

NAUJAGIMIŲ IR KŪDIKIŲ SMEGENŲ LAŠTELIŲ APOPTOZĖ IR PERIOPERACINIS PERIODAS: AR YRA RYŠYS?

Ilona Šuškevičienė¹, Milda Nekrašienė², Danguolė Česlava Rugytė¹, Alina Vilkė¹,
Tomas Bukauskas¹, Diana Bilskienė¹, Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Raktažodžiai: apoptozė, anestetikai, smegenys, naujagimiai, CNS specifiniai žymenys.

kai kurių biožymenų vertė, esant įvairios kilmės smegenų ląstelių pažeidimui.

Santrauka

Pastaraisiais dešimtmečiais, atliekant mokslinius tyrimus su gyvūnų jaunikliais, nustatytas bendrinei 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 bendriniai anestetikai sukelia neuronų apoptozę operuojamiems naujagimiams, užtikrintų tinkamą anestezijos taktiką, jos savalaikiškumą ir laiku suteiktą gydymą.

Įvadas

Daugiau nei du dešimtmečius keliami inhaliacinių ir intraveninių anestetikų neurotoksiškumo problema besivystančioms smegenims. Tyrimuose su gyvūnais nustatčius, jog anestetikai gali sukelti neuronų apoptozę smegenų vystymosi laikotarpiu, iškilo klausimas, ar anestetikai yra pakankamai saugūs pediatriinėje anestezijoje (38, 14-18, 20). Jeigu bendriniai anestetikai turi neigiamos įtakos naujagimių nervų sistemos vystymuisi, būtina nustatyti, kurie anestetikai ar jų kombinacijos kelia didžiausią riziką (17, 18, 20). Kita vertus, analgezija yra būtina, kadangi vystantis smegenims, skausmo stimulus gali lemti CNS pokyčius ir sutrikimus, kurie lemia didesnę jautrumą skausmui, hiperalgeziją ateityje (16). Negalima pamiršti, kad bendrinė anestezija suteikia galimybę išsaugoti naujagimio gyvybę, kuomet chirurginio gydymo atidėjimas sukelia didesnę riziką nei ta, kurią, spėjama, kad gali sukelti bendrinė anestezija (17, 18, 20).

Straipsnio tikslas - remiantis eksperimentiniais bei klinikiniais tyrimais supažindinti su dabartinėmis žiniomis apie anestetikų poveikį besivystančioms smegenims bei su

Darbo objektas ir metodas

Atlikta mokslinių straipsnių, rekomendacijų apžvalga, analizė. Iš viso apžvelgta 60 mokslinės literatūros darbų nagrinėjama tematika, atrinktos 42 publikacijos, aktualiausiai atitinkančios smegenų ląstelių apoptozės temą. Remiantis šiomis publikacijomis, nagrinėjamos temos informacija susisteminta, maksimaliai koncentruotai ir aiškiai pateikta straipsnyje.

Fiziologija ir preklininiai tyrimai. Apoptozė – užprogramuota ląstelės žūtis – energijos reikalaujantis procesas, kurio metu, dalyvaujant kaspazių grupės fermentams, sunaikinamos funkciškai neaktyvios ar organizmui žalingos ląstelės. Žinduoliams masyvi besivystančių smegenų ląstelių apoptozė yra būdinga ir apibūdinama kaip fiziologinis procesas, būtinas normaliam smegenų vystymuisi. Perteklinis neuronų kiekis susiformuoja vaisiaus vystymosi laikotarpiu, o po gimimo, esant normaliam centrinės nervų sistemos vystymuisi, iki 70% neuronų sunyksta (24, 26). Nėra aišku, ar eksperimentuose su gyvūnais anestetikai paskatina jau užprogramuotą fiziologinei apoptozei neuronų žūtį, ar sukelia patologinę apoptozę (14). Sinaptogeneze – kitas svarbus procesas, kuriam neigiamos įtakos gali turėti anestetiniai preparatai (14, 26, 27, 29, 39, 40). Naujagimių centrinės nervų sistemos sinaptogeneze vyksta nuo trečio nėštumo trimestro iki maždaug vienerių metų po gimimo (14, 16). Normaliai sinaptogenezei būtina optimali homeostazė su optimaliu neuromediatorių kiekiu. Bendriniai anestetikai, sukeldami aktyvinančių ir slopinančių neuromediatorių balanso pokyčius, sutrikdo pusiausvyrą ir, jei yra skiriami sinaptogenezės piko metu, gali sutrikdyti normalų sinapsių susidarymą (26, 31). Tokiu atveju neuronai neformuoja prasmingų jungčių tarpusavyje ir žūsta apoptozės būdu (26).

Su gyvūnais atliekamų tyrimų rezultatai negali būti tie-

siogiai pritaikomi žmonėms (14, 16-18, 20). 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 (14, 18, 20, 22-24, 29, 30). Be to, bendrinės anestezijos metu tiriamiesiems gyvūnams netaikomas skausminis stimulus, kuris, nesant analgezijos, pats gali sąlygoti smegenų ląstelių pažeidimą (16, 20, 23, 30). Normalios nervų sistemos raidos – atminties, elgesio, pažintinės funkcijos, dėmesio – sutrikimai būdingi gyvūnams, kuriems buvo taikyta bendrinė anestezija (15, 16), tačiau negalima tvirtinti, kad žmonėms panašus poveikis pasireiškia tiesiogiai dėl anestetikų (27, 28).

Klinikiniai epidemiologiniai ir biožymenų tyrimai.

Nervų sistemos raidos sutrikimai pasireiškia 20-50% vaikų, kuriems buvo atliekamos įgimtų širdies ydų korekcijos chirurginės operacijos (19). Neurologinių sutrikimų etiologija įvairi: nepakankamas smegenų subrendimas, per vėlai taikytas chirurginis gydymas mėlynųjų širdies ydų atvejais, ilgai trukusi smegenų hipoksija, nepakankama smegenų kraujotaka dirbtinės apytakos sąlygomis, chromosomų anomalijos (40,41). Pastaruoju metu tiriamas bendrosios anestezijos bei operacijos galimas poveikis centrinei nervų sistemai po širdies operacijų. Įvairių tyrimų metu, vertinant bendrinių anestetikų poveikį žmonių nervų sistemos raidai, gaunami prieštaringi rezultatai. Teigiama, jog vaikai, kuriems iki 3 metų amžiaus buvo taikyta daugiau nei viena bendrinė anestezija, turėjo mokymosi sutrikimų dažniau nei tie, kurie nebuvo operuoti (29, 30), tačiau nepateikiami duomenys apie operuotų vaikų gretutines patologijas, pooperacines komplikacijas (30), galėjusias turėti įtakos nervų sistemos funkcijoms.

Epidemiologiniai tyrimai, siekiantys patvirtinti ar paneigti anestezijos poveikį vaikų kognityvinėms funkcijoms tęsiasi. Tačiau šie tyrimai yra ilgalaikiai, trunka metais ir jų rezultatų vis dar laukiama. Specifiniai serumo biocheminiai žymenys smegenų ląstelių apoptozei nustatyti padėtų kliniciams laiku imtis tinkamos taktikos siekiant išvengti galimų apoptozės nulemtų komplikacijų (17). 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 objektu), bet dažniausiai šiuo metu tiriami neuronams specifinė enolazė (NSE) ir S100β. Šie biocheminiai žymenys patikimai koreliuoja su Glazgo komos skale, vertinant galvos smegenų traumą patyrusius pacientus (1, 17), smege-

nų išemijos atveju (1, 30). Šių žymenų koncentracija išauga po širdies operacijų, naudojant dirbtinę kraujo apytaką, dėl kurios gali sutrikti normali smegenų kraujotaka (1). Tikėtina, jog šių žymenų koncentracijos nustatymas gali būti naudingas identifikuojant patologinę galvos smegenų ląstelių apoptozę, vartojant anesteziinius preparatus (17, 38).

NSE – glikolitinis citoplazmos fermentas, esantis neuronuose, neuroendokrininėse (1, 12) ir navikinėse ląstelėse. Šis baltymas pasyviai pereina į ekstraceliulinį tarpą esant patologinėms sąlygom, kai įvyksta ląstelės destrukcija. Jo biologinis gyvavimo pusperiodis 48 val. (33). NSE taip pat aptinkama eritrocituose (12), todėl hemolizė gali iškreipti tyrimų rezultatus. Normali šio žymens koncentracija vaikų serume yra iki 5 nmol/ml (8). NSE koncentracijos padidėjimą serume ar likvoro lemia ne tik smegenų hipoksija, insultas ar subarahnoidinė hemoragija, bet ir smegenų trauma, Guillain-Barre sindromas, bakterinis meningitas ir encefalitas (8).

S100β yra rūgštinis Ca^{2+} surišantis proteinas, didžiausiais kiekiais aptinkamas centrinėje nervų sistemoje: astrocituose bei Švano ląstelėse (1, 2). S100β yra specifinis smegenų pažeidimo žymuo, kuris parodo astrocituų pažeidimą ar žūtį (33, 34). Šis baltymas gali būti naudojamas kaip ankstyvas ir patikimas pranašas nustatant prastas fiziologines ir kognityvines neurologines baigtis po širdies sustojimo (32). S100β gyvavimo pusperiodis yra apie 30-60 minučių, 98% eliminacija vyksta per inkstus (3, 5). S100β, 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 toks koncentracijos padidėjimas yra pažeidimo pasekmė, ar atvirkščiai - priežastis (5, 6). Pažeidus nervinio audinio struktūrą, proteinas S100β pereina į cerebrospinalinį skystį ir difunduoja pro kraujo-smegenų barjerą į sisteminę kraujotaką (2, 11). Taigi, padidėjusi šio žymens koncentracija gali būti aptinkama skirtinguose biologiniuose skysčiuose: cerebrospinaliniame skystyje, periferiniame ar bambagyslės kraujyje, šlapime (3). Po smegenų pažeidimo, S100β išsiskyrimas stebimas apie 4 paras (37). Šio žymens koncentracija didesnė pacientams, kuriems yra nustatyta intrakranijinė patologija, stebima patikima koreliacija su pirminiu ir antriniu smegenų pažeidimu bei su klinikinėmis baigtimis po 6 mėnesių (1). Kovesdi (33) et al. išanalizavo 85 straipsnius sutelkdami dėmesį į biožymenis. Dauguma straipsnių buvo prospektyvinės kohortinės studijos, tiriančios pažeidimą ir/ar baigčių vertinimą. Padaryta išvada, kad S100β baltymas, esant sunkiai galvos smege-

nų traumai, turi prognostinę reikšmę vertinant pažeidimo dydį ir galimas baigtis suaugusiesiems. Taigi, šis rodiklis tinkamas ne tik neuronų apoptozės konstatavimui, tačiau ir smegenų būklės stebėsenai, antrinio smegenų pažeidimo ir gydymo taktikos vertinimui bei išgyvenamumo prognozavimui (1, 36).

Sveikų naujagimių serume S100β 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 (2). Nustatyta, kad didesnė žymens koncentracija randama naujagimiams, gimusiems iš mekonijumi užterštų vaisiaus vandenių, jei vaisius patyrė hipoksinių stresą, esant hipoksinei išeminei encefalopatijai (HIE) (2, 5). S100β koncentracija koreliuoja su HIE sunkumo laipsniu: esant sunkaus laipsnio HIE, S100β koncentracija reikšmingai didesnė nei vidutinio ar lengvo laipsnio HIE metu (4,9). Naujagimiams, kuriems per pirmąsias 48 valandas S100β koncentracija buvo $\geq 12 \mu\text{g/l}$, dažnai pasitaikė letalinės išeitys ar cerebrinis paralyžius (4). S100β kiekis yra naudingas nustatant asfiksijos nulemtus perinatalinius smegenų pažeidimus (2). S100β koncentracija didėja esant neurologiniams sutrikimams, kai sumažėjus deguonies ir/ar gliukozės koncentracijai, prasideda metabolinis pažeidimas (5). Artimosios infraraudonosios spektroskopijos, skirtos sergančių naujagimių galvos smegenų oksigenacijai vertinti, parametrai patikimai koreliuoja su S100β koncentracija (7), taigi S100β yra patikimas rodiklis smegenų hipoksijai vertinti. Bambagyslės arterijoje S100β koncentracija reikšmingai didesnė esant acidozei ir patologiniams kardiokografijos rodikliams (5). S100β koncentracija padidėja buvus perinatalinei infekcijai, gimdymo traumai, neišnešiotumo atveju, jei motina nėštumo metu vartojo gliukokortikoidus ir anestetikus (13).

S100β ir NSE koreliacija su nervų sistemos vystymosi sutrikimais vertinama prieštaringai, skirtingų mokslinių tyrimų metu gaunami vieni kitiems prieštaraujantys rezultatai. Teigiama, kad NSE koncentracijos padidėjimas likvoro susijęs su blogesnėmis baigtimis naujagimiams, sergantiems HIE (10). Matuojant NSE iki 96 valandų nuo gimimo, šio žymens koncentracija patikimai prognozuoja neurologinį vystymąsi (13), tačiau retais atvejais, net ir esant neurologiniams sutrikimams, nustatoma normali NSE koncentracija (12). S100β žymuo yra patikimas rodiklis vertinant artimiausias baigtis (1, 2). S100β koncentracijos padidėjimas patikimiau koreliuoja su blogesnėmis prognozėmis: išliekant aukštam rodikliui dinamikoje, stebimi neurologiniai defektai ir vystymosi sutrikimai (12, 13). Normalios šio proteino koncentracijos nurodo palankias baigtis po smegenų pažeidimo (1, 5).

Tiriant ITS gydomus naujagimius, nustatyta, kad pacientų būklės sunkumas patikimai koreliuoja su didesnė-

mis S100β ir NSE koncentracijomis (1, 11). Didžiausi šių žymenų kiekiai nustatyti po invazyvių, didelės apimties operacijų, pavyzdžiui, įgimtų širdies defektų korekcijos, organų transplantacijos (11, 41, 42). Ilgalaikis ir žymus padidėjimas buvo susijęs su blogesnėmis baigtimis. Naujagimiams pirmosiomis gyvenimo savaitėmis atliekamos gyvybę išsaugančios operacijos: įgimtų širdies, žarnyno ir kitų, gyvybei pavojingų, defektų korekcijos. Daugeliui šių vaikų būdingas kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, kurio gydymui būtina sedacija, analgeziya bei ilgalaikė dirbtinė plaučių ventilacija, kurios savo ruožtu gali būti susijusios su prastesnėmis baigtimis (39,40). Taigi, anestetikų poveikis centrinei nervų sistemai yra neatsiejamas nuo kardiovaskulinės bei kvėpavimo sistemos būklės, organų ir sistemų nebrandumo, įgimtų anomalijų, chirurginės intervencijos, pooperacinės analgezijos ir sedacijos bei kitų hospitalizuotam naujagimiui galimų patologinių faktorių (30,17, 18, 21, 24).

Išvados

Ekspertiniai tyrimai su gyvūnais liudija apie anestetikų neurotoksinį poveikį. Tačiau epidemiologiniai tyrimai su žmonėmis yra prieštaringi ir duomenų su gyvūnais nepatvirtina, bet ir nepaneigia. Prospektyviniai stebimi tyrimai tęsiasi, jų rezultatų laukiama.

Kliniškai svarbių CNS specifinių žymenų atradimas ir tyrimas būtų greitesnis būdas galimam poveikiui išsiaiškinti. Labiausiai ištirti naujagimiams, vaikams ir suaugusiems smegenų ląstelių pažeidimo žymenys yra NSE ir S100β, tačiau žymenų kitimai perioperaciniu laikotarpiu, ypač naujagimystėje, ištirti nepakankamai. Šiandien vargu ar galime kalbėti apie izoliuotą anestetinių medžiagų poveikį besivystančioms smegenims, veikiau apie daugybės veiksnių, įskaitant naujagimio būklę bei taikomas gydymo priemones, kurios gali turėti įtakos smegenų ląstelių normaliam funkcionavimui, sąveiką. Anestezijos ir chirurginės intervencijos vaidmuo šioje sąveikoje, tikėtina, bus atskleistas ateityje.

Literatūra

1. Vos PE, Verbeek MM. Brain specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? *Shock* 2002;18(5):481–482.
2. Murabayashi M, et al. Kinetics of serum S100β in newborns with intracranial lesions. *Pediatrics International* 2008;50:17–22.
3. Risso FM, Serpero LD, et al. Perinatal asphyxia: Kidney failure does not affect S100β urine concentrations. *Clinica Chimica Acta* 2012;413:150–153.
4. Thorngren-Jerneck K, Alling Ch, Herbst A, Amer-Wählin I, Marsal K. S100β protein in serum as a prognostic marker for

- cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Research* 2004;55:406–412.
5. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 β protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 2008;12(4):198-204.
 6. Vicente E et al. S100 β levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34:1126–1130.
 7. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Tagliabue P, Ventura L, Paterlini G, Li Volti G, Pinzauti S, Florio P, Bellissima V, Minetti C, Gazzolo D. S100 β protein and near infrared spectroscopy in preterm and term newborns. *Front Biosci* 2010;2:159-64.
 8. Sandoval JA, Malkas LH, Hickey RJ. Clinical Significance of Serum Biomarkers in Pediatric Solid Mediastinal and Abdominal Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13:1126-1153.
 9. Liu L, Zheng CX, Peng SF, Zhou HY, Su ZY, He L, Ai T. Evaluation of urinary S100 β protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. 2010;97(1):41-4. Epub 2009.
 10. 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;40:215-226.
 11. Vanhorebeek I, Gielen M. Glucose Dysregulation and Neurological Injury Biomarkers in Critically Ill Children. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2010;95(10):0000–0000.
 12. Andropoulos DB, Brady KM, Easley RB, Fraser ChD Jr. Neuroprotection in pediatric cardiac surgery: What is on the horizon? *Progress in Pediatric Cardiology* 2010;29:113–122.
 13. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010;15:253-260.
 14. Szmuk P, Olomuk P, Pop RB, Farrow-Giles AC. General anesthetics and neurotoxicity in the developing brain: a review of current literature. *Jurnalul Român de Anestezie Terapie Intensivă* 2010;17(2):117-122.
 15. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of Anesthetic Agents in Neonates and Young Children. *Anesth Analg* 2007;104:509–20.
 16. Sanders RD, Ma D, Brooks P, Maze M. Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101 (5): 597–609.
 17. McCann ME, Bellinger DC, Davidson AJ, Soriano SG. Clinical research approaches to studying pediatric anesthetic neurotoxicity. *NeuroToxicology* 2009;30:766–771.
 18. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Pediatric Anesthesia* 2011;21:716–721.
 19. Wise-Faberowski L, Loepke A. Anesthesia during surgical repair for congenital heart disease and the developing brain: neurotoxic or neuroprotective? *Pediatric Anesthesia* 2011;21:554–559.
 20. Glass NL, Malviya Sh. Anesthesia in Children — Limitations of the Data on Neurotoxicity. *NEJM.ORG* 2011;364(15):1466-1467.
 21. Davidson A, McCann ME, Morton N. Anesthesia Neurotoxicity in Neonates: The Need for Clinical Research. *Anesth Analg* 2007; 105(3):880-882
 22. Rowe R. Neurotoxicity of Anesthetic Agents in Children. *Anesth Analg* 2007;105(3):881-882
 23. Kanwaljeet J. S. Anand. Anesthetic Neurotoxicity in Newborns. *Anesthesiology* 2007;107:1
 24. Campbell LL, et al. Assessment of general anaesthetic cytotoxicity in murine cortical neurones in dissociated culture. *Toxicology* 2011;283:1–7.
 25. Karmarkar SW, Bottum KM, Tischkau ShA. Considerations for the Use of Anesthetics in Neurotoxicity Studies. *Comparative Medicine* 2010;60(4):256-262.
 26. Rizzi S, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Timing versus duration. Determinants of anesthesia-induced developmental apoptosis in the young mammalian brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010;1199:43–51.
 27. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105 (S1): i61–i68.
 28. Zhu Ch, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, 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;30:1017–1030.
 29. Jurgen C, de Graaff, Kalkman CJ. Possible late cognitive effects; how to deal with paediatric anaesthetic neurotoxicity? Berlin Congress, 2–4 September 2010.
 30. Maxwell L. Neurotoxicity of anesthetics in infants: should we be worried? What do parents want to know? <http://www.pac.chla-accm.org/Abstracts/48thPDFs/48thMaxwellNeuro2.pdf>.
 31. Patel P, Sun L. Update on Neonatal Anesthetic Neurotoxicity Insight into Molecular Mechanisms and Relevance to Humans. *Anesthesiology*. 2009;110(4): 703–708.
 32. Lippi G, Aloe R, Numeroso F, Cervellini G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. *Clinical Biochemistry* 2011;44:567-575.
 33. Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, Szellár D, Dóczi T, Komoly S, Büki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir* 2010;152:1–17.
 34. Mondello S, Muller U, Jeromin A, Streeter J, Hayes R, Wang K. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(1): 65–78.
 35. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, Mendelow AD, Sakas DE. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2007;33:255–260.
 36. Böttiger B, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P,

- Motsch J, Martin E. Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. *Circulation* 2001;103:2694-2698.
37. Sen J, Belli A. S100 β in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007;85:1373-80.
 38. Wang S, Peretich K, Zhao Y, Liang G, Meng Q, Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res* 2009;66(4):435-40.
 39. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002052.
 40. Guerra GG, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Dinu IA, Creighton DE, Ross DB, Rebeyka IM. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Paediatr Anaesth* 2011;21(9):932-41.
 41. Liu Y, Xu Y, Li DZ, Shi Y, Ye M. Comparison of S100 β and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. *Pediatr Cardiol* 2009;30(7):893-7.
 42. Jensen E, Sandström K, Andréasson S, Nilsson K, Berggren H, Larsson LE. Increased levels of S-100 protein after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and general surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2000;10(3):297-302.

**NEURONAL APOPTOSIS IN NEONATES AND INFANTS AND PERIOPERATIVE PERIOD:
IS THERE A RELATIONSHIP?**

**I. Šuškevičienė, M. Nekrašienė, D. Č. Rugytė, A. Vilké,
T. Bukauskas, D. Bilskienė, A. Macas**

Key words: apoptosis, anesthetics, brain, neonates, brain specific proteins.

Summary

In these latter decades neurotoxicity of general anesthetics has been demonstrated in neonatal animal models. These data raised a concern about the safety of neonatal and pediatric anesthesia. However, prospective epidemiological studies in humans are still ongoing. Biological markers, which could be associated with anesthesia and outcome would be helpful in timely decisions regarding clinical practice in newborns and infants. To date, some brain specific proteins have been studied in various brain damage scenarios in neonates, children and adults. The purpose of the present paper is to describe current knowledge, based on experimental and clinical data, on the influence of anesthetics on the developing brain and the applicability of certain biomarkers in cases of cerebral cell damage.

Correspondence to: andrius.macas@kmuk.lt

Gauta 2013-01-29