

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Effetti duraturi degli anestetici generali sul cervello nei giovani e negli anziani: "quadro misto" di neurotossicità, neuroprotezione e compromissione cognitiva

Riassunto

Gli anestetici generali sono comunemente usati nella chirurgia maggiore. Per raggiungere la profondità dell'anestesia per la chirurgia, ai pazienti vengono somministrati una varietà di anestetici generali, da soli o in combinazione. È stato a lungo ritenuto un concetto illusorio che l'anestesia generale sia completamente reversibile e che il sistema nervoso centrale ritorni al suo stato originario una volta eliminato l'agente anestetico dal sito attivo. Tuttavia, gli studi indicano che la perturbazione del normale funzionamento del sistema nervoso centrale può provocare effetti desiderabili o indesiderati di lunga durata. Questa recensione si concentra sull'impatto dell'esposizione dell'anestesia generale sul cervello e sintetizza i meccanismi molecolari e cellulari mediante i quali gli anestetici generali possono indurre effetti indesiderati di lunga durata se esposti nella fase di sviluppo del cervello. Si discute anche della vulnerabilità dell'invecchiamento del cervello agli anestetici generali, in particolare nel contesto dei disturbi cognitivi e della patogenesi della malattia di Alzheimer. Inoltre, saranno esaminate le prove emergenti relative alla proprietà neuroprotettiva dello xenon e della dexmedetomidina adiuvante anestetico nel cervello immaturo e maturo. In conclusione, gli effetti "misti" degli anestetici generali dovrebbero essere ben riconosciuti e dovrebbero essere presi in considerazione nella pratica clinica quotidiana per un migliore risultato del paziente.

Parole chiavi: anestesia generale, cervello, neurotossicità, neuroprotezione.

Introduzione

L'anestesia moderna ha consentito di eseguire in modo sicuro procedure chirurgiche e diagnostiche sempre più complicate sui pazienti e ha notevolmente migliorato la medicina umana. Per anni dopo il loro avvento, si credeva che gli anestetici generali (GA) esercitassero un effetto reversibile e temporaneo sul sistema nervoso centrale, che sarebbe tornato al suo stato originario una volta cessata l'esposizione anestetica. Gli effetti di lunga durata, compresi i cambiamenti della funzionalità cellulare e il loro impatto dopo esposizione anestetica, sono enormi. Questi effetti possono essere desiderabili o indesiderabili. In effetti, gli anestetici ricevuti durante l'intervento chirurgico hanno mostrato di essere associati alla disfunzione cerebrale nei giovani e negli anziani. Negli anni successivi, un ampio corpus di studi preclinici e l'accumulo di evidenze cliniche hanno costantemente rafforzato la convinzione che

Da: [Journal of Anesthesia \(2019\) 33:321–335](#)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

gli anestetici possano produrre cambiamenti morfologici e alterazioni funzionali a lungo termine nel cervello ai 2 estremi dell'età. *Tra le crescenti evidenze che collegano le anestesie generali (GA) alle menomazioni neurocognitive, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha pubblicato una comunicazione precauzionale sull'uso delle GA in pazienti di età pari o inferiore a 3 anni, accrescendo le preoccupazioni relative alla salute pubblica correlate alle GA.*

In questa recensione, cerchiamo di fornire una discussione approfondita sugli effetti indesiderati degli anestetici generali sul sistema nervoso centrale (SNC), integrando i risultati preclinici con le evidenze cliniche.

Gli studi sul meccanismo hanno rivelato che la GA agisce attraverso varie proteine recettoriali per modulare le attività neuronali, per esercitare i loro effetti amnesici, analgesici, sedativi e immobilizzanti. I target dei recettori più conosciuti includono il recettore GABA (propofol, etomidate, isoflurano, sevoflurano), il recettore NMDA (protossido di azoto, xeno, ketamina), il recettore della glicina e il canale del potassio a due pori. Tali recettori inibitori e attivanti sono abbondanti in tutto il cervello dei mammiferi e possono mediare un effetto indesiderato e fuori bersaglio della GA e causare disfunzioni cognitive a lungo termine. A questo proposito, la straordinaria plasticità / connettività e la ridotta capacità di compensazione dei cervelli in via di sviluppo e di invecchiamento, rispettivamente, possono renderli vulnerabili alle diffuse e indesiderate azioni degli anestetici generali.

Il cervello in via di sviluppo

Anestetici generali e neurotossicità

Nel corso degli anni, gli studi cellulari e sugli animali hanno prodotto prove sostanziali e convincenti sulle proprietà citotossiche e neurotossiche degli anestetici generali. Dopo lo studio pionieristico di Jevtovic-Todorovic, in cui un'esposizione di 6 ore a una miscela di protossido di azoto, isoflurano e midazolam nei ratti 7 giorni dopo la nascita ha causato deficit di apprendimento a lungo termine, altri studi hanno dimostrato che GA di routine (isoflurano, sevoflurano, propofol, ketamina) sono in grado di produrre una carenza cognitiva, comportamentale e della memoria duratura nei roditori se esposti nel primo periodo postnatale. Gli studi sui primati non umani hanno rispecchiato tali risultati, in cui l'esposizione nella prima infanzia alla ketamina, al sevoflurano o all'isoflurano ha portato a un persistente declino delle capacità cognitive, esecutive, di memoria e motivazionali e un aumento dei comportamenti ansiosi a lungo termine.

Sulla base dei risultati cumulativi, la potenza della GA sullo sviluppo neurocomportamentale è probabilmente determinata dalla lunghezza totale dell'esposizione (una singola esposizione prolungata o ripetuta) e dallo stadio di sviluppo dell'animale (prima settimana postnatale). È stato anche evidenziato che

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

l'età del neurone predice meglio la vulnerabilità alla GA rispetto all'età dell'organismo, per cui i neuroni giovanili negli animali adulti sono sensibili all'effetto delle GA, per spiegare la tossicità neurocognitiva delle GA anche nell'età adulta.

I meccanismi molecolari alla base della letalità della GA nello sviluppo dei neuroni sono stati ampiamente esplorati. Studi in vitro hanno costantemente riportato il ruolo dei mitocondri e dell'apoptosi intrinseca (mitocondriale) nella neurotossicità indotta

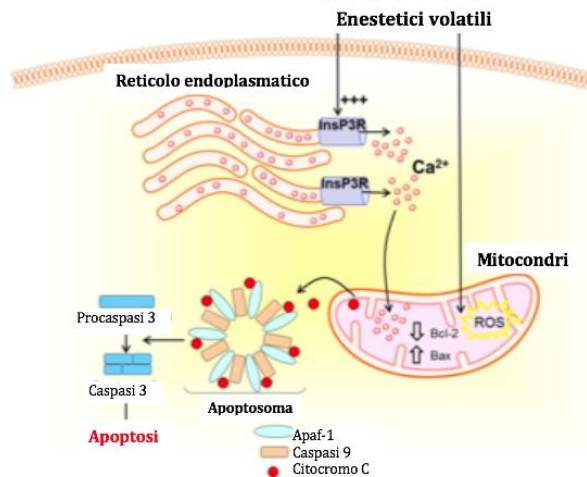


Figura 1. Neurotossicità e anestetici volatili.

È stato dimostrato che gli anestetici volatili attivano la via dell'apoptosi mitocondriale, aumentando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno mitocondriale, abbassando il rapporto Bax anti-apoptotico Bcl-2/pro-apoptotico e favorendo il rilascio del citocromo C dal mitocondrio nel citoplasma per formare l'apoptosoma, che successivamente scinde la pro-caspasi 3 a caspasi 3. Inoltre, è stato dimostrato che l'isoflurano attiva e apre direttamente il canale del calcio del recettore dell'inositolo 1,4,5-trisfosfato (InsP3R) situato sul reticolo endoplasmatico liscio. L'eccessiva apertura del canale del calcio InsP3R da parte dell'isoflurano porta a una significativa perdita di Ca²⁺ dal reticolo endoplasmatico e causa un sovraccarico mitocondriale di Ca²⁺, che potrebbe aggravare il rilascio del citocromo C e la scissione della caspasi.

dalla GA. Nella cultura neuronale e nelle fette di cervello derivate da roditori immaturi, l'esposizione all'isoflurano ha

significativamente ridotto il rapporto Bax anti-apoptotico BCL-2/pro-apoptotico, un aumento dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e ha favorito il rilascio del citocromo C dai mitocondri e la scissione della caspasi 3.

Studi successivi hanno identificato il recettore inositolo 1,4,5-trisfosfato (InsP3R) situato sul reticolo endoplasmatico (ER) come

un nuovo bersaglio della GA. In condizioni fisiologiche, l'attivazione di InsP3R porta al rilascio di Ca²⁺ dal lume del reticolo endoplasmatico nel liquido intracellulare. L'isoflurano ha mostrato di aprire direttamente i canali InsP3R per indurre un eccesso di rilascio di Ca²⁺ dal reticolo endoplasmatico nel liquido intracellulare e nei mitocondri, che porta ad un ulteriore sovraccarico di calcio mitocondriale, alla mancata produzione di ATP, al rilascio di citocromo C e all'attivazione della caspasi. Oltre a colpire i mitocondri, dati recenti suggeriscono che l'accumulo di calcio nel liquido intracellulare indotto dalla GA compromette anche la funzione autofagosomica e autolisosomica per ridurre l'autofagia citoprotettiva (Fig. 1). Studi retrospettivi di coorte hanno scoperto che ripetuti cicli di esposizione anestetica nei bambini di età inferiore ai 2-4 anni, sono stati associati a difficoltà di apprendimento e insufficienza scolastica durante l'infanzia e l'adolescenza. D'altra parte, una singola, breve esposizione agli anestetici, in pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni, non è risultata associata a compromissione neurocognitiva o comportamentale.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Tuttavia, uno studio ha rilevato che sia le singole esposizioni all'anestesia sia quelle multiple erano associate a deficit linguistico e di ragionamento astratto. La discrepanza è probabilmente dovuta all'errore di progettazione dello studio retrospettivo, a parametri di valutazione diversi e/o all'età della valutazione. Due studi clinici prospettici hanno esaminato l'effetto della singola esposizione anestetica generale in giovane età sulle future prestazioni neurocognitive. Lo studio sull'anestesia generale rispetto allo studio sull'anestesia spinale ha mostrato che l'anestesia generale non è associata a compromissione cognitiva rispetto all'anestesia spinale da svegli nei bambini di 2 anni di età. Anche lo studio di valutazione pediatrica sull'anestesia neurologica (PANDA) non ha osservato un declino significativo della capacità cognitiva, comportamentale e della memoria nei soggetti esposti a GA rispetto ai loro fratelli non esposti, all'età di 8-15 anni. Tuttavia, tali risultati non possono escludere la possibilità che un'esposizione anestetica ripetuta di durata più lunga possa danneggiare il cervello.

In questi studi sono presenti vari fattori confondenti che giustificano una cauta interpretazione dei risultati. Poiché raramente gli anestetici vengono somministrati da soli, questi studi hanno valutato piuttosto l'associazione tra chirurgia con esposizione anestetica e deficit cognitivo / comportamentale, invece dei rischi associati ai soli anestetici. A questo proposito, sarebbe difficile isolare l'effetto della chirurgia sullo sviluppo neurocognitivo; inoltre, i bambini che richiedono un intervento chirurgico in giovane età sono noti per essere diversi in molti modi da quelli che non lo fanno e tali differenze di sviluppo possono contribuire al deficit neurocognitivo attribuito alla chirurgia e/o all'anestesia. Inoltre, componenti confondenti come ipotensione, temperatura corporea e ipossia durante l'intervento chirurgico sono raramente descritti / controllati in questi studi e potrebbero alterare potenzialmente i risultati. In considerazione di ciò, sarebbe molto difficile stabilire se gli anestetici generali siano causalmente collegati a deficit cognitivo e comportamentale.

Pertanto, in futuro sono necessari studi osservazionali su larga scala e studi randomizzati con esposizione all'anestesia generale di durata più lunga e follow-up, misure di esito più sensibili per fornire dati più conclusivi.

Neuroprotezione nella lesione cerebrale ipossico-ischemica

La lesione cerebrale ipossica contribuisce significativamente alla mortalità e alla morbilità perinatali in tutto il mondo. Colpisce circa 4 su 1.000 nascite e provoca deficit neurologici permanenti nel 25% dei pazienti. Si stima che ogni anno muoiano 4 milioni di bambini nel periodo neonatale e che l'asfissia alla nascita rappresenta il 23% di questi decessi. Le conseguenze per tutta la vita dell'encefalopatia ipossico-ischemica perinatale per i neonati, i loro familiari e la società necessitano dello sviluppo di nuove strategie neuroprotettive. Il danno cerebrale ipossico si sviluppa

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

quando viene ridotta l'ossigenazione del tessuto cerebrale, di solito a causa di arresto cardiaco o incidenti cerebrovascolari. Nel cervello adulto, ciò si verifica principalmente sotto forma di ictus. Nei neonati, il tipo più comune di lesione cerebrale ipossica è dovuto all'ischemia sovrapposta all'ipossia. Durante o dopo la nascita, una riduzione del flusso di sangue cerebrale o ulteriore deossigenazione del sangue porta all'asfissia patologica. La principale causa di danno cerebrale ipossico nel neonato è l'interruzione del flusso sanguigno placentare e un'alterazione dello scambio dei gas. La lesione cerebrale è diffusa non focale e colpisce in modo omogeneo l'intero cervello. Durante l'ipossia / ischemia cerebrale, la deplezione energetica è dovuta all'ipossiemia che cambia il metabolismo cellulare dall'aerobico all'anaerobico. Il metabolismo anaerobico è insufficiente per soddisfare le richieste di energia cellulare, che portano all'esaurimento di ATP, creatinina fosfato immagazzinati e altre forme di energia.

Le proteine cellulari di base come Na⁺ / K⁺ -ATPase non funzionano più correttamente, portando all'afflusso di Na⁺ e Ca²⁺, seguito da edema citotossico e lisi. Il tessuto cerebrale delle aree colpite ha una risposta bifasica a una lesione ipossico-ischemica. In primo luogo, c'è la morte cellulare precoce, che include la morte delle cellule colpite attraverso la necrosi durante o subito dopo l'ipossia, quindi la morte cellulare secondaria attraverso l'apoptosi 8–72 h dopo l'ipossia o attraverso morte autofagosomica o lisosomiale. La neurotossicità o l'eccitotossicità del glutammato è la sovrastimolazione delle cellule neuronali da parte del glutammato che viene rilasciato dalla membrana depolarizzata, è una caratteristica della lesione cerebrale ipossico-ischemica. Il danno ischemico provoca un rilascio significativo di glutammato dalle terminazioni nervose eccitatorie che favorisce l'afflusso di acqua attraverso l'apertura di canali di superficie come i recettori AMPA e l'ulteriore afflusso di Ca²⁺ attraverso i recettori NMDA sulla membrana neuronale post-sinaptica. L'accumulazione di Ca²⁺ citosolico porta alla produzione di radicali liberi attraverso la formazione di xantine e prostaglandine, danni alla membrana cellulare, attivazione della fosfolipasi C, attivazione di endonucleasi e proteine dell'apoptosi, portando infine alla morte cellulare.

Gran parte del lavoro si è concentrato sull'effetto antagonizzante dell'eccitotossicità dell'anestetico generale. I primi studi hanno riportato che l'isoflurano interagisce direttamente con il recettore dell'acido N-metil-D-aspartico (NMDA) glutamatergico, per cui l'isoflurano può sopprimere l'NMDA o l' α -amino-3-idrossil-5-metil-4-isossazolo-propionato (AMPA) che induce la liberazione di glutammato, assorbimento di calcio, depolarizzazione della membrana mitocondriale e neurotrasmissione eccitatoria. Anche gli anestetici inalatori sevoflurano e alotano inibiscono l'eccitotossicità indotta dall'NMDA e il passaggio del calcio, tuttavia, l'estensione della neuroprotezione sembra essere inferiore a quella dell'isoflurano. A

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

questo proposito, l'antagonismo dell'eccitotossicità è stato considerato come uno dei meccanismi con cui gli anestetici per inalazione agiscono per proteggere dalle lesioni cerebrali ischemiche. Inoltre, l'isoflurano interagisce e agisce come agonista del recettore inibitorio dell'acido gamma-aminobutirrico-A (GABA) che inibirebbe la depolarizzazione e la neurotrasmissione eccitatoria (Fig. 2).

Simile a quello degli anestetici volatili isoflurano e protossido di azoto, lo xeno inibisce la pompa Ca^{2+} della membrana plasmatica, che potrebbe essere responsabile dell'aumento della concentrazione neuronale di Ca^{2+} e alterare l'eccitabilità. Nel 1998, è stato dimostrato che lo xeno sopprime la reattività nocicettiva attraverso l'inibizione dei recettori NMDA. Lo xeno è diverso da tutti gli altri agenti anestetici volatili, in quanto non esercita alcuna azione sui recettori di GABA_A. È stato ipotizzato, attraverso la modellistica biochimica, che lo xeno si lega al sito della glicina del recettore NMDA e causa una potente inibizione non competitiva. Rispetto agli agenti anestetici comunemente usati, l'anestesia indotta dallo xeno è caratterizzata da una maggiore stabilità circolatoria, un minore consumo di analgesici, bassi livelli adrenergici e una migliore perfusione dei singoli organi. Inoltre, l'effetto anestetico dello xeno è 1,5 volte maggiore di quello del protossido d'azoto. Oggi lo xeno è stato utilizzato in anestesia per molti tipi di chirurgia.

Dopo la scoperta che lo xeno è in grado di inibire i recettori NMDA, è stato postulato naturalmente che lo xeno può proteggere le cellule neuronali dalle lesioni, poiché la neurotossicità mediata dal recettore NMDA svolge un ruolo critico nella morte delle cellule neuronale. Ma ha dimostrato l'effetto neuroprotettivo dello xeno attraverso la neurotossicità indotta da N-metile (D, L) -aspartato. Successivamente, Ma ha dimostrato che il preconditionamento allo xeno ha migliorato sia la morfologia sia l'esito neurologico funzionale dopo gli insulti ipossia-ischemia. Il meccanismo del preconditionamento dello xeno può essere dovuto all'aumentata sintesi di proteine di sopravvivenza come Bcl-2. L'effetto dell'organoprotezione mediata dallo xeno è stato studiato in combinazione con i metodi nella pratica clinica generale.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Ma, ha dimostrato che la combinazione di xeno e ipotermia causa un potenziamento

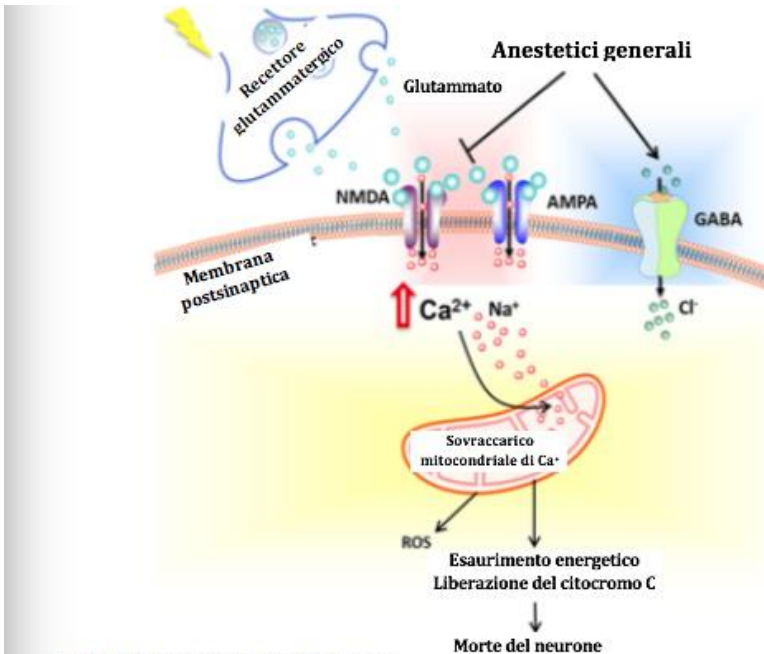


Figura 2. Eccitotossicità e anestetici generali.

Il glutammato rilasciato dalle terminazioni nervose pre-sinaptiche si lega ai recettori NMDA e AMPA sulla membrana post-sinaptica per determinare l'afflusso di ioni calcio (Ca^{2+}) e la depolarizzazione di membrana. Un'eccessiva produzione di glutammato e l'accumulo di calcio comporterebbero un sovraccarico di calcio mitocondriale, produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), mancanza di energia cellulare, rilascio / attivazione di citocromo C e infine morte dei neuroni. L'attivazione del recettore GABA porta all'afflusso di ioni cloruro (Cl^-) per iperpolarizzare la membrana e quindi la sua depolarizzazione. Gli anestetici volatili (in particolare isoflurano) hanno dimostrato di antagonizzare NMDA e AMPA, inibire l'afflusso di Ca^{2+} e proteggere la morte dei neuroni dall'eccitotossicità indotta dall'ischemia. L'isoflurano agizza anche il recettore GABA per ostacolare la neurotrasmissione eccitatoria. AMPA: a-ammino-3-idrossil-5-metil-4-isossazolo-propionato; Ca^{2+} : ione calcio; Cl^- : ione cloro; GABA: acido gamma-aminobutirrico; Na^+ ione sodio; NMDA: acido N-metil-D-aspartico; ROS radicali liberi dell'ossigeno ROS.

sinergico delle loro proprietà neuroprotettive individuali. Oltre al preconditionamento, ci sono anche studi che dimostrano l'efficacia del post-trattamento dello xeno nelle lesioni cerebrali. Dingley ha mostrato che lo xeno somministrato dopo un insulto ipossico-ischemico nel modello di ratto neonatale ha conferito in modo uniforme l'80% di neuroprotezione, come rilevato dalla neuropatologia delle principali aree del cervello. L'effetto neuroprotettivo dello xeno è stato ulteriormente testato su grandi animali.

Schmidt ha valutato se lo xeno fornisce un effetto neuroprotettivo per attenuare il danno cerebrale dopo ischemia cerebrale transitoria per arresto cardiaco nei suini. Ha rilevato che durante la riperfusione, la lesione cerebrale è significativamente più piccola con il trattamento allo xeno rispetto al controllo. Faulkner ha confrontato l'effetto dell'ipotermia e dell'ipotermia associata allo xeno sul cervello dopo ipossia-ischemia globale transitoria nel maialino, rilevando che la combinazione con lo xeno ha ulteriormente ridotto i livelli di morte cellulare e danni ai tessuti. Nel 2010, l'esposizione allo xeno associata all'ipotermia è stata praticata per la prima volta su un neonato affetto da ipossia alla nascita. Il trattamento si è dimostrato molto efficace nel ridurre le lesioni cerebrali lievi nei bambini. Il fattore 1 inducibile dall'ipossia (HIF-1) è il mediatore centrale della risposta cellulare agli ambienti ipossici e rappresenta un meccanismo chiave su cui agiscono gli anestetici per inalazione per la neuroprotezione contro la lesione cerebrale ischemica. L'HIF-1 è un fattore di trascrizione appartenente alla famiglia base elica-loop-elica. È un eterodimero composto da subunità α e β ; La subunità α viene continuamente prodotta e degradata

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

sia in condizioni normossiche e ipossiche, mentre la subunità β è insensibile all'ossigeno. È noto che le mutazioni HIF-1 portano a difetti del tubo neurale, sottosviluppo cerebrale e riduzione del numero di cellule neuronali. L'HIF-1 può essere attivato durante l'ipossia a causa dell'accumulo della subunità α per una degradazione ridotta. La degradazione della subunità HIF-1 α è mediata dalla proteina soppressore del tumore Von Hippel – Lindau (VHL).

Anziani e stato cognitivo

Disturbi cognitivi

Disturbi cognitivi sono comunemente osservati nei pazienti anziani dopo un intervento chirurgico e l'anestesia generale e sono predittivi di complicanze a breve e lungo termine. I disordini cognitivi comprendono il delirio postoperatorio (POD) e la disfunzione cognitiva post-operatoria (POCD). A differenza del POD, la diagnosi accurata del POCD è resa difficile per la mancanza di criteri precisi per la diagnosi e dal grado variabile della presentazione dei sintomi. POD è un disturbo acuto e transitorio che si manifesta nell'immediato periodo post-operatorio (da giorni a settimane), mentre il POCD si manifesta con un deterioramento della memoria, dell'attenzione e delle capacità cognitive per un periodo di tempo molto più lungo (da mesi a anni). L'incidenza osservata di POD varia dal 10 % al 45%, che aumenta con l'età e la complessità / il rischio della chirurgia, mentre il POCD è stato rilevato nel 26% dei pazienti di età superiore ai 60 anni nella prima settimana postoperatoria e l'incidenza scende al 10% nei successivi 3 mesi. Tuttavia, l'evidenza clinica che attribuisce la POCD all'intervento chirurgico e all'esposizione all'anestesia non è conclusiva, in quanto uno studio di follow-up a lungo termine ha rilevato che solo l'1% dei soggetti anziani soffre di POCD persistente nei 1-2 anni successivi, con prestazioni cognitive preoperatorie (per esempio, lieve declino cognitivo, possibile / probabile malattia di Alzheimer) che sono un migliore predittore dell'andamento cognitivo postoperatorio. Per consenso generale ora si ritiene che il POCD è multifattoriale con vari fattori predisponenti biologici e socioeconomici. Nonostante la causa discutibile delle sindromi da POCD, rimane una priorità perioperatoria che richiede di considerare tutti i possibili fattori per ridurre la sua incidenza. Tra i molti fattori predisponenti, la scelta dell'agente / della tecnica anestetica rappresenta probabilmente le componenti maggiori. Gli studi clinici che hanno indagato sul ruolo potenziale degli anestetici nel POCD non sono stati conclusivi. Rispetto all'anestesia regionale, l'anestesia generale non è risultata associata a un'incidenza significativamente più elevata di delirio e POCD nei pazienti anziani 3 mesi dopo l'intervento. In un altro studio, l'incidenza di POCD nella prima settimana postoperatoria si è dimostrata indipendente dal tipo di anestesia (sedazione leggera, endovenosa o inalatoria) e dal tipo di intervento chirurgico. In due studi che hanno

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

esaminato l'effetto della profondità dell'anestesia (come determinato dall'indice BIS) sulla funzione cognitiva negli anziani, uno ha rilevato che l'anestesia profonda (BIS < 20) era associata a una più alta frequenza di delirio ma non alla POCD, mentre l'altro ha mostrato che l'anestesia leggera (BIS 55-70) ha compromesso la capacità di elaborazione delle informazioni 4–6 settimane dopo l'intervento. Inoltre, uno studio caso-controllo che ha esaminato il rischio di POCD in età avanzata ha riferito che l'esposizione alla GA dopo i 40 anni non era associata ad un aumento del tasso di decadimento cognitivo lieve in soggetti di età compresa tra 70 e 89 anni. Uno studio randomizzato ha rilevato che il sevoflurano era associato a una migliore funzione cognitiva postoperatoria rispetto all'anestesia a base di propofol a seguito di un intervento cardiaco in pompa, ed è stato suggerito che il sevoflurano potesse compensare le conseguenze sullo stato cognitive della desaturazione cerebrale intraoperatoria. In questi scenari clinici, va notato che l'effetto dell'intervento chirurgico o di qualsiasi comorbidità è probabilmente più rilevante e avrebbe potuto mascherare il lieve effetto dell'anestesia sullo stato cognitivo. Le osservazioni cliniche potrebbero essere ulteriormente confondenti per la mancanza di criteri diagnostici affidabili per la POCD, come menzionato sopra.

Sono stati condotti numerosi studi sugli animali per esaminare l'effetto deleterio dell'anestesia generale in assenza di insulti chirurgici. Gli anestetici volatili isoflurano e desflurano hanno indotto una compromissione a lungo termine nell'acquisizione della memoria spaziale e nell'apprendimento nei ratti di età compresa tra 18 e 20 mesi. Tali ricerche sono state messe in discussione da un altro studio che ha dimostrato che l'esposizione all'isoflurano non ha compromesso la memoria spaziale e l'apprendimento nei ratti anziani, che corrispondevano alla mancanza di effetto dell'isoflurano sulla neurogenesi e sulla morte cellulare nell'ippocampo. Altri anestetici generali sono stati segnalati privi di effetti dannosi. Il sevoflurano non ha compromesso l'apprendimento e la memoria nei ratti di età compresa tra 20 e 24 mesi e può persino migliorare la capacità di apprendimento a lungo termine. Analogamente, la memoria spaziale e l'apprendimento a lungo termine sono stati preservati anche nei ratti di 18 mesi trattati con propofol per via endovenosa. I risultati nell'insieme suggeriscono che la scelta della GA potrebbe a lungo termine causare in maniera diversa un deterioramento cognitivo a lungo termine, con alcuni anestetici con un effetto minore nei pazienti anziani sensibili. Per rispondere a tali domande, sarebbero necessari studi che confrontino gli effetti cognitivi di diversi anestetici a dosi equipotenti e con durate dell'esposizione simile. Un recente studio clinico ha indicato che, in confronto con sevoflurano, l'anestesia generale con propofol ha ridotto l'incidenza del ritardo nel recupero neurocognitivo, una forma simile al POCD, negli anziani dopo un importante intervento chirurgico per neoplasia.

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Nella ricerca della profilassi e della terapia contro il POD, l'adiuvante anestetico dexmedetomidina è stato selezionato come candidato promettente. Come agonista del recettore alfa2-adrenergico, si ipotizza che la dexmedetomidina interagisca con diversi percorsi fisiologici e biochimici all'interno del sistema nervoso centrale per ottenere una neuroprotezione anti-delirio. La dexmedetomidina si lega agli adrenoreceptor α_2 nel locus ceruleus (LC) per inibire l'attività neuronale all'interno della LC, che successivamente porta al rilascio di neurotrasmettitori inibitori GABA e galanina nella corteccia per promuovere la sedazione naturale simile al sonno. Inoltre, la dexmedetomidina riduce anche il fabbisogno di benzodiazepine e oppioidi per tutto il periodo perioperatorio, e ciò potrebbe quindi ridurre l'insorgenza di delirio dovuta all'uso di benzodiazepina / oppioidi. Usando modelli animali di trauma chirurgico e / o esposizione all'anestesia, è stato dimostrato che la dexmedetomidina ha proprietà anti-apoptosi e anti-infiammatorie associate a un migliore outcome neurocognitivo. È stata valutata la capacità della dexmedetomidina di ridurre l'incidenza del delirio in uno studio prospettico randomizzato, che ha arruolato 700 pazienti anziani per ricevere dexmedetomidina o soluzione salina a basso dosaggio per le ore notturne in terapia intensiva dopo un intervento chirurgico non cardiaco. Lo studio ha dimostrato che la dexmedetomidina profilattica a basso dosaggio in pazienti di età > 65 anni ha significativamente ridotto l'incidenza del delirio postoperatorio nella prima settimana dopo l'intervento. Nello studio di follow-up di 3 anni, è stato inoltre dimostrato che i destinatari della dexmedetomidina hanno mostrato una qualità della vita, una funzione cognitiva e una sopravvivenza a lungo termine significativamente migliore. Parallelamente, in uno studio randomizzato, è stato dimostrato che la dexmedetomidina profilattica nei pazienti con chirurgia non cardiaca ha aumentato il sonno con movimenti oculari non rapidi e ha migliorato la qualità generale del sonno, il che probabilmente contribuisce alla riduzione dell'incidenza del delirio. In uno studio indipendente, al contrario di un'infusione prolungata, Deiner ha mostrato che la somministrazione di dexmedetomidina a una dose relativamente elevata durante il periodo intraoperatorio e 2 ore successive ai pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca non ha ridotto significativamente l'insorgenza del delirio nella prima settimana perioperatoria e la disfunzione cognitiva a 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico.

I risultati collettivi evidenziano la breve durata d'azione della dexmedetomidina e la necessità di infusione continua e di una tempistica specifica quando si utilizza la dexmedetomidina per la prevenzione del delirio e del POCD e possono anche essere specifici della popolazione di pazienti.

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Il morbo di Alzheimer (AD)

Numerosi studi preclinici su animali transgenici portatori di alterazioni genetiche predisponenti alla malattia di Alzheimer hanno valutato i risultati molecolari, morfologici e comportamentali in seguito all'esposizione ad anestetici generali. In questi studi, gli animali transgenici ospitano una o più mutazioni genetiche della cascata della proteina amiloide che porta a un'eccessiva produzione di frammenti neurotossici A β 42 e alla deposizione di placche amiloidi. Ulteriore mutazione della proteina tau può anche essere introdotta per generare animali tri-transgenici che presentano tau iperfosforilati e grovigli neurofibrillari (NFT), che comprendono meglio l'ampio spettro della patologia dell'Alzheimer nell'uomo.

Uno studio iniziale ha dimostrato che l'esposizione isofluranica o alotanica intermittente per 5 giorni compromette la funzione cognitiva nei topi selvatici di 12 mesi ma non nei topi transgenici, con l'esposizione all'alotano che aumenta significativamente la deposizione di amiloide. Una spiegazione plausibile potrebbe essere che i topi transgenici, a differenza dei topi selvatici, mostrano uno stato cognitivo di base significativamente inferiori che non si deteriorano ulteriormente in caso di esposizione agli anestetici.

Un altro gruppo ha osservato che un'esposizione ripetuta e prolungata all'isoflurano nel corso di 3 mesi ha ostacolato la capacità di camminare nei topi transgenici; l'isoflurano elevato ha causato deposito di amiloide non solo negli animali transgenici ma anche nei topi di tipo selvaggio, nonostante tali effetti siano più rilevanti nel gruppo transgenico. Pertanto, con lo stesso background genetico, l'effetto neurotossico degli anestetici per inalazione dipende dalla durata dell'esposizione.

Nel tentativo di studiare l'effetto combinato dell'anestesia e della chirurgia, dopo 2 ore di esposizione l'isoflurano, ma non al desflurano, ha aumentato in maniera significativa la latenza del test di fuga di Barne nei topi transgenici di 5 mesi (con cinque mutazioni familiari del morbo di Alzheimer), indicando un peggioramento della funzione cognitiva.

In altri modelli di topi AD, l'effetto dannoso degli anestetici per inalazione sulla cognizione è meno conclusivo. Contrariamente ai precedenti risultati neuro-tossici, uno studio ha riportato che 2 ore di esposizione a 1 MAC di isoflurano ha significativamente migliorato l'apprendimento e la cognizione nei topi APP23 di 4 mesi; lo stesso regime di isoflurano non ha influenzato la funzione cognitiva nei topi di 14-16 mesi. In linea con questo, non è stato riscontrato che un'esposizione ripetuta a 1 MAC di isoflurano per 4 settimane comprometta lo stato cognitivo nei topi transgenici. Nell'insieme i risultati sono stati discrepanti tra i diversi modelli di AD e non costituiscono prove convincenti a sostegno del fatto che l'esposizione all'anestesia generale predisponga / acceleri la malattia di Alzheimer.

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Sono stati eseguite numerose ricerca per scoprire i meccanismi cellulari e molecolari che potrebbero essere alla base dei potenziali effetti neurotossici degli anestetici generali sul cervello. La maggior parte degli studi si è concentrata sulla capacità degli anestetici di indurre l'apoptosi neuronale e di potenziare la patologia associata all'AD, tra cui la via della proteina amiloide difettosa, l'iperfosforilazione della proteina tau e la neuroinfiammazione.

Uno dei primi studi in vitro sulle cellule del feocromocitoma ha confermato che gli anestetici per inalazione isoflurano e alotano inducono oligomerizzazione Ab42 dose e tempo-dipendente a concentrazioni clinicamente rilevanti, e a concentrazioni di 1-2 MAC di isoflurano o alotano potenziano significativamente la citotossicità indotta nel feocromocitoma.

È stato anche dimostrato che gli anestetici promuovono l'iperfosforilazione della tau, un'altra patologia caratteristica della malattia di Alzheimer. È stato scoperto che il sevoflurano e il propofol inducono iperfosforilazione transitoria della proteina tau dose-dipendente nel cervello di topo selvatico, con esposizione ripetuta con conseguente iperfosforilazione dell'ippocampo e significativa compromissione della memoria spaziale, come valutato dal test di Morris Water Maze. La dexmedetomidina adiuvante anestetico ha anche portato a una fosforilazione della proteina tau reversibile nell'ippocampo del topo WT per un massimo di 6 ore, ma la compromissione della memoria spaziale è persistita fino a 1 settimana dopo il trattamento. Nei topi AD trans-transgenici che sono affetti da mutazioni di presenillina 1 e tau, l'esposizione all'isoflurano o all'alotano ha aumentato significativamente la fosforilazione della proteina tau nella regione dell'ippocampo, ma entrambi gli anestetici non sono stati associati al declino cognitivo, con l'alotano che ha persino migliorato la memoria e l'apprendimento. Al contrario, Li ha trovato che l'iperfosforilazione della proteina tau ippocampale indotta dall'isoflurano nei topi APP695 era accompagnata da un declino delle prestazioni della memoria spaziale. L'isoflurano ha anche aumentato la fosforilazione della tau nei tessuti cerebrali e la cultura neuronale dai topi transgenici.

Studi clinici hanno anche osservato cambiamenti della proteina tau nei liquor in pazienti che hanno eseguito un intervento chirurgico in anestesia generale. A questo proposito, la quantità di proteina totale tau e tau-fosforilata è utilizzata come biomarcatore a supporto della diagnosi della malattia di Alzheimer e della demenza. Nei pazienti sottoposti a chirurgia nasale endoscopica, la GA con sevoflurano o propofol ha aumentato nel CSF la quantità di proteina tau totale e tau fosforilata per 48 ore.

Uno studio randomizzato ha anche riferito che il triplice aumento del livello di proteina tau del CSF è indipendente dal tipo di anestetico (isoflurano vs. propofol) 24 ore dopo neurochirurgia / chirurgia ORL. Inoltre, nei pazienti sottoposti a chirurgia delle

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

estremità inferiore o addominale inferiore, rispetto alla sola anestesia spinale, la combinazione di anestesia con isoflurano ha aumentato il livello della proteina tau nel CSF nelle prime 24 ore; le due modalità di anestesia non differivano nei loro effetti sulla proteina tau nel CSF. In conclusione, questi studi clinici preliminari concordano parzialmente con le osservazioni di studi in vitro e su animali; tuttavia, la loro dimensione relativamente piccola del campione e i diversi protocolli di chirurgia / anestesia limitano l'ulteriore interpretabilità dei risultati.

Le attuali evidenze cliniche su questo argomento sono tutt'altro che conclusive. Una meta-analisi su 15 studi caso-controllo ha riportato che l'esposizione all'anestesia generale, singola o ripetuta, non è associata a un rischio più elevato di AD rispetto al controllo senza chirurgia / anestesia o anestesia regionale; uno studio di coorte prospettico ha similmente concluso che l'anestesia generale non aumenta significativamente l'incidenza di demenza / AD durante un follow-up di 7 anni. Al contrario, uno studio caso-controllo ha riportato che i soggetti sottoposti a chirurgia e anestesia generale sono a maggior rischio di sviluppare demenza, in particolare con l'associazione di chirurgia / anestesia, rispetto a controlli con nessun intervento chirurgico / anestesia. *Coerentemente con ciò, uno studio di coorte ha concluso che la chirurgia e l'anestesia sono associate a una maggiore incidenza di demenza e a un ridotto intervallo di tempo per la diagnosi di demenza, indipendentemente dal modo di anestesia ricevuto (generale o regionale).*

Conclusione

Il cervello in via di sviluppo e di invecchiamento può essere vulnerabile all'anestesia. Un importante meccanismo per la neurotossicità nel cervello in via di sviluppo indotta dall'anestesia è la neuroapoptosi diffusa, per cui un'esposizione precoce all'anestesia provoca alterazioni di lunga durata nella comunicazione neuronale e formazione difettosa di circuiti neuronali.

L'esposizione all'anestesia del cervello invecchiato può essere un rischio per le menomazioni di lunga durata della funzione cognitiva. Tuttavia, anche le proprietà neuroprotettive degli anestetici generali nelle lesioni cerebrali sono sempre più riconosciute. Vale a dire, si dovrebbe tenere presente il bilancio "Ying e Yang" degli anestetici generali nella pratica clinica quotidiana. Una volta implementato correttamente, i pazienti trarranno beneficio dall'anestesia "su misura". Inoltre, si dovrebbero anche considerare gli effetti dannosi del trauma indotto dalla chirurgia sugli organi vitali; in particolare, le risposte infiammatorie sistemiche a seguito di un intervento chirurgico possono causare varie lesioni / disfunzioni degli organi, incluso il deterioramento cognitivo. Pertanto, il modo in cui il team perioperatorio comprendente anestesisti, chirurghi e intensivisti dovrebbe lavorare insieme in modo ottimale è importante per i migliori benefici dei nostri pazienti.

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Da: Journal of Anesthesia (2019) 33:321–335