

# Η χρήση του πρωτοξειδίου του αζώτου σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Βαρδάκης Ευάγγελος<sup>1</sup>, Αγουρόπουλος Ανδρέας<sup>2</sup>

1. Χειρουργός Οδοντίατρος, Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, ΕΚΠΑ
2. Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, ΕΚΠΑ

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την χρήση του πρωτοξειδίου του αζώτου, σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές για παροχή οδοντιατρικής θεραπείας και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών στον πληθυσμό αυτό. **Υλικό & Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, στην αγγλική γλώσσα από το 1987 μέχρι σήμερα. Αναζητήθηκαν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, μελέτες και κλινικές δοκιμές με λέξεις κλειδιά: “nitrous oxide”, “conscious sedation”, “neurodevelopmental disorders”, “autism”, “ADHD”. **Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η χρήση του πρωτοξειδίου του αζώτου για αγχώλυση αλλά και αναλγησία είναι αρκετά αποτελεσματική σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Σε παιδιά με διαταραχή αυτιστικού φάσματος εμφανίζεται αποτελεσματική και περισσότερο όταν χρησιμοποιείται με συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών. Σε παιδιά με ΔΕΠΥ η ενσυνείδητη καταστολή με πρωτοξείδιο του αζώτου είναι η πιο συχνή μέθοδος καταστολής με αυξημένη αποτελεσματικότητα. Χαρακτηρίζεται ακόμη αποτελεσματική και σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές, αφού μειώνει τον μυϊκό τόνο και περιορίζει τις ανεξέλεγκτες κινήσεις, με ιδιαίτερη προσοχή όμως στην διαταραχή Tourette, όπου φαίνεται να αυξάνει τα χαρακτηριστικά της. Τέλος σε παιδιά με νοπηκή αναπηρία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό, χωρίς την χορήγηση άλλων φαρμάκων, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, έμετος) να είναι ήπιες και να εμφανίζονται σε πολύ χαμηλό ποσοστό. **Συμπεράσματα:** Το πρωτοξείδιο του αζώτου αποτελεί ένα ασφαλές, αποτελεσματικό και χρήσιμο εργαλείο στην οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, με ελάχιστες παρενέργειες. Παρόλα αυτά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς του στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Πρωτοξείδιο του αζώτου, N<sub>2</sub>O, Νευροαναπτυξιακές διαταραχές, Διαταραχές αυτιστικού φάσματος, Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, Κινητικές διαταραχές, Διαταραχή Tourette, Νοπηκή αναπηρία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην οδοντιατρική κλινική πράξη πολύ συχνά αντιμετωπίζονται ασθενείς με άγχος και φόβο για τις οδοντιατρικές επεμβάσεις. Ο φόβος και το άγχος για την οδοντιατρική θεραπεία εμφανίζονται συχνότερα στα παιδιά ενώ φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των φύλων, με τα κορίτσια να εμφανίζουν περισσότερα χαρακτηριστικά φόβου από ότι τα

αγόρια<sup>1,2</sup>. Για την αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών, κατά την οδοντιατρική θεραπεία, χρησιμοποιούνται κυρίως ψυχολογικές αλλά και φαρμακολογικές τεχνικές με πιο συχνή την ενσυνείδητη καταστολή με εισπνοή μείγματος πρωτοξειδίου του αζώτου (N<sub>2</sub>O) – οξυγόνου<sup>3,4</sup>.

Η εισπνοή του πρωτοξειδίου του αζώτου (N<sub>2</sub>O) για εξαγωγή δοντιού παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1844 από τον οδοντίατρο Horace Wells και από τότε η χρήση

# The use of nitrous oxide in children with neurodevelopmental disorders: A literature review

Vardakis Evangelos<sup>1</sup>, Agouropoulos Andreas<sup>2</sup>

1. Dental Surgeon, Department of Paediatric Dentistry, School of Dentistry, NKUA

2. Assistant Professor, Department of Paediatric Dentistry, School of Dentistry, NKUA

**Aim:** The aim of this study was to review the existing literature on the use of nitrous oxide in children with neurodevelopmental disorders for dental treatment and report on the main adverse effects for these patients. **Material and method:** A literature search was conducted on MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar databases, for papers in English from 1987 until today. Literature reviews, systematic reviews, meta-analyses, studies and clinical trials were searched, using the keywords: “nitrous oxide”, “conscious sedation”, “neurodevelopmental disorders”, “autism”, “ADHD”. **Results:** The existing literature indicated that nitrous oxide conscious sedation was effective in children with neurodevelopmental disorders. In children with autism spectrum disorder sedation is effective, especially when used in combination with benzodiazepines. In children with Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), nitrous oxide sedation is the most frequently used method with increased effectiveness. It is also effective in patients with motor disabilities because it suppresses the muscle tone and limits the uncontrolled movements of the patient. Special attention should be given to Tourette’s disorder, where it has been shown to increase the tics. Finally, in children with intellectual disability it is extremely effective even when used alone without any other medication, while side effects (nausea, vomiting) are mild and are met rarely. **Conclusions:** Nitrous oxide sedation is a safe, effective and useful tool for the dental treatment of children with neurodevelopmental disorders with limited side effects. However, more studies are needed to confirm its effectiveness in this population.

**Keywords:** Nitrous oxide, N<sub>2</sub>O, Neurodevelopmental disorders, Autism spectrum disorders, Attention deficit hyperactivity disorder, Motor disorders, Tourette syndrome, Intellectual disability

του έγινε γρήγορα γνωστή, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην σύγχρονη αναισθησιολογία<sup>5</sup>. Το N<sub>2</sub>O είναι ένα άοσμο και άχρωμο αέριο που προκαλεί αγχώλυση και αναλγησία μέσω της γρήγορης καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), χωρίς να επιδρά στο αναπνευστικό σύστημα<sup>6</sup>. Η αγχολυτική δράση του N<sub>2</sub>O επιτυγχάνεται με την άμεση ή την έμμεση ενεργοποίηση των GABA<sub>A</sub> (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) υποδοχέων, προκαλώντας καταστολή του ΚΝΣ και ευφορία. Η αναλγητική του δράση οφείλεται στην απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, που προκαλούν ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών αλλά και GABA<sub>A</sub> υποδοχέων που αναστέλλουν την μεταβίβαση των ερεθισμάτων του πόνου στον νωτιαίο μυελό. Στην δράση αυτή συμβάλλει επίσης και η αναστολή των NMDA (N-methyl-D-aspartate) υποδοχέων<sup>7,8</sup>.

Για την επιτυχή χρήση του N<sub>2</sub>O βασική προϋπόθεση είναι η ύπαρξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου συνεργασίας του ασθενούς<sup>8</sup>. Στον παιδικό πληθυσμό αυτό μπορεί να αποτελεί περιορισμό, ιδίως όταν συνυπάρχουν παθήσεις που επηρεάζουν τη συμπεριφορά και τη συνεργασία, όπως οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Σύμφωνα με το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο ψυχικών διαταραχών DSM-5 οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι μια ομάδα παθήσεων που εκδηλώνονται νωρίς στην ανάπτυξη, συχνά στη προσχολική ηλικία, και χαρακτηρίζονται από αναπτυξιακά ελλείμματα που προκαλούν δυσλειτουργίες στην προσωπική, κοινωνική, ακαδημαϊκή ή επαγγελματική λειτουργία. Το εύρος των αναπτυξιακών ελλειμμάτων ποικίλλει από πολύ συγκεκριμένους περιορισμούς στη μάθηση έως γενικές δυσλειτουργίες των κοινωνικών δεξιοτήτων ή

της νοημοσύνης. Στην ομάδα αυτή κατατάσσονται η διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ), η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), κινητικές διαταραχές, διαταραχές επικοινωνίας, ειδικές μαθησιακές διαταραχές καθώς και η νοητική αναπηρία. Οι διαφορετικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές συχνά συνυπάρχουν. Για παράδειγμα, τα άτομα με διαταραχή του αυτιστικού φάσματος μπορεί να έχουν και νοητική αναπηρία και πολλά παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) έχουν και κάποια μαθησιακή διαταραχή<sup>9</sup>.

Τα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές εμφανίζουν αυξημένη ανάγκη οδοντιατρικής περίθαλψης, αφού συχνά η κακή στοματική υγιεινή λόγω των μειωμένων κινητικών ή νοητικών δεξιοτήτων και των αισθητηριακών προβλημάτων, αλλά και η φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να λαμβάνουν, έχουν ως αποτέλεσμα ποικίλα οδοντιατρικά προβλήματα (τερηδονικές βλάβες, φλεγμονή περιοδοντικών ιστών κ.α.). Ακόμη στα παιδιά αυτά παρατηρείται ύπαρξη παραλειπουργικών έξεων και ενδοστοματικών τραυματισμών.

Παράλληλα, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν συχνά αυξημένα επίπεδα φόβου και άγχους καθώς και αδυναμία συνεργασίας και κατανόησης των οδηγιών του οδοντίατρου και του οδοντιατρικού προσωπικού, που δυσχεραίνουν την οδοντιατρική θεραπεία, με αποτέλεσμα, για την επιτυχή ολοκλήρωσή της, οι ασθενείς να χρήζουν οδοντιατρικής θεραπείας υπό γενική αναισθησία<sup>10,11</sup>. Ωστόσο το υψηλό κόστος και η δυσκολία στην πρόσβαση για γενική αναισθησία, αποτελούν βασικούς περιορισμούς και αυξάνουν την ανάγκη για λιγότερο επεμβατικές τεχνικές όπως η χρήση N<sub>2</sub>O, για την ασφαλή και υψηλής ποιότητας οδοντιατρική φροντίδα.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την χρήση της ενσυνείδητης καταστολής με N<sub>2</sub>O (αποτελεσματικότητα, συχνότητα χρήσης, πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες) σε παιδιά και εφήβους με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ως φαρμακολογική τεχνική διαχείρισης συμπεριφοράς για την παροχή οδοντιατρικής φροντίδας.

## ΥΛΙΚΑ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar στην αγγλική γλώσσα, χωρίς περιορισμό στη χρονολογία δημοσίευσης. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως: (“nitrous oxide” OR “N<sub>2</sub>O”) AND (“dentistry” OR “dental” OR “oral health”)

AND (“neurodevelopmental” OR “autism” OR “ADHD” OR “disabilities” OR “disorders” OR “intellectual” OR “cerebral”). Επιλέχθηκαν μελέτες :

- συστηματικές ανασκοπήσεις με ή χωρίς μετα-ανάλυσεις καθώς και τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, προοπτικές και αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες που δεν περιλαμβάνονταν στις ανασκοπήσεις.

Σε περίπτωση που δεν υπήρχαν οι παραπάνω μελέτες αναζητήθηκαν αναφορές κλινικών περιστατικών.

- που αφορούσαν ασθενείς ηλικίας μέχρι 18 ετών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές
- που υποβλήθηκαν σε οδοντιατρικές θεραπείες με N<sub>2</sub>O
- που αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα και τις επιπτώσεις της τεχνικής.

Εξαιρέθηκαν in vitro μελέτες, μελέτες σε ενήλικες που αφορούσαν άλλα συστηματικά νοσήματα ή υγιείς ασθενείς, οδοντιατρική θεραπεία με τη χρήση άλλων φαρμακολογικών τεχνικών.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις βάσεις δεδομένων βρέθηκαν 896 άρθρα από τα οποία αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα και σε αυτά που συγκεκριμένα εφαρμόστηκαν τα κριτήρια επιλογής. Μετά τη αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων, επιλέχθηκαν 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και στην παρούσα ανασκόπηση. Από αυτές μια ήταν συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση και επτά πρωτογενείς μελέτες (3 αναδρομικές μελέτες, 3 κλινικές δοκιμές και μια μελέτη ερωτηματολογίου). Οι ηλικίες του δείγματος των μελετών αφορούσαν κυρίως παιδιά και εφήβους (0-18 ετών), με το δείγμα να κυμαίνεται από 13 έως 7654 ασθενείς με διαφορετικά είδη νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Οι παρεμβάσεις που μελετήθηκαν περιλάμβαναν εισπνοή N<sub>2</sub>O με ή χωρίς την συγχορήγηση φαρμάκων (βενζοδιαζεπινών) και σε κάποιες μελέτες σύγκρισή της με άλλες τεχνικές, όπως γενική αναισθησία. Οι περισσότερες μελέτες αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα χρησιμοποιώντας διάφορα κριτήρια αξιολόγησης της συμπεριφοράς και του άγχους (π.χ. η κλίμακα Frankl, η κλίμακα Houpt). Μια μελέτη αξιολόγησε μέσω ερωτηματολογίων τις απόψεις και τις στάσεις οδοντιτρών για την χρήση του N<sub>2</sub>O σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και μια άλλη την επίδραση του στους μαθησιακούς μύες κατά το βούρτσισμα μετά από αναγκαστικό άνοιγμα των γνάθων, μετρώντας τον μυϊκό τόνο με χρήση ηλεκτρομυογραφήματος.

### Διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)

Σχετικά με τη χρήση του  $N_2O$  σε παιδιά με ΔΑΦ, από την αναζήτηση βρέθηκαν τέσσερις μελέτες. Οι Piscalchayong και συν. το 2005 σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή συνέκριναν δυο διαφορετικά φάρμακα (διαζεπάμη/μιδαζολάμη) σε συνδυασμό με εισπνοή  $N_2O$ , σε 13 παιδιά ηλικίας 5-15 ετών. Ενώ δεν μελέτησαν την επίδραση του  $N_2O$  χωρίς την συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών, συμπεραίνουν πως η αποτελεσματικότητα της καταστολής των παιδιών με ΔΑΦ βασίζεται και στην επίδραση του  $N_2O$ <sup>12</sup>.

Σε μια αναδρομική μελέτη του 2020 οι Mangione και συν. από το αρχείο πανεπιστημιακού νοσοκομείου συγκέντρωσαν δείγμα 118 ασθενών με ΔΑΦ ηλικίας 4-53 ετών, όπου μελέτησαν τις διαφορετικές τεχνικές παρέμβασης. Τα αποτελέσματα που αφορούσαν τα παιδιά έδειξαν πως η χρήση  $N_2O$  με ή χωρίς χορήγηση άλλου φαρμάκου από το στόμα είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική σε παιδιά 4-12 ετών με ΔΑΦ και συχνότερη, με ποσοστά 31.5% και 46.3% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες με ΔΑΦ όπου τα ποσοστά χρήσης γενικής αναισθησίας ήταν 57.1%<sup>13</sup>.

Ακόμη, οι Lowe και συν. πραγματοποίησαν μια κλινική δοκιμή το 1987 σε 20 ασθενείς ηλικίας από 3 έως 34 χρόνων με ΔΑΦ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε οδοντιατρικές θεραπείες κάτω από ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$  σε συνδυασμό με διαζεπάμη per-os. Η αξιολόγηση της επιτυχίας της καταστολής έγινε με τη χρήση της κλίμακας Frankl και τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι στα παιδιά αυτισμό η χρήση του  $N_2O$  είχε επιτυχία 88% σε συνδυασμό με διαζεπάμη. Αξίζει να σημειωθεί πως σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν και περιοριστικά μέτρα (φασκιά)<sup>14</sup>.

Τέλος σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη του 2024 από τους Son και συν. μελετήθηκε η τάση στις τεχνικές καταστολής από το 2013 μέχρι το 2022 και αναφέρεται πως η χρήση του  $N_2O$  σε ασθενείς με ΔΑΦ έχει σχεδόν διπλασιαστεί τα τελευταία χρόνια με αυξημένη χρήση στις ηλικιακές ομάδες από 6 έως 9 ετών<sup>15</sup>. Σε καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Αναφορικά με την χρήση του  $N_2O$  σε παιδιά με ΔΕΠΥ βρέθηκαν δυο μελέτες. Η πρώτη είναι μια αναδρομική μελέτη των Chi και συν. του 2021, οι οποίοι χρησιμοποιώντας δεδομένα από την εθνική υπηρεσία υγειονομικής ασφάλισης της Νότιας Κορέας μελέτησαν τις τεχνικές καταστολής που χρησιμοποιήθηκαν σε 7.654 ασθενείς με ΔΕΠΥ. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι το  $N_2O$ , χωρίς χρήση φαρμακευτικής αγωγής, είναι η πιο συχνή τεχνική ενσυνείδη-

της καταστολής σε ασθενείς με ΔΕΠΥ. Έδειξαν επίσης ότι το ποσοστό των περιστατικών ήταν μεγαλύτερο σε παιδιά 4 ετών, ελαττούμενο με την αύξηση της ηλικίας<sup>16</sup>.

Η δεύτερη έγινε το 2007 από τους Kerins και συν. με μορφή ερωτηματολογίου σε 343 παιδοδοντίατρους στο Τέξας. Το ερωτηματολόγιο αναφερόταν στην εξοικείωση των παιδοδοντιάτρων με τις φαρμακολογικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τα παιδιά με ΔΕΠΥ αλλά και στις τεχνικές που χρησιμοποιούν οι ίδιοι για τους ασθενείς αυτούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η χρήση  $N_2O$  χωρίς χρήση φαρμακευτικής αγωγής είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική ενσυνείδητης καταστολής σε παιδιά με ΔΕΠΥ, με το 95% να την χρησιμοποιούν και 75% να την χαρακτηρίζουν αποτελεσματική για τα παιδιά αυτά<sup>17</sup>.

### Κινητικές διαταραχές

Μια μελέτη μόνο βρέθηκε να συσχετίζει την χρήση του  $N_2O$  με κινητικές διαταραχές και συγκεκριμένα σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση. Οι Yoshida και συν. το 2003 σε μία κλινική δοκιμή δείγματος 30 ατόμων (15 ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση και νοπικές διαταραχές και 15 ασθενείς μόνο με νοπικές διαταραχές) μελέτησαν την επίδραση της καταστολής με 40%  $N_2O$  στους μασπτήριους μύες, μετρώντας τον μυϊκό τόνο με χρήση ηλεκτρομυογραφήματος αλλά και την καταγραφή των καρδιακών παλμών και της αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη αποτελεσματικότητα στην μείωση του μυϊκού τόνου των ασθενών με εγκεφαλική παράλυση κατά την διάρκεια της εισπνοής του  $N_2O$ , που οφείλεται στην καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στην συγκεκριμένη κλινική μελέτη αναφέρεται πως η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 35,4 ετών αλλά δεν αναφέρεται το ηλικιακό εύρος με αποτέλεσμα να μην είμαστε σίγουροι ότι αφορά και παιδιά<sup>18</sup>.

Για διαταραχές tik βρέθηκε μόνο μια αναφορά κλινικού περιστατικού του 1985 των Sandyk και συν. όπου παρατηρήθηκε αύξηση των tik αγοριού 15 ετών με σύνδρομο Tourette μέσα σε 5 λεπτά από τη χορήγηση του  $N_2O$ . Η παρατήρηση αυτή όμως δεν επιβεβαιώνεται με κάποια κλινική μελέτη<sup>19</sup>.

### Νοπική αναπηρία

Λόγω της συνύπαρξης της νοπικής αναπηρίας με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές υπάρχει επαλληλία στις έρευνες γύρω από τη καταστολή με  $N_2O$  σε παιδιά με νοπική αναπηρία μαζί με άλλες διαταραχές, όπως αυτές του αυτιστικού φάσματος. Το 2023 σε μια συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση των Salerno και συν., οι ερευνητές συγκέντρωσαν 14 μελέτες, από τις 426, εκ των οποίων οι

11 συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Η ανάλυση αυτή έγινε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων τεχνικών καταστολής σε παιδιά με νοητική αναπηρία, αξιολογώντας το ποσοστό επιτυχίας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$  εμφανίζει τη μεγαλύτερη επιτυχία (>80%) και συγκεκριμένα αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται μόνο του, χωρίς δηλαδή την χρήση άλλων κατασταλτικών φαρμάκων. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφηκαν κυμαινόταν μεταξύ 3% και 40%, και έτσι καταλήγουν στο ότι το  $N_2O$  είναι η καλύτερη επιλογή για ενσυνείδητη καταστολή σε ασθενείς με νοητική αναπηρία<sup>20</sup>. Στην ανασκόπηση αυτή, όπως και σε πολλές άλλες μελέτες, στον πληθυσμό με νοητική αναπηρία έχουν ληφθεί και ασθενείς με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές (όπως αυτισμός) και δεν ακολουθείται η διαφοροποίηση που έχει χρησιμοποιηθεί στο παρόν άρθρο. Έτσι η απομόνωση της επίδρασης του  $N_2O$  σε παιδιά που έχουν μόνο νοητική αναπηρία δεν είναι εφικτή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές παρουσιάζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τόσο στην επικοινωνία όσο και στη συμπεριφορά, τα οποία μπορεί σε συγκεκριμένες περιπτώσεις να δυσχεραίνουν αρκετά την οδοντιατρική θεραπεία. Για την επιτυχή παροχή θεραπείας με την εξασφάλιση ικανοποιητικής συνεργασίας των παιδιών με αυτές τις διαταραχές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$ . Στην παρούσα ανασκόπηση βρέθηκε ότι η  $N_2O$  είναι αποτελεσματική για την παροχή οδοντιατρικής θεραπείας για άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ωστόσο η σχετική βιβλιογραφία είναι περιορισμένη.

Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος χαρακτηρίζεται από επίμονες ελλείψεις στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση. Εκτός από τις ελλείψεις στην κοινωνική επικοινωνία η διάγνωση της διαταραχής του αυτιστικού φάσματος απαιτεί την παρουσία περιορισμένων επαναλαμβανόμενων προτύπων συμπεριφοράς ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων<sup>9</sup>. Σε ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία αυτή, η ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$  έχει αυξημένη επιτυχία κυρίως όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες, όπως η διαζεπάμη και η μιδαζολάμη, καθώς υπάρχει περισσότερος έλεγχος των ανεπιθύμητων συμπεριφορών αλλά και μείωση της απόσπασης προσοχής και βελτίωση της συνεργασίας. Σε παιδιά με ΔΑΦ δεν έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες στη χρήση του  $N_2O$ <sup>21,22</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς όμως έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα

σε έλλειψη βιταμίνης B12 και σε μεταλλάξεις στο γονίδιο MTHFR (C677T, A1298C). Το  $N_2O$  έχει συνδεθεί με αδρανοποίηση της B12 για αυτό μπορεί να αποτελεί αντένδειξη η χρήση του σε άτομα με τις παραπάνω παθήσεις, αφού η B12 αλλά και το γονίδιο MTHFR συμμετέχουν στην διάσπαση ομοκυστεΐνης με αποτέλεσμα την απότομη αύξηση της στο πλάσμα κατά την καταστολή<sup>8,23</sup>. Αν και τα ερευνητικά δεδομένα δεν είναι επαρκή μέχρι σήμερα, άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο MTHFR καλό είναι να ελέγχονται από γενετιστή και αναισθησιολόγο πριν την χορήγηση  $N_2O$  στο οδοντιατρείο<sup>8</sup>.

Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα προσοχής, αποδιοργάνωση η/και υπερκινητικότητα-παρορμητικότητα<sup>9</sup>. Τα χαρακτηριστικά της διαταραχής αυτής μπορούν να επηρεάσουν και την οδοντιατρική θεραπεία των ασθενών, έτσι η ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$  εμφανίζεται ως η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος καταστολής και χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική στην μείωση των χαρακτηριστικών της ΔΕΠΥ, βοηθώντας τους ασθενείς να υπομείνουν μεγαλύτερης διάρκειας ραντεβού αλλά και μειώνοντας τις ανεπιθύμητες συμπεριφορές. Λόγω του ότι πολλοί ασθενείς με ΔΕΠΥ λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή το πρωί, το ραντεβού του  $N_2O$  πρέπει να προγραμματίζεται πρωινές ώρες προκειμένου να εξασφαλιστεί καλύτερη συνεργασία με τη χρήση του  $N_2O$ . Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες από την ενσυνείδητη καταστολή σε παιδιά με ΔΕΠΥ<sup>16,17,24</sup>.

Οι νευροαναπτυξιακές κινητικές διαταραχές, σύμφωνα με το DSM-5, περιλαμβάνουν διαταραχή συντονισμού της ανάπτυξης, στερεοτυπική κινητική διαταραχή και διαταραχές τικ. Οι διαταραχές τικ χαρακτηρίζονται από την παρουσία κινητικών ή φωνητικών τικ, τα οποία είναι ξαφνικές, γρήγορες, επαναλαμβανόμενες, μη ρυθμικές, στερεότυπες κινήσεις ή φωνητικές εκφράσεις. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται και η διαταραχή Tourette, η οποία διαγιγνώσκεται όταν το άτομο έχει πολλαπλά κινητικά και φωνητικά τικ που υπάρχουν για τουλάχιστον 1 έτος και που έχουν μια πορεία που αυξάνεται και μειώνεται<sup>9</sup>. Ακόμη μια κατηγορία κινητικών νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι η εγκεφαλική παράλυση, η οποία χαρακτηρίζεται από μόνιμες διαταραχές στην ανάπτυξη της κίνησης και της στάσης του σώματος, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε περιορισμό της κινητικότητας<sup>25</sup>. Το  $N_2O$  και σε αυτήν την κατηγορία ασθενών εμφανίζει αυξημένη αποτελεσματικότητα, αφού μειώνει τον μυϊκό τόνο και ελαττώνει τα συμπτώματα των κινητικών διαταραχών και τις ακούσιες και ανεξέλεγκτες κινήσεις των μυών<sup>18,24,26</sup>. Ωστόσο στην διαταραχή Tourette έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τα χαρακτηριστικά τικ<sup>19</sup>, πιθανώς λόγω

της αύξησης της ντοπαμίνης που καταγράφεται με την χορήγηση του  $N_2O$ <sup>7,27,28</sup>.

Η νοπτική αναπηρία χαρακτηρίζεται από ελλείψεις στις γενικές νοπτικές λειτουργίες, όπως η λογική και η αφηρημένη σκέψη, η επίλυση προβλημάτων, ο προγραμματισμός και η κρίση<sup>9</sup>. Σε παιδιά με νοπτική αναπηρία η χρήση του  $N_2O$  έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική και ασφαλής συχνά όταν χρησιμοποιείται μόνο του, χωρίς την χρήση άλλης φαρμακευτικής αγωγής. Με την ενσυνείδητη καταστολή παρατηρείται βελτίωση της συνεργασίας και περισσότερη χαλάρωση πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της οδοντιατρικής θεραπείας με σημαντική μείωση του άγχους<sup>20,29</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι ελάχιστες με πιο συνήθεις την ναυτία, τον έμετο και κάποιες ήπιες αναπνευστικές διαταραχές<sup>20</sup>. Σημαντικό είναι να τονιστεί πως η νοπτική αναπηρία συχνά συνυπάρχει με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος, για αυτό το λόγο σε πολλές μελέτες γύρω από τη χρήση του  $N_2O$  σε παιδιά με νοπτική αναπηρία, το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε μπορεί να περιλαμβάνει και παιδιά με άλλες διαταραχές.

Βασικό πλεονέκτημα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι ότι διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας πολλές επιστημονικές βάσεις δεδομένων και συγκεντρώνοντας άρθρα και μελέτες, καλύπτοντας μεγάλο χρονικό εύρος (1987-σήμερα). Ακόμα συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για όλες τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές σύμφωνα

με την κατηγοριοποίηση του DSM-5. Ωστόσο παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά οι μελέτες που βρέθηκαν σε ορισμένες διαταραχές ήταν περιορισμένες και κάποιες από αυτές με μικρό δείγμα ασθενών. Ακόμη πολλές μελέτες που συγκεντρώθηκαν, όπως για παράδειγμα σε αυτές με τη νοπτική αναπηρία, στο δείγμα που μελετήθηκε μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές στον ίδιο ασθενή, όπως ΔΑΦ ή ΔΕΠΥ και κατά συνέπεια τα αποτελέσματα μπορεί να αποκλίνουν. Τέλος η συγκέντρωση άρθρων μόνο στην αγγλική γλώσσα μπορεί να μην έχει εντοπίσει ορισμένα αποτελέσματα που υπάρχουν σε βιβλιογραφία άλλων γλωσσών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις μελέτες που συγκεντρώθηκαν, συμπεραίνουμε πως η ενσυνείδητη καταστολή με  $N_2O$  είναι μια αρκετά ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου της συμπεριφοράς σε άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Στην βιβλιογραφία παρατηρούνται ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως ήπιες αναπνευστικές διαταραχές, ναυτία, ζαλάδα και έμετος. Η αύξηση στην χρήση του  $N_2O$  για παροχή οδοντιατρικής θεραπείας αλλά και η συχνή εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών στον παιδικό πληθυσμό, αυξάνουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα γύρω από την χρήση της στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Cianetti S, Lombardo G, Lupatelli E, Pagano S, Abraha I, Montedori A, et al. Dental fear/anxiety among children and adolescents. A systematic review. *European Journal of Paediatric Dentistry* 2017;18:121–130.
2. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *Int J Paed Dentistry* 2007;17:391–406.
3. American Academy of Pediatric Dentistry. Behavior guidance for the pediatric dental patient. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, IL: American Academy of Pediatric Dentistry 2025;379-99.
4. Cooke M, Tanbonliong T. Sedation and Anesthesia for the Adolescent Dental Patient. *Dental Clinics of North America* 2021;65:753–773.
5. Myles PS, Leslie K, Silbert B, Paech MJ, Peyton P. A Review of the Risks and Benefits of Nitrous Oxide in Current Anaesthetic Practice. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:165–172.
6. Paterson SA, Tahmassebi JF. Paediatric Dentistry in the New Millennium: 3. Use of Inhalation Sedation in Paediatric Dentistry. *Dent Update* 2003;30:350–358.
7. Sanders RD, Weimann J, Maze M, Warner DS, Warner MA. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology* 2008;109:707–722.
8. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of Nitrous Oxide for Pediatric Dental Patients. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry Chicago, Ill: American Academy of Pediatric Dentistry* 2024;394–40.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) 2013.
10. Hurtado Quispe MA, Franco Ventura AP, Condori Mamani J, Mattos-Vela MA. Manejo de pacientes con trastornos del neurodesarrollo en la consulta odontológica. Una revisión de la literatura. *Odonto* 2023;25:1–12.

11. Madaan P, Sahu JK. Oral Health in Children with Neurological Disorders. *Journal of Postgraduate Medicine, Education and Research* 2022;56:53–56.
12. Piscalchayong T, Trairatvorakul C, Jirakijja J, Yuktarnonda W. Comparison of the effectiveness of oral diazepam and midazolam for the sedation of autistic patients during dental treatment. *Pediatr Dent* 2005;27:198–206.
13. Mangione F, Bdeoui F, Monnier-Da Costa A, Dursun E. Autistic patients: a retrospective study on their dental needs and the behavioural approach. *Clin Oral Invest* 2020;24:1677–1685.
14. Lowe O, Jedrychowski JR. A sedation technique for autistic patients who require dental treatment. *Special Care in Dentistry* 1987;7:267–270.
15. Son G, Oh S, Lee J, Jun S, Kim J, Kim J, et al. Trends in behavioral management techniques for dental treatment of patients with autism spectrum disorder: a 10-year retrospective analysis. *J Dent Anesth Pain Med* 2024;24:187.
16. Chi SI, Kim H, Seo K-S. Analysis of application of dental sedation in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) patients using the Korean National Health Insurance data. *J Dent Anesth Pain Med* 2021;21:99.
17. Kerins CA, McWhorter AG, Seale NS. Pharmacologic behavior management of pediatric dental patients diagnosed with attention deficit disorder/attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Dent* 2007;29:507–513.
18. Yoshida M, Nakajima I, Uchida A, Yamaguchi T, Akasaka M. Effect of nitrous oxide on dental patients with cerebral palsy – using an electromyogram (EMG) from orofacial muscles as an index. *J of Oral Rehabilitation* 2003;30:324–333.
19. Sandyk R. The effects of naloxone in tourette’s syndrome. *Annals of Neurology* 1985;18:367–368.
20. Salerno C, Cirio S, Zambon G, D’Avola V, Parciannello RG, Maspero C, et al. Conscious Sedation for Dental Treatments in Subjects with Intellectual Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH* 2023;20:1779.
21. Vallogini G, Festa P, Matarazzo G, Gentile T, Garret-Bernardin A, Zanette G, et al. Conscious Sedation in Dentistry for the Management of Pediatric Patients with Autism: A Narrative Review of the Literature. *Children* 2022;9:460.
22. Alyahyawi A, Barry M, Helal NM. Dental Conscious Sedation for the Treatment of Children With Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Cureus* 2024;e64834.
23. Nagele P, Brown F, Francis A, Scott MG, Gage BF, Miller JP. Influence of Nitrous Oxide Anesthesia, B-Vitamins, and MTHFR Gene Polymorphisms on Perioperative Cardiac Events. *Anesthesiology* 2013;119:19–28.
24. Ritwik P, Gupta K. Use of nitrous oxide in children with special health care needs. *Clin Dent Rev* 2020;4:23.
25. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8–14.
26. Curl C, Boyle C. Sedation for patients with movement disorders. *Dent Update* 2012;39:45–48.
27. Caligiore D, Mannella F, Arbib MA, Baldassarre G. Dysfunctions of the basal ganglia-cerebellar-thalamo-cortical system produce motor tics in Tourette syndrome. *PLoS Comput Biol* 2017;13:e1005395.
28. Bel EAD, Guimarães FS, Bermúdez-Echeverry M, Gomes MZ, Schiaveto-de-Souza A, Padovan-Neto FE, et al. Role of Nitric Oxide on Motor Behavior. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25:371–392.
29. Hennequin M, Collado V, Faulks D, Koscielny S, Onody P, Nicolas E. A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox™) in general practice. *Clin Oral Invest* 2012;16:633–642.