

## EFFET DE L'ANESTHÉSIE SUR LE CERVEAU EN DÉVELOPPEMENT

Vincent Laudenbach<sup>1</sup>, Souhayl Dahmani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Charles Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex

[vincent.laudenbach@chu-rouen.fr](mailto:vincent.laudenbach@chu-rouen.fr)

<sup>2</sup>Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Robert-Debré, 48, Bd Sérurier, 75019 Paris  
Unité Inserm U676 - Hôpital Robert Debré, 48, Bd Sérurier, 75019 Paris

[souhayl.dahmani@rdb.aphp.fr](mailto:souhayl.dahmani@rdb.aphp.fr)

### Points essentiels

- L'enquête Sfar-INSERM 1996 avait évalué à 470 000/an le nombre d'anesthésies chez des enfants de 0 à 4 ans.
- De nombreuses publications expérimentales démontrent que les agents anesthésiques entravent la neurogenèse et majorent la mort cellulaire par apoptose qui accompagne le développement cérébral.
- Une réaction inflammatoire intense est également neurotoxique. Ce point est probablement à prendre en compte dans le choix d'une stratégie clinique.
- Plusieurs études cliniques de cohortes suggèrent un lien entre exposition précoce à l'anesthésie et apparition de déficits neurocognitifs. En l'absence d'études prospectives, un lien causal direct ne peut pas être établi.
- Il n'existe pas à ce jour d'argument formel pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre.
- Dans l'attente de résultats plus contributifs, l'administration des agents anesthésiques à doses optimales sans surdosage est une mesure de bon sens.
- Plusieurs traitements neuroprotecteurs sont efficaces en conditions expérimentales. À ce jour, leur application chez le nouveau-né opéré n'est pas validée.
- Un suivi spécialisé des enfants les plus à risque (anesthésies multiples, grands prématurés) pourrait être discuté au cas par cas. Le problème des files actives de patients et de la disponibilité d'un nombre suffisant de spécialistes se poserait alors.
- Il est probablement utile de communiquer sur cette thématique auprès de l'ensemble des professionnels impliqués. Ces phénomènes de découverte récente pourraient, à terme, peser une stratégie collégiale de prise en charge.
- Ces données commencent à être reprises par la presse grand public; la question de l'information aux parents va nécessairement être posée.

## Introduction et position du problème

À l'échelon mondial, on estime qu'environ un million et demi de fœtus et nouveau-nés sont exposés chaque année aux agents anesthésiques. Par définition, les molécules employées (exception faite des curares) interfèrent avec le fonctionnement normal du système nerveux central. Pendant longtemps, on a pensé que l'effet de ces drogues était totalement réversible, n'entraînant aucune modification durable des grandes fonctions cérébrales. Tout au plus évoquait-on leur participation dans l'apparition d'états confusionnels ou d'agitation postopératoires transitoires, plus fréquents chez le petit enfant. Les travaux étudiant cette question ne rattachaient pas l'apparition d'une dysfonction cognitive postopératoire à l'une ou l'autre modalité d'anesthésie, ce qui plaidait pour l'implication d'autres facteurs (troubles métaboliques, facteurs divers liés au terrain ou à l'intervention).

Au cours du développement cérébral, la mort « programmée » (apoptose) de certaines populations neuronales participe à la mise en place sélective, innée et/ou acquise (sous l'effet des stimuli environnementaux et apprentissages) des structures nerveuses qui présideront au fonctionnement normal du cerveau adulte.

Depuis environ 25 ans, une majoration de cette apoptose, au-delà des niveaux physiologiques, sous l'effet des agents anesthésiques a été démontrée dans différentes espèces animales (rongeurs, porc, primates non humains) (1). Elle peut s'accompagner de troubles des performances comportementales à l'âge adulte. Il est à noter que, dans la majorité des travaux, les expériences ont été conduites chez des animaux ne subissant ni agression chirurgicale, ni stress chronique.

Plus récemment, certaines études cliniques ont renforcé l'idée selon laquelle une exposition aux agents de l'anesthésie générale, *in utero* ou au cours de la petite enfance, augmenterait le risque de troubles des apprentissages (2). L'analyse de ces derniers est néanmoins difficile, impose un suivi de 5 à 8 ans pour permettre des conclusions valides (scolarisation) et nécessite le contrôle de nombreux facteurs (terme et circonstances de naissance, environnement socio-éducatif, pathologies intercurrentes...).

Pour autant, l'importance du corpus de données convergentes rend légitimes, entre autres questions, les suivantes:

- Les connaissances actuelles constituent-elles un argument pour, par exemple, orienter le choix d'une stratégie d'anesthésie ou pour retarder une procédure réglée à un âge ultérieur ?
- Les enfants ayant eu une anesthésie générale au cours de la période néonatale ou de la petite enfance doivent-ils bénéficier d'un suivi spécifique ?
- Si l'on considère le risque neurologique d'une ou plusieurs anesthésies chez le nouveau-né comme effectif, peut-on définir un âge à partir duquel il deviendrait non significatif ?
- Existe-t-il des populations d'enfants plus particulièrement à risque ?
- Si ces phénomènes sont avérés, existe-t-il des moyens de prévention ?

**I.** Développement du système nerveux central – Neurotransmission normale et pathologique – Effet des agents anesthésiques en conditions physiologiques.

## **II. 1. Neurogenèse - Synaptogenèse**

Physiologiquement, chez l'humain, la neurogenèse est particulièrement active jusque vers 20 semaines d'aménorrhée mais elle persiste tout au long de la vie dans certaines structures. Elle est susceptible d'être réactivée lors de processus lésionnels. La synaptogenèse et les processus de stabilisation synaptique (élimination de synapses redondantes) sont, chez l'humain, maximaux du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse au 3<sup>ème</sup> mois postnatal. Ils demeurent intenses jusque vers 2 ans mais ne s'interrompent jamais totalement et participent à tout processus d'apprentissage par la mise en place de nouvelles connexions neuronales. Au cours des périodes de synaptogenèse intense, les neurones sont très sensibles aux perturbations synaptiques, activation ou inhibition excessive, notamment par les agents anesthésiques. Ces derniers peuvent également entraver la neurogenèse.

## **II.2. Neurotransmission normale et pathologique**

### **II.2.1. Le système glutamatergique – Physiologie et cascade excitotoxique**

Le système glutamatergique exerce des fonctions duales. Une augmentation majeure des concentrations de glutamate synaptique et extra-synaptique, observée par exemple à la suite d'une dépolarisation post-anoxique, entraîne, par l'intermédiaire de l'hyperactivation des récepteurs-canaux NMDA excitateurs, un ensemble de réactions intracellulaires regroupées sous le vocable de *cascade excitotoxique*, aboutissant *in fine* à la mort neuronale suivant différentes modalités (nécrose, apoptose, autophagie) (3). Dans ce contexte, un antagoniste NMDA tel que le MK-801 ou la kétamine, peut limiter la mort neuronale (3).

En revanche, au cours du développement normal, un blocage de ces récepteurs NMDA par le MK-801 ou la kétamine, en dehors de toute stimulation excessive préalable conduit également à une mort neuronale, ce qui démontre qu'un tonus glutamatergique basal est nécessaire à la survie des neurones (4).

### **II.2.2. Le système GABAergique**

Le GABA (acide gamma-hydroxy-butyrique) exerce son activité, entre autres, par l'intermédiaire de récepteurs couplés à des canaux ioniques perméables au chlore (récepteurs GABA<sub>A</sub>). L'activation de ces récepteurs entraîne un influx d'ion Cl<sup>-</sup>, à l'origine d'une hyperpolarisation et ainsi d'une inhibition de l'activité post-synaptique. Ce mécanisme est impliqué dans le mode d'action de plusieurs agents anesthésiques.

Les deux systèmes glutamatergique et GABAergique, sont impliqués dans le développement normal, en particulier dans la croissance axonale, dendritique et la synaptogenèse. Un juste équilibre entre excitation et inhibition est nécessaire à la survie neuronale, à la maturation et à la fonctionnalité cérébrales.

Chez le nouveau-né, en raison d'un gradient d'ions Cl<sup>-</sup> de part et d'autre de la membrane plasmique inversée par rapport à l'adulte, l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> couplé au récepteur du GABA entraîne un courant sortant, responsable d'une dépolarisation membranaire (et non d'une hyperpolarisation). Les récepteurs GABA<sub>A</sub> ont donc un comportement « paradoxal », excitateur sur le neurone (5).

### **III. Apoptose au cours du développement.**

L'apoptose ou mort cellulaire programmée, classiquement opposée à la nécrose, participe au développement normal de l'organisme. Elle est impliquée dans tous les processus de cavitation des organes (cerveau, cœur...) ou d'individualisation de structures fines (digitation), ainsi que dans divers processus pathologiques et dans le vieillissement (*in La Sculpture du Vivant*, J-C Ameisen, Points Sciences, 2003). Chez l'humain, entre 30% et 50% des neurones produits au niveau des zones germinatives sont éliminés entre le dernier trimestre de la grossesse et les 3 premiers mois de vie de l'enfant (6).

### **IV. Toxicité des agents anesthésiques chez l'animal**

En 1991, Levin *et al* (7) observent qu'une exposition chronique à l'halothane entraîne diverses altérations du cerveau sain chez l'animal en développement. Ces anomalies s'accompagnent de troubles cognitifs (apprentissage, activité exploratoire) (7). Depuis, un important corpus d'observations a confirmé l'existence d'une mort neuronale induite par divers agents anesthésiques administrés au cours du développement chez l'animal (8).

#### **IV.1. Les anesthésiques antagonistes NMDA : kétamine, protoxyde d'azote.**

La kétamine induit une apoptose neuronale diffuse chez le raton en conditions basales. Elle entraîne également des modifications de la synaptogenèse, de la neurogenèse et de la viabilité neuronale, associées à une diminution des performances mnésiques. Toutefois, elle semble moins toxique que la douleur en elle-même: chez le raton, la mort cellulaire cérébrale est augmentée après injection de formaline (sans analgésiant) au niveau de la patte, par comparaison avec les animaux ayant la même agression, mais recevant de la kétamine. Chez la rate gestante, le protoxyde d'azote entraîne une apoptose neuronale chez les petits, associée à des performances moins bonnes aux tests comportementaux une fois parvenus à l'âge adulte. Chez le nouveau-né macaque rhésus à 6 jours de vie, la kétamine entraîne une augmentation du nombre de neurones cérébraux en apoptose (9).

#### **IV. 2. Les anesthésiques agonistes GABA:**

Le phénobarbital et le diazépam induisent une apoptose neuronale chez le raton *via* une répression de l'expression de facteurs neurotrophiques (BDNF, NGF, neurotrophine NT-3) ou de la protéine antiapoptotique Bcl2. Il en résulte une réduction de la masse cérébrale. Chez le macaque rhésus, l'isoflurane est également apoptogène *in utero* et chez le nouveau-né.

#### **IV.3. Associations d'agents anesthésiques – Doses et délais.**

Chez le raton, l'association isoflurane - protoxyde d'azote - midazolam entraîne une neuroapoptose plus importante par comparaison à chacune des drogues prises isolément. Cette mort neuronale est corrélée à une altération des capacités d'apprentissage (10). L'association kétamine-midazolam induit également chez l'animal une apoptose plus importante que si une des drogues était administrée isolément. Quelles que soient la ou les drogue(s) employée(s), on observe une relation dose-effet ou temps d'exposition-effet. Toutefois, il peut aussi exister un effet mutuellement inhibiteur de l'apoptose par une association de molécules qui,

isolément, seraient proapoptotiques (par exemple, prévention de l'apoptose induite par le MK-801, antagoniste NMDA, par l'isoflurane ou le propofol) (11).

#### **IV. 4. Mécanismes cellulaires et intracellulaires – rôle du calcium.**

Les effets toxiques de l'isoflurane font intervenir les récepteurs de l'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) du réticulum endoplasmique, capables de mobiliser les stocks intracellulaires de Ca<sup>++</sup>. Chez le souriceau, la kétamine entraîne une augmentation de la Ca<sup>++</sup>-calmoduline kinase II (CaMKII). Ces données suggèrent un effet médié par la majoration de la concentration intracellulaire de Ca<sup>++</sup> (12). Plusieurs populations cellulaires cérébrales peuvent être altérées (neurones, oligodendrocytes, astrocytes, cellules endothéliales). Vustkits *et al.* (13) ont démontré l'altération de la croissance et de la synaptogénèse dendritiques par le propofol et la kétamine.

#### **IV. 5. Influence de l'âge**

Il y aurait une coïncidence entre le pic de synaptogénèse et la sensibilité aux anesthésiques. Chez le jeune primate, un effet neurotoxique de la kétamine administrée pendant 24 heures est observé à 5 jours mais pas à 35 jours de vie.

#### **IV.6. Influence du sexe et de l'inflammation.**

La majorité des expériences publiées est menée chez des animaux des deux sexes sans analyse distincte, alors que cela pourrait avoir une certaine importance si on considère que, dans les études cliniques portant sur l'accident vasculaire cérébral, par exemple, le pronostic est meilleur chez les femmes avant la ménopause (14). La réaction inflammatoire postopératoire pourrait également jouer un rôle neurotoxique au cours du développement.

### **V. Données cliniques**

Plusieurs études de cohortes ont été publiées. Leurs résultats suggèrent un lien entre l'exposition entre agents anesthésiques et troubles des apprentissages. Toutefois, en l'absence d'analyse prospective, un lien causal direct ne peut être établi de façon formelle.

#### **V.1. Exposition aux agents anesthésiques *in utero***

Sprung *et al.* (15) ont réalisé l'analyse d'un registre d'un comté du Minnesota, comparant l'incidence des troubles des apprentissages chez des enfants nés à terme par voie basse ou par césarienne, sous anesthésie générale ou locorégionale, entre 1976 et 1982. Sur 5320 naissances, 497 ont eu lieu par césarienne (dont 193 sous anesthésie générale – 81% à terme - et 304 sous anesthésie locorégionale – 94% à terme). Les troubles des apprentissages variaient significativement en fonction des modalités de naissance mais le résultat n'était pas en faveur d'un effet délétère de l'anesthésie générale. En analyse multivariée pondérée sur l'âge

gestationnel, le sexe et le poids de naissance, le risque relatif de trouble des apprentissages chez les enfants nés par césarienne *versus* naissance par voie basse était de 0,88 (IC95% 0,59-1,31) (anesthésie générale *vs* voie basse) et de 0,64 (IC95% 0,44-0,92) (anesthésie locorégionale *vs* voie basse). Ces résultats suggèrent qu'une anesthésie générale brève au moment de la naissance n'aurait pas d'effet significatif sur le devenir neurologique du nouveau-né (15).

## **V.2. Exposition aux agents anesthésiques au cours de la petite enfance - Études rétrospectives épidémiologiques**

La même équipe (chapitre V.1.) a effectué l'analyse rétrospective de 593 enfants opérés sous anesthésie générale avant l'âge de 4 ans. À l'âge de 5 ans, on évaluait la capacité de l'enfant à lire, écrire et compter. En analyse multivariée, seuls les enfants ayant eu deux anesthésies (n = 100) ou trois (ou plus, n = 44) avaient un risque accru de trouble des apprentissages par comparaison avec les 4764 contrôles (risque relatif =1.0 (IC95% 0.79–1.27)(population contrôle); 1.59 (IC95 1.06–2.37)(une anesthésie), 2.60 (IC95 1.60–4.24)(deux anesthésies ou plus). Le risque augmentait significativement avec la durée d'exposition aux anesthésiques généraux (P = 0.016) (16).

Il existe plusieurs limites à cette étude. Le score ASA du groupe anesthésies multiples était en moyenne plus élevé et le groupe des enfants opérés présentait un taux de complications obstétricales (dystocie, hémorragie) plus élevé. Une autre limite était la possibilité d'hyperoxie répétée ou, au contraire, d'hypoxies/hypercapnies, le monitoring de la SpO<sub>2</sub> et de l'ETCO<sub>2</sub> n'étant pas systématique dans les centres concernés au moment de l'étude.

Afin d'évaluer une possible participation de facteurs intrinsèques (génétiques) ou extrinsèques (contexte familial) impliqués dans l'apparition de troubles dans les suites d'une anesthésie, Di Maggio *et al.* (17) ont étudié de façon rétrospective une cohorte de 10450 jumeaux nés entre 1999 et 2005 et opérés, pour l'un des deux, avant l'âge de 3 ans. Tous les types de chirurgies étaient analysés, hors chirurgie thoracique et cardiaque. Après contrôle des possibles facteurs confondants, ils ont étudié 304 paires de jumeaux. Le risque relatif d'apparition de troubles du comportement chez les enfants endormis par comparaison avec leur jumeau était de 1.6 (IC95% 1.4-1.8). Ce risque augmentait à 1.1 (IC95% 0.8-1.4) pour une intervention à 2.9 (IC95% 2.5-3.1) pour deux interventions et 4.0 (IC95% 3.5-4.5) pour trois ou plus. Une chirurgie avant l'âge de trois ans était donc associée à un risque accru de troubles du comportement liés au développement.

Enfin, dans une enquête combinant trois modes de recueil (téléphone, questionnaires et entretiens *de visu*) et portant sur 158 enfants sans antécédents, opérés avant l'âge de un an de hernie inguinale, ectopie testiculaire, circoncision ou pyloromyotomie sous anesthésie générale puis évalués entre 7 et 18 ans, Block *et al.* (18) ont observé une surreprésentation de scores académiques inférieurs au 5<sup>e</sup> percentile (13%, P = 0.0176). Il existait une corrélation entre la durée de l'intervention et le score obtenu.

### **V.3. Résultats négatifs**

Les études négatives étant plus rarement publiées, on peut signaler le travail de Paradise et al. (19) qui ont comparé deux groupes d'enfants opérés de tympanotomies à l'âge de 3 ans ou 9 mois plus tard, observant un développement cognitif non différent entre 9 et 11 ans.

Une autre étude négative a été publiée par une équipe néerlandaise en 2009. Dans ce travail, réalisé chez 314 enfants opérés de chirurgie urologique sous anesthésie générale propofol-opiacés, parfois complétée par un bloc pénién, les enfants étaient opérés avant ou après l'âge de deux ans. Un questionnaire de type Child Behavior Checklist 4-18 comportant 120 questions (comportement scolaire, émotionnel, sociabilité...), était remis aux parents. 243 questionnaires ont été analysés. Aucune différence significative du Child Behavior Checklist 4-18 n'a été relevée selon que l'enfant avait été opéré avant l'âge de 6 mois, de 6 à 12 mois, de 12 à 24 mois ou plus tard (20). Toutefois, sur base des résultats de cette étude pilote, les auteurs ont calculé qu'une étude épidémiologique de large ampleur nécessiterait l'inclusion de 2 268 enfants pour détecter un éventuel effet sur le développement cognitif.

#### *Chez le prématuré*

Une analyse rétrospective de la cohorte EPIPAGE - Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels - a montré que les nouveau-nés prématurés ayant reçu plus de 7 jours de sédation par benzodiazépines et/ou morphiniques (n = 115) n'ont pas eu une évolution neurologique plus défavorable à 5 ans que ceux ayant reçu une sédation de plus courte durée ou pas de sédation (n = 1457), après pondération par les autres facteurs de risque (21)

### **VI. Etudes prospectives en cours.**

- Le projet PANDA (Pediatric Anesthesia & Neurodevelopment Assessment) study, coordonné par le Columbia University Medical Center (CUMC) est une étude épidémiologique, prospective, observationnelle, comparant des enfants endormis versus contrôles. <http://www.kidspandastudy.org/>
- L'étude MASK Study - Mayo Anesthesia Safety in Kids – étude en réseau, coordonnée par le Mayo Clinic News Network (<http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mask-study/>)
- La GAS Study (General Anesthesia versus Spinal - Anesthésie générale versus rachianesthésie), prospective contrôlée, a été conduite en Australie sur la période 2007-2012. Elle a inclus 660 enfants. Les investigateurs ont prévu un rendu des résultats en 2017.

### **VII. Existe-t-il des moyens pharmacologiques ou non pharmacologiques permettant de limiter les effets neurotoxiques des agents anesthésiques ?**

Plusieurs pistes ont été explorées en conditions expérimentales.

## VII.1. Le xénon

Quelques heures d'exposition de rats à l'isoflurane 0,75% activent l'apoptose au niveau du cortex et des noyaux gris centraux, activation potentialisée par le protoxyde d'azote (30 à 60%). Le Xénon (antagoniste du récepteur NMDA) 70% prévient cette neuroapoptose induite par l'isoflurane (22). Toutefois, le Xénon seul a un effet proapoptotique et semble donc doué de propriétés duales.

## VII.2. Autres pistes

- La mélatonine possède un effet anti-apoptotique lorsque des rats sont exposés à l'association midazolam- isoflurane-N<sub>2</sub>O (23).
- Le lithium prévient l'apoptose induite par la kétamine ou le propofol chez le souriceau.
- La dexmédétomidine atténue les effets neurotoxiques de l'isoflurane (24).
- La mémantine, antiNMDA partiel, limite la formation de la protéine amyloïde A $\beta$  et l'activation de la caspase 3 après exposition à l'isoflurane (25).

## VIII. Conclusion

La plupart des drogues anesthésiques utilisées en pédiatrie et en obstétrique peuvent, dans certaines conditions expérimentales, être responsables d'une apoptose neuronale dans le cerveau en développement. Chez l'animal, il en résulte des troubles du comportement et des capacités d'apprentissage à l'âge adulte. Les résultats de la plupart des études cliniques disponibles, rétrospectives ou en population, vont bien dans le sens d'un effet délétère de l'anesthésie générale sur le développement cognitif de l'enfant. Des études prospectives contrôlées demeurent nécessaires. Dans la mesure où l'anesthésie en période néonatale est toujours imposée par une chirurgie non différable ou par une situation d'inconfort ou de stress majeurs, la meilleure recommandation pratique reste certainement de déterminer, avec le plus de précision possible, la durée et l'intensité que l'anesthésie doit avoir en fonction de la situation clinique. Le rapport bénéfice/risque de l'intervention en fonction de l'âge de l'enfant et de ses comorbidités, de même que la stratégie chirurgicale (intervention unique ou multiples) doivent faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire (anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, néonatalogues). Un suivi neurocognitif spécialisé pourrait être organisé et discuté au cas par cas (interventions longues ou répétées, réaction inflammatoire marquée, antécédents neuropsychologiques, troubles hémodynamiques ...), sous réserve que les ressources régionales le permettent.

## Références

- (1) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23:876–82.



- (2) Gleich S, Nemergut M, Flick R. Anesthetic-related neurotoxicity in young children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26:340-7.
- (3) Young, C., T. Tenkova, K. Dikranian, et al. Excitotoxic versus apoptotic mechanisms of neuronal cell death in perinatal hypoxia/ischemia. *Curr Mol Med*, 2004;4:77-85.
- (4) Ikonomidou, C., F. Bosch, M. Miksa, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999;283:70-4.
- (5) Tyzio, R., M. Minlebaev, S. Rheims, et al. Postnatal changes in somatic gamma-aminobutyric acid signalling in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 2008;27: 2515-28.
- (6) Feinstein-Rotkopf, Y. and E. Arama. Can't live without them, can live with them: roles of caspases during vital cellular processes. *Apoptosis*, 2009;14: p. 980-95.
- (7) Levin, E.D., E. Uemura and R.E. Bowman. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 1991;13:461-70.
- (8) Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia*. 2014;69:1009-22.
- (9) Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2012;116: 372–384.
- (10) Jevtovic-Todorovic, V., Hartman R.E., Izumi Y., et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 2003;23: p. 876-82.
- (11) Jevtovic-Todorovic, V., Kirby C.O. and J.W. Olney. Isoflurane and propofol block neurotoxicity caused by MK-801 in the rat posterior cingulate/retrosplenial cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997;17:168-74.
- (12) Patel, P. and L. Sun. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology*, 2009;110: 703-8.
- (13) Vutskits, L., E. Gascon, E. Tassonyi, et al. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*, 2005;102:970-6.
- (14) Gibson CL. Cerebral ischemic stroke: is gender important? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013;33,1355–1361.
- (15). Sprung J, Flick RP, Wilder RT et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;111:302-10
- (16) 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.
- (17) DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011;113:1143–51

- (18) Block RI, Thomas JJ, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012;117:494-503.
- (19) Paradise J.L., H.M. Feldman, T.F. Campbell, et al. Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *N Engl J Med*, 2007;356: 248-61
- (20) Kalkman, C.J., L. Peelen, K.G. Moons, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*, 2009;110:805-12.
- (21) Roze, J.C., S. Denizot, R. Carbajal, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008;162: 728-33.
- (22) Ma D, Williamson P, Januszewski A, et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):746-53.
- (23) Yon, J.H., L.B. Carter, R.J. Reiter, et al. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis*, 2006;21: 522-30.
- (24) Sanders, R.D., J. Xu, Y. Shu, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*, 2009;110:1077-85.
- (25) Zhang, G., Y. Dong, B. Zhang, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. *J Neurosci*, 2008;28: 4551-60.