurologines baigtis ir sumažinti buvimo ligoninėje trukmę [87].

Kitas svarbus atliekamo tyrimo uždavinys – įvertinti, kaip prieš didelės apimties operaciją ir po jos naujagimių ir kūdikių iki 3 mėn. amžiaus kraujo plazmoje kinta S100B ir NSE baltymų, atspindinčių smegenų ląstelių pažeidimą, koncentracijos ir nustatyti biožymenų ryšį su smegenų oksimetrijos rodmenimis ir klinikiniais pacientų duomenimis.

Atliekant mokslinius tyrimus, daug dėmesio kreipiama į biožymenų koncentracijos kitimą kraujo serume, šis pokytis, ypač mažiems vaikams yra svarbesnis negu absoliuti vertė [104]. Sveikų suaugusių žmonių organizme aptinkamas NSE kiekis yra labai mažas, o S100B koncentracija kraujo plazmoje neišmatuojama. NSE padidėjimas nustatomas pacientams, turintiems piktybinių neuroendokrininių navikų, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos, neuroblastomos atvejais, o ištikus išeminiam ar hemoraginiam insultui, CNS traumai padidėja ir NSE, ir S100B [112]. Atliktuose tyrimuose aprašoma, kad aukščiausia S100B koncentracija aptinkama naujagimių kraujyje ir vėliau mažėja iki neišmatuojamos [104]. Dar nėra atsakymo, kodėl S100B randamas pas naujagimius be aiškių CNS pažeidimų. Manoma, kad naujagimių kraujo-smegenų barjeras yra mažiau selektyvus ir nervų ląstelėse vyksta didesnė baltymų kaita dėl sparčiai bręstančios CNS [105], taip pat jų mažiau išsiskiria per inkstus [106]. Suaugusių pacientų, nepatyrusių pastebimų CNS pažeidimų, S100B padidėjimas perioperaciniu periodu aiškinamas subklinikiniais smegenų ląstelių pakenkimais, kurių metu vyksta grįžtami pokyčiai (difuzinė mikroembolizacija ir padidėjęs kraujo-smegenų barjero pralaidumas) [8]. Tiriant intensyviosios terapijos skyriuose gydomus naujagimius nustatyta, kad pacientų būklės sunkumas patikimai koreliuoja su didesnėmis S100B ir NSE koncentracijomis [90, 91]. Didžiausi šių žymenų kiekiai nustatyti po invazinių didelės apimties operacijų, pavyzdžiui, įgimtų širdies defektų korekcijos, organų transplantacijos [91]. Savo atliktame tyrime nustatėme, kad 72-ą valandą po operacijos smegenų pažeidimo žymens S100B didėjimas buvo statistiškai reikšmingesnis smegenų desaturaciją patyrusių vaikų grupėje. Minėti radiniai iš viso stebėti trims pacientams. Du naujagimiai buvo neišnešioti, tačiau visiems trims vaikams po operacijos taikyta DPV tris paras ir ilgiau. Taigi, S100B žymens didėjimo tendencija 72 val. po operacijos rasta sunkiau sergantiems naujagimiams, kurie taip pat patyrė 20 proc. ir didesnę galvos smegenų desaturaciją anestezijos metu.

Yra paskelbta duomenų, kad suaugusiems pacientams, kurie sirgo galvos smegenų insultu ar patyrė galvos smegenų traumą, padidėję smegenų pažeidimo žymenys nustatyti 24–48 valandą ir išlieka ilgiau negu 72 val., [147, 148], tačiau vaikų populiacijoje tirti pacientai tik širdies operacijų metu. Lardner su kolegomis nustatė, kad 48-ą valandą po širdies operacijų vaikams buvo padidėjęs S100B kiekis ir nustatytas neurologinis pakenkimas

[104]. Manoma, kad išliekantis padidėjęs S100B kiekis apie 4 paras atspindi nervinio audinio struktūros pažeidimą [107, 148]. Atliktų mokslinių tyrimų duomenimis, suaugusiems pacientams, patyrusiems galvos smegenų traumą, NSE ir S100B stipriai koreliavo tarpusavyje su neurologinėmis baigtimis ir vaizdinių tyrimų radiniais [149]. Atlikę skaičiavimus nustatėme, kad pirmąją parą po operacijos delta24 NSE% koreliavo su delta24 S100B%, taip pat kiekvienas tirtas žymuo koreliavo su tuo pačiu žymeniu bent vienu laiko tyrimo momentu, todėl galime spręsti, kad S100B ir NSE kryptis vienoda, o ne atsitiktiniai biožymenų kiekio pokyčiai.

Visi bendrieji anestetikai slopina širdies ir kraujagyslių sistemą, todėl smegenų kraujotaka ir oksigenacija gali būti nepakankama. Egzistuoja ir kitų faktorių galinčių paveikti naujagimių ir kūdikių smegenų aprūpinimą deguonimi ir normalią jų funkciją (kvėpavimo funkcijos sutrikimai, medžiagų apykaitos sutrikimai, hiperoksija, ypač neišnešiotiems naujagimiams ir kt.) [17]. Mūsų tyrimas atskleidė reikšmingą koreliaciją tarp smegenų įsotinio deguonimi ir smegenų ląstelių pakenkimo žymens delta24 S100B%. Tačiau tiriant po 48 ir 72 valandų tiesioginės koreliacijos tarp rSO₂c ir S100B nerasta. Tiriant sunkiai sergančius vaikus iki 18 metų, kurie buvo gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, rasta neigiama koreliacija tarp S100B ir smegenų įsotinio deguonimi, tačiau įrodymų apie minėtų tyrimų diagnostinę vertę, siekiant nuspėti neurologinę būklę, dar trūksta [133]. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad rSO₂c ir S100B yra priklausomi nuo amžiaus, koreliuoja su hemodinaminiais svyravimais, kurių metu didėja hematoencefalinio barjero pralaidumas, kuris gali pasireikšti tiek dėl fiziologinio CNS vystymosi, tiek dėl smegenų pakenkimo [105, 131]. Nemoto su kolegomis aprašė, kad suaugusių pacientų, patyrusių galvos smegenų insultą, buvo stebėtos aukštesnės rSO₂c reikšmės pažeistose galvos smegenų srityse, o tai reikštų, kad pažeisti arba žuvę neuronai suvartoja mažiau arba visai nevartoja deguonies [150]. Tiriant besivystančių gyvūnų smegenis dėl smegenų pažeidimo ir neuronų žūties taip pat pastebėtas mažesnis deguonies suvartojimas pirmąsias 24–78 val. [151]. Panašūs radiniai aprašomi ir ištyrus naujagimius, gimusius asfiksijoje ir patyrusius nepageidaujamą neurologinę baigtį [131, 152]. Mes stebėjome S100B padidėjimą 7-ųjų pacientų, kurių smegenų įsotinimas deguonimi viršijo 85 proc. Net trumpas hiperoksijos periodas naujagimiams sukelia nepageidaujamą ilgalaikę pasekmę, sustiprina galvos smegenų išemiją, lydimą neuronų apoptozės. Naujagimiams ir kūdikiams širdies ir kraujagyslių operacijų metu deguonies koncentracija tiekama atsižvelgiant į artimosios infraraudonosios spektroskopijos rodmenų rezultatus, siekiant išvengti hiperoksijos sukeltos vazokonstrikcijos [41]. Kadangi atokiųjų neurologinio vystymosi baigčių netyrėme, nežinome, ar mūsų tyrimo metu nustatytą koreliaciją tarp rSO₂c ir

smegenų biožymenų didėjimo galima paaiškinti sumažėjusiu deguonies metabolismu smegenų ląstelėse ir galimu ląstelių pažeidimu. Žymenų padidėjimo susiejimas su neurologinė ligonių būkle padėtų atsakyti į klausimą, ar žymenų tyrimas yra naudingas stebėjimo būdas.

Normalaus arterinio kraujo spaudimo ribos naujagimiams vis dar išlieka diskusijų objektu. Aprašoma saugi apatinė vidurinio arterinio kraujo spaudimo riba yra ne žemesnė negu amžius pagal gestacines naujagimio savaites ir ne žemesnė negu 30 mm Hg net neišnešiotų naujagimių. Keli tyrimai, pateikia duomenis apie blogesnes naujagimių neurologines baigtis, kuriems buvo stebėtas mažesnis arterinis kraujo spaudimas [84]. Tiriant vaikus iki 12 metų vėlyvuoją pooperaciniu laikotarpiu, kuriems atlikta širdies ir kraujagyslių operacija, buvo pastebėta, kad po operacijos išsivysčiusi hipotenzija stipriai koreliavo su S100B [104]. Sepsinio šoko metu vaikų kraujyje buvo nustatytas ir S100B, ir NSE žymenų kiekio padidėjimas [153]. Svarbu įsidėmėti, kad ne tik anestetikai, bet ir kiti perioperaciniai veiksniai gali pažeisti smegenų ląsteles ir sukelti blogas neurologines pasekmes [104]. Savo atliktame tyrime nustatėme tiesioginę koreliaciją tarp VAS ir rSO₂c bei atvirkštinę koreliaciją tarp VAS ir delta24 S100B%. Gauti rezultatai parodo, kad esant hipotenzijai galimai smegenų kraujotaka vyksta pasyviai dėl sutrikdytos autoreguliacijos galvos smegenyse, ypač neišnešiotiems naujagimiams.

Keletas tyrimų aprašo slopinantį propofolio ir sevoflurano poveikį sveikų suaugusių pacientų smegenų kraujotakai, tačiau duomenų apie naujagimių populiaciją nėra pateikta [44]. Tirdami pacientus nepastebėjome jokios koreliacijos tarp smegenų pažeidimo žymenų padidėjimo ir vartotų anestetikų koncentracijos iki 24 val. bei 72-ą val. po operacijos, tačiau po 48 val. po operacijos nustatyti aukštesni NSE žymenys tų pacientų, kurių buvo didesnė sevoflurano koncentracija iškvėpime. Pateikiami duomenys, kad sevofluranas naujagimiams yra saugus vaistas, tačiau tyrimuose su gyvūnais aprašomi kontraversiški duomenys apie minėto vaisto neurotoksiškumą gyvūnų naujagimiams [154]. Tyrimuose su gyvūnais įrodyta, kad sevofluranas sukelia neuronų apoptozę priklausomai nuo dozės ir ekspozicijos trukmės, tačiau duomenų, susietų su NSE žymeniu, nėra. Mokslininkai ištyrė graužikų naujagimius, kuriems buvo skirtas izofluranas ir sevofluranas. Jie pastebėjo, kad sevofluranas sukelia ląstelių apoptozę hipokampo ir smegenų žievės srityse, tačiau reikšmingai mažiau negu izofluranas [155]. Literatūroje randama duomenų, kad gariniai anestetikai gali sukelti nervino audinio struktūrų pakenkimą, bet tai priklauso nuo audinių ląstelių brandumo lygio, ekspozicijos trukmės bei kartu skiriamų kitų anestetikų [156]. Gyvūnams būdingi atminties, elgesio, pažintinės funkcijos, dėmesio sutrikimai po bendrinės anestezijos dar neįrodo, kad žmonėms panašus poveikis

pasireikš tiesiogiai dėl anestetikų [18, 20]. Visgi tiesiogiai pritaikyti naujagimiams tyrimų su gyvūnų jaunikliais rezultatų negalima, o dar sudėtingiau įvertinti pažintines vaikų funkcijas, nes tai gali užtrukti net kelerius metus.

6. METODOLOGINIAI TRŪKUMAI

Atlikto mokslinio tyrimo didžiausias trūkumas yra tas, kad populiaciją sudarė nevienodi pacientai. Nors visų vaikų hemodinamika prieš operaciją buvo stabili, tačiau pacientai buvo skirtingo gestacinio amžiaus, skirtingo amžiaus operacijos dieną, bei skyrėsi jų gimimo istorija, o tai gali turėti įtakos tolesniam smegenų pakenkimui [157]. Taip pat šio tyrimo metu perspektyviai nevertinome neurologinių padarinių, o rėmėmės vaikų neurologų įrašais ligos istorijose. Neurologines baigtis įvertinti sunku ir dėl to, kad smegenų desaturaciją patyrusių vaikų grupėje stebėtas trijų naujagimių neurologinis pakenkimas, greičiausiai sąlygotas ne intraoperacinių veiksnių.

Kitas tyrimo trūkumas susijęs su EtCO₂ matavimu, kuris mažiems vaikams nėra labai tikslus. Tikslesnis būdas yra kraujo dujų tyrimas, leidžiantis įvertinti PaCO₂ (anglies dvideginio slėgį kraujyje). Tačiau anglies dvideginio tyrimas iškvėpime yra neinvazinis, lengvai atliekamas bei sudaro dalį standartinės stebėsenos anestezijos metu. Reikėtų paminėti, kad rSO₂c reikšmės stebėjome kas 5 sek., bet registravome anestezijos metu kas 5 min., todėl galėjome praleisti trumpus smegenų desaturacijos epizodus. Neinvazinį arterinį kraujo spaudimą taip pat matavome kas 5 min., dėl to galėjo būti neužfiksuoti neilgi hipotenzijos epizodai. Smegenų įsotinimą deguonimi matavome tikrai kaktos srityje, o kitų audinių oksimetrijos nestebėjome, todėl negalime palyginti visų audinių oksigenacijos su smegenų audinio įsotinimu deguonimi. Vis dėlto laktatų kiekis kraujyje prieš ir po operacijos nesiskyrė tarp vaikų, patyrusių smegenų desaturaciją ir nepatyrusių, tai reikštų, kad audinių perfuzija abiejose grupėse buvo panaši. Taip pat nestebėjome smegenų įsotinio deguonimi prieš ir po operacijos, todėl negalime susieti pooperacinių klinikinių parametrų bei neurologinių baigčių su smegenų oksimetrija.

Dar vienas svarbus mokslinio tyrimo trūkumas – kad nevertinome atliktų smegenų pažeidimo žymenų absoliučių verčių, kadangi reagentų rinkinys biožymenims nustatyti buvo tiekiamas to paties gamintojo, tačiau per 2 kartus. Todėl ne visų pacientų kraujas buvo tiriamas vienu metu; dėl to galėjo atsirasti tyrimo paklaida. Siekdami išvengti galimos paklaidos įtakos, pagrindiniu kintamuoju laikėme koncentracijos pokytį, bet ne absoliučias žymens koncentracijas. Reikėtų paminėti, kad dėl etinių aspektų ne visiems įtrauktiems naujagimiams ir kūdikiams buvo atlikti kraujo tyrimai pagal nustatytus uždavinius.

IŠVADOS

Ištirti naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo ar krūtinės organų operacijos. Nustatyta, kad neišnešiotiems sunkios būklės naujagimiams ir kūdikiams, taip pat sudėtingų operacijų metu smegenų audinio oksimetrija galėtų būti naudinga siekiant palaikyti adekvatų arterinį kraujospūdį. Norint susieti smegenų audinio oksigenacijos sumažėjimo epizodus su neurologinėmis baigtimis, reikėtų tolesnių tyrimų. Taip pat nustatyta, kad perioperacinis periodas nėra susijęs su centrinės nervų sistemos pažeidimu, kurį atspindėtų smegenų pažeidimo žymenų S100B ir NSE padidėjimas. Daugumai pacientų smegenų pažeidimo žymenys po operacijos mažėja. Vis dėlto tai irgi neįrodo, kad perioperacinis periodas yra visiškai saugus atokiųjų pasekmių prasme. Šie teiginiai suformuluoti remiantis tokiomis išvadomis:

1. 20 ir daugiau proc. smegenų desaturaciją bendrosios chirurgijos metu gali patirti apie penktadalis pacientų. Gestacija, dirbtinė plaučių ventiliacija prieš operaciją, amžius bei mažas svoris gali būti susiję su smegenų desaturacijos epizodais operacijos metu, bet arterinis kraujo spaudimas gali būti lemiamas rizikos veiksnys.
2. Perioperacinis periodas nėra susijęs su smegenų pažeidimo žymenų didėjimu – daugumai tirtų naujagimių ir kūdikių smegenų pažeidimo žymenys pooperaciniu laikotarpiu mažėja, o NSE žymens mažėjimas susijęs su opioidų doze po operacijos, tačiau tarp S100B ir opioidų minėto ryšio nerasta.
3. S100B žymens didėjimui gali turėti įtakos arterinis kraujo spaudimas, o NSE – sevoflurano koncentracija anestezijos metu.
4. Patikimo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų ir smegenų įsotinimo deguonimi operacijos metu nenustatyta.
5. Pacientams, kuriems didėjo smegenų pažeidimo žymenys, dažnesnis neurologinės funkcijos pablogėjimas stacionare nenustatytas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Smegenų oksimetrija – saugus, neinvazinis, nereikalaujantis specialių įgūdžių stebėjimo metodas. Jo taikymas kasdienėje praktikoje galėtų būti naudingas, ypač nestabilios hemodinamikos naujagimiams ir kūdikiams, patiriantiems didelės apimties operacijas, taip pat sunkiai sergantiems neišnešiotiems naujagimiams, kuriems labai tikėtina smegenų desaturacija. Siekiant kuo didesnės klinikinės naudos iš šio specifinio ir perspektyvaus būdo, smegenų oksigenacijos stebėseną būtų naudinga tęsti ir pooperaciniu laikotarpiu intensyviojoje terapijoje, todėl naudinga tęsti minėtų pacientų grupės tyrimus bei įvertinti klinikinę naudą ir ryšį su pacientų baigtimis. Todėl tolimesni tyrinėjimai stebint smegenų oksimetriją neišnešiotiems naujagimiams, kuriems atliekamos išplėstinės pilvo ar krūtinės ląstos operacijos, galėtų dar labiau padidinti minėtų pacientų saugumą perioperaciniu periodu.

Remiantis atlikto mokslinio tyrimo rezultatais rutiniškai tirti smegenų pažeidimo žymenis visiems pacientams netikslinga. Bet neišnešioti ir sunkiai sergantys naujagimiai sudaro didesnę rizikos grupę neurologiniam pakenkimui perioperaciniu periodu, todėl rekomenduotume stebėti minėtų pacientų smegenų oksimetriją (ne tik anestezijos, bet ir intensyvios terapijos metu) ir tirti potencialius smegenų pažeidimo žymenis.

Pacientų su padidėjusiais smegenų pažeidimo žymenimis ir patyrusių galvos smegenų desaturaciją tolimųjų neurologinių baigčių įvertinimas pagrįstų neinvazinės, prie ligonio lovos atliekamos centrinės nervų sistemos stebėsenos reikalingumą bei padidintų sunkiai sergančių operuojamų naujagimių saugumą. Todėl minėtų pacientų atokiųjų neurologinių baigčių vertinimas – numatoma tolimesnė tyrinėjimų kryptis.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Morriss FH, Saha S, Bell EF, Colaizy TT, Stoll BJ, Hintz SR, et al. Surgery and neurodevelopmental outcome of very low-birth-weight infants. *JAMA pediatrics* 2014;168(8):746-754.
2. Nasr VG, Davis JM. Anesthetic use in newborn infants: the urgent need for rigorous evaluation. *Pediatr Res* 2015;78(1):2-6.
3. Chacko J, Ford W, Haslam R. Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy. *Pediatr Surg Int* 1999;15(7):496-499.
4. Bouman NH, Koot HM, Hazebroek FW. Long-term physical, psychological, and social functioning of children with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999;34(3):399-404.
5. Bang SR. Neonatal anesthesia: how we manage our most vulnerable patients. *Korean journal of anesthesiology* 2015;68(5):434-441.
6. Wang S, Peretich K, Zhao Y, Liang G, Meng Q, Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res* 2009;66(4):435-440.
7. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Pediatric Anesthesia* 2011;21(7):716-721.
8. Liu Y, Xu Y, Li D, Shi Y, Ye M. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. *Pediatr Cardiol* 2009;30(7):893-897.
9. Szmuk P, Olomuk P, Pop R, Farrow-Gilespe A. General anesthetics and neurotoxicity in the developing brain: a review of current literature. *J Rom Anest Terap Int* 2010;17:117-122.
10. Moerman A, Wouters P. Near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring in contemporary anesthesia and critical care. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010;61(4):185-194.
11. Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, Newburger JW, Mayer JE, Jr, del Nido PJ, et al. Cerebral oximetry during infant cardiac surgery: evaluation and relationship to early postoperative outcome. *Anesth Analg* 2009 Apr;108(4):1122-1131.
12. Rhondali O, Juhel S, Mathews S, Cellier Q, Desgranges F, Mahr A, et al. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(7):734-740.
13. Conforti A, Giliberti P, Mondì V, Valfré L, Sgro S, Picardo S, et al. Near infrared spectroscopy: experience on esophageal atresia infants. *J Pediatr Surg* 2014;49(7):1064-1068.

14. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007 Mar;104(3):509-520.
15. Tameem A, Krovvidi H. Cerebral physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2013;13(4):113-118.
16. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth* 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8.
17. McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth* 2012 Dec;109 Suppl 1:i60-i67.
18. Sanders RD, Ma D, Brooks P, Maze M. Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity. *Br J Anaesth* 2008 Nov;101(5):597-609.
19. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;110(4):796-804.
20. Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z, et al. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2010;30(5):1017-1030.
21. Thomas J. Reducing the risk in neonatal anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(1):106-113.
22. Hanekamp MN, Mazer P, van der Cammen-van, Monique HM, van Kessel-Feddema BJ, Nijhuis-van der Sanden, Maria WG, Knuijt S, et al. Follow-up of newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide evaluation at 5 years of age. *Critical Care* 2006;10(5):1.
23. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011 Nov 28; 369(1955):4440-4451.
24. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *The Cochrane Library* 2003.
25. Garcia Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Dinu IA, et al. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Pediatric Anesthesia* 2011;21(9):932-941.

26. McCann ME, Bellinger DC, Davidson AJ, Soriano SG. Clinical research approaches to studying pediatric anesthetic neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2009;30(5):766-771.
27. Davidson A, McCann ME, Morton N. Anesthesia neurotoxicity in neonates: the need for clinical research. *Anesth Analg* 2007 Sep; 105(3):881-882.
28. Campbell LL, Tyson JA, Stackpole EE, Hokenson KE, Sherrill H, McKeon JE, et al. Assessment of general anaesthetic cytotoxicity in murine cortical neurones in dissociated culture. *Toxicology* 2011; 283(1):1-7.
29. Robertson DR, Justo RN, Burke CJ, Pohlner PG, Graham PL, Colditz PB. Perioperative predictors of developmental outcome following cardiac surgery in infancy. *Cardiol Young* 2004;14(04):389-395.
30. Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T, Müller C, Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2003;54(2):270-275.
31. Algra SO, Jansen NJ, van der Tweel I, Schouten AN, Groenendaal F, Toet M, et al. Neurological injury after neonatal cardiac surgery: a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. *Circulation* 2014 Jan 14;129(2):224-233.
32. Stolwijk LJ, Lemmers PM, Harmsen M, Groenendaal F, de Vries LS, van der Zee DC, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Neonatal Surgery for Major Noncardiac Anomalies. *Pediatrics* 2016 Feb; 137(2):e20151728-1728. Epub 2016 Jan 12.
33. Wise-Faberowski L, Loepke A. Anesthesia during surgical repair for congenital heart disease and the developing brain: neurotoxic or neuroprotective? *Pediatric Anesthesia* 2011;21(5):554-559.
34. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009 Oct;21(4):286-291.
35. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, Choi JY, Kimble KK, Todd MM. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2012;117(3):494-503.
36. Glass NL, Malviya S. Anesthesia in children—limitations of the data on neurotoxicity. *N Engl J Med* 2011;364(15):1466-1467.
37. Saugstad OD. Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period. *Neonatology* 2007;91(4):319-322.

38. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21 proc. or 100 proc. oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008;94(3):176-182.
39. Ramani M, Ambalavanan N. Neurodevelopmental Impairment Following Neonatal Hyperoxia Exposure. In *JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE* 2012 Jan 1 (Vol. 60, No. 1, pp. 394-394). 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
40. Neumann RP, Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung—physiology and ventilation. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(1):10-21.
41. Habre W, Petak F. Perioperative use of oxygen: variabilities across age. *Br J Anaesth* 2014 Dec;113 Suppl 2:ii26-36.
42. Šlepikienė R, Šnarienė R, Liubšys A. Naujagimių, gimusių asfiksijos būklės, terapinė hipotermija. *Lietuvos akušerija ir ginekologija* 2012(02).
43. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:609813.
44. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(1):22-29.
45. Crossland DS, Furness JC, Abu-Harb M, Sadagopan SN, Wren C. Variability of four limb blood pressure in normal neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Jul;89(4):F325-7.
46. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987 Oct;62(10):1068-1069.
47. Levene M, Chiswick M, Field D, Forsyth S, Gamsu H, Grant A, et al. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:1221-1227.
48. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Low cerebral blood flow in hypotensive perinatal distress. *Acta Neurol Scand* 1977;56(4):343-352.
49. Rhondali O, Mahr A, Simonin-Lansiaux S, Queiroz M, Rhzioual-Berrada K, Combet S, et al. Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years. *Pediatric Anesthesia* 2013;23(10):946-951.
50. Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics* 2008 Mar;121(3):e604-11.
51. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight

- infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009 May;123(5):1369-1376.
52. Kussman BD, Madril DR, Thiagarajan RR, Walsh EP, Laussen PC. Anesthetic management of the neonate with congenital complete heart block: a 16-year review. *Pediatric Anesthesia* 2005;15(12):1059-1066.
53. Cayabyab R, McLean C, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *Journal of Perinatology* 2009;29:S58-S62.
54. Tysczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt J. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998;102(2):337-341.
55. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15(4):307-312.
56. Hamon I, Hascoet J, Debbiche A, Vert P. Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta paediatrica* 1996;85(3):361-365.
57. Kugelman A, Zeiger-Aginsky D, Bader D, Shoris I, Riskin A. A novel method of distal end-tidal CO₂ capnography in intubated infants: comparison with arterial CO₂ and with proximal mainstream end-tidal CO₂. *Pediatrics* 2008 Dec;122(6):e1219-24.
58. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996 Jan;76(1):193-244.
59. Rahilly PM. Effects of 2 proc. carbon dioxide, 0.5 proc. carbon dioxide, and 100 proc. oxygen on cranial blood flow of the human neonate. *Pediatrics* 1980 Nov;66(5):685-689.
60. Pryds O, Greisen G, Lou H, Frils-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115(4):638-645.
61. Vanderhaegen J, Naulaers G, Vanhole C, De Smet D, Van Huffel S, Vanhaesebrouck S, et al. The effect of changes in tPCO₂ on the fractional tissue oxygen extraction – as measured by near-infrared spectroscopy—in neonates during the first days of life. *European journal of paediatric neurology* 2009;13(2):128-134.
62. Vannucci R, Muijsce D. Effect of glucose on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Neonatology* 1992;62(4):215-224.
63. Vannucci RC, Yager JY. Glucose, lactic acid, and perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Neurol* 1992;8(1):3-12.
64. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatric Anesthesia* 2005;15(4):266-274.

65. Voss LJ, Sleigh JW, Barnard JP, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2008 Nov;107(5):1689-1703.
66. Gelber O, Gal M, Katz Y. Clonic convulsions in a neonate after propofol anaesthesia. *Pediatric Anesthesia* 1997;7(1):87-88.
67. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11(11):1205-1213.
68. Edwards DA, Shah HP, Cao W, Gravenstein N, Seubert CN, Martynyuk AE. Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2010;112(3):567-575.
69. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007 May;119(5):912-921.
70. Is temperature important in delivery room resuscitation? *Seminars in neonatology*: Elsevier; 2001.
71. Rizzi S, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Timing versus duration. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1199(1):43-51.
72. Yon J, Daniel-Johnson J, Carter L, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005;135(3):815-827.
73. Hudson AE, Hemmings HC. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth* 2011 Jul;107(1):30-37.
74. Stratmann G, Sall JW, May LD, Bell JS, Magnusson KR, Rau V, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;110(4):834-848.
75. Adeniran J, Abdur-Rahman L. One-stage correction of intermediate imperforate anus in males. *Pediatr Surg Int* 2005;21(2):88-90.
76. Patel P, Sun L. Update on Neonatal Anesthetic Neurotoxicity Insight into Molecular Mechanisms and Relevance to Humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;110(4):703-708.
77. Shafer SL. Neurotoxicity of anesthetic agents in children. *Anesthesia & Analgesia* 2007;105(3):882-883.
78. Anand KJ. Anesthetic Neurotoxicity in Newborns Should We Change Clinical Practice? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2007;107(1):2-4.
79. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain expo-

- sure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005 Sep;101(3):740-7, table of contents.
80. Mitnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 Jun;23(3):342-347.
 81. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, Olischar M, Shekerdemian LS. Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2012;38(9):1539-1547.
 82. Liem KD, Greisen G. Monitoring of cerebral haemodynamics in newborn infants. *Early Hum Dev* 2010;86(3):155-158.
 83. Ehrenfeld JM, Cannesson M. *Monitoring Technologies in Acute Care Environments.* : Springer; 2014.
 84. Cerbo R, Cabano R, Di Comite A, Longo S, Maragliano R, Stronati M. Cerebral and somatic rSO₂ in sick preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(sup4):89-92.
 85. Binder-Heschl C, Urlsberger B, Schwabegger B, Koestenberger M, Pichler G. Borderline hypotension: how does it influence cerebral regional tissue oxygenation in preterm infants? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015:1-6.
 86. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009 Dec;103 Suppl 1:i3-13.
 87. Austin EH, Edmonds HL, Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(5):707-717.
 88. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;58(6):1702-1708.
 89. Edmonds HL. 2010 standard of care for central nervous system monitoring during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(4):541-543.
 90. Vos P, Verbeek M. Brain specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? *Shock* 2002;18(5):481-482.
 91. Vanhorebeek I, Gielen M, Boussemaere M, Wouters PJ, Grandas FG, Mesotten D, et al. Glucose dysregulation and neurological injury biomarkers in critically ill children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(10):4669-4679.
 92. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40(3):215-226.

93. Potential biomarkers for hypoxic–ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*: Elsevier; 2010.
94. Andropoulos DB, Brady KM, Easley RB, Fraser CD. Neuroprotection in pediatric cardiac surgery: What is on the horizon? *Prog Pediatr Cardiol* 2010;29(2):113-122.
95. Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatrics international* 2008;50(1):17-22.
96. KA P. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 2008;12(4):198-204.
97. Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2012;154(1):93-103.
98. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Frulio R, Michetti F, et al. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clinica chimica acta* 2012;413(1):150-153.
99. Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir* 2010;152(1):1-17.
100. Mondello S, Muller U, Jeromin A, Streeter J, Hayes RL, Wang KK. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert review of molecular diagnostics* 2011;11(1):65-78.
101. Varrica A, Satriano A, Frigiola A, Giamberti A, Tettamanti G, Anastasia L, et al. Circulating S100B and Adiponectin in Children Who Underwent Open Heart Surgery and Cardiopulmonary Bypass. *BioMed research international* 2015;2015.
102. Lippi G, Aloe R, Numeroso F, Cervellin G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. *Clin Biochem* 2011;44(8):567-575.
103. Vicente É, Tramontina F, Leite MC, Nardin P, Silva M, Karkow AR, et al. S100B levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34(11):1126-1130.
104. Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric Anesthesia* 2004;14(6):495-500.

105. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem* 2002 Dec;48(12):2097-2104.
106. Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L, Rajendra A, et al. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003 Mar;31(3):939-945.
107. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007;85(7):1373-1380.
108. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2694-2698.
109. Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wählin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2004;55(3):406-412.
110. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocritical Care* 2007;6(2):121-138.
111. Sandoval JA, Malkas LH, Hickey RJ. Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors. *International journal of molecular sciences* 2012;13(1):1126-1153.
112. Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, Di Eusanio M, Leacche M. Does Off-pump Coronary Revascularization Reduce the Release of the Cerebral Markers, S-100 β and NSE? *Heart, Lung and circulation* 2006;15(5):314-319.
113. El-Maraghi S, Yehia H, Hossam H, Yehia A, Mowafy H. The prognostic value of neuron specific enolase in head injury. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 2013;1(1):25-32.
114. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999 Aug;30(8):1598-1603.
115. Giliberti P, Mondì V, Conforti A, Haywood Lombardi M, Sgrò S, Bozza P, et al. Near infrared spectroscopy in newborns with surgical disease. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 24(sup1):56-58.
116. Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2013 Oct;117(4):813-823.

117. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Seminars in Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*; 2004.
118. Reinstrup P, Romner B. Near Infrared Spectroscopy (NIRS) or Cerebral Oximetry. *Management of Severe Traumatic Brain Injury*: Springer; 2012. p. 203-206.
119. Noninvasive assessment of cardiac output. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*: Elsevier; 2005.
120. Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2006 Sep;7(5):449-454.
121. Chakravarti S, Srivastava S, Mitnacht AJ. Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 Mar;12(1):70-79.
122. Mitsuta H, Ohdan H, Fudaba Y, Irei T, Tashiro H, Itamoto T, et al. Near-Infrared Spectroscopic Analysis of Hemodynamics and Mitochondrial Redox in Right Lobe Grafts in Living-Donor Liver Transplantation. *American journal of transplantation* 2006;6(4):797-805.
123. Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev* 2009;85(2):77-84.
124. Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg* 2010;45(6):1306-1310.
125. Berens RJ, Stuth EA, Robertson FA, Jaquiss RD, Hoffman GM, Troshynski TJ, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during pediatric aortic coarctation repair. *Pediatric Anesthesia* 2006;16(7):777-781.
126. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, et al. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Current neurovascular research* 2009;6(3):148-154.
127. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ* 2015 Jan 5;350:g7635.
128. Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):190-197.

129. Koch HW, Hansen TG. Perioperative use of cerebral and renal near-infrared spectroscopy in neonates: a 24-h observational study. *Pediatric Anesthesia* 2016;26(2):190-198.
130. Fortune P, Wagstaff M, Petros A. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1401-1407.
131. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):333-339.
132. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Tagliabue P, Ventura L, Paterlini G, et al. [Frontiers in Bioscience E2, 159-164, January 1, 2010] S100B protein and near infrared spectroscopy in preterm and term newborns. *Frontiers in bioscience* 2010;2:159-164.
133. Subbaswamy A, Hsu AA, Weinstein S, Bell MJ. Correlation of cerebral near-infrared spectroscopy (cNIRS) and neurological markers in critically ill children. *Neurocritical care* 2009;10(1):129-135.
134. Abu-Sultaneh S, Hehir DA, Murkowski K, Ghanayem NS, Liedel J, Hoffmann RG, et al. Changes in cerebral oxygen saturation correlate with S100B in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2014 Mar;15(3):219-228.
135. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):1591-1596.
136. Astrand R, Romner B, Reinstrup P, Friis-Hansen L, Undén J. Comparison between capillary, venous and arterial levels of protein S100B in patients with severe brain pathology. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2012;50(6):1055-1061.
137. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation* 2010 Jul 20;122(3):245-254.
138. Rhondali O, Pouyau A, Mahr A, Juhel S, Queiroz M, Rhzioual - Berrada K, et al. Sevoflurane anesthesia and brain perfusion. *Pediatric Anesthesia* 2015;25(2):180-185.
139. Michelet D, Arslan O, Hilly J, Mangalsuren N, Brasher C, Grace R, et al. Intraoperative changes in blood pressure associated with cerebral desaturation in infants. *Pediatric Anesthesia* 2015;25(7):681-688.
140. Fuchs H, Lindner W, Buschko A, Almazam M, Hummler H, Schmid M. Brain oxygenation monitoring during neonatal resuscitation of

- very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2012;32(5):356-362.
141. Garner RS, Burchfield DJ. Treatment of presumed hypotension in very low birthweight neonates: effects on regional cerebral oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 Mar;98(2):F117-21.
 142. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse, René E, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and auto-regulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2013;162(4):698-704. e2.
 143. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 2008;94(4):237-244.
 144. Palmer K, Spencer S, Wickramasinghe Y, Wright T, Southall D, Rolfe P. Effects of positive and negative pressure ventilation on cerebral blood volume of newborn infants. *Acta Paediatrica* 1995;84(2):132-139.
 145. Raux O, Sola C, Macq C, Dadure C. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) in paediatric anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013 Jan;32(1):e49-53.
 146. Pichler G, Avian A, Binder C, Zotter H, Schmölder GM, Morris N, et al. aEEG and NIRS during transition and resuscitation after birth: promising additional tools; an observational study. *Resuscitation* 2013;84(7):974-978.
 147. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jan;70(1):95-100.
 148. Georgiadis D, Bergera A, Kowatscheva E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):138-147.
 149. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;140(8):787-792.
 150. Nemoto EM, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28(4):1052-1054.
 151. Peeters-Scholte C, Koster J, Veldhuis W, van den Tweel E, Zhu C, Kops N, et al. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase

- inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2002 Sep;33(9):2304-2310.
152. Cady EB, Amess P, Penrice J, Wylezinska M, Sams V, Wyatt JS. Early cerebral-metabolite quantification in perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy by proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1997;15(5):605-611.
 153. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008 May;9(3):245-251.
 154. Zheng H, Dong Y, Xu Z, Crosby G, Culley DJ, Zhang Y, et al. Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013;118(3):516–526-516–526.
 155. Liang G, Ward C, Peng J, Zhao Y, Huang B, Wei H. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2010;112(6):1325-1334.
 156. Creeley CE, Olney JW. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it. *Anesth Analg* 2010 Feb 1;110(2): 442-448.
 157. Gazzolo D, Pluchinotta F, Bashir M, Aboulgar H, Said HM, Iman I, et al. Neurological Abnormalities in Full-Term Asphyxiated Newborns and Salivary S100B Testing: The “Cooperative Multitask against Brain Injury of Neonates”(CoMBINE) International Study. *PloS one* 2015;10(1):e0115194.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Autorės skelbtų mokslinių darbų sąrašas disertacijos tema

1. Razlevičė, Ilona; Rugytė, Danguolė-Česlava; Strumylaitė, Loreta; Macas, Andrius. Assessment of risk factors for cerebral oxygen desaturation during neonatal and infant general anesthesia: an observational, prospective study. BMC anesthesiology 2016, vol. 16, no. 1, p. 1–8 (Citav. Rod.: 1,32).
2. Razlevičė, Ilona; Rugytė, Danguolė-Česlava; Macas, Andrius. Smegenų pažeidimo žymenų (S100B ir NSE) kitimas naujagimių ir kūdikių perioperaciniu laikotarpiu. Sveikatos mokslai. 2016, t. 26, Nr. 4, p. 46–51.
3. Šuškevičienė, Ilona; Nekrašienė, Milda; Rugytė, Danguolė-Česlava; Vilkė, Alina; Bukauskas, Tomas; Bilskienė, Diana; Macas, Andrius. Naujagimių ir kūdikių smegenų ląstelių apoptozė ir perioperacinis periodas: ar yra ryšys? Sveikatos mokslai. 2013, t. 23, Nr. 1, p. 133-137.
4. Šuškevičienė, Ilona; Rugytė, Danguolė-Česlava; Bukauskas, Tomas; Vilkė, Alina; Bilskienė, Diana; Macas, Andrius. Near-infrared spectroscopy in newborns and infants under general anesthesia. Acta medica Lituanica. 2012, vol. 19, no. 3, p. 232-236.

Mokslinių konferencijų, kuriose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas

1. Rugytė, Danguolė-Česlava; Vitkauskienė, Astra; Šuškevičienė, Ilona; Kregždytė, Rima; Pužas, Antanas. Agreement between arterial and venous S100B measurements in neonates and infants. Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. June 10–13, 2015, Vilnius, Lithuania. (Poster Viewing.). p. 1-1, no. 141, no. 570.
2. Razlevičė, Ilona; Rugytė, Danguolė-Česlava; Borodičienė, Jurgita; Macas, Andrius. Non-invasive cerebral oxygenation monitoring in newborns and infants during general anaesthesia. ESPA 2015: Congress of the European Society for Paediatric Anaesthesiology; 17–19 September 2015, Istanbul, Turkey. (Poster.). p. 1-1, no. 0014.
3. Razlevičė, Ilona; Macas, Andrius. Operuojamų naujagimių ir kūdikių smegenų oksimetrija. VIII nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“: konferencijos pranešimų tezės. 2015 m. balandžio 10 d., Kaunas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. p. 64–65.

4. Razlevičė, Ilona; Rugytė, Danguolė-Česlava; Macas, Andrius. Variation of cerebral oxygen saturation in newborns and infants during surgery under general anesthesia. Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. June 10–13, 2015, Vilnius, Lithuania. (Moderated poster medical: postoperative/physiology.). p. 1-1, no. 315.
5. Šuškevičienė, Ilona; Rugytė, Danguolė Česlava; Bukauskas, Tomas; Vilkė, Alina; Bilskienė, Diana; Macas, Andrius. Near-infrared spectroscopy (NIRS) for newborns and infants anesthesia. European Journal of Anaesthesiology: Euroanaesthesia 2013. Barcelona, Spain, June 1–4, 2013, vol. 30, p. 159, no. 10AP2-1.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Assessment of risk factors for cerebral oxygen desaturation during neonatal and infant general anesthesia: an observational, prospective study

Ilona Razlevic^{1*}, Danguole C. Rugyte¹, Loreta Strumylaite² and Andrius Macas¹

Abstract

Background: Cerebral oxygen saturation (rSO₂c) decrease from baseline greater than 20 % during infant cardiac surgery was associated with postoperative neurologic changes and neurodevelopmental impairment at 1 year of age. So far, there is no sufficient evidence to support the routine monitoring of rSO₂c during general surgical procedures in children. We aimed to find out the frequency of cerebral desaturation 20 % or more from baseline and to identify possible predictors of change in cerebral oxygen saturation during neonatal and infant general surgery.

Methods: Forty-four infants up to 3 months of age were recruited. Before induction of anesthesia, two pediatric cerebral sensors were placed bilaterally to the forehead region and monitoring of regional cerebral saturation of oxygen was started and continued throughout the surgery. Simultaneously, mean arterial blood pressure (MAP), pulse oximetry (SpO₂), heart rate (HR), endtidal CO₂, expired fraction of sevoflurane and rectal temperature were recorded. The main outcome measure was rSO₂c value drop-off ≥ 20 % from baseline. Mann-Whitney U-test, chi-squared test, simple and multiple linear regression models were used for statistical analysis.

Results: Forty-three infants were analyzed. Drop-off ≥ 20 % in rSO₂c from baseline occurred in 8 (18.6 %) patients. There were no differences in basal rSO₂c, SpO₂, HR, endtidal CO₂, expired fraction of sevoflurane and rectal temperature between patients with and without desaturation 20 % or more from baseline. But the two groups differed with regard to gestation, preoperative mechanical ventilation and the use of vasoactive medications and red blood cell transfusions during surgery. Simple linear regression model showed, that gestation, age, preoperative mechanical ventilation and mean arterial pressure corresponding to minimal rSO₂c value during anesthesia (MAP_{minrSO₂c}) were associated with a change in rSO₂c values. Multiple regression model including all above mentioned variables, revealed that only MAP_{minrSO₂c} was predictive for a change in rSO₂c values (β (95 % confidence interval) -0.28 (-0.52-(-0.04)) $p = 0.02$).

Conclusions: Cerebral oxygen desaturation ≥ 20 % from baseline occurred in almost one fifth of patients. Although different perioperative factors can predispose to cerebral oxygenation changes, arterial blood pressure seems to be the most important. Gestation as another possible risk factor needs further investigation.

Trial registration: The international registration number NCT02423369. Retrospectively registered on April 2015.

Keywords: Near-infrared spectroscopy, Neonates, Anesthesia, Cerebral oxygenation

* Correspondence: ilonos_pastas@yahoo.com

¹Department of Anesthesiology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu str. 2, Kaunas LT-50009, Lithuania

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2016 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Due to improved medical care many seriously ill neonates and infants survive. However, adverse neurodevelopmental outcome of survived infants still exists [1], and the etiology of cerebral lesions is not sufficiently clear [2]. Infant's brain is vulnerable to poor blood flow and oxygenation changes, as a result long-term outcome can be affected [1].

The assessment of adequate cerebral perfusion in small children is commonly based on routine clinical parameters, whereas, invasive measurement techniques requiring central venous and/or arterial catheter access, such as jugular bulb oxygen saturation or central venous saturation are quite risky [3]. Several studies suggest using cerebral near infrared spectroscopy (NIRS) at the bedside to identify possible risk factors of adverse neurologic events. NIRS measures the regional tissue oxygen saturation of various organs and provides a reflection of the balance between tissue oxygen supply and demand. The main purpose of NIRS is to evaluate tissue perfusion and oxygenation continuously and non-invasively [3]. In 1985, Brazy and Lewis reported the first pediatric application of cerebral oxygenation monitoring in sick preterm infants [3, 4]. In 2011, Kasman N and Brady K in a review article summarized the existing evidence relating cerebral desaturation events to neurological outcome in children who had undergone cardiac surgery [5]. A few recent studies addressed the issue of adequate blood pressure based on cerebral oxygenation monitoring in children under inhaled general anesthesia with sevoflurane [6, 7]. But, so far, there is no sufficient evidence to support the routine use of NIRS during general surgical procedures in children.

Perioperative period in newborns and infants carries the risk of cerebral perfusion disturbances due to potential hemodynamic or metabolic derangements as a consequence of patient, surgery and anesthesia-related factors [8]. Furthermore, there is still lack of evidence on safe blood pressure limits with regard to cerebral blood flow autoregulation in neonates and especially premature neonates and infants [9]. In spite of that, during general surgery the central nervous system is seldom directly monitored. Previous studies which were performed in intensive care unit and during infant cardiac surgery report cerebral desaturation greater than 20 % from baseline or an absolute decrease below 50 % to be associated with postoperative neurologic changes and neurodevelopmental impairment at 1 year of age [10, 11]. Therefore the aim of the present study was to find out the frequency of cerebral desaturation events and to identify possible predictors of change in cerebral oxygen saturation during neonatal and infant general surgery.

Methods

This prospective observational study was performed in Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics,

the department of Anesthesiology from 2013 May to 2015 November. Ethics approval was obtained from the Local Ethics Committee (Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee, ref. n. BE-2-43). The patients described in this study constitute the part of the patients of the internationally registered study no NCT02423369. Informed written parental consent was obtained before enrollment of every patient.

We recruited 44 term and preterm infants younger than 3 months old, undergoing general, thoracic or urologic surgery for congenital anomalies or disease. Exclusion criteria were: cardiac surgery, any evidence of neurosurgical disease, sepsis, renal or hepatic insufficiency, hyperbilirubinemia and physical status of the patients corresponding to American Society of Anesthesiologists (ASA) classification 5th class. Patients were fasted as indicated by the surgical condition or according to ASA fasting recommendations appropriate for age. After arrival to the operating room, continuous electrocardiography, pulse oximetry (SpO₂), non-invasive blood pressure monitoring was started before anesthesia as per standard of care. All patients underwent general anesthesia with tracheal intubation and controlled ventilation. Anesthesia was induced with an inspired fraction of sevoflurane up to maximum 6 in 50 % O₂/air. Muscle relaxants were administered to facilitate orotracheal intubation (7 patients were on positive pressure ventilation before surgery). Anesthesia was maintained with sevoflurane up to 1 minimal alveolar concentration, additional doses of fentanyl (1 mcg·kg⁻¹) and muscle relaxant. During anesthesia positive pressure controlled ventilation using circle breathing system was performed to maintain endtidal CO₂ (etCO₂) between 35 and 45 mmHg, whenever possible; positive end-expiratory pressure of 4 mmHg was used in all patients. Intraoperative infusion therapy was given as per standard of care and consisted of 5 % glucose 4 ml·kg⁻¹·hour⁻¹ and isotonic crystalloid 6–20 ml·kg⁻¹·hour⁻¹. According to the decision of responsible anesthesiologist hemodynamic support with additional boluses of isotonic crystalloid 10 ml·kg⁻¹ and/or vasoactive medications were administered based on assumption that hypotension was defined as mean arterial blood pressure (MAP) less than gestational age in weeks for premature newborns and less than 38 mmHg for term newborns and infants [8, 12]. Blood products were administered as indicated according to local clinical protocols, based on current recommendations.

A near-infrared spectrometer (INVOS[®], SOMANETICS) was used for measurement of regional cerebral saturation of oxygen (rSO₂c). Before induction of anesthesia, two pediatric cerebral sensors were placed bilaterally to the forehead region and rSO₂c monitoring started. Data were captured with a sampling interval of 5 s and when stable for a period of 1–2 min, baseline value was noted. Throughout the surgery rSO₂c monitoring was used

continuously with information recorded every 5 min. Simultaneously, MAP, HR, SpO₂, etCO₂, expired fraction of sevoflurane and rectal temperature were recorded. As the rSO₂c monitoring is not a standard care in our unit, clinical decisions during anesthesia were not based on rSO₂c readings. After surgery, NIRS sensors were removed, and all patients were transferred to the intensive care unit for artificial lung ventilation, sedation and analgesia.

Statistical analysis

Mean rSO₂c value of the right and left electrode was calculated at every 5 min point for each patient. The lowest (minimal) rSO₂c value of every patient, when SpO₂ was ≥ 90 % for premature newborns and ≥ 94 % for term newborns and infants [13] was compared to baseline value (% change). The main outcome measure was rSO₂c value drop-off 20 % or more from baseline [10]. Patients with at least one rSO₂c value drop-off 20 % or more from baseline formed desaturation group. The normal group was formed from the patients without this criterion. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test) rSO₂c values during anesthesia in normal and desaturation groups.

Mean intraoperative value of MAP, HR, SpO₂, etCO₂, expired fraction of sevoflurane and rectal temperature was calculated for each patient.

As some demographic, preanesthetic and anesthetic characteristics of patients were distributed abnormally nonparametric statistics was used. Continuous variables were summarized using median (min and max values) and compared between the groups (normal and desaturation) using Mann-Whitney *U*-test. Categorical variables were summarized using frequencies and percentages (%) and compared between the groups using chi-squared test. Spearman correlation coefficient was calculated to demonstrate the relationship between % change in cerebral oxygen saturation and MAP corresponding to minimal rSO₂c value during anesthesia (MAP_{minrSO₂c}). Parametric *t*-test, was used to compare normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test) cerebral oxygenation values corresponding to MAP values during anesthesia.

Patient demographic characteristics (variables) (gestation, age), preoperative mechanical ventilation and MAP_{minrSO₂c} were included into a simple linear regression model as predictive factors for a % change in cerebral oxygen saturation during surgery. As all included parameters were significant for a % change in cerebral oxygen saturation, they all were included into multiple linear regression model. Regression coefficients β and 95 % confidence intervals were calculated.

The level of statistical significance was set at 0.05. All statistical tests were two-sided. The statistical analysis

was performed by using IBM SPSS statistical software (SPSS v.20 for Windows).

Results

Forty-four patients were enrolled in this study. One patient was excluded due to the low mean perioperative SpO₂ (<90 %), thus 43 (14 preterm and 29 term) infants were analyzed. Demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

Median (range) % change in rSO₂c from baseline during surgery was (-12.1) (+12.7–(-36.6)) %. Drop-off 20 % or more from baseline occurred in 8 (18.6 %) patients (desaturation group). In desaturation group absolute minimal rSO₂c value was 66 % (41.5–71 %), whereas in normal group was 76.5 % (60.5–90 %); ($p = 0.0004$). In desaturation group duration of desaturation ranged from 5 to 90 min. Absolute minimal rSO₂c value below 50 % for a period of 50 min was observed in one infant, who had basal rSO₂c of 65.5 %. With regard to % change from baseline in normal (mean 9.27 %) and desaturation (mean 26.15 %) groups, and combined standard deviation 9.9 %, statistical power of our study was calculated to be 0.989.

Intraoperative rSO₂c values during anesthesia in normal and desaturation groups are shown in Fig. 1. Cerebral oxygenation values in desaturation group were lower compared to normal group ($p = 0.041$) by ANOVA).

Table 1 Demographic characteristics of included patients. Data are shown as median (min-max) or proportions (n (%))

Variable	n = 43
Neonates 0–28 days (n (%))	36 (83.7 %)
Term (n)	26
Preterm (n)	10
Infants 29–70 days (n (%))	7 (16.3 %)
Term (n)	3
Preterm (n)	4
Infants operated in the preterm age (n (%))	–
Gestational age (weeks)	38 (25–41)
Weight (kg)	3.4 (0.8–5.0)
Age at surgery (days)	6 (0–70)
Gender	
Male (n (%))	25 (58.1 %)
Female (n (%))	18 (41.9 %)
Type of surgery	
Thoracic (n (%))	2 (4.6 %)
Abdominal (n (%))	31 (72.1 %)
Urologic (n (%))	3 (7.0 %)
Other (n (%))	7 (16.3 %)
Duration of anesthesia (min)	80 (30–260)

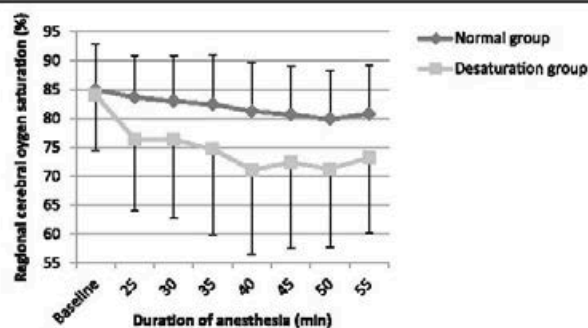


Fig. 1 Regional cerebral oxygen saturation during anesthesia in normal and desaturation groups (data is shown as mean $\pm$ SD). The start of desaturation was observed from the 25th min. Time span of 55 min includes all patients (8) from desaturation group and 30 patients from normal group (5 patients were excluded by ANOVA because of duration of anesthesia shorter than 55 min). There was a significant difference between normal and desaturation groups ($p = 0.041$, ANOVA)

Comparison of demographic and clinical characteristics between infants with and without cerebral oxygen desaturation events is shown in Table 2. Baseline rSO_{2c} values and the majority of anesthetic parameters were not different between the groups compared. The groups differed with regard to gestation, weight, preoperative mechanical ventilation and intraoperative use of vasoactive drugs and red blood cell transfusions.

Simple linear regressions were calculated for demographic parameters and parameters, which were different between normal and desaturation groups (gestation, age, preoperative mechanical ventilation). The use of intraoperative vasoactive agents and red blood cell transfusions were not included because were applied in response to reduced circulation. Instead, $MAP_{minrSO_{2c}}$ was included into simple linear regression model as a predictor. Simple linear regression model showed, that all included predictors were associated with a % change (decrease) in rSO_{2c} values during surgery compared to baseline (Table 3, (β^a)). However, multiple regression model revealed that only $MAP_{minrSO_{2c}}$ was predictive for a % change (decrease) in rSO_{2c} values (Table 3, (β^b)). Relationship between % change in rSO_{2c} values during surgery and $MAP_{minrSO_{2c}}$ is shown in Fig. 2. In addition, cerebral oxygenation values corresponding to simultaneously recorded MAP during surgery revealed that when $MAP > 30$ mmHg, rSO_{2c} values were higher than rSO_{2c} values when $MAP \leq 30$ mmHg ($p = 0.015$, mean difference -7.2 (95 % CI: -12.9 – -1.4)) (Fig. 3)).

On the in-hospital follow-up which ranged from 14 days until 6 months decline in neurological function (according to the last documented clinical evaluation by pediatric neurologist) was observed in 3 patients in desaturation group, compared to none in normal group ($p = 0.000$).

Two of these patients were premature, all three had undergone cardiorespiratory resuscitation after birth. Two patients from normal group subsequently died due to unfavorable course of surgical disease.

Discussion

The main finding of a present study is that cerebral desaturation 20 % and more, compared to baseline occurred in almost one fifth of the patients during general surgery in newborns and infants. We chose a threshold of 20 % based on previous studies in cardiac and intensive care patients. Reduction from baseline greater than 20 % during surgery or in the neonatal intensive care unit was associated with postoperative neurologic changes and neurodevelopmental impairment at 1 year of age [10, 14].

Infants and especially neonates undergoing surgery represent a complex medical condition, thus not a single, but multiple patient, disease and treatment related factors can influence cerebral blood flow and cerebral oxygenation [7, 11, 15]. Although we found that gestation, age and preoperative mechanical ventilation were associated with desaturation, multiple linear regression model revealed that only arterial blood pressure was predictive of cerebral oxygen saturation decrease from baseline. So far, there is no clear evidence regarding association between hypotension and decreased cerebral oxygenation. C. Binder-Heschl and coworkers revealed that mild and short-term hypotension episodes did not influence rSO_{2c} in preterm newborns [15]. Nonetheless, a recent study described positive association of intraoperative blood pressure and rSO_{2c} values in a cohort of anesthetized infants up to 3 months of age [11]. In anesthetized patients, O. Rhondali et al. found that the higher the absolute MAP was during anesthesia, the higher the rSO_{2c} was [6, 7].

Table 2 Comparison of demographic and clinical characteristics between infants with and without cerebral oxygen desaturation (rSO_2c) events 20 % or more from baseline during surgery. Data are shown as median (min-max) or proportions (n (%))

Demographic and preanesthetic parameters	Normal group (n = 35)	Desaturation group (n = 8)	p
Age (days)	8 (0–70)	2 (0–39)	0.09
Gestation (weeks)	38 (33–41)	35.5 (25–38)	0.007 ^a
Weight (kg)	3.4 (1.8–5.0)	2.81 (0.8–3.8)	0.04
Preoperative MAP ^a (mmHg)	52 (36–84)	44 (33–64)	0.2
Hypotension ^b (n (%))	2 (5.7 %)	0 (0 %)	0.5
Preoperative hemoglobin (g l ⁻¹)	165 (82–231)	147.5 (98–195)	0.13
Preoperative blood lactate (mmol/l)	2.1 (0.9–5.8)	2.3 (1.7–4.3)	0.27
Preoperative mechanical ventilation (n (%))	2 (5.7 %)	5 (62.5 %)	0.0001
Baseline rSO_2c (%)	83.5 (70–95)	87.5 (65.5–95)	0.8
Anesthetic parameters ^c			
Intraoperative SpO ₂ (%)	97.5 (91.1–99.4)	96.6 (90.5–99.9)	0.4
Intraoperative heart rate (beats per min)	143 (115.6–166.9)	149.7 (129.2–164.7)	0.4
Expired fraction of sevoflurane (%)	1.85 (0.72–2.7)	1.79 (0.5–2.6)	0.3
etCO ₂ during anesthesia (mmHg)	34.9 (20.9–50.7)	35.1 (21.1–49)	0.9
Intraoperative rectal temperature (°C)	37 (36.1–38.2)	36.9 (36–37.5)	0.2
Intraoperative MAP (mmHg)	50.0 (25.1–62.1)	39.4 (30.3–57.2)	0.06
MAP _{minSO_{2c}} (mmHg) ^d	47 (22–76)	43 (23–56)	0.16
Vasoactive agents (n (%))	4 (11.3 %)	4 (50 %)	0.01
Red blood cell transfusion (n (%))	2 (5.7 %)	4 (50 %)	0.001
Postanesthesia parameters			
Postoperative blood lactate level (mmol/l)	1.45 (1.1–2.2)	1.5 (1.0–3.0)	0.83
Hemoglobin change during surgery (g l ⁻¹)	-21 ((-44)–18)	-35 ((-43)–23)	0.16

^amean arterial blood pressure^bhypotension was defined as MAP less than gestational age in weeks for premature newborns and less than 38 mmHg for term newborns and infants [8, 12]^caverage intraoperative value of heart rate, SpO₂, etCO₂, expired fraction of sevoflurane, rectal temperature, MAP was calculated for each patient^dmean arterial blood pressure corresponding to minimal rSO_2c during anesthesia

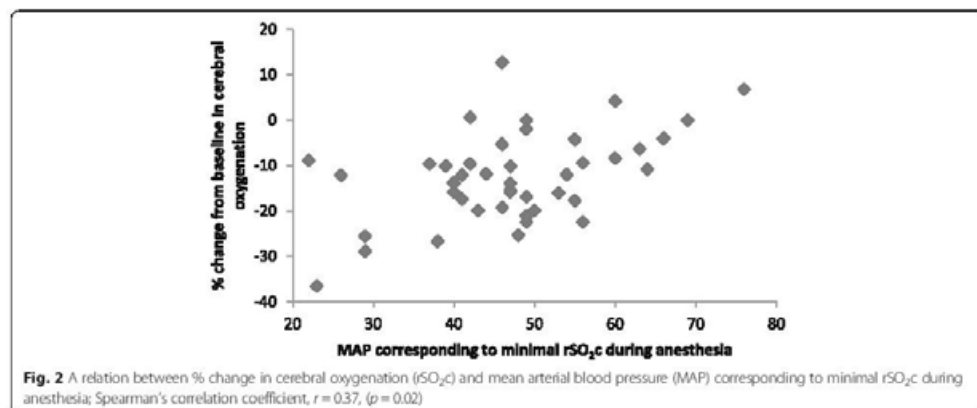
The great majority of our patients were term and pre-term neonates under 28 days of life. Appropriate blood pressure in neonates still remains a question for debate. We observed that NIRS values were lower, when MAP was 30 mmHg or less, compared to higher MAP values (Fig. 3). Safe lower limit of mean arterial blood pressure in newborn is believed to be not below the gestational age in weeks [9, 12]. Some studies report that lower limit of MAP to maintain cerebral autoregulation could

be 28–30 mmHg [12]. There are findings that in pre-term newborns MAP less than 30 mmHg can cause cerebral lesions which are detected by neurosonography [16]. Other studies have reported a strong association between MAP less than 30 mmHg and bad neurological outcome in preterm infants [2, 12, 16, 17]. In our study, we observed one day old premature infant who had rSO_2c below 50 % (maximal decrease from baseline 37 %) for a period of 50 min and a simultaneous hypotension.

Table 3 Linear regression models (simple and multiple) for % change (decrease) from baseline in cerebral oxygenation during surgery and different factors

Factor	Simple β^a (95 % confidence interval)	p	Multiple β^b (95 % confidence interval)	p
Gestation (weeks)	-1.18 (-2.22–(-0.15))	0.03	-0.54 (-1.73–0.64)	0.36
Age (days)	-0.18 (-0.36–(-0.01))	0.04	-0.22 (-0.45–0.01)	0.07
Preoperative mechanical ventilation (yes, no)	-8.78 (-16.67–(-0.09))	0.03	-2.16 (-10.53–6.22)	0.60
MAP _{minSO_{2c}} (mmHg)	-0.41 (-0.65–(-0.18))	0.001	-0.28 (-0.52–(-0.04))	0.02

^a β^a regression coefficient (simple linear regression model) for % change (decrease) from baseline in cerebral oxygenation during surgery^b β^b regression coefficient (multiple linear regression model) for % change (decrease) from baseline in cerebral oxygenation during surgery

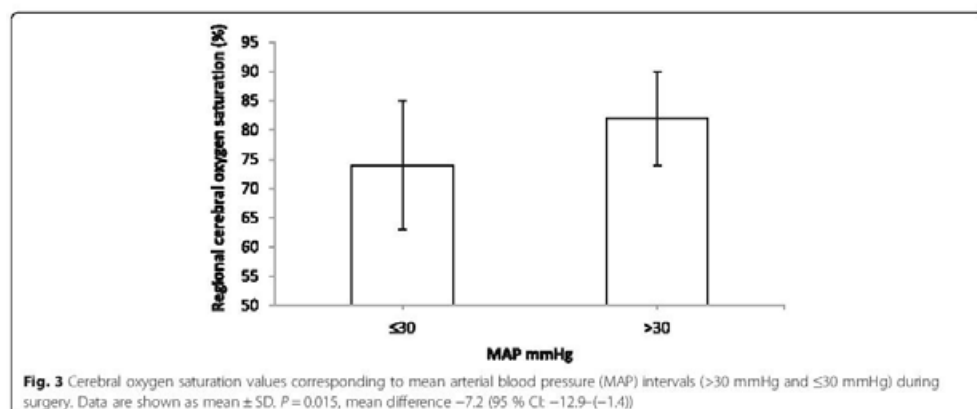


(including MAP values below 30 mmHg) for a period of 80 min. In the early postoperative period subependymal hemorrhages were noticed bilaterally, but, improving over time. Long term outcome, though, of this patient is still unknown.

During neonatal and infant anesthesia important issue is appropriate pulmonary ventilation as cerebral blood flow is affected by blood $PaCO_2$ and O_2 levels [18]. We aimed to maintain $etCO_2$ within 35–45 mmHg whenever possible, however lower values were observed, which may indicate periods of hyperventilation or diminished cardiac output and consequently reduced cerebral blood flow. In spite of that, $etCO_2$ during surgery did not differ between our patients with and without desaturation. However, a part of our studied patients were on mechanical ventilation preoperatively. Reasons for preoperative mechanical ventilation were: inadequate spontaneous ventilation just after delivery ($n = 4$), respiratory insufficiency due to

increased intraabdominal pressure ($n = 2$), obstruction of the upper airway by tumor (teratoma) ($n = 1$). This might be a possible cause for bias as low rSO_2c values could be linked with artificial ventilation especially when airway pressures are high, as was demonstrated in infants with respiratory distress syndrome [19–21]. Preoperative mechanical ventilation was associated with prematurity (35.7 % in preterm vs. 6.9 % in term infants) and might have reflected more difficult clinical condition of these patients. In conjunction with other factors like anemia and hypotension, prematurity can be an important factor for a decrease in cerebral oxygenation during surgery, as gestational age was associated with intraoperative cerebral oxygenation changes by simple regression model in a present study. Further studies including larger premature patient population are required to clarify this issue.

Important finding is that there were differences in anesthesia management between patients with and without



cerebral oxygen desaturation 20 % and more from baseline. More patients in desaturation group received vasoactive agents and red blood cell transfusions compared to normal group patients. As the rSO_2c monitoring is not a standard care in our unit, clinical decisions during anesthesia were not based on rSO_2c readings. However, cerebral oxygenation monitoring was not blinded, therefore we cannot exclude that it might have influenced anesthesia management in certain cases.

The major limitation of our study is that our patient population was not homogenous. Although all patients were hemodynamically stable before surgery, they were different regarding gestation and age, and birth history, the known risk factor of cerebral lesions in infants [22]. Thus, neurological outcomes cannot be evaluated based on this study since, neurological impairment observed in 3 patients in desaturation group was not likely due to intraoperative events. Other sources of bias are: 1. Measurement of $etCO_2$ in small children is not accurate. Blood gas analyses to assess $PaCO_2$ would have been more precise. However, due to the ease of application and non-invasive character $etCO_2$ is a part of standard monitoring during anesthesia. 2. We recorded data every 5 min, although rSO_2c values were captured every 5 s. Therefore, we might have missed short desaturation episodes during anesthesia. 3. We performed rSO_2c monitoring only in the forehead region and did not register oxygenation of other tissues, thus we could not compare overall tissue oxygenation to cerebral tissue oxygenation. However, blood lactate concentration did not differ between patients in normal and desaturation groups pre- and post-operatively, implying that overall perfusion was similar in both groups.

Conclusions

Cerebral desaturation ≥ 20 % from baseline may occur in almost one fifth of patients. Recognition and avoidance of risk factors for potential decrease in cerebral oxygenation is the crucial task for every anesthesiologist. Although different perioperative factors can predispose to cerebral oxygenation changes, arterial blood pressure seems to be the most important. We were not able to provide strong evidence, but prematurity, as another possible risk factor cannot be ignored. Therefore, further studies are required to clarify this issue and to link cerebral desaturation episodes to patient outcome.

Additional file

Additional file 1: "Neonatal cerebral oxygenation changes" This file contains data about demographic, clinical characteristics and cerebral oxygenation changes during anesthesia of included patients. (XLSX 37 kb)

Abbreviations

ASA: American Society of Anesthesiologists; $etCO_2$: Endtidal CO_2 ; HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; MAP_{rSO_2c} : MAP corresponding to

minimal rSO_2c value during anesthesia; NIRS: Near infrared spectroscopy; rSO_2c : Regional cerebral saturation of oxygen; SpO_2 : Pulse oximetry

Acknowledgements

We sincerely thank all the staff of the Neonatology Department of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics for their help in conducting this research.

Funding

Lithuanian Research Council. Grant No. 45–598.

Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study are included in this published article (and its Additional file 1).

Authors' contributions

Study design: DR, IR. Data collection: IR, DR. Writing the first draft: IR. Data interpretation, discussion and preparation of the final manuscript: IR, DR, LS, AM. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Informed written parental consent was obtained before enrollment of every patient. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Kaunas Regional Biomedical Research, ref. n. BE-2-43.

Author details

¹Department of Anesthesiology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu str. 2, Kaunas LT-50009, Lithuania. ²Neuroscience Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

Received: 15 July 2016 Accepted: 20 October 2016

Published online: 28 October 2016

References

- Robertson DR, Justo RN, Burke CJ, Pohlner PG, Graham PL, Colditz PB. Perioperative predictors of developmental outcome following cardiac surgery in infancy. *Cardiol Young*. 2004;14(4):389–95.
- Cerbo RM, Cabano R, Di Corleto A, Longo S, Maraglino R, Stronati M. Cerebral and somatic rSO_2 in sick preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25 Suppl 4:97–100.
- Mittnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(3):342–7.
- Braz JF, Lewis DV. Changes in cerebral blood volume and cytochrome aa3 during hypertensive peaks in preterm infants. *J Pediatr*. 1986;108(6):983–7.
- Kasman N, Brady K. Cerebral oximetry for pediatric anesthesia: why do intelligent clinicians disagree? *Paediatr Anaesth*. 2011;21(5):473–8.
- Rhondali O, Juhel S, Mathews S, Cellier Q, Desgranges FP, Mahr A, De Queiroz M, Pouyau A, Rhizoul-Berrada K, Chassard D. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years. *Pediatr Anesth*. 2014;24(7):734–40.
- Rhondali O, Pouyau A, Mahr A, Juhel S, De Queiroz M, Rhizoul-Berrada K, Mathews S, Chassard D. Sevoflurane anesthesia and brain perfusion. *Pediatr Anesth*. 2015;25(2):180–5.
- Rhondali O, Mahr A, Simonin-Lansiaux S, De Queiroz M, Rhizoul-Berrada K, Combet S, Cejka JC, Chassard D. Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years. *Pediatr Anesth*. 2013; 23(10):946–51.
- Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Pediatr Anesth*. 2014;24(1):22–9.
- Conforti A, Giliberti P, Mondì V, Valfrè L, Sgro S, Picardo S, Bagolan P, Dotta A. Near infrared spectroscopy: Experience on esophageal atresia infants. *J Pediatr Surg*. 2014;49(7):1064–8.
- Michalet D, Arslan O, Hilij J, Mangaluren N, Brasher C, Grace R, Bonnard A, Malbezin S, Nivoche Y, Dahmani S. Intraoperative changes in blood pressure associated with cerebral desaturation in infants. *Pediatr Anesth*. 2015;25(7):681–8.

12. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 2004;114(6):1591–6.
13. Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung-physiology and ventilation. *Pediatr Anesth*. 2014;24(1):10–21.
14. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, Robertson R, Pigula FA, Jonas RA, Newburger JW. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122(3):245–54.
15. Binder-Heschl C, Urlsberger B, Schwabegger B, Koestenberger M, Pichler G. Borderline hypotension: how does it influence cerebral regional tissue oxygenation in preterm infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015. doi:10.3109/14767058.2015.1085020.
16. Garner RS, Burchfield DJ. Treatment of presumed hypotension in very low birthweight neonates: effects on regional cerebral oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F117–21.
17. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child*. 1987;62(10):1068–9.
18. Pryds O, Grisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *Pediatrics*. 1989;115(4):638–45.
19. Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev*. 2009; 85(2):77–84.
20. vanBel F, Lemmers PM, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008; 94(4):237–44.
21. Palmer KS, Spencer SA, Wickramasinghe YA, Wright T, Southall DP, Rolfe P. Effects of positive and negative pressure ventilation on cerebral blood volume of newborn infants. *Acta Paediatr*. 1995;84(2):132–9.
22. Gazzolo D, Pluchinotta F, Bashir M, Aboulgar H, Said HM, Iman I, et al. Neurological Abnormalities in Full-Term Asphyxiated Newborns and Salivary S100B Testing: The "Cooperative Multitask against Brain Injury of Neonates" (CoMBINE) International Study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115194. doi:10.1371/journal.pone.0115194.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



SMEGENŲ PAŽEIDIMO ŽYMENŲ (S100B IR NSE) KITIMAS NAUJAGIMIŲ IR KŪDIKIŲ PERIOPERACINIŲ LAIKOTARPIU

Ilona Razlevičė, Danguolė Rugytė, Andrius Macas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezijos klinika

Raktažodžiai: smegenų pažeidimo žymenys, naujagimiai, bendroji anestezija, smegenų įsotinimas deguonimi, S100B, NSE.

Santrauka

Tikslas. Įvertinti perioperacinio laikotarpio įtaką smegenų ląstelių pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE koncentracijos kitimui kraujo plazmoje prieš operaciją ir po jos naujagimiams ir kūdikiams bei nustatyti šių baltymų ryšį su operacijos metu smegenų įsotinimu deguonimi (rSO_2c). Darbo metodika. Perspektyvusis, stebimasis, klininis tyrimas. Įtraukti 46 naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos. Tiriamiesiems atlikta standartinė bendrinė anestezija, taikant įprastinę stebėseną. Smegenų įsotinimas deguonimi stebėtas visos operacijos metu. S100B ir NSE žymenų koncentracijai kraujo plazmoje nustatyti buvo imamas kraujas prieš operaciją ir 24 val. po operacijos. Buvo apskaičiuotas skirtumas tarp pradinės žymens reikšmės ir 24 val. po operacijos ir išreikštas procentais nuo pradinės reikšmės (delta S100B%, delta NSE%).

Rezultatai. Tyrimo metu buvo analizuojami 46 naujagimiai ir kūdikiai. Po 24 valandų po operacijos S100B žymuo padidėjo 10 (21,7%), NSE 11 (23,9%) operuotų pacientų. Rasta vidutinė tiesinė koreliacija tarp abiejų tiriamų biožymenų, $r=0,5$, $p=0,002$, tarp delta S100B% ir rSO_2c $r=0,42$, $p=0,004$, delta S100B% ir vidurinio arterinio spaudimo (VAS) $r=-0,3$, $p=0,04$, rSO_2c koreliavo su VAS $r=0,3$, $p=0,037$. Negauta statistškai reikšmingo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų didėjimo ir nepažeidžiamų neurologinių pažeidimų nustatytų neurosonografijos metu.

Išvados. Pirmąją parą po operacijos didžiajai daugumai pacientų reikšmingo CNS ląstelių pažeidimo ar kraujo-smegenų barjero pralaidumo padidėjimo

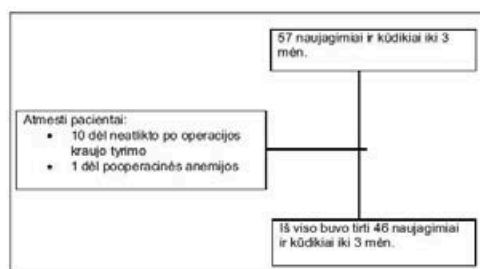
nebuvo. Pacientams, kuriems galimai galėjo būti smegenų audinio hiperoksija, stebėtas S100B padidėjimas. Svarbus perioperacinis faktorius, galintis turėti įtakos naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimui deguonimi ir smegenų pažeidimo žymenų didėjimui, yra arterinis kraujo spaudimas.

Įvadas

Atliktos retrospektyvinės studijos aprašo, kad naujagimiai, sergantys nekrotiniu enterokolitu ir patyrę chirurginę gydymą, dažniau serga cerebraliu paralyžiumi ir turi nervų sistemos raidos sutrikimų negu gydyti konservatyviais būdais (1). Blogesnės neurologinės baigtys stebimos ir tiems vaikams, kuriems buvo atliktos įgimtų širdies ydų chirurginės operacijos (2). Kiti tyrimai aprašo, kad kuo ankstesniame amžiuje kūdikis patiria anesteziją ir operaciją, tuo blogesnė vėlesni mokymosi pasiekimai (3). Perioperaciniu laikotarpiu daug faktorių gali sutrikdyti smegenų kraujotaką ir sukelti nepažeidžiamas neurologines baigtis: arterinio kraujo spaudimo svyravimai, anglies dvideginio (CO_2) kiekio pokyčiai, įkvėpimo O_2 koncentracija, gliukozės kiekis kraujyje, temperatūros svyravimai (1). Neurologinį pažeidimą taip pat gali sąlygoti: nepakankamas smegenų subrendimas, užtrukusi smegenų hipoksija, nepakankama smegenų kraujotaka dirbtinės apytakos sąlygomis, sedacija ir kt. (4). Specifiniai serumo biocheminiai žymenys smegenų ląstelių pažeidimui nustatyti padėtų išvengti galimų komplikacijų ir užtikrintų savalaikio gydymo taktiką (5). Labiausiai ištirti naujagimiams, vaikams ir suaugusiems smegenų ląstelių pažeidimo žymenys yra NSE (neuronams specifinė enolazė) ir S100B, tačiau jie nebuvo tirti naujagimiams ir kūdikiams perioperaciniu laikotarpiu ne širdies operacijų metu (4). Šie baltymai atsiranda plazmoje, esant smegenų ląstelių ar kraujo-smegenų barjero pažeidimui. NSE – glikolitinis citoplazmos fermentas, esantis neuronuose, daugiausia pilkojoje centrinės nervų sistemos (CNS) medžiagoje, neuroendokrininėse ir navikinėse ląstelėse. Įvykus ląstelės destruktijai šis baltymas pasyviai pereina į ekstraceliulinį tarpą. Jo biologinis

gyvavimo pusperiodis 48 val. (6). S100B – rūgštinis Ca^{2+} surišantis proteinas, didžiausiais kiekiais aptinkamas CNS: astrocituose, Švano ląstelėse, baltojoje CNS medžiagoje. Pažeidus nervinio audinio struktūrą S100B pereina į cerebrospinalinį skystį ir difunduoja pro kraujo-smegenų barjerą į sisteminę kraujotaką. Po smegenų pažeidimo S100B išsiskyrimas stebimas apie 4 paras (6). S100B unikalus ir tuo, kad kol kas tai vienintelis iš žymenų, kuris buvo susietas su anestezikų sukelta smegenų ląstelių apoptoze gyvūnams (7). Artimosios infraraudonosios spektroskopijos, skirtos naujagimių galvos smegenų isotoninui deguonimi (rSO_2c) vertinti, parametrai patikimai koreliuoja su S100B koncentracija šlapime tiriant išnešiotus ir neišnešiotus naujagimius per pirmąsias 6 gyvenimo valandas (8).

Darbo tikslas – įvertinti perioperacinio laikotarpio įta-



1 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama

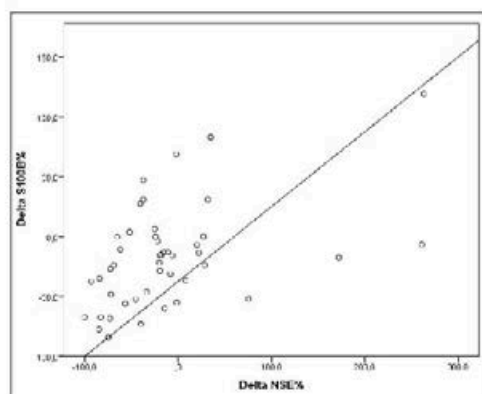
1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys. Nurodyta duomenų mediana, minimali ir maksimali reikšmės arba proporcija (n(%))

Požymis	Iš viso (n = 46)
Amžius (dienos)	10,5 (0-90)
Naujagimiai (n(%))	37 (80,4)
Kūdikiai (n(%))	9 (19,6)
Gėstacinis amžius (savaitės)	38 (30-42)
Išnešioti (n(%))	30 (65,2)
Neišnešioti (n(%))	16 (34,8)
Svoris (g)	3398 (1340-6300)
Lytis	
Berniukai (n(%))	26 (56,5)
Mergaitės (n(%))	20 (43,5)
Operacijos pobūdis:	
Krūtinės ląstos (n(%))	2 (4,3)
Pilvo (n(%))	30 (65,2)
Urologinės (n(%))	6 (13)
Kitos (n(%))	8 (17,4)
Kelinta operacija (pirma/pakartotina)	42 (91,3)/4 (8,7)
Anestezijos trukmė (min)	80 (30-260)

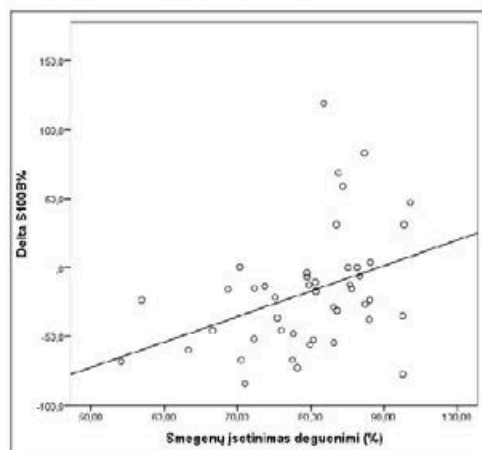
ką smegenų ląstelių pažeidimą atspindinčių baltymų S100B ir NSE koncentracijos kitimui kraujo plazmoje prieš operaciją ir po jos naujagimiams ir kūdikiams bei nustatyti šių baltymų ryšį su operacijos metu stebimų smegenų isotoninui deguonimi.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Perspektyvusis, stebimasis, klinikinis tyrimas atliktas



2 pav. Koreliacija tarp delta S100B% ir delta NSE% (Spearman'o koreliacijos koeficientas, $r=0,5$, $p=0,002$).



3 pav. Koreliacija tarp delta S100B% ir smegenų isotoninio deguoninio (%), (Spearman'o koreliacijos koeficientas, $r=0,42$, $p=0,004$).

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anestezijos klinikoje. Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas patvirtino protokolą ir išdavė leidimą Nr. BE-2-43. Tyrimas atliktas 2013 - 2015 metais. Į tyrimą įtraukti naujagimiai ir kūdikiai iki 3 mėn. amžiaus, kuriems atliktos išplėstinės pilvo, dubens ar krūtinės organų operacijos (laparotomijos, torakotomijos, štemotomijos, lumbotomijos) ir kurių tėvai davė raštiną sutikimą dalyvauti tyrime.

Į tyrimą neįtraukti naujagimiai ir kūdikiai operuojami dėl auglių, kuriems diagnozuotas sepsis, anemija, sergantys kaulų-raumenų ligomis bei operuojami dėl širdies ir kraujagyslių bei neurologinės patologijos. Detali pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama pavaizduota 1 paveiksle.

Į tyrimą įtraukti 57 pacientai, 11 pacientų vėliau buvo atšesti, tad iš viso buvo tirti 46 naujagimiai ir kūdikiai.

Tiriamiesiems atlikta standartinė bendrinė anestezija, taikant įprastinę stebėseną: neinvazinį arterinį kraujo spaudimą (AKS), širdies susitraukimų dažnį (SSD), hemoglobino įsotinimą deguonimi - pulsine oksimetrija (SpO_2), elektrokardiogramą (EKG), temperatūrą (T°). SpO_2 palaikytas $\geq 90\%$ neišnešiotiems naujagimiams ir $\geq 94\%$ išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams. Šios ribos rekomenduotinos dėl mažesnės nekrotizuojančio enterokolito rizikos ir geresnio naujagimių išgyvenamumo (9). Tiksliai AKS matavimui buvo parinkta manžetė, dengianti du trečdalius žasto, ir matavimas atliekamas kas 5 min. Visiems pacientams atlikta bendrinė neįtraukta su trachėjos intubacija ir

dirbtine plaučių ventiliacija. Anestezijos indukcija atlikta tiekiant deguonies, oro ir sevofturano mišinį per veido kaukę, vėliau skirti raumenų relaksantai ir fentanilis $1 \mu\text{g/kg}$ į veną. Anestezijos metu slėgis kvėpavimo takuose neviršijo 15 mmHg ir anglies dvideginio kiekis iškvepiame ($EtCO_2$) buvo palaikomas $35-45 \text{ mmHg}$. SSD ir AKS buvo palaikomi 20% ribose nuo pradinio matavimo. Analgezijai palai-kyti buvo skiriami fentanilis $1 \mu\text{g/kg}$ pagal reikala, taip pat pagal reikalą skirti raumenų relaksantai. Infuzoterapija kristaloidais taikyta $6-10 \text{ ml/kg/val}$. Papildoma infuzinė terapija buvo skiriama atsižvelgiant į AKS, SSD pokyčius, operacijos eigą. Normotermija operacijos metu palaikyta šildomais čiuziniais ir šildančiomis lempomis.

Smegenų įsotinimo deguonimi stebėjimui operacijos metu kaktos srityje buvo klijuojami du lipnūs elektrodai. Duomenys registruoti INVOS SYSTEM aparatu nepertraukiamai visą operaciją iki operacinio pjūvio užsuvimo. Po operacijos pacientai buvo neekshibuoti ir perkelti tolesniam gydymui į intensyviosios terapijos skyrių.

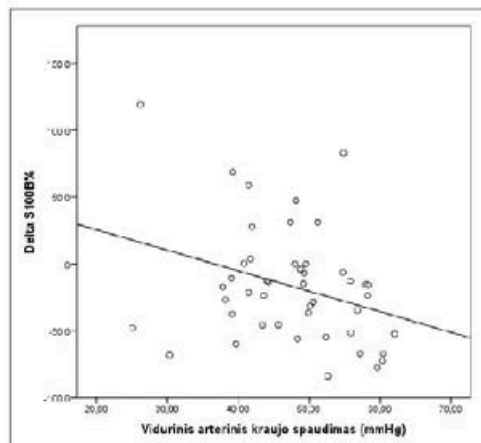
S100B ir NSE žymenų koncentracijai kraujo plazmoje nustatyti buvo imamas kraujas prieš operaciją ir 24 val. po operacijos. Žymenys nustatyti ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) metodu (Bio Vendor Human S100B ELISA ir CmaAg NSE ELA). Reagentų rinkinys biožymenų nustatymui buvo tiekiamas to paties gamintojo, tačiau su ilgais laiko tarpais, todėl siekiant išvengti netikslumų buvo apskaičiuotas skirtumas tarp pradinės žymens reikšmės ir 24 val. po operacijos ir išreikštas procentais nuo pradinės reikšmės (delta S100B%, delta NSE%).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS statistics 20 programinį paketą. Taikant Kolmogorovo-Smirnovo testą, nustatyta, kad kintamieji netenkino pasiskirstymo normališkumo sąlygos, todėl tolesniems skaičiavimams taikyti neparametriniai analizės metodai. Kiekybiniai kintamieji aprašyti paskaičiavus medianą, minimalią ir maksimalią reikšmes. Kiekybinių duomenų palyginimui tarp grupių taikytas Mann-Whitney U kriterijus. Kokybinių požymių vertinimui grupėse taikytas chi kvadrato kriterijus (χ^2). Siekiant nustatyti, ar buvo ryšys tarp delta S100B%, delta NSE% ir perioperacinių veiksnių apskaičiuotas Spearman'o koreliacijos koeficientas. Duomenys statistškai patikimai skyrėsi, kai reikšmingumo lygmuo p buvo mažiau nei $0,05$.

Rezultatai

Tyrimo metu buvo analizuojami 46 pacientai, iš kurių 30 (65,2%) buvo išnešiotų ir 16 (34,8%) neišnešiotų naujagimių ir kūdikių. Demografiniai ir klinikiniai požymiai parodyti 1 lentelėje.

Po 24 valandų po operacijos S100B žymuo padidėjo 10



4 pav. Koreliacija tarp delta S100B% ir vidurinio arterinio kraujo spaudimo (VAS). (Spearman'o koreliacijos koeficientas, $r=-0,3$, $p=0,04$).

(21,7%), NSE 11 (23,9%) operuotų naujagimių ir kūdikių. Rašla vidutinė tiesinė koreliacija tarp abiejų tiriamų biožymenų, $r=0,5$, $p=0,002$ (2 pav.).

Rašla koreliacija tarp delta S100B% ir rSO_2c $r=0,42$, $p=0,004$ (3 pav.), tarp delta S100B% ir vidurinio arterinio spaudimo (VAS) $r=-0,3$, $p=0,04$ (4 pav.), rSO_2c koreliavo su VAS $r=0,3$, $p=0,037$.

Naujagimiai buvo palyginti tarp grupių, kuriems didėjo smegenų pažeidimo žymenys ir ne. Nei pagal anestetikų, nei seduojančių medžiagų kiekį naujagimių grupės nesisiskyrė. Didžioji dalis pacientų (91,3%) patyrė vieną operaciją ir skirtumo tarp smegenų pažeidimo žymenų kitimo ir operacijos skaičiaus bei anestezijos trukmės nebuvo. Negauta statistiškai reikšmingo ryšio tarp smegenų pažeidimo žymenų didėjimo ir nepageidaujamų neurologinių pažeidimų, nušaltųjų neurosonografijos metu (subependiminės, intraskilvelinės kraujosruvos).

Tyrimo rezultatų aptarimas

Sveikų suaugusių žmonių organizme aptinkamas NSE kiekis yra labai mažas, o S100B koncentracija kraujo plazmoje neišmatuojama. NSE padidėjimas nustatomas pacientams, turintiems piktybinių neuroendokrininių navikų, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos, neuroblastomos atvejais, o ištikus išeminiam ar hemoraginiam insultui, CNS traumai padidėja ir NSE ir S100B (10). Atliktuose tyrimuose aprašoma, kad aukščiausia S100B koncentracija aptinkama naujagimių kraujyje ir vėliau mažėja iki neišmatuojamos (11). Atsakymo dar nėra, kodėl S100B randamas naujagimiams be aiškių CNS pažeidimų. Manoma, kad naujagimių kraujo-smegenų barjeras yra mažiau selektyvus ir yra didesnė baltymų kaita nervų ląstelėse dėl sparčiai bręstančios CNS (12), taip pat mažesnis išsiskyrimas per inkstus (13). Suaugusiems pacientams perioperaciniu periodu, kuriems nėra pastebimų CNS pažeidimų, S100B padidėjimas aiškinamas subklinikiniais smegenų ląstelių pakenkimais, kurių metu vyksta grįžtami pokyčiai (difuzinė mikroembolizacija ir padidėjęs kraujo-smegenų barjero pralaidumas) (4). Tiriant intensyviosios terapijos skyriuose gydomus naujagimius, nušaltatyta, kad pacientų būklės sunkumas patikimai koreliuoja su didesniais S100B ir NSE koncentracijomis (6, 14). Didžiausi šių žymenų kiekiai nušaltatyti po invazyvių, didelės apimties operacijų, pavyzdžiui, įgimtų širdies defektų korekcijos, organų transplantacijos (14).

Visi bendrieji anestetikai sukelia širdies ir kraujagyslių sistemos slopinimą, dėl to smegenų kraujotaka ir oksigenacija gali būti nepakankama. Egzišiuoja ir kiti faktoriai, galintys paveikti naujagimių ir kūdikių smegenų aprūpinimą deguonimi ir normalią jų funkciją (kvėpavimo funkci-

jos sutrikimai, medžiagų apykaitos sutrikimai, hiperoksija, ypač neišnešiotiems naujagimiams ir kt.) (1). Atliktas tyrimas atskleidė reikšmingą koreliaciją tarp smegenų isotininio deguonimi ir smegenų ląstelių pakenkimo žymens delta S100B%. Tiriant sunkiai sergančius vaikus iki 18 metų, kurie buvo gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, rašla neigiamą koreliaciją tarp S100B ir smegenų isotininio deguonimi, tačiau įrodymų apie minėtų tyrimų diagnostinę vertę nuspėjant neurologinę būklę dar trūksta (15). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad rSO_2c ir S100B yra: priklausomi nuo amžiaus, koreliuoja su hemodinaminiais svyravimais, kurių metu didėja hemoencefalinio barjero pralaidumas, kuris gali būti tiek dėl fiziologinio CNS vystymosi, tiek dėl smegenų pakenkimo (16, 12). Nemoto su kolegomis aprašė, kad suaugusiems pacientams, patyrusiems galvos smegenų insultą, buvo štebėtos aukštesnės rSO_2c reikšmės pažeistose galvos smegenų srityse, kas reikštų, kad pažeisti arba mirę neuronai suvartoja mažiau arba visai nevartoja deguonies (17). Tiriant besivystančių gyvūnų smegenis dėl smegenų pažeidimo ir neuronų mirties taip pat štebėtas mažesnis deguonies suvartojimas pirmąsias 24-78 val. (18). Panašūs radiniai aprašomi ir naujagimiams, gimusiems asfiksijoje ir patyrusiems nepageidaujamą neurologinę baigtį (16, 19). Mes štebėjome S100B padidėjimą 7 pacientams, kuriems smegenų isotininis deguonimi buvo per 85% (3 pav.). Net trumpas hiperoksijos periodas naujagimiams sukelia nepageidaujamą ilgalaikę pasekmę, susilpnina galvos smegenų išemiją, lydimą neuronų apoptozės. Naujagimiams ir kūdikiams širdies ir kraujagyslių operacijų metu deguonies koncentracija tiekama atsižvelgiant į artimosios infraraudonosios spektroskopijos parodymų rezultatus, siekiant išvengti hiperoksijos sukeltos vazokonstrikcijos (20). Kadangi atokiųjų neurologinių vystymosi baigčių netyrėme, nežinome, ar mūsų tyrimo metu rašla koreliaciją tarp rSO_2c ir smegenų biožymenų didėjimo galime paaiškinti sumažėjusiu deguonies metabolizmu smegenų ląstelėse ir galimu ląstelių pažeidimu. Žymenų padidėjimo susijimas su neurologinė ligonių būkle padėtų atsakyti į klausimą, ar žymenų tyrimas yra naudingas štebėjimo būdas.

Normalaus arterinio kraujo spaudimo ribos naujagimiams vis dar išlieka diskusijų objektu. Aprašoma saugi apatinė vidurinio arterinio kraujo spaudimo riba yra ne žemesnė negu amžius pagal gestacines naujagimio savaites ir ne žemesnė negu 30 mmHg net neišnešiotiems naujagimiams. Atlikti keli tyrimai, kuriuose pateikiami duomenys apie blogesnes naujagimių neurologines baigtis, kuriems buvo štebėtas mažesnis arterinis kraujo spaudimas (21). Tiriant vaikus iki 12 metų, vėlyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, kuriems atlikta širdies ir kraujagyslių operacija, buvo pastebėta, kad po operacijos išsivysčiusi hipotenzija

slipriai koreliavo su S100B (11). Sepsinio šoko metu vaikų kraujyje buvo rašta ir S100B ir NSE žymenų kiekio padidėjimas (22). Svarbu įsidėmėti, kad ne tik anestetikai, bet ir kiti perioperaciniai veiksniai gali pažeisti smegenų ląsteles ir sukelti blogas neurologines baigtis (11). Mūsų atlikta tyrime gavome tiesioginę koreliaciją tarp VAS ir rSO_2c bei atvirkštinę koreliaciją tarp VAS ir delta S100B%. Gauti rezultatai parodo, kad esant hipotenzijai galimai smegenų kraujotaka vyksta pasyviai dėl sutrikdytos autoreguliacijos galvos smegenyse, ypač neišnešiotiems naujagimiams.

Keletas tyrimų aprašo slopinantį propofolio ir sevofurano poveikį sveikų suaugusių pacientų smegenų kraujotakai, tačiau duomenų apie naujagimių populiaciją nėra pateikta (23). Mūsų atlikta tyrime nepastebėjome jokios koreliacijos tarp smegenų pažeidimo žymenų padidėjimo ir vartotų anestetikų koncentracijos iki 24 val. po operacijos.

Išvados

Pirmąją parą po operacijos didžiai daugumai pacientų reikšmingo CNS ląstelių pažeidimo ar kraujotakos-smegenų barjero pralaidumo padidėjimo, kuris būtų susijęs su smegenų pažeidimo žymenų koncentracijos padidėjimu po operacijos, nebuvo. Pacientams, kuriems galimai galėjo būti smegenų audinio hiperoksija, stebėtas S100B padidėjimas. Tik tolesni tyrimai padės išaiškinti hiperoksijos įtaką smegenų kraujotakai ir įsotinimui deguonimi. Svarbus perioperacinis faktorius, galintis turėti įtakos naujagimių ir kūdikių smegenų įsotinimui deguonimi ir smegenų pažeidimo žymenų didėjimui, yra arterinis kraujo spaudimas. Žymenų pokyčio susijimas su neurologinė ligonių būkle padėtų atsakyti į klausimą, ar žymenų tyrimas yra naudingas stebėjimo būdas.

Literatūra

- McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth* 2012; 109 (S1):i60-i67. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes424>
- Wise-Faberowski L, Loepke A. Anesthesia during surgical repair for congenital heart disease and developing brain: neurotoxic or neuroprotective? *Pediatr Anesth* 2011; 21:554-559. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03586.x>
- Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, Choi JY, Kimble KK, Todd MM. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology* 2012; 117:494-503. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182644684>
- Liu Y, Xu Y, Li DZ, Shi Y, Ye M. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. *Pediatr Cardiol* 2009;30(7):893-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-009-9454-x>
- Šuškevičienė I., Nekrašienė M., Rugytė D.Č., Vilkė A., Buškauskas T., Bilskienė D., Macas A. Naujagimių ir kūdikių smegenų ląstelių apoptozė ir perioperacinis periodas: ar yra ryšys? *Sveikatos mokslai*. 2013;1:133-137.
- Vos PE, Verbeek MM. Brain specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? *Shock* 2002;18(5):481-482. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200211000-00017>
- Wang S, Peretich K, Zhao Y, Liang G, Meng Q, Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res* 2009 Oct;66(4):435-40. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b3381b>
- Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S., Musmarra C, Tagliabue P, Li Volti G, Florio P, Gazzolo D. Near Infrared Spectroscopy in Healthy Preterm and Term Newborns: Correlation with Gestational Age and Standard Monitoring Parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009;6:148-54. <http://dx.doi.org/10.2174/156720209788970090>
- Neumann RP, von Ungern-Stenberg BS. The neonatal lung—physiology and ventilation. *Pediatr Anaesth* 2014;24(1):10-21. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12280>
- Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, Di Eusanio M., Leacche M. Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ* 2006;12:314-319. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2006.05.007>
- Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2004;14:495-500. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01230.x>
- Micheli F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool in perinatal medicine. *Clin Chem* 2002; 48:2097-104.
- Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L., Rajendra A, Argon J, McIntosh T, Helffer M. S-100 beta protein serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2003;31:939-945. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000053644.16336.52>
- Vanhorebeek I, Gielen M. Glucose dysregulation and neurological injury biomarkers in critically ill children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4669-79. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0805>
- Subbaswamy A, Hsu AA, Weinstein S, Bell MJ. Correlation of cerebral near-infrared spectroscopy (cnirs) and neurological markers in critically ill children. *Neurocrit Care* 2009;10:129-135. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9122-7>
- Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006; 117:333-339. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0987>

17. Nemoto E, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28:1052-1054.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004000-00023>
18. Peeters-Scholte C, Koster J, Veldhuis W, van den Tweel E, Zhu C, Kops N, Blomgren K, Bar D, van Buul-Offers S, Hagberg H, Nicolay K, van Bel F, Groenendaal F. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2002;33:2304-2310.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000028343.25901.09>
19. Cady EB, Amess PN, Penrice J, Wylezinska M, Sams V, Wyatt JS. Early cerebral-metabolite quantification in perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy by proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1997; 15:605-611.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(97\)00017-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(97)00017-9)
20. Habre W, Petak F. Perioperative use of oxygen: variabilities across age. *Br J Anaesth* 2014;113 (S2):ii26-ii36.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aec380>
21. Cerbo RM, Cabano R, Di Comite A, Longo S, Maragliano R, Stronati M. Cerebral and somatic rSO₂ in sick preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(S4):97-100.
22. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, et al. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care* 2008;9:245-51.
<http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181727b22>
23. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Pediatr Anaesth* 2014;24:22-29.
<http://dx.doi.org/10.1111/pan.12307>

CHANGES OF BRAIN INJURY MARKERS (S100B AND NSE) IN NEWBORNS AND INFANTS PERIOPERATIVE PERIOD
I. Razlevič, D. Rugytė, A. Macas

Key words: brain injury markers, neonates, general anaesthesia, cerebral oxygenation, S100B, NSE

Summary

The aim of our study was to evaluate the influence of perioperative period (first 24 hours) on brain specific proteins S100B and NSE concentration in plasma and to correlate it with intraoperative cerebral oxygen saturation (rSO_{2c}) in neonates and infants. Methods: The prospective observational clinical study included 46 newborns and infants younger than 3 months. All patients required elective or urgent abdominal, urological, thoracic or other major general surgery. After arrival to the OR, standard monitoring was started before anaesthesia. All patients underwent general anaesthesia with tracheal intubation and controlled ventilation. Monitoring of regional cerebral saturation of oxygen was started before anaesthesia and data were captured throughout the surgery. Blood samples for plasma S100B and NSE analysis were collected before surgery and 24 h after the operation. The difference between markers initial (before anaesthesia) values and 24 h after operation was calculated, and expressed as a percent of the initial value (delta S100B%, delta NSE%). Results: 46 patients were enrolled in this study. 24 h after operation we found that S100B increased in 10 (21.7%) and NSE in 11 (23.9%) neonates. Delta NSE and delta S100B well correlated $r=0.5$, $p=0.002$. Delta S100B% correlated with rSO_{2c} $r=0.42$, $p=0.004$ and with mean arterial pressure (MAP) $r=-0.3$, $p=0.04$. The correlation was also observed between rSO_{2c} and MAP $r=0.3$, $p=0.037$. We did not find statistically significant relationship between the brain specific markers and abnormal neurosonography. In conclusion, 24 h after operation for the vast majority of patients: brain cell damage or increased brain blood barrier permeability, which could result in increased concentration of brain specific proteins, did not occur. However, increased S100B values were observed in infants with presumable brain hyperoxia (rSO_{2c} >85%). Diminished arterial blood pressure may affect newborns and infants: cerebral oxygenation and cause higher release of brain cell damage proteins perioperatively.

Correspondence to: ilonos_pastas@yahoo.com

Gauta 2016-06-19

SUMMARY

Introduction

Approximately 1.5 million neonates receive general anesthesia each year for a surgical procedure. In Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics hospital more than 100 babies undergo operations for neurosurgical pathologies, patent ductus arteriosus, and about 50 babies each year are operated for general surgery. It seems, that it is a common daily practice, but newborns undergoing surgery are at higher risk for anesthesia-related adverse events than older children. During the perioperative period, the maintenance of optimal hemodynamics in these patients is challenging and requires a thorough understanding of neonatal physiology and pharmacology. Data from animals and human cohort studies have shown relation of the currently used anesthetics with neurotoxic brain injury, neuronal cell death (apoptosis). This may lead to later neurodevelopmental impairment. Exposure to major surgery and anesthesia of low birth weight and premature babies is associated with increased risk of death or neurodevelopmental impairment. Neurodevelopmental disorders among survivors are observed more than in 50 % of cases. There is no doubt that the goal is to improve the survival rate and decrease the morbidity of neonatal surgical patients. However, anesthetizing neonates continues to be a difficult and challenging task even for the skilled anesthesiologist, as there are no evidence based guidelines for neonatal anesthesia. Prevention of physiologic stress from surgical stimulation and the control of neonatal cardiovascular responses to anesthesia with adequate oxygenation control are crucial targets for anesthesiologists.

Due to improved medical care many seriously ill neonates and infants survive. However, newborns and infants undergoing long and complex operations are at higher risk of developing adverse neurodevelopmental outcomes. Perioperative period in newborns and infants carries the risk of cerebral perfusion and oxygenation disturbances due to potential hemodynamic or metabolic derangements. Infant's brain is vulnerable to poor blood flow and oxygenation changes, as a result, long-term outcome can be affected. Several studies suggest to use cerebral near infrared spectroscopy (NIRS) at the bedside to assess cerebral oxygenation and identify possible risk factors of adverse neurological events. Due to the advantage of simple, continuous and non-invasive manner NIRS is valuable tool for cerebral oxygenation monitoring.

In recent decades, accumulating evidence from animal studies justifies concerns regarding the neurotoxic potential of anesthetic drugs particularly in the young brain. These data raised a concern about the safety of neonatal and pediatric anesthesia. Nevertheless, the same effect on human developing brain was mostly ignored on the basis of difficulty with direct application of animal data to humans. Therefore, specific biomarkers of brain injury would be useful in clinical practice for early diagnosis of brain cell apoptosis after neonatal anesthesia.

Aim of the study

To examine the intraoperative changes of cerebral oxygen saturation and perioperative dynamics in serum concentrations of brain cell injury proteins S100B and NSE (*neuron-specific enolase*) in neonates and infants up till 3 months of age undergoing general surgery.

Objectives of the study:

1. To find out the frequency of cerebral desaturation 20% or more from baseline and to identify possible predictors of change in cerebral oxygen saturation during neonatal and infant general surgery.
2. To evaluate changes in serum concentrations of brain cell injury markers S100B and NSE up to 72 hours after surgery. According to previous studies we **hypothesized** that concentrations in serum postsurgery will be higher than before surgery and anesthesia.
3. To evaluate the relationship between change in serum concentration of brain cell injury proteins and the doses of anesthetics, sedative drugs and clinical characteristics of studied patients.
4. To evaluate the relationship between change in serum concentration of brain cell injury proteins and cerebral oxygenation changes during anesthesia.
5. To evaluate the relationship between change in serum concentration of brain cell injury proteins and in-hospital neurological outcome.

Scientific novelty of the study

Cerebral oxygenation changes and the frequency of cerebral desaturation 20% or more from baseline have not been studied during neonatal and infant general surgery. Possible predictors of change in cerebral oxygen saturation during neonatal and infant general surgery were not identified. Brain cell

injury markers were not investigated up to 72 hours after neonatal and infant general surgery.

We believe, that our study will help to answer the question whether perioperative period (surgery, anesthesia, postoperative sedation) can influence central nervous system impairment and disclose the rationale for the use of cerebral oxygenation monitoring during general neonatal and infant surgery.

Material and methods of the study

Patient population

This prospective observational study was performed in Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, the Department of Anesthesiology from 2012 to 2016. After the approval from Local Ethics Committee (Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee, ref. n. BE-2-43) and written informed parental consent, 57 term and preterm newborns and infants younger than 3 months old, undergoing general, thoracic or urologic surgery for congenital anomalies or disease were recruited (international registration No NCT02423369 (<http://www.clinicaltrials.gov>)). A sample size of at least 25 patients was determined based on the previous studies during cardiac surgery for children under 4 years old, according to S100B serum changes before and 24 hours after surgery. The power of the study (β) was selected to be 0.9 and the confidence level (α) 0.05. However, the first results of enrolled patients ($n=15$) revealed the decrease of brain cell injury markers after surgery, therefore, the sample size was recalculated and showed that according to statistically significant decrease of S100B at least 26 patients and according to NSE – 40 patients should be enrolled (β was selected to be 0.9 and the confidence level (α) 0.05).

Cerebral oxygenation monitoring during anesthesia was performed in 43 patients. Blood samples for evaluation of changes in serum concentrations of brain cell injury markers were obtained from 46 infants. The relationship between change in serum concentration of brain cell injury proteins and cerebral oxygenation changes during anesthesia was studied for 37 infants. Patient flow diagram is shown in Fig. 1.

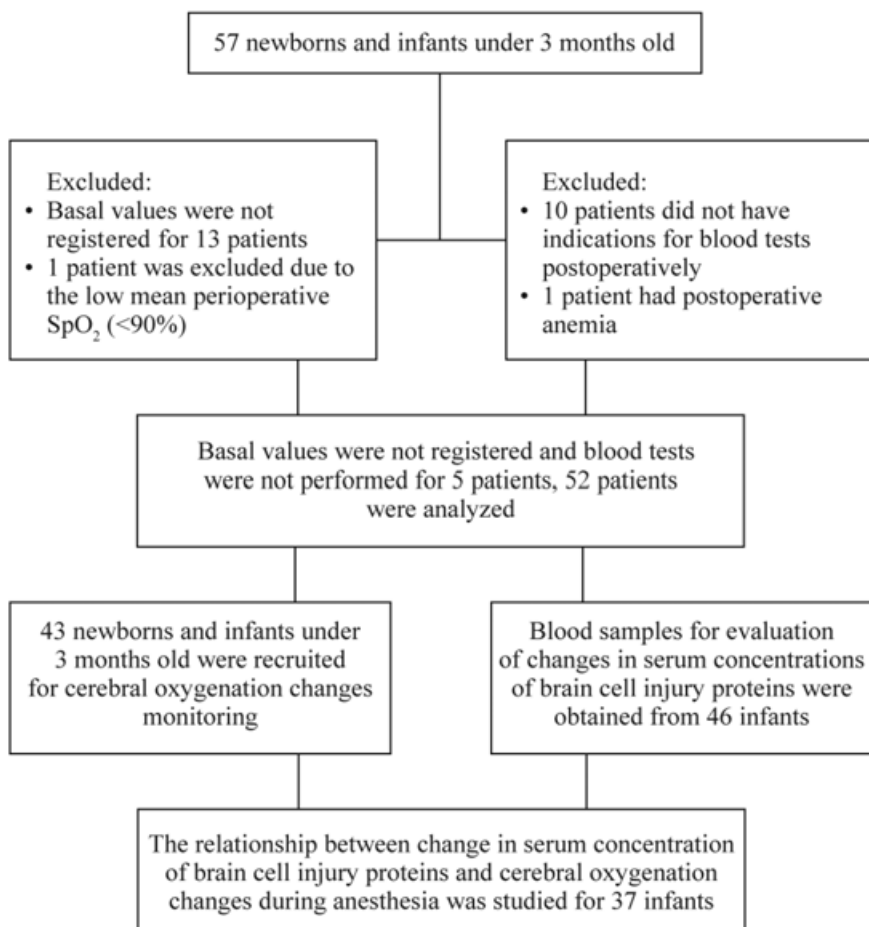


Fig. 1. Patient flow diagram

Exclusion criteria were as follows:

- patients without parental consent;
- severe anemia (Hb <80 g/l);
- patients having suffered for bronchopulmonary dysplasia;
- hyperbilirubinemia;
- physical status of the patients corresponding to American Society of Anesthesiologists (ASA) classification 5th class;
- malignancy of any origin;
- sepsis;
- any evidence of neurosurgical disease;
- renal or hepatic insufficiency;
- bone and muscle disease.

Anesthesia and monitoring

All recruited newborns and infants required elective or urgent abdominal, urological, thoracic or other major general surgery. Patients were fasted as indicated by the surgical condition or according to ASA fasting recommendations appropriate for age. After arrival to the operating room, continuous heart rate (HR), pulse oximetry (SpO_2), non-invasive blood pressure monitoring was started before anesthesia as per standard of care. All patients underwent general anesthesia with tracheal intubation and controlled ventilation. Anesthesia was induced with an inspired fraction of sevoflurane up to maximum 6% in 50% O_2 /air. Muscle relaxants were administered to facilitate orotracheal intubation. Anesthesia was maintained with sevoflurane up to 1 minimal alveolar concentration, additional doses of fentanyl ($1 \text{ mcg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and muscle relaxant. During anesthesia positive pressure controlled ventilation using circle breathing system was performed to maintain endtidal CO_2 (etCO_2) between 35–45 mm Hg, whenever possible; positive end-expiratory pressure of 4 mm Hg was used in all patients. Intraoperative infusion therapy was given as per standard of care and consisted of 5% glucose $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hour}^{-1}$ and isotonic crystalloid $6\text{--}20 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hour}^{-1}$. According to the decision of responsible anesthesiologist hemodynamic support with additional boluses of isotonic crystalloid $10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ and/or vasoactive medications were administered based on assumption that hypotension was defined as mean arterial blood pressure (MAP) less than gestational age in weeks for premature newborns and less than 38 mm Hg for term newborns and infants. Blood products were administered as indicated according to local clinical protocols, based on current recommendations.

Mean intraoperative value of MAP, HR, SpO_2 , etCO_2 , expired fraction of sevoflurane and rectal temperature was calculated for each patient.

Monitoring of cerebral oxygenation

A near-infrared spectrometer (INVOS®, SOMANETICS) was used for measurement of regional cerebral saturation of oxygen (rSO_2c). Before induction of anesthesia, two pediatric cerebral sensors were placed bilaterally to the forehead region and rSO_2c monitoring started. Data were captured with a sampling interval of 5 s and when stable for a period of 1–2 min, baseline value was noted. Throughout the surgery rSO_2c monitoring was used continuously with information recorded every 5 min. Simultaneously, MAP, HR, SpO_2 , etCO_2 , expired fraction of sevoflurane and rectal temperature were recorded. After surgery, NIRS sensors were removed, and all patients were transferred to the intensive care unit for artificial lung

ventilation, sedation and analgesia. Mean rSO₂c value of the right and left electrode was calculated at every 5 min point for each patient. The lowest mean (minimal) rSO₂c value, when SpO₂ was $\geq 90\%$ for premature newborns and $\geq 94\%$ for term newborns and infants was compared to baseline (% change). The main outcome measure was rSO₂c value drop-off 20% or more from baseline. Patients with at least one rSO₂c value drop-off 20% or more from baseline formed desaturation group. The normal group was formed from the patients without this criterion.

Sampling of S100B and NSE

Blood samples (0.5–1 ml) for serum S100B and NSE analysis were collected from peripheral sites before surgery and 24, 48 and 72 h after the operation. Side effects were not observed regarding blood sampling.

Blood samples were allowed to clot and serums were separated by centrifugation. The serum samples were aliquotted and stored at -70°C until analysis. The samples were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (*Bio Vendor Human S100B ELISA* and *CanAg NSE EIA*). The lower detection limit of S100B was 4 pg/ml and NSE – 1 $\mu\text{g/l}$.

For each patient, the difference between initial (before anesthesia) concentration value and value at 24, 48, 72 h after operation was calculated and expressed as a percent of the initial value. Thus, change in serum concentrations of brain cell injury proteins was calculated (delta24 S100B%, delta48 S100B%, delta72 S100B%, delta24 NSE%, delta48 NSE%, delta72 NSE%).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed by using IBM SPSS statistical software (SPSS v.20 for Windows). Differences with $p < 0.05$ were considered statistically significant. All statistical tests were two-sided. The distribution of data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed variables means and standard deviations were reported.

As some demographic, preanesthetic and anesthetic characteristics of patients were distributed abnormally nonparametric statistics was used. Continuous variables were summarized using median (min and max values) and compared between the groups using Mann-Whitney U-test. Categorical variables were summarized using frequencies and percentages (%) and compared between the groups using chi-squared test.

Parametric t-test, was used to compare normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test) values. Repeated measures analysis of variance

(ANOVA) was used to compare normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test) rSO_2c values during anesthesia in normal and desaturation groups.

Patient demographic and clinical characteristics (variables) were included into a simple linear regression model as predictive factors for a % change in cerebral oxygen saturation during surgery. As all included parameters were significant for a % change in cerebral oxygen saturation, they all were included into multiple linear regression model. Regression coefficients β and 95% confidence intervals (CI) were calculated.

The Wilcoxon signed-rank test was used to compare two related samples. Spearman correlation coefficient was calculated to demonstrate the relationship between two variables.

Results

Drop-off 20% or more from baseline occurred in 8/43 (18.6%) patients (desaturation group). In desaturation group absolute minimal rSO_2c value was 66% (41.5%–71%), whereas in normal group was 76.5% (60.5%–90%); ($p=0.0004$). With regard to % change from baseline in normal (mean 9.27%) and desaturation (mean 26.15%) groups, and combined standard deviation 9.9%, statistical power of our study was calculated to be 0.989.

Cerebral oxygenation values in desaturation group were lower compared to normal group ($p=0.041$) by ANOVA. The groups also differed with regard to gestation, weight, preoperative mechanical ventilation and intraoperative use of vasoactive drugs and red blood cell transfusions.

Simple linear regressions were calculated for demographic parameters and parameters, which were different between normal and desaturation groups (gestation, age, preoperative mechanical ventilation). The use of intraoperative vasoactive agents and red blood cell transfusions were not included because were applied in response to reduced circulation. Instead, MAP corresponding to minimal rSO_2c value during anesthesia MAP_{minrSO_2c} was included into simple linear regression model as a predictor. Simple linear regression model showed, that all included predictors were associated with a % change (decrease) in rSO_2c values during surgery compared to baseline. However, multiple regression model revealed that only MAP_{minrSO_2c} was predictive for a % change (decrease) in rSO_2c values (coeff. β (95% CI) – -0.28 (-0.52 –(-0.04)), $p=0.02$). In addition, cerebral oxygenation values corresponding to simultaneously recorded MAP during surgery revealed that when $MAP > 30$ mm Hg, rSO_2c values were higher than rSO_2c values when $MAP \leq 30$ mm Hg ($p=0.015$, mean difference -7.2 (95% CI: -12.9 –(-1.4)).

On the in-hospital follow-up which ranged from 14 days until 6 months decline in neurological function (according to the last documented clinical evaluation by pediatric neurologist) was observed in 3 patients in desaturation group, compared to none in normal group ($p=0.000$).

Opposite to our hypothesis, for the vast majority of patients serum concentrations of brain cell injury proteins decreased postoperatively, and only in several patients they did increase at different postoperative time points. Thus, average cumulative decrease within 72 hours was $(-19.9) \pm 34.7\%$ for S100B and $(-19.5) \pm 56.8\%$ for NSE, both $p=0.000$.

Negative correlation between delta24 S100B% and intraoperatively measured MAP was found, $r = -0.3$, $p=0.04$. Other clinical parameters or demographic parameters of the patients did not correlate with changes in serum concentrations of brain cell injury markers.

The correlation was also observed between expired fraction of sevoflurane (%) and delta48 NSE%, $r=0.42$, $p=0.016$. There was a negative correlation between cumulative 72 h delta NSE% and postoperative duration (h) of artificial lung ventilation, $r = -0.4$, $p=0.03$. Also a negative correlation between cumulative 72 h delta NSE% and postoperative cumulative 72 h morphine dose (mg/kg), $r = -0.6$, $p=0.04$.

The relationship between change in serum concentration of brain cell injury proteins and cerebral oxygenation changes during anesthesia was studied for 37 neonates and infants. Delta24 S100B% weakly correlated with a % change in cerebral oxygenation during operation $r=0.33$, $p=0.045$.

More newborns and infants in desaturation group experienced S100B elevation 72 h after surgery than in normal group (60% vs. 13.3%, $p=0.037$).

There was no association between change in serum concentration of brain cell injury proteins and decline in neurological function or intracranial sonographic imaging on in-hospital follow-up.

Conclusions

A total 57 neonates and infants younger than 3 months who underwent general, thoracic or urologic surgery for congenital anomalies or disease were enrolled in this study, which revealed, that cerebral oxygen saturation monitoring is noninvasive, safe method and does not require any special skills in clinical application. Continuous measurement of cerebral oxygen saturation allows detection of abnormal drop in cerebral oxygenation during surgery. Low gestation, extremely sick newborns, patients undergoing major general surgery, with high risk of blood loss are at higher risk of cerebral desaturation, thus, cerebral oxygenation monitoring can possibly help to maintain adequate blood pressure. Further studies are required to link

cerebral desaturation episodes to patient neurological outcome. We also found, that perioperative period until 72 h after operation was not associated with brain cell injury resultant in increased concentrations of brain specific proteins S100B and NSE. However, these findings do not prove, that perioperative period is safe with regard to long term neurological outcomes.

The above statement is based on the following conclusions of the study:

1. Cerebral desaturation $\geq 20\%$ from baseline may occur in almost one fifth of patients. Although different perioperative factors can predispose to cerebral oxygenation changes: gestational age, weight, preoperative mechanical ventilation and age, however, arterial blood pressure may be the most important.
2. Perioperative period was not associated with the increase of brain injury markers. In the vast majority of patients S100B and NSE concentrations decreased postoperatively, while NSE concentration decline was associated with postoperative dose of opioids, but no such association was found with S100B.
3. Diminished arterial blood pressure may cause higher release of S100B protein as correlation between mean intraoperative arterial blood pressure and change in serum concentration of S100B 24 h after surgery was found. Relationship between NSE and expired fraction of sevoflurane during anesthesia was revealed. Data from animal studies suggest that sevoflurane causes neuronal apoptosis depending on dose and duration of exposure, but these data were not linked with NSE protein.
4. Significant relation between change in serum concentration of brain cell injury proteins and cerebral oxygenation changes was not found, although, in several patients with cerebral desaturation $\geq 20\%$ during anesthesia elevation of S100B 72 h after surgery was found.
5. However, on the in-hospital follow-up decline in neurological function was not associated with an increase of serum concentrations of brain injury markers.

Practical recommendations

We suggest that cerebral oxygenation monitoring has significant advantage of being noninvasive, continuous, simple and can provide important clinical information. NIRS application in daily practice could be useful for babies of low gestation, sick newborns, patients who underwent major general surgery, with compromised hemodynamics who are at higher risk for cerebral desaturation and it is indicated to monitor cerebral oxygenation for mentioned group of patients. Further studies evaluating clinical advantages and relation with long term patient outcome are recommended.

According to the results of the study, routine monitoring of S100B and NSE for all patients is not recommended. As premature, severely sick infants are at higher risk for neurologic impairment during perioperative period, it may be indicated to monitor cerebral oxygenation for mentioned group of patients (during anesthesia and in ICU). It may also be indicated to investigate potential markers of brain injury in these patients, especially for future research purposes. Patients with increased brain injury markers and impaired cerebral oxygenation should be evaluated for long term neurological outcome. Thereby, the utility of these potential tools for CNS monitoring in seriously ill infants would be determined and perioperative patient safety increased.

PRIEDAI

1 priedas



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
LSMUL KK, Fiziologijos ir farmakologijos institutas (Klinikinės farmakologijos padalinys), Eivenių g.2, LT-50009 Kaunas,
tel. (+370) 37 32 68 89; el. paštas: aurelija.noreikaite@ismuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-11-27 Nr. BE-2-43

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: "Naujagimių ir kūdikių smegenų oksimetrija ir nervų įstelių pažeidimo markerių kitimas perioperaciniu laikotarpiu"	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2012-10-29
Versija:	2
Asmens informavimo forma bei Informuoto asmens sutikimo forma data:	2012-09-20
Pagrindinis tyrėjas:	Doc. Danguolė Česlava Rugytė
Biomedicininio tyrimo vieta:	VšĮ LSMUL Kauno klinikos
Įstaigos pavadinimas:	Anesteziologijos klinika, Vaikų chirurgijos klinika
Adresas:	Eivenių g.2, LT- 50009 Kaunas, Lietuva

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2012 m. spalio 2 d. (protokolo Nr. 113/2012) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininių Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Romaldas Mačiulaitis	Klinikinė farmakologija	taip
2.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	taip
3.	Doc. Eimantas Pečiūš	Filosofija	taip
4.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Kalbotyra	taip
5.	Med. dr. Jonas Andriuškevičius	Chirurgija	taip
6.	Agnė Krušinskaitė	Teisė	taip
7.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	taip
8.	Med. dr. Rokas Bagdonas	Chirurgija	ne
9.	Eglė Vaižgelienė	Visuomenės sveikata	taip

Kauno regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininių tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkas



Prof. Romaldas Mačiulaitis



VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui
A. Mickėvičiaus g. 9, 44307 Kaunas

(registruotu laišku ir el. paštu ilonos_pastas@yahoo.com)

SPRENDIMAS

DĖL LEIDIMO LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETUI
ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS

2014 m. kovo 5 d. Nr. 2R-1088 (2.6-1.)
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto 2014 m. sausio 23 d. Pranešimą dėl išankstinės patikros Nr. DTV2-133 ir Duomenų apsaugos priemonių aprašą (Inspekcijoje gauta 2014-01-27, reg. Nr. 1R-460), ir patikslintą 2014 m. vasario 17 d. Pranešimą dėl išankstinės patikros Nr. DTV2-264 ir Duomenų apsaugos priemonių aprašą (toliau – patikslintas Pranešimas) bei kitus dokumentus (Inspekcijoje gauta 2014-02-20, reg. Nr. 1R-967),

n u s t a t ė,

kad patikslintame Pranešime nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjektų teisių įgyvendinimo reikalavimus, bei numatytos tinkamos organizacinės ir techninės duomenų saugumo priemonės.

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 33 straipsniu, Išankstinės patikros atlikimo taisyklių, patvirtintų Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2006 m. vasario 2 d. įsakymu Nr.1T-6, 11 ir 18.1 punktais,

n u s p r e n d ė i a

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui išduoti leidimą atlikti patikslintame Pranešime nurodytų asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo „Naujagimių ir kūdikių smegenų oksimetrija ir nervų ląstelių pažeidimo žymenų kitimas perioperaciniu laikotarpiu“ tikslu, veiksmus.

Direktorius



Algirdas Kunčinas

dr. Algirdas Kunčinas

A. Krisenel, tel. (8 5) 219 7276, el. p. aurelija.krisenel@ada.lt

K. Prakupavičienė, tel. (8 5) 219 7265, el. p. kornelija.prakupaviciene@ada.lt

Tarptautinė tyrimo registracija

Cerebral Oxymetry and Neuronal Markers in Newborns and Infants Under... <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02423369?term=Rugyte&rank=2>

ClinicalTrials.gov
 A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 2 of 2 for: [Rugyte](#)
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Cerebral Oxymetry and Neuronal Markers in Newborns and Infants Undergoing Surgery (NEMARKO)

This study has been completed.

Sponsor:
Lithuanian University of Health Sciences

Collaborator:
Research Council of Lithuania

Information provided by (Responsible Party):
Danguolė C Rugyte, Lithuanian University of Health Sciences

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02423369

First received: April 17, 2015
Last updated: December 12, 2015
Last verified: December 2015
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) | [Tabular View](#) | [No Study Results Posted](#) | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

Purpose

The purpose of this study is to assess whether peri-operative period in neonates and infants is associated with an increase in blood biomarkers, specific for neuronal injury, and to correlate them with clinical variables and sedative/analgesic agents. Patients, who meet inclusion criteria and does not meet exclusion criteria, are enrolled. Blood samples for measurement serum concentrations of markers (S100-B and Neuron-Specific Enolase (NSE)) are drawn before surgery (baseline) and on the 1-st, 2-nd and 3-rd day after surgery. During surgery cerebral oxygenation (rSO2) monitoring is continuously applied; rSO2, hemodynamic and respiratory values are simultaneously recorded every 5 minutes. Anesthesia, pre and postoperative treatment, including analgesia and sedation, are given as per standard of care.

Condition	Intervention
Peri-operative Injury Newborn, Infant, Disease	Procedure: Cerebral near infrared spectroscopy Other: S-100B protein in serum Other: NSE protein in serum

Study Type: Interventional
Study Design: Intervention Model: Single Group Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Screening

Official Title: Cerebral Oxymetry and Neuronal Biomarkers in Newborns and Infants During Perioperative Period

Further study details as provided by Lithuanian University of Health Sciences:

Primary Outcome Measures:

- change in S-100B and NSE concentrations in serum [Time Frame: within 24 hours and 3 days after surgery]
- change in S-100B and NSE concentrations in serum compared to preoperative value

Secondary Outcome Measures:

- association of S-100B and NSE concentrations in serum with intraoperative cerebral near infrared spectroscopy values. [Time Frame: within 24 hours after surgery]

Other Outcome Measures:

- association of S-100B and NSE concentrations in serum with cumulative doses of sedative agents [Time Frame: within 24 hours pre surgery to 3 days after surgery]

Pre and postoperative S-100B and NSE concentrations in serum will be correlated with the administered pre and postoperative cumulative

Anestezijas lapas

____ m. ____ mėn. ____ d.		Forma Nr. 156/a	
Ligos ist. Nr. _____ Kraujo grupė _____ Rh _____ Anestezija: planinė ☐ skubi ☐ amb. ☐		Svetikatos priežiūros įstaigos pavadinimas ANESTEZIJOS LAPAS Nr. _____ Anestezijos būdas _____	
diagnozė iki operacijos		PREMEDIKACIJA	PARAŠAS
Operacija _____			DATA _____ VAL. _____
Būklė iki operacijos		Ugis/svoris _____ Kvėpavimo takai _____ Vaistai _____	
SIRDIES- KRAUJAGY- SLIŲ SISTEMA ☐ N.y. ☐ Krūt. angina ☐ Vožt. pat. ☐ Dekomp. ☐ Hipertenzija ☐ Kraujag. pat. ☐ MI ☐ Kita	KVĖPAVIMO SISTEMA ☐ N.y. ☐ Dispėja ☐ Astma ☐ Bronchitas ☐ Emfizema ☐ TBC ☐ LOPS ☐ Rūkymas ☐ Kita	INKSTŲ BŪKLĖ IR SKYSČIŲ BALANSAS ☐ N.y. ☐ Hipovolemija ☐ Lėtinis nepak. ☐ Oligurija ☐ Anurija ☐ Poliurija ☐ Akmenligė	KITA ☐ Pankreatitas ☐ Kepenų l. ☐ Tulžies p. ir takų l. ☐ Sparing l. ☐ Vėžys ☐ Nulūžimas ☐ Kacheksija ☐ Nervų l. ☐ Psichinės l. ☐ Galvos tr. ☐ Diabetas ☐ Endokrin l. ☐ Glaukoma ☐ Antikoagulančių terap. ☐ Kita
☐ Šokas		APTT _____ Hb _____ Ht _____ Er _____ K _____ Na _____ Urea _____ Baltymai _____ Cukrus _____ Šlapimas _____ Fiz. būklė 1 2 3 4 5	T _____ AKS _____ ŠSD _____ EKG _____ KRŪT. RNTG. _____ Alergija _____ Buv. anestezijos _____ Valgęs _____ prieš _____ val.
Laikas _____ Iš viso _____		Iš viso	
N ₂ O l/min _____ O ₂ l/min _____ IšpO ₂ % _____ Infuzijos _____ Kraujas _____ Nukraujavimas _____ Diurezė _____ AKS sist. V 200 _____ AKS sist. A 180 _____ PULSAS • 160 _____ kvėpas • 140 _____ 120 _____ 100 _____ 80 _____ 60 _____ 40 _____ 20 _____ 0 _____		Iš viso	
CVS _____ T _____ VE _____ IPCTIMO SP _____		Iš viso	
Kontūras _____ Reg. anest. Spinalinė ☐ Kaudalinė ☐ Punktuota _____ Komplikacijos _____ Vamzdelis Nr. _____ Epiduralinė ☐ Opioidai ☐ Blokas ☐ Anilgėz lygis _____ Adatos Nr. _____		Iš viso	
Anesteziologas _____ Anestezistė _____ Chirurgas _____		Iš viso	
Monitoravimas AKS ☐ EKG ☐ SPO2 ☐ Kita ☐ _____ CVS ☐ P ☐ ETCO2 ☐ _____		Iš viso	

5 priedas

Tyrimo protokolo lapas

Ligos istorijos nr.:

Gimimo data:

Pagrindinė diagnozė:

Gretutinės ligos:

Data:

Pavardė/lytis:	Gestacijos amžius/amžius (sav.):	Gimimo svoris/svoris (g):	Operacijos pavadinimas:	
			Operac.nr (tam ligoniui – 1,2, 3, 4...)	
Tyrimai (lygiagrečiai su markeriais, paros vidurkis) : Hb- Glikemija- CRB- Laktatai-	S100B:		NSE:	Kitos pastabos:
	Prieš op. –		Prieš op. –	
	24h -		24h -	
	48h -		48h	
	72h -		72h -	

Anestezija/infuzoterapija:

Propofolis mg/kg	gliukozė 5 proc. ml/kg/val
Tiopentalis mg/kg	kristaloidai ml/kg/val
Fentanilis µg/kg	ŠŠP ml/kg/val
Relaksantas (koks) mg/kg	EM ml/kg/val
	diurezė ml/kg
vazoaktyvios medžiagos/inotropai:	
regioninė nej (kas, kokia) mg/kg	

Anestezijos pradžia, eiga, pabaiga, duomenys fiksuojami kas 5 min.
Pradžia val.....min..... (t.y. atskaitos taškas – 0 min)

min	Et sev proc.	AKS mm/hg vidurinis	ŠSD k/min	SpO2	rSO2R	rSO2L	etCO2 mm/hg	T°	
5									
10									
15									
20									
25									
30									

DPV ir analgetikai/seduojuantys

SpO2 (paros vidurkis)	CO2 (paros vidurkis)	DPV	Medikamentai (sedacija/analgezija) Dozė mg/kg/24 val.
		Pradžia: data laikas val. iki operacijos: Val. po operacijos: Pabaiga: Data laikas	Iki operacijos: 1 2 3 Po operacijos: 1 2

CURRICULUM VITAE

Personal information

First name(s) Ilona

Surname(s) (Šuškevičienė) Razlevičė

Maiden name Bukauskaitė

Date of Birth 7th June 1982

Address Pramonės pr. 49-67, Kaunas, LT-50458, Lithuania

Telephone(s) Mobile: +37061601692

E-mail(s) ilonos_pastas@yahoo.com

Education

Dates:

1988–2000 Vilnius Mykolas Biržiška Gymnasium

2000–2006 Kaunas University of Medicine, Master's degree of medicine

2006–2007 Kaunas University of Medicine, medical doctor's professional qualifications

2007–2011 Postgraduate studies in Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, anesthesiologist and reanimatologist qualifications

2012–2016 Postgraduate studies in Lithuanian University of Health Sciences, Degree of Philosophy Doctor's

Work experience

Dates: 2011-present

Occupation: Doctor of Anesthesiology and Intensive Care

Employer: Lithuanian University of Health Sciences Hospital, Kauno Klinikos, Eivenių 2, Kaunas LT-50009, Lithuania

Dates: 2011-present

Occupation: Teaching assistant

Employer: Lithuanian University of Health Sciences, Mickevičiaus 9, Kaunas LT-44307, Lithuania

Dates: 2011–2013

Occupation: Doctor of Anesthesiology and Intensive Care

Employer: Vilnius Maternity Hospital, Tyzenhauzų 18A, Vilnius, Lithuania

Dates: 2013-present

Occupation: Doctor of Anesthesiology and Intensive Care

Employer: Kaunas Christian Maternity Hospital (Department of Kaunas Republican Hospital), Miško 27, Kaunas, Lithuania

Dates: 2007–2008

Occupation: Medical Doctor

Employer: Elektrėnai Ambulance Station, Taikos 8, Elektrėnai, Lithuania

Dates: 2006–2007

Occupation: Teaching assistant

Employer: Kaunas University of Medicine, Department of Anatomy, Mickevičiaus 9, Kaunas, Lithuania

Other activity

From 2013 member of European Society of Anesthesiology.

From 2015 member of European Society for Pediatric Anesthesiology.

PADĖKA

Iš visos širdies dėkoju:

Mokslinio darbo vadovei prof. Danguolei-Česlavai Rugytei už profesionalias konsultacijas, kantrybę, patarimus, dėmesį atliekant mokslinį darbą, stropų vadovavimą darbui bei už visapusišką mokslo ir žinių šviesos skleidimą.

LSMUL KK Anesteziologijos klinikos vadovui prof. Andriui Macui už suteiktą galimybę siekti užsibrėžtų mokslo tikslų, pasitikėjimą, nuoširdų bendravimą, palaikymą, supratimą ir pagalbą.

LSMUL KK Anesteziologijos klinikos Centrinio anesteziologijos skyriaus vadovui doc. Dariui Trepenaičiui už sudarytas sąlygas atlikti mokslinį tyrimą.

LSMUL KK Neonatologijos klinikos personalui, Naujagimių intensyvios terapijos ir reanimacijos skyriaus vadovui Antanui Pužui ir visam kolektyvui už didžiulę pagalbą atliekant mokslinį darbą.

LSMUL KK Laboratorinės medicinos klinikos vadovei prof. Astrai Vitkauskienei ir visam kolektyvui už galimybę atlikti mokslinį darbą.

Vaikų anesteziologijos sektoriaus gydytojoms ir slaugytojoms už pagalbą, supratimą ir patarimus.

Vaikų chirurgijos klinikos gydytojams už nuoširdų bendradarbiavimą atliekant mokslinį darbą.

Tėvams Algirdui ir Irenai Bukauskams už kantrų ir teisingą ugdymą, už raginimą ir suteiktą galimybę siekti mokslo aukštumų. Vyriui, broliui ir jo šeimai bei visiems, kurie buvo kartu su manimi, suprato mane ir palaikė reikiamą akimirką.

Šios doktorantūros studijos ir atlikti tyrimai finansuoti Lietuvos Mokslo Tarybos (Nr. V-568) ir LSMU MA mokslo fondo.