

SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

Neurotoxita anestetik a dozrávající dětský mozek

Mixa V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol

Anest intenziv Med. 2017;28:282–286

SOUHRN

Neurotoxita běžně užívaných anestetik na dozrávající mozek malého dítěte je v současné době často diskutovaná a ne zcela prokázaná skutečnost. Prostřednictvím NMDA a GABAergních receptorů mozku, na něž působí většina anestetik, je současně řízeno dozrávání centrálního nervového systému. Může tak být ovlivněna neurogeneze mozku s následkem poruchy kognitivních a behaviorálních funkcí. Ačkoliv výsledky recentních klinických studií nejsou ještě k dispozici, doporučuje se používat léky s nižší potenciální neurotoxitou (sevofluran, opioidy), kombinovat celkovou a regionální anestezii a vyvarovat se všem vlivům, které by mohly případnou neurotoxitu prohloubit (hypoxie, hyperkémie, hypoglykémie, hypotermie apod.).

KLÍČOVÁ SLOVA

neurogeneze – neurotoxita – anestezie dětí – sevofluran – izofluran

ABSTRACT

Mixa V.: Neurotoxicity of anaesthetics on the developing brain

The neurotoxicity of commonly used anaesthetics for the developing brain of young children is frequently discussed and not fully established nowadays. NMDA and GABA-ergic receptors in the brain, which are affected by most anaesthetics, also control the development of the central nervous system. It can therefore have an impact on the brain neurogenesis with a resulting disorder of the cognitive and behavioural functions. Although the results of recent clinical studies are not available yet, it is recommended to use pharmaceuticals with a lower potential neurotoxicity (sevoflurane, opiates), to combine general and local anaesthesia and to avoid all the influences which may aggravate the possible neurotoxicity (hypoxia, hypercapnia, hypoglycaemia, hypothermia etc.).

KEYWORDS

neurodevelopment – neurotoxicity – paediatric anaesthesia – sevoflurane – isoflurane

ÚVOD

Řadu let je předpokládán nežádoucí účinek léků užívaných v anestezii na dozrávající mozek plodu a poté i malého dítěte zhruba do věku tří let. Zprvu studie in vitro a poté dlouhá řada animálních experimentů prokázaly, že expozice některým anestetikům se projevuje morfologickými a funkčními změnami dozrávajícího mozku [1]. Jaké jsou současné vědecké poznatky, v jakém stadiu jsou recentní klinické studie a do jaké míry nás současný stupeň poznání tohoto problému nutí měnit ustálenou klinickou praxi? Stručné shrnutí dosavadních poznatků a praktická doporučení předkládám v následujících řádcích.

NEUROGENEZE

Neurogenézi zde z obecného pohledu není myšleno zakládání anatomických struktur nervového systému plodu probíhající v prvním trimestru těhotenství, nýbrž funkční dozrávání centrálního nervového systému odehrávající se přibližně v období od 24. týdne postkoncepčního věku do přibližně 3. roku života dítěte. V tomto období dochází k celé řadě jevů, jejichž výsledkem je anatomicky a funkčně dozrálý nervový systém. Jedná se především o fyziologickou apoptózu založených, avšak nadpočetných neuronů. Předpokládá se, že v průběhu neurogeneze takto řízeně zanikne 50–70 % založených neuronů. Současně probíhá

diferenciace zbylých neuronů z kmenových buněk a jejich shromažďování do specifických podskupin a migrace těchto buněk do míst další funkční specializace [2]. Neméně důležitým procesem v neurogenезi malého dítěte je tvorba dendritických výběžků neuronů a diferenciace axonu, na niž navazuje propojování dendritů a axonů s výběžky sousedních buněk a tvorba neuronální sítě. Dozrávání takto diferencovaných propojených neuronů se dále projevuje axonální myelinizací, která zrychluje a zpřesňuje vedení vzruchu. V průběhu dozrávání nervového systému je nutná trvalá interneuronální signalizace, komunikace a zpětná vazba. Značná část této komunikace se odehrává prostřednictvím receptorů, jejichž mediátorem je GABA (kyselina gamma-aminomáselná) a NMDA (N-methyl-D-aspartát).

Agonistickým, resp. antagonistickým působením na přenos vzruchu v těchto receptorech je charakterizován účinek většiny běžně užívaných látek s anestetickým účinkem [3].

NEUROTOXICITA, EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE

Z dlouhodobého pohledu in vitro studie nebo experimenty na zvířecích modelech mají odhalit nežádoucí účinky nově vyvíjených léků vždy doprovázely i vývoj anestetik a dalších léků v anestezii používaných. V poslední době však pro určitá poodezení k nim přibývá množství studií cíleně zaměřených na zjišťování míry toxicity jednotlivých anestetik na dozrávající centrální nervový systém mladých zvířecích jedinců. Impulzem ke vzniku těchto prací byly mimo jiné retrospektivní studie z přelomu tohoto desetiletí věnující se poruchám kognitivních a behaviorálních funkcí dospívajících lidí, kteří v raném dětství prodělali jednu či více celkových anestezí [4]. Řada exaktních výsledků týkajících se neurotoxicity léků pro dozrávající mozek mladého jedince byla získána in vitro nebo in vivo studiem změn chování a posléze vyšetřením mozkové tkáně zvířecích mláďat.

Pravděpodobně nejdéle je studován vliv látek používaných v anestezii dětí na programovanou buněčnou smrt, apoptózu. Příčina poruch v jejím řízení spočívá v účincích léčiv na přenos na NMDA a GABA receptorech. Jak ukazují jednotlivé studie, určitou měrou tento přenos modifikují téměř všechna užívaná léčiva. Rozhodující je tedy stupeň ovlivnění přenosu a míra výsledné neurodegenerace. Z inhalačních anestetik se v souvislosti s neuroapoptózou nejčastěji hovoří o izofluranu [5–7]. Míra modifikace neuroapoptotického procesu byla podle výsledků řady studií taková, že je doporučováno izofluran v anestezii malých dětí vůbec nepoužívat. Podobný výskyt tohoto nežádoucího účinku byl sledován také u oxidu dusného,

ten je však i tak v anestezii malých dětí využíván minimálně. Výrazně menší míra modifikace neuroapoptózy zvířecích mláďat byla pozorována při podávání sevofluranu [8]. Poruchy neuroapoptózy jsou popisovány i při použití některých intravenózních anestetik, například propofolu, který je navíc viněn z omezení tvorby synapsí a jejich hustoty a poškození glie, nebo ketaminu, jenž způsobuje nekontrolovanou apoptózu zejména v kůře mozkové, zvýšenou koncentraci kyslíkových radikálů a zvýšené dělení mitochondrií v zárodečných buňkách lidských neuronů [9]. Tak jako u ostatních níže popsaných projevů neurotoxicity je u neuroapoptózy patrná přímo úměrná závislost na dávce anestetika a jejím opakování.

Další studie prokázaly souvislost mezi anestezí a poškozením CNS na úrovni gliových buněk v průběhu jejich zrání v mozku primátů, a to jak při dozrávání astroglie, tak především v průběhu diferenciace a dozrávání oligodendroglie. Tyto buňky, mající podpůrnou a též myelinizační funkci v bílé hmotě mozkové, podléhaly poruchám dozrávání jak po expozici propofolu, tak izofluranu [10, 11].

U zvířecích mláďat vystavených účinkům skupiny anestetik působících přes GABA receptory (kromě inhalačních anestetik ještě propofol, midazolam a v menší míře ketamin) dochází rovněž k prokazatelné poruše rozvoje neuronální sítě. V závislosti na dávce i délce podání zmíněných anestetik je modifikována schopnost nezralých neuronů v kůře mozkové tvořit funkční dendritické výběžky. Defektní dendrity a axony ztratí schopnost spojit se s dendrity ostatních neuronů [12]. Pozoruhodná jsou též zjištění dávající do souvislosti buněčnou apoptózu způsobenou celkovou anestezí s porušením intracelulárních mechanismů, zejména se zvýšenou koncentrací reaktivních forem kyslíku a změnami morfologie a funkce mitochondrií [13]. Několik studií se věnuje výzkumu potenciálně neuroprotektivních léčiv, která by neurotoxické účinky anestetik do jisté míry eliminovala. Prokazatelný je účinek L-karnitinu v neuroprotektce buněk mozku myši vystavených působení ketaminu [14]. Určitý stupeň neuroprotektce vůči působení celkových anestetik byl dosažen i při podávání erythropoetinu, xenonu, melatoninu a dexmedetomidinu.

Zatímco předchozí studie se zabývaly převážně histopatologickou analýzou nervové tkáně pokusných zvířat, v poslední době se objevují prospektivní animální studie, které využívají mnohonásobně vyšší rychlost dospívání mladých jedinců laboratorních hlodavců. Tato zvířata jsou v novorozeneckém období vystavena účinkům různých celkových anestetik v různých koncentracích a po různé dlouhou dobu. V dospělosti (v případě potkání ve věku dvou měsíců) byly provedeny neuroko-

gnitivní testy a jejich výsledky srovnány s výsledky zvířat bez expozice anestetikům. Anestezovaná zvířata vystavená účinkům izofluranu prokazovala poruchy krátkodobé i dlouhodobé paměti. Zvířata anestezovaná sevofluranem jevila pouze poruchy dlouhodobé paměti [15].

PORUCHY LIDSKÝCH BEHAVIORÁLNÍCH A NEUROKOGNITIVNÍCH FUNKCÍ, KLINICKÉ STUDIE

Odlišná úroveň dosavadního poznání je v oblasti výzkumu dopadu popsanych neurotoxických účinků na lidský mozek. Zde jsme až do současné doby byli odkázáni pouze na retrospektivní observační studie. První výsledky na tomto poli prezentovala rozsáhlá práce publikovaná z Reading Center v Dyslexia Institute v Minnesotě v prvních letech tohoto století. Na souboru více než sedmi tisíc pacientů, kteří prodělali operační výkon v celkové anestezii ve věku do tří let, hodnotili v devatenáctém roce věku případnou sníženou schopnost učení. Zjistili stoupající četnost poruchy učení přímo úměrnou počtu anestezií a celkové délce anestezie [16, 17]. Jedna anestezie ve sledovaném období neměla žádný vliv na poruchu učení, při dvou a více toto riziko narůstalo dvojnásobně. Statisticky významný nárůst poruch učení byl zaznamenán při celkovém trvání anestezie více než 120 minut. Popsané rizikové faktory měly též vliv na častější rozvoj ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder).

Podobně probíhala newyorská studie DiMaggia, která srovnávala velkou skupinu dětí operovaných před třetím rokem věku pro tříselnou kýlu s jejich neoperovanými vrstevníky a zjistila dvojnásobně vyšší výskyt kognitivních a behaviorálních poruch [16]. V druhé části studie pak hodnotili výskyt těchto poruch u operovaných dětí ve srovnání s jejich neoperovanými sourozenci. I zde byl výsledkem takřka 60% nárůst poruch učení a chování ve srovnání s jejich výskytem v neoperované skupině. Studie podobného designu byly se stejným výsledkem opakovány ještě několikrát [18–20].

Nevýhodou těchto nepochybně rozsáhlých retrospektivních studií je nesourodost zkoumaného souboru. Nepochybný je výskyt řady dalších skutečností, které mohou mít vliv na rozvoj případných sledovaných poruch paralelně s anestezií. Jedná se především o průběh a délku hospitalizace a případné perioperační komplikace. Ve sledovaných skupinách byla použita anestetika v současné době mnohdy obsolentní, neboť operace proběhly v první polovině 90. let. Na vznik poruchy behaviorálních a kognitivních funkcí v neposlední řadě mohlo mít vliv prostředí, v němž dítě dospívalo.

Z toho důvodu vyvstala nutnost řešit otázku klinického dopadu neurotoxicity celkových anestetik kvalitními randomizovanými prospektivními studiemi.

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) společně se společností International Anesthesia Research Society (IARS) zahájily v roce 2010 dlouhodobý společný projekt s názvem „Strategies for Mitigating Anesthesia-Related Neuro-Toxicity in Tots“ (SmartTots, Strategie pro zmírňování následků neurotoxicity vyvolané anestezií u dětí, www.smart-tots.org). SmartTots v současné době koordinuje prospektivní klinické studie GAS (General Anesthesia and Apoptosis), PANDA (Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment) a MASK (Mayo Safety Kids) a Recognition Memory Study.

Studie GAS je klasicky koncipovaná prospektivní randomizovaná multicentrická studie sledující děti od 26. týdne gestačního věku až po postkoncepční věk 60 týdnů. Anestezie pro hernioplastiku byla provedena buď v kombinované anestezii sevofluran + regionální blokáda nebo regionální blokáda jako monoanestezie. Bylo zahrnuto 722 dětí. Výsledky lze očekávat v roce 2018 [21]. Studie MASK sleduje skupinu dětí, jimž byla do třetího roku věku podána celková anestezie, se skupinou dětí bez anestezie a PANDA monitoruje sourozenec-ké dvojice ve stejné situaci. Program Recognition Memory Study se věnuje studiu dlouhodobého účinku anestezie na rozvoj mozku malého dítěte. V anonci této studie se říká, že výsledky lze očekávat „in the next few years“.

MAJÍ UVEDENÉ STUDIE KONKRÉTNÍ DOPAD NA VEDENÍ DĚTSKÉ ANESTEZIE?

Po poměrně dlouhou dobu bylo podezření na nebezpečí neurotoxicity anestetik na dětský mozek anesteziology pouze vnímáno, diskutováno a podle možnosti respektováno výběrem anestetik s pravděpodobně nejmenším nebezpečím neurotoxické potence. Chybělo však jakékoliv konkrétní vyjádření evropských či zámořských odborných autorit. Na sklonku roku 2016 však FDA na základě předběžných výsledků citovaných studií GAS, PANDA a MASK vydala varování, ve kterém se praví, že „léky užívané v celkové anestezii a sedaci dětí pod 3 roky věku nebo u žen v třetím trimestru gravidity mohou při opakovaném podání nebo při anestezii delší než tři hodiny mít vliv na vývoj dětského mozku“ [22]. V článku otištěném v The New England Journal of Medicine [23] je dále uvedeno, že toto varování bude mít ve Spojených státech za následek změnu značení jedenácti léků běžně užívaných v anestezii dětí, které ovlivňují NMDA a GABAergní receptory včetně anesteziologických plynů sevofluranu

a intravenózních preparátů, jako jsou propofol, ketamin, barbituráty a benzodiazepiny.

Poměrně rychle následoval editorial v *European Journal of Anaesthesiology* [24], z něhož vyplývá konsenzus vrcholných evropských anesteziologických společností (European Society of Anaesthesiology, European Society of Paediatric Anaesthesiology, European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology a European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative) nesdílet varování FDA v plném znění. Výhrady byly vzneseny zejména proti nedostatečně podložené věkové hranici 3 roky a délce trvání anestezie více než tři hodiny jako rizikovému faktoru zvyšujícímu incidenci neurotoxického poškození. Dále pak byla vyjádřena obava z příliš překotného redukování a odkládání anesteziologických výkonů. Rovněž bylo zdůrazněno, že zmiňování výsledků animálních experimentů a přenášení hypotetických rizik do nadcházející anestezie dítěte jsou v rozhovoru s rodiči nevhodná.

Aniž by tedy byly k dispozici definitivní výsledky recentních studií nebo jednoznačný konsenzus odborných autorit, přesto se předpokládá, že celková anestezie, zejména opakovaná či dlouhodobá, není pro dozrávající nervový systém malého dítěte bez následků. Mechanismy neurotoxického účinku nejsou podrobně prozkoumány, rozhodně je nelze podceňovat, či dokonce přehlížet. Jak ovlivní tato skutečnost přístup k podávání celkové anestezie malému dítěti?

Velkou pozornost je třeba věnovat indikaci operace či vyšetření malého dítěte prováděné v analgosedaci či v celkové anestezii. Řadu výkonů nepochybně nelze odložit, jiné však lze provádět uvážlivěji. V této věkové kategorii je možné odkládat například adenotomii, některé ortopedické korekce, výkony plastické chirurgie, lze předejít sanaci chrupu v celkové anestezii a samozřejmě odpovědně indikovat opakovaná vyšetření či zobrazovací metody v celkové anestezii. Při indikaci anestezie je třeba mít na mysli základní, stále diskutovaný rozpor mezi mírou neurotoxicity celkových anestetik a sedativ a případnými následky nedostatečné nebo žádné analgezie a anestezie.

V souladu s citovaným editorialem v *EJA* [24] je možné konstatovat, že současné znalosti a dostupné experimentální a klinické důkazy zatím nestačí ke změně anesteziologické praxe. Praktický dopad respektování výsledků shora uvedených experimentálních studií v našich podmínkách znamená doporučení vyřadit z používání inhalační anestetikum izofluran a oxid dusný a alespoň minimalizovat používání ketaminu a midazolamu. Za bezpečné lze považovat naopak inhalační anestetikum sevofluran, opioidy a do jisté míry též propofol. Ale i v těchto případech je nutné minimalizovat délku expozice všem anestetikům

a racionalizovat jejich dávkování. V průběhu anestezie malého dítěte je třeba se úzkostlivě vyhýbat hypoxemii, hypotenzi, hypotermií, hypoglykemií, hypovolemii a dalším jevům, které by mohly neurotoxicitu anestetik potencovat.

Perspektivní se ukazuje používání celkové anestezie kombinované s jednorázovou či kontinuální epidurální bloádou. Epidurální analgezie snižuje významně spotřebu celkových anestetik i dalších analgetik.

V pooperačním období je třeba optimalizovat analgosedaci použitím nejenom správné kombinace farmakologických postupů, ale hlavně s důrazem na minimální manipulaci s dítětem po operaci, zajištění optimálních podmínek, tepelného komfortu a přítomnosti rodičů schopných zvládnout nepochybně vypjatou situaci.

SmartTots v roce 2015 vydal „Consensus Statement On the Use of Anesthetic and Drugs in Infants and Toddlers“ dostupný na výše zmíněné webové stránce, v němž mimo jiné jasně formuloval body, které by neměly chybět v informaci pro rodiče dítěte před plánovanou anestézií:

- anestezie je nezbytná pro operační, případně diagnostický výkon, eliminuje strach a bolest,
- anestezie, která bude podána vašemu dítěti, vychází z nejnovějších lékařských poznatků,
- bude vybrána forma anestezie optimální pro daný výkon a věk dítěte,
- anesteziolog bude během výkonu nepřetržitě sledovat životní funkce dítěte, hloubku anestezie a úroveň potlačení bolesti.

Vzhledem k tomu, že neurotoxicita anestetik je diskutována nejen v odborných, ale i v laických kruzích a informovanost některých rodičů o ní je překvapivě vysoká, doporučuje se na přímý dotaz na neurotoxicitu využít následující formulaci (dle SmartTots):

- nejsou přímé důkazy pro poškození dětského mozku anestetiky. Je oprávněné tvrdit, že případné psychické a fyzické poškození dítěte výkonem bez anestezie je daleko závažnější než toxické účinky anestetik.

Rozhodně není potřeba se pouštět do patofyziologických úvah, spíše je vhodné ubezpečit rodiče o tom, že anestezie jejich malého dítěte bude vedena zkušeným odborníkem na pracovišti, kde jsou s prováděním takových výkonů bohaté zkušenosti. To je, mimochodem, základní podmínka bezpečné dětské anestezie.

ZÁVĚR

Usilí, které věnují vědecké týmy odhalení podrobností neurotoxického účinku anestetik

na dozrávající mozek malého dítěte, bude nepochybně završeno výsledky, jež v budoucnu ukáží cestu k ještě kvalitnější dětské anestezii. Ve světle posledních poznatků je možné i v současné době podat malému dítěti celkovou anestezii s minimem vedlejších účinků. Podmínkou je uvážlivá indikace výkonu, použití farmak s předpokládanou minimální neurotoxickou – především sevofluran, cisatracurium, opioidy – a dodržení všech zásad bezpečného vedení dětské anestezie.

LITERATURA

- Vutsits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanism and relevance. *Nat Rev Neurosci*. 2016;18:705–717.
- Todd MM. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine. *Anesthesiology*. 2004;101:227–230.
- Ikonomidou C, Bosh F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283:70–74.
- Olsen EA, Brambrink AM. Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. *Curr Opin Anesthesiol*. 2013;26:535–542.
- Johnson SA, Young C, Olney JW. Isoflurane – induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20:21–28.
- Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anaesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;23:876–882.
- Liang G, Ward C, Peng J, et al. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *Anesthesiology*. 2010;112:1325–1334.
- Istaphanous GK, Howard J, Nan X, et al. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentration of desflurane, isoflurane or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology*. 2011;114:578–587.
- Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg*. 2008;106:1712–1714.
- Brambrink AM, Back SA, Ridle A, et al. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain. *Ann Neurol*. 2012;72:525–235.
- Creely C, Dikranian K, Dissen G, et al. Propofol induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Exp Neurosci*. 2012;LBB 10.
- Mintz CD, Barrett KMS, Smith SC, et al. Anesthetics interfere with axon guidance in developing mouse neocortical neurons in vitro via GABA type A receptor mechanism. *Anesthesiology*. 2013;118:825–833.
- Boscolo A, Milanovic D, Starr JA, et al. Early exposure to general anesthesia disturbs mitochondrial fusion and fission in the developing rat brain. *Anesthesiology*. 2013;118:1086–1097.
- Liu F, Patterson TA, Sadovova N, et al. Ketamine induced neuronal damage and altered N-Methyl-D-Aspartate receptor function in rat primary forebrain culture. *Toxicol Sci*. 2013;131:548–557.
- Ramage TM, Chany FL, Shih J, et al. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipollent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats. *Brit J Anaesth*. 2013;110(S1):i39–i46.
- DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A retrospective cohort study of the association of anaesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:286–291.
- Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796–804.
- Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anaesthesia. *Pediatrics*. 2012;130:e476–e485.
- Ing C, DiMaggio C, Malacova E, et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology*. 2014;120:1319–1321.
- Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 month and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*. 2016;315:2312–2320.
- Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:239–250.
- www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm; FDA Drug Safety Communication.
- Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains – Implication of FDA Warning. *N Engl J Med*. 2016;1–3.
- Hansen TG. Use of anaesthetics in young children. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34: 327–328.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.
Autor prohlašuje, že v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Do redakce došlo dne 24. 5. 2017.
Do tisku přijato dne 8. 8. 2017.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Vladimír Mixa, Ph.D.
vmxa@volny.cz