

Moždana aktivnost tijekom opće anestezije

Sviben, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:230095>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonio Sviben

Moždana aktivnost tijekom opće anestezije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Vileine Vrbanović Mijatović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Kratice

Kratice	Značenje
ACC	prednji cingularni korteks (engl. <i>anterior cingulate cortex</i>)
AN	slušna mreža (engl. <i>auditory network</i>)
ASA	Američko društvo anesteziologa (engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>)
BOLD	engl. <i>blood oxygenation level dependent</i>
BS	engl. <i>burst suppression</i>
COC	centralni operkularni korteks (engl. <i>central opercular cortex</i>)
dACC	dorzalni dio prednje cingularne moždane kore (engl. <i>dorsal anterior cingulate cortex</i>)
DAN	dorzalna mreža pozornosti (engl. <i>dorsal attention network</i>)
DMN	mreža temeljnog načina rada (engl. <i>default-mode network</i>)
ECN	mreža kontrole izvršavanja (engl. <i>executive control network</i>)
EEG	elektroencefalogram
fMRI	funkcionalna magnetska rezonanca
FP	čeonni režanj (engl. <i>frontal pole</i>)
GABA	γ -aminomaslačna kiselina (engl. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
IFG	donja čeona vijuga (engl. <i>inferior frontal gyrus</i>)
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
LAN	jezična mreža (engl. <i>language network</i>)
LFF	engl. <i>low frequency fluctuations</i>
LFPN	lijeva frontoparijetalna mreža (engl. <i>left frontoparietal network</i>)
LOC	gubitak svijesti (engl. <i>loss of consciousness</i>)
ISMN	lijeva somatomotorna mreža (engl. <i>left sensorimotor network</i>)
MAK	minimalna alveolarna koncentracija
NMDA	N-metil-D-aspartat
PCC	stražnji cingularni korteks (engl. <i>posterior cingulate cortex</i>)

post-CG	gyrus postcentralis (engl. <i>postcentral gyrus</i>)
pre-CG	gyrus precentralis (engl. <i>precentral gyrus</i>)
PVN	primarna vizualna mreža (engl. <i>primary visual network</i>)
RFPN	desna frontoparijetalna mreža (engl. <i>right frontoparietal network</i>)
rSMN	desna somatomotorna mreža (engl. <i>right sensorimotor network</i>)
RSN	mreža u mirovanju (engl. <i>resting state network</i>)
SN	glavna osjetna mreža (engl. <i>salience network</i>)
vACC	ventralni dio prednje cingularne moždane kore (engl. <i>ventral cingulate cortex</i>)
VAN	ventralna mreža pozornosti (engl. <i>ventral attention network</i>)
VLF	engl. <i>very low frequency fluctuations</i>

Sadržaj

1. Opća anestezija.....	1
1.1. Opći anestetici.....	3
1.1.1. Inhalacijski anestetici.....	4
1.1.2. Intravenski anestetici.....	5
1.1.2.1. Propofol.....	6
1.1.2.2. Barbiturati.....	7
1.1.2.3. Ketamin.....	7
1.1.2.4. Etomidat.....	8
1.1.2.5. Benzodiazepini.....	9
1.1.2.6. Opioidi.....	11
2. EEG i anestetici.....	12
2.1 Inhalacijski anestetici.....	15
2.1.1. Sevofluran.....	15
2.1.2. Izofluran.....	15
2.1.3. Desfluran.....	16
2.1.4. Dušikov (I) oksid.....	16
2.2 Intravenski anestetici.....	17
2.2.1. Propofol.....	17
2.2.2. Barbiturati.....	19
2.2.3. Ketamin.....	20
2.2.4. Etomidat.....	20

2.2.5.	Benzodiazepini.....	20
2.2.6.	Opioidi.....	21
3.	Funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI).....	22
3.1.	Inhalacijski anestetici.....	23
3.1.1.	Sevofluran.....	23
3.2.	Intravenski anestetici.....	24
3.2.1.	Propofol.....	24
3.2.2.	Ketamin.....	25
3.2.3.	Benzodiazepini.....	25
4.	Zaključak.....	27
5.	Zahvale	28
6.	Literatura.....	29
7.	Životopis.....	37

Sažetak

Naslov: Moždana aktivnost tijekom opće anestezije

Autor: Antonio Sviben

Opća anestezija medicinski je postupak kojemu je cilj bolesniku oduzeti svijest, suprimirati bolne podražaje, osloboditi ga neugodnih sjećanja na postupak te po potrebi osigurati bolesnikovu nepokretnost. Bolesnik se u opću anesteziju može uvesti i održavati primjenom tvari intravenskim, inhalacijskim ili kombiniranim putem. Inhalacijski anestetici uključuju sevofluran, izofluran, desfluran i dušikov (I) oksid. Intravenski anestetici uključuju propofol, tiopental, ketamin, etomidat, a koriste se i benzodiazepini i opiodi, posljednji u ulozi analgetika. Mehanizam djelovanja općih anestetika većinom je nepoznat, ali smatra se da djeluje na više razina središnjeg živčanog sustava. Moždana aktivnost tijekom djelovanja anestetika može se bilježiti postupkom elektroencefalografije (EEG), kao i korištenjem funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI). Promjene stanja svijesti nastale djelovanjem anestetika uzrokuju promjene u zapisu EEG-a koje se pojednostavljeno mogu opisati kao aktivacija ili depresija. Većina anestetika u subanestetičkim koncentracijama izazivaju aktivaciju, dok pri višim koncentracijama izazivaju depresiju ovisnu o dozi, iako su specifični učinci obrađeni kod svakog anestetika posebno. Slika stvorena pomoću fMRI-ja obrađuje se kako bi se identificirale aktivne regije mozga tijekom izvođenja određenih zadataka ili podražaja. Iako zasada nije rutinska metoda, fMRI je postala važna metoda u istraživanjima mozga zbog svoje sposobnosti pružanja detaljnih i prostorno preciznih informacija o aktivnosti mozga. Učestalije korištenje fMRI-ja u kliničkim slučajevima moglo bi proširiti znanje o utjecaju anestetika na moždanu aktivnost što bi u budućnosti moglo utjecati na primjenu istih kod bolesnika.

Ključne riječi: opća anestezija, EEG, fMRI, moždana aktivnost

Summary

Title: Brain activity during general anesthesia

Author: Antonio Sviben

General anesthesia is a medical procedure aimed at depriving a patient of consciousness, suppressing painful stimuli, relieving the patient of unpleasant memories of the procedure, and, if necessary, ensuring the patient's immobility. General anesthesia can be induced and maintained by intravenous, inhalation, or combined methods. Inhalation anesthetics include sevoflurane, isoflurane, desflurane, and nitrous oxide. Intravenous anesthetics include propofol, thiopental, ketamine, etomidate, as well as benzodiazepines and opioids, with the latter acting as analgesics. The mechanism of action of general anesthetics is mostly unknown, but it is believed to act at multiple levels of the central nervous system. Brain activity during the action of anesthetics can be recorded using electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). Changes in the state of consciousness caused by anesthetics lead to changes in the EEG recording, which can be simplified as activation or depression. Most anesthetics at subanesthetic concentrations cause activation, while at higher concentrations, they cause dose-dependent depression, although specific effects are discussed individually for each anesthetic. The fMRI image processing is used to identify active brain regions during specific tasks or stimuli. Although not yet a routine method, fMRI has become an important tool in brain research due to its ability to provide detailed and spatially precise information about brain activity. More frequent use of fMRI in clinical cases could expand our knowledge of the impact of anesthetics on brain activity, which could influence their future application in patients.

Keywords: general anesthesia, EEG, fMRI, brain activity

1. Opća anestezija

Opća anestezija označava primjenu medicinskog postupka kojemu je cilj bolesniku koji se nalazi pred invazivnim terapijskim ili dijagnostičkim zahvatom oduzeti svijest (hipnotički učinak), suprimirati bolne podražaje (analgetski učinak) i osloboditi ga neugodnih sjećanja na postupak (amnestički učinak), te ovisno o potrebi osigurati bolesnikovu nepokretnost koja izvođaču zahvata osigurava uvjete rada. Uz primjenu postupka opće anestezije obavezan je i nadzor bolesnika kao i održavanje njegovih vitalnih funkcija (1,2).

Anesteziološka obrada počinje u preoperativnom razdoblju sveobuhvatnom procjenom stanja bolesnika. Uključuje pregled medicinske dokumentacije, razgovor s bolesnikom, fizikalni pregled bolesnika, razgovor o anesteziji te dobivanje bolesnikova informiranog pristanka. Iz provedene procjene proizlazi izrada plana anestezije i procjena rizika anesteziološkog postupka. Pri tome je najkorištenija klasifikacija koju izdaje Američko Društvo Anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists, ASA*) (3,4).

Tablica 1. ASA klasifikacija. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. Dopunjeno 4.12.2022. Treasure Island Florida: StatPearls [Internet]. (Pristupljeno i prilagođeno 5.4.2023.). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/> (45).

ASA status	Opis bolesnika	Mortalitet (%)
I	Normalan, zdrav pacijent (bez organskih, fizioloških, biokemijskih ili psihijatrijskih bolesti)	0,06 – 0,08
II	Blaga sistemska bolest (bez funkcionalnih ograničenja, vitalni organi nisu zahvaćeni)	0,27 – 0,4
III	Teška sistemska bolest (funkcionalna ograničenja, život nije izravno ugrožen)	1,8 – 4,3
IV	Teška sistemska bolest koja ugrožava život (značajna funkcionalna ograničenja)	7,8 - 23

V	Moribundan bolesnik (ne očekuje se 24-satno preživljenje bez operacije)	9,4 - 51
VI	Utvrđena moždana smrt (bolesnik je predviđen za donora organa)	
H(E)	U bolesnika koji su podvrgnuti hitnom kirurškom zahvatu iza ocjene ASA-statusa dodaje se oznaka H/E (emergency operation)	

Primarni cilj pregleda pacijentove povijesti bolesti procjena je srčane i plućne funkcije, bubrežnih bolesti, endokrinih i metaboličkih bolesti, kao i procjena anatomskih i muskuloskeletnih osobitosti, uz procjenu dišnoga puta. Važno je ispitati pacijentove prijašnje kontakte s anestheticima, eventualne reakcije ili alergije. Osnovni elementi fizikalnoga pregleda inače zdravoga, asimptomatskoga pacijenta uključuju mjerenje vitalnih znakova (krvni tlak, srčana frekvencija, frekvencija disanja i tjelesna temperatura) praćeno inspekcijom, palpacijom, auskultacijom i perkusijom (1,3). Intraoperativni period opće anestezije sastoji se od indukcije, održavanja besvjesnog stanja i buđenja. Pri dolasku u operacijsku salu uspostavlja se *monitoring* (nadziranje) pacijenta. Osnovni *monitoring* uključuje EKG i puls, neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, mjerenje tjelesne temperature, zasićenosti periferne krvi kisikom te mjerenje parcijalnog tlaka CO₂ na kraju izdisaja. Ovisno o vrsti zahvata, pacijentovoj povijesti bolesti i trenutnom statusu, mogu se primijeniti dodatne vrste monitoringa (invazivno mjerenje krvnog tlaka,...) (1, 5).

Prije same indukcije pacijenti primaju premedikaciju s ciljem smanjenja anksioznosti prije izvođenja postupka (najčešće benzodiazepini). Također, pacijenti primaju premedikaciju i zbog redukcije želučanog volumena i smanjenja kiselosti želučanog sadržaja (inhibitori protonske pumpe ili blokatori H₂ receptora). Antiemetik, obično metoklopramid, daje se pred kraj postupka.

Intravenski anestetici metoda su izbora za indukciju kod odrasle populacije. Osiguranje dišnog puta od iznimne je važnosti kod opće anestezije, neovisno o načinu primjene anestetika. Prije samog osiguranja dišnog puta obično se provodi preoksigenacija uz pomoć maske u trajanju

od nekoliko minuta (1). Dišni put može se osigurati laringealnom maskom ili optimalno, endotrahealnim tubusom, ovisno o procjeni dišnog puta, tipu operacije i sl. (2). Buđenje iz anestezije usklađuje se s krajem operacijskog zahvata, a označava vrijeme od prestanka primjene anestetika do trenutka kada je pacijent sposoban razumjeti verbalne upute. Česti problemi koji se pojavljuju u ovom periodu su opstrukcija dišnog puta, agitacija, delirij, afazija, mučnina i povraćanje (1, 7). Brzina buđenja iz anestezije proporcionalna je alveolarnoj ventilaciji, a obrnuto proporcionalna topljivosti u krvi kod inhalacijskih anestetika, dok kod intravenskih anestetika brzina ovisi o redistribuciji tvari. Pacijenti koji su bili anestezirani ostaju u operacijskom traktu sve dok nije sigurno da mogu sami održati dišni put, da su ventilacija i oksigenacija primjerene i dok ne postanu hemodinamski stabilni. Nakon izlaska iz operacijskog trakta pacijenti koji zahtijevaju nastavak liječenja u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) odmah po kraju operacije budu tamo i premješteni. Pacijenti čije stanje ne zahtijeva nastavak liječenja u JIL-u nakon operativnog zahvata premještaju se u sobu za buđenje. Pacijentu se mjere puls, frekvencija disanja i tlak svakih 5 do 15 minuta, a potom svakih 15 minuta. Pri tome se vrši procjena boli, prisutnosti postoperativne mučnine ili povraćanje uz bilježenje unosa tekućina (1). Indukcija inhalacijskim putem ponekad je metoda izbora kod pedijatrijske populacije, kod pacijenata koji nemaju postavljen venski put.

1.1. Opći anestetici

Bolesnik se u opću anesteziju može uvesti i održavati primjenom tvari intravenskim, inhalacijskim ili kombiniranim putem, ovisno o farmakokinetici lijekova koji se primjenjuju. Prednost intravenskih hipnotika leži u brzom uvodu u besvjesno stanje, ali koncentracije samih anestetika u plazmi mijenjaju se njihovim metaboliziranjem što od anesteziologa zahtijeva procjenu dužine djelovanja pri doziranju. Inhalacijski anestetici minimalno se metaboliziraju i njihovo uklanjanje iz plazme ovisi o razlici između parcijalnih tlakova u plazmi i alveolarnih

parcijalnih tlakova. U svakodnevnoj praksi najčešći je uvod u opću anesteziju intravenskim lijekovima, a održavanje se provodi dominantno inhalacijskim (8).

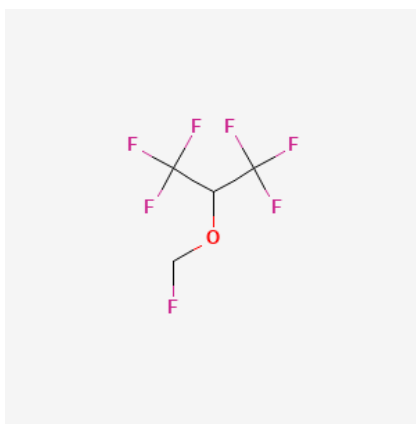
Mehanizam djelovanja općih anestetika većinom je nepoznat, ali smatra se da djeluje na više razina središnjeg živčanog sustava. Primarno mjesto djelovanja općih anestetika je sinapsa. Presinaptički vjerojatno djeluju na otpuštanje neurotransmitera, a postsinaptički mijenjajući frekvenciju ili amplitudu impulsa koji potječe od sinapse. Primarni inhibitorni kanali koji posreduju anestetski učinak su kloridni i kalijski kanali, dok se za ionske kanale aktivirane acetilkolinom, glutamatom ili serotoninom smatra da imaju ekscitacijski učinak (9).

1.1.1. Inhalacijski anestetici

Inhalacijski anestetici mogu se podijeliti u hlapljive i plinovite. Hlapljivi anestetici tekućine su pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku na razini mora. Najčešće korišteni hlapljivi anestetici su sevofluran, izofluran i desfluran. S druge strane, plinoviti anestetici su plinovi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku na razini mora. Najpoznatiji plinoviti anestetik je dušikov (I) oksid (dušikov oksidul) (9). Mehanizam djelovanja inhalacijskih anestetika nije potpuno poznat. Oni vjerojatno inhibiraju aktivnost nikotinskih/glutamatnih/serotonergičkih ekscitacijskih presinaptičkih kanala, smanjuju moždani protok i moždani metabolizam glukoze (1). Također, doprinose inhibitornom učinku postsinaptičkih GABA receptora. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) svrstava se u jedne od glavnih inhibitornih neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu čije se djelovanje ostvaruje preko tri GABA receptora, GABA A, GABA B i GABA C (10).

U primjeni inhalacijskih anestetika koriste se uređaji koji osiguravaju što veću pacijentovu izloženost anestetiku, a što manju izloženost osoblja u operacijskoj sali (11). Lako hlapljivi anestetici miješaju se sa čistim kisikom, zrakom s povećanim udjelom kisika ili zrakom, a dopremaju se korištenjem isparivača (1). Za ostvarivanje anestetskog učinka potrebno je

postići dovoljne koncentracije anestetika u središnjem živčanom sustavu. To se postiže u trenutku kada su parcijalni tlakovi anestetika jednaki u alveolama, krvi i mozgu. MAK, minimalna alveolarna koncentracija (engl. *minimum alveolar concentration*, MAC) inhalacijskog anestetika definira se kao alveolarna koncentracija koja prevenira odgovor na standardni bolni podražaj (npr. kirurški rez u medijalnoj ravnini) u 50% pacijenata (1, 12). Sevofluran je često biran inhalacijski anestetik zbog brzog djelovanja, ugodnog mirisa i dobre potentnosti (MAC iznosi 2%).



Slika 1. Struktura sevoflurana. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5206, Sevoflurane; 25.3.2005. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sevoflurane> (46).

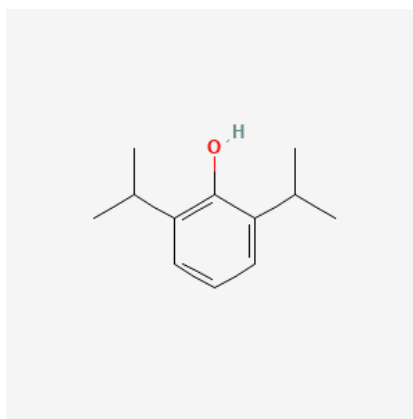
1.1.2. Intravenski anestetici

Intravenski anestetici koriste se za indukciju anestezije, održavanje kao i za operacijske zahvate koji se provode pod lokalnom anestezijom (3, 9). Čest su odabir za uvod u anesteziju kod odrasle populacije. Zbog svoje lipofilnosti ubrzano se distribuiraju u tkivima bogatim mastima, kao što su mozak i kralježnična moždina, što im omogućava brzo djelovanje. Često korišteni intravenski anestetici su propofol, tiopental, ketamin, etomidat, a koriste se i benzodiazepini i opioidi (5). Otkrićem propofola zbog njegovih svojstava omogućeno je

održavanje opće anestezije intravenskom primjenom – postupak nazvan TIVA (od engl. *total intravenous anesthesia*).

1.1.2.1. Propofol

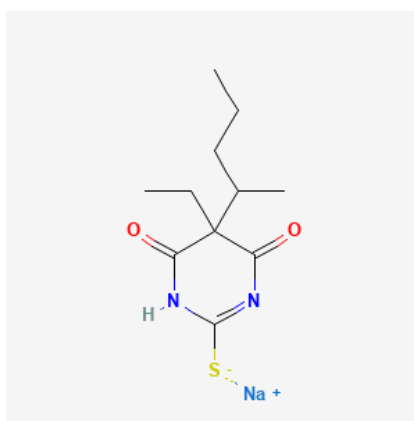
Propofol je najkorištenija tvar za indukciju anestezije. Veže se za receptor γ -aminomaslačne kiseline tip A (GABA A) i povećava afinitet receptora za GABA-u. Vežanje za receptor uzrokuje produljeno otvoreno stanje pridruženih kloridnih kanala što vodi do hiperpolarizacije membrane. Propofol dolazi kao mliječno-bijela emulzija koja sadrži sojino ulje, glicerol i lecitin što može dovesti do alergijske reakcije u pojedinih pacijenata. Ima brzi nastup djelovanja, kao i kratak poluživot što znači brzi prestanak djelovanja. Uzrokuje značajan pad u sistemsom tlaku pacijenta, smanjuje moždani protok i intrakranijalni tlak. Jak je respiratorni depresor koji uzrokuje apneju nakon indukcijske doze. Još jedna od prednosti je antipruritički učinak (1, 9). Praćenjem koncentracije i intravenskim titriranjem moguće je održavanje opće anestezije, a ovaj se postupak naziva totalna intravenska anestezija (TIVA).



Slika 2. Struktura propofola. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4943, Propofol; 25.3.2005. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propofol> (47).

1.1.2.2. Barbiturati

Barbiturati su derivati barbiturne kiseline koji se upotrebljavaju kao lijekovi iz skupine sedativa i hipnotika (13). Uzrokuju depresiju retikularnog aktivacijskog sustava čija zadaća je između ostalog i očuvanje svijesti. Čini se da djeluju preko GABA tip A receptora, prolongirajući otvoreno stanje kloridnih kanala čime „pojačavaju“ učinak GABA-e. Barbiturat tiopental često je korišten intravenski anestetik za indukciju, ali u današnje vrijeme većinom je zamijenjen propofolom. Duljina trajanja učinka ovisna je o redistribuciji u perifernim tkivima. Doze za intravensku indukciju uzrokuju pad sistemskog tlaka zbog periferne vazodilatacije, praćeno tahikardijom te izazivaju respiratornu depresiju odnosno smanjuju odgovor na hiperkapniju i hipoksiju. Također, barbiturati su jaki konstriktori cerebralne vaskulature smanjujući time cerebralni protok i intrakranijski tlak (14).

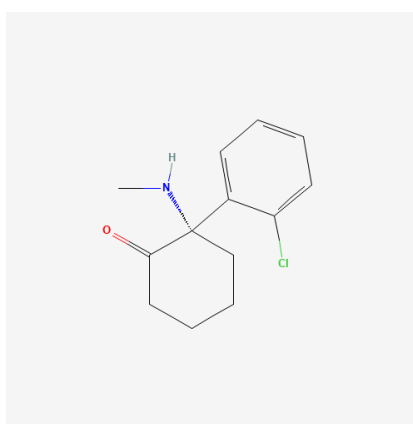


Slika 3. Struktura tiopentala. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 23665410, Thiopental Sodium; 5.2.2008. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiopental-Sodium> (48).

1.1.2.3. Ketamin

Ketamin je anestetik koji uzrokuje disocijaciju talamusa i limbičkog sustava čime dovodi do disocijativne anestezije – pacijentove oči su otvorene, ali pacijent je nepomičan; iako se

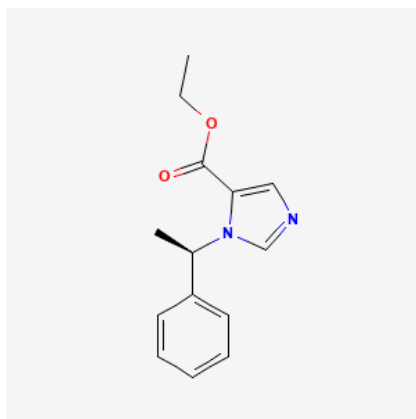
pacijent čini svjesnim, nije u mogućnosti odgovoriti na podražaje. Ketamin je antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Liposolubilna je pa ima brz nastup djelovanja pri čemu podiže arterijski tlak, puls i minutni volumen srca preko centralne stimulacije simpatikusa. Prednost je što ne uzrokuje respiratornu depresiju. Pri djelovanju povećava moždanu potrošnju kisika, moždani protok i intrakranijalni tlak. Ima značajan analgetski učinak. S upotrebom ketamina povezani su fenomeni poput halucinacija, živih obojenih snova i vantjelesnih iskustava (1,9).



Slika 4. Slika ketamina. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 3821, Ketamine; 25.3.2005. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketamine> (49).

1.1.2.4. Etomidat

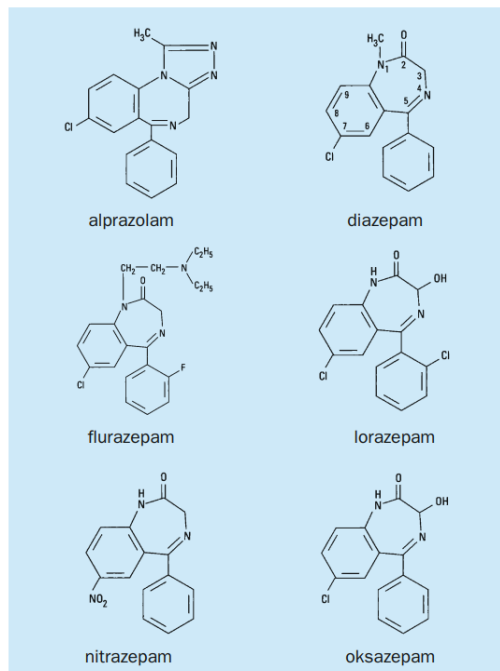
Etomidat je intravenski anestetik sa hipnotičkim djelovanjem, ali bez analgetskih svojstava. Veže se za podjedinicu GABA tip A receptora čime uzrokuje povećanje afiniteta za GABA-u, izazivajući supresiju retikularnog aktivacijskog sustava. Ima brz nastup djelovanja, uz minimalni učinak na kardiovaskularni sustav. Etomidat je jaki cerebralni vazokonstriktor – uzrokuje smanjenje metabolizma, moždanog protoka i intrakranijalnog tlaka. Također, etomidat uzrokuje adrenokortikalnu supresiju koja traje 4-8 sati od indukcijske doze (1,9).



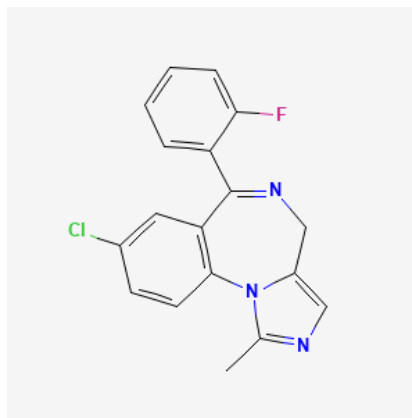
Slika 5. Struktura etomidata. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 667484, Etomidate; 7.7.2005. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etomidate> (50).

1.1.2.5. Benzodiazepini

Benzodiazepini su jedna od najkorištenijih skupina u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja kao i u liječenju poremećaja spavanja (10). Benzodiazepini su tvari koji se vežu za GABA tip A receptor. Vezanje uzrokuje povećanje frekvencije otvorenosti kloridnih kanala. Benzodiazepini poput midazolama i lorazepama često se koriste u perioperativnom razdoblju u svrhu smanjenja anksioznosti u prijeoperacijskom razdoblju i za sedaciju. Antidot za benzodiazepinsko djelovanje je flumazenil, selektivni antagonist. Benzodiazepini su liposolubilni čime osiguravaju brz ulazak u središnji živčani sustav i brz nastup djelovanja. Za ostvarivanje sedacije mogu se primijeniti oralno, intramuskularno i intraveniski. Imaju minimalne kardiovaskularne učinke (depresija). Smanjuju potrošnju kisika u mozgu, moždani protok i intrakranijalni tlak. Njihova dodatna prednost leži u izazivanju anterogradne amnezije i blage miorelaksacije. Nemaju analgetskih svojstava (1,9).



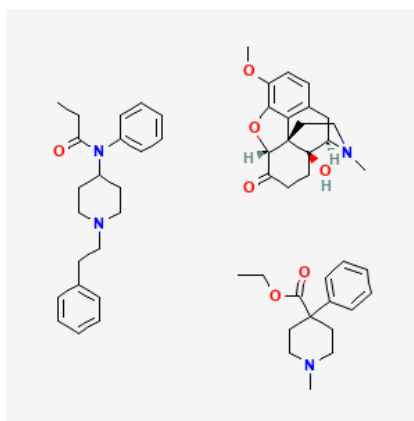
Slika 6. Struktura benzodiazepina - alprazolama, diazepama, flurazepama, lorazepama, nitrazepama i oksazepama. Mimica N., Folnegović-Šmalc V., Uzun S., Rušinović M., Benzodiazepini: za i protiv, Medicus. 2002; 11(2): 183-188. (10).



Slika 7. Struktura midazolama. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4192, Midazolam; 25.3.2005. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam> (51).

1.1.2.6. Opioidi

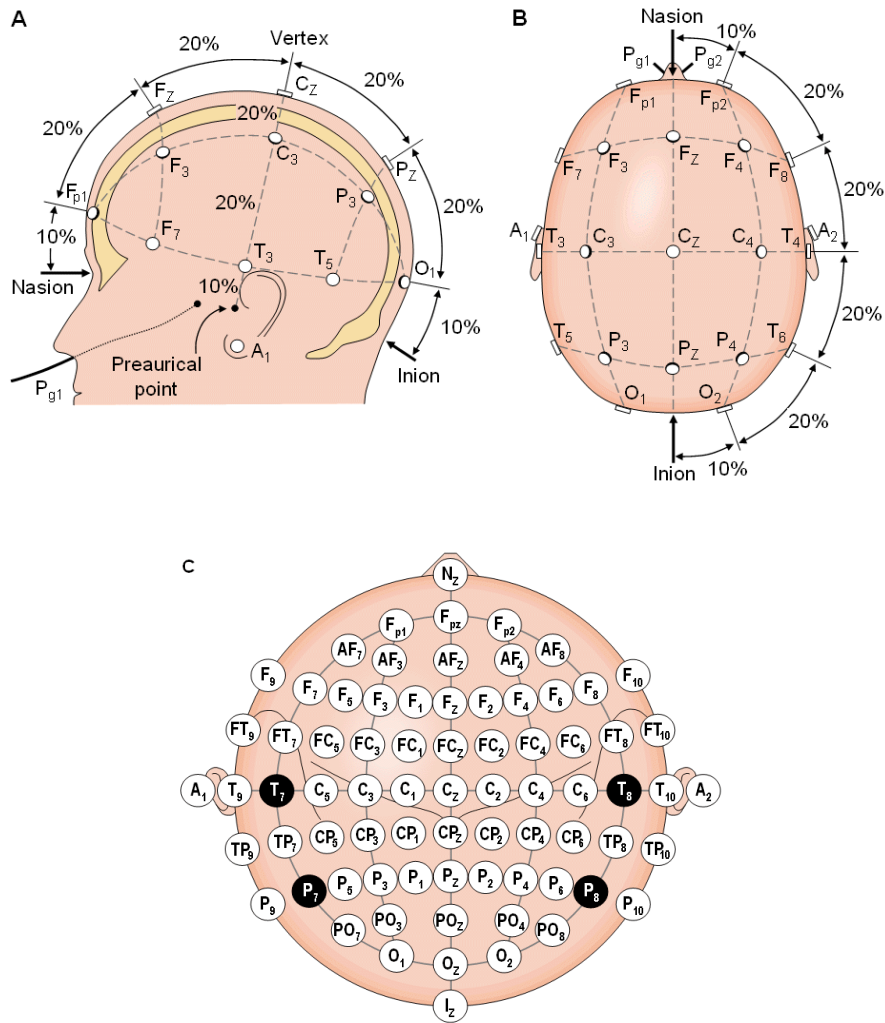
Opioidi su skupina endogenih i sintetskih spojeva koji uzrokuju analgeziju. Učinak se ostvaruje preko opioidnih receptora (5). Postoje 4 tipa opioidnih receptora: μ (podtipovi μ_1 i μ_2), κ , δ i σ . Svi opioidni receptori povezani su s G-protein receptorima. Primarni učinak je inhibitorni – uzrokuju staničnu hiperpolarizaciju i smanjuju neuronsku ekscitabilnost (1, 5). Analgetski učinak ostvaruje se na razini mozga, kralježnične moždine i perifernih tkiva. Uz analgetski učinak opioidi također uzrokuju sedaciju, euforiju, disforiju, miozu, mučninu i povraćanje, djeluju kao antitusici te uzrokuju poremećaje sna (smanjenje trajanja REM-faze i *slow-wave* spavanja) (9,12). Inhibiraju respiratorni centar u moždanom deblu čime izazivaju respiratornu depresiju ovisnu o dozi. Također, mogu izazvati konstipaciju (1,9).



Slika 8. Struktura opioida. PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 126961754, Opioid; 14.5.2017. [pristupljeno 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Opioid> (52).

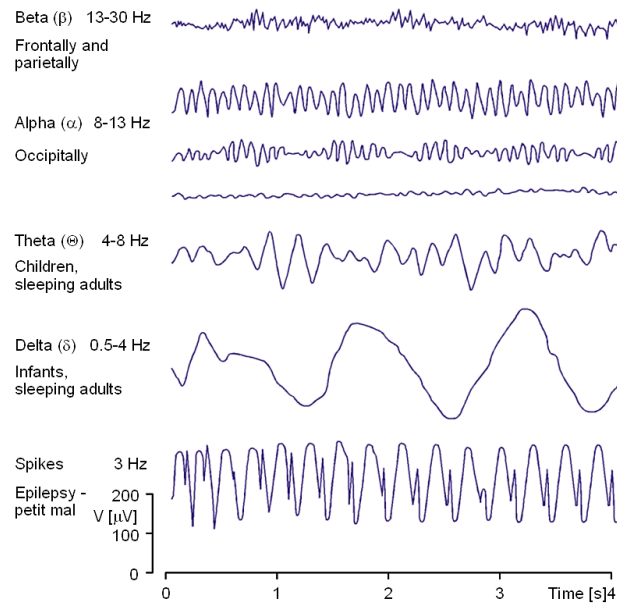
2. EEG i anestetici

Elektroencefalografija je neinvazivna metoda bilježenja električne aktivnosti skupina neurona kore mozga. Elektrode se, uz pomoć gela koji omogućuje bolje prianjanje i provodljivost, postavljaju na meki oglavak po međunarodnom sustavu 10-20. Sustav je ime dobio po odnosu lokacije pojedinih elektroda s obzirom na lubanju. Brojevi "10" i "20" odnose se na udaljenost susjednih elektroda gdje ona iznosi 10% ili 20% ukupne duljine ili širine lubanje. Svaka elektroda ima slovo koje označava režanj i broj koji označava polutku mozga. Slovo F označava frontalni režanj, T se odnosi na temporalni režanj, P na parijetalni režanj, O označava okcipitalni režanj, a slovo C se odnosi na "centralnu" elektrodu čija lokacija nije strogo zadana nego se mijenja ovisno o području koje se želi detaljnije proučiti. Slovo "Z" označava referentne elektrode postavljene po sredini lubanje. Parni brojevi (2,4,6,8) označavaju elektrode postavljene na desnoj polutci, dok neparni brojevi (1,3,5,7) označavaju elektrode postavljene na lijevoj polutci. Prema tome sustavu postavlja se 21 elektroda prema određenim referentnim točkama – *nasion* (udubljenje na vrhu nosa između očiju) i *inion* (vršni dio vanjske okcipitalne izbočine). Tri dodatne elektrode postavljaju se na jednakoj udaljenosti od susjedno postavljenih elektroda. Ukoliko je potreban detaljniji EEG nalaz metodu je moguće proširiti dodatnim elektrodama kako bi se dobila gušća mreža snimanja. Ovakva metoda naziva se proširenom metodom 10-20 ili metodom 10-10 (elektrode postavljene na međusobnu udaljenost od 10% ukupne duljine ili širine lubanje). Korištenje standardiziranog sustava omogućava reprodukciju već provedenih istraživanja s ciljem uspoređivanja nalaza pojedinog pacijenta tijekom vremena, ili više pacijenata međusobno (15).



Slika 9. Raspored postavljanja elektroda za EEG. Rojas Gonzalo M., Alvarez C., Montoya C. E., de la Iglesia-Vayá M., Cisternas J. E., Gálvez M., Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed, *Frontiers in Neuroscience*, 2018; 12 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00235>, DOI=10.3389/fnins.2018.00235.

(53).



Slika 10. Valovi na EEG zapisu. Malmivuo J., Plonsey R., Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Electroencephalography: Electric and Magnetic Measurement of the Electric Activity of Neural Tissue, Poglavlje 13, 1995. (15).

Na EEG zapisu možemo razlikovati alfa valove frekvencije 8-13 Hz, vidljive u odraslih osoba sa zatvorenim očima. Beta valovi frekvencije 14-40 Hz nalaze se u osoba koje obavljaju zadatke kod kojih je potrebno usmjeravanje pažnje. Gama valovi su frekvencije 25-140 Hz dok delta valovi imaju frekvenciju 0.5-4 Hz i mogu se vidjeti kod moždanih ozljeda, dubokog sna i nekih oblika anestezije. Theta valovi (4–7 Hz) mogu se pronaći kod osoba koje spavaju i tijekom anestezije. Uz frekvenciju, EEG valovi se razlikuju i po amplitudi – niska amplituda (<20 µV), srednja amplituda (20-50 µV) i visoka amplituda (>50 µV) (15).

Elektroencefalografija je jedan od načina bilježenja moždane aktivnosti. Zapis EEG-a usko je povezan s razinom svijesti osobe (15). Budući da anestetici utječu na stanje svijesti očekivane su promjene u zapisu EEG-a, koje se mogu pojednostavljeno opisati kao aktivacija ili depresija. Aktivacija označava pomak prema visokim frekvencijama i nižim amplitudama (naponima) i obično se vidi kod plitke anestezije. Depresija u EEG zapisu označava pomak prema niskim

frekvencijama i višim amplitudama (naponima) i vidljiva je kod duboke anestezije. Većina anestetika u subanestetičkim koncentracijama izazivaju aktivaciju, dok pri višim koncentracijama izazivaju depresiju ovisnu o dozi (1).

1.2. Inhalacijski anestetici

Izofluran, desfluran, and sevofluran izazivaju supresiju izbivanja (engl. *burst suppression, BS*) uzorak u zapisu EEG-a pri velikim dozama (>1.2–1.5 MAK) (1). Supresija izbivanja stanje je duboke moždane inaktivacije pri čemu je osoba bez svijesti, a elektroencefalogram pokazuje izoelektričnu liniju koja se izmjenjuje sa kraćim razdobljima električne aktivnosti (16). S druge strane, dušikov (I) oksid općenito uzrokuje povećanje frekvencije i amplitude valova (1).

2.1.1. Sevofluran

Pri koncentracijama ispod MAK-a, sevofluran uzrokuje oscilacije između alfa i delta valova koje slične onima koje se opažaju kod djelovanja propofola. S povećanjem koncentracija prema MAK razinama, pojavljuju se theta valovi koji prelaze u alfa valove. Prepoznatljiv uzorak ravnomjerno raspoređenih theta valova koji prelaze u alfa valove tipičan je za održavanje besvjesnog stanja sevofluranom u koncentracijama jednakim ili višim od MAK-a. Kako se koncentracija sevoflurana smanjuje, theta valovi nestaju prvi. Pri buđenju, kao i kod propofola, alfa valovi prelaze u beta i gama valove niže amplitude (17).

2.1.2. Izofluran

Pri koncentracijama nižima od MAK-a, EEG zapis izoflurana (amplituda i frekvencija) nalikuju zapisu propofola i zapisu sevoflurana. Pri tome se uočavaju alfa i delta valovi visokih

amplituda. Kako se koncentracija izoflurana bliži MAK vrijednostima, počinju se pojavljivati theta valovi. Kao i kod sevoflurana, buđenje iz anestezije vođene izofluranom dovodi do smanjenja zastupljenosti theta valova, praćeno padom amplituda alfa i delta valova. Amplituda beta i gama valova istovremeno raste (17, 18).

Poznavanje odnosa theta valova u ovisnosti o MAK-u može biti korisno u primjeni anestetika - pojava theta valova ukazuje na dublje besvjesno stanje i stanje nepokretnosti pacijenta. Supresiju izbijanja kod izoflurana moguće je postići povećanjem doze kao i kod ostalih inhalacijskih anestetika (17, 18).

2.1.3. Desfluran

Iako se desfluran i izofluran razlikuju po jednoj kemijskoj skupini, postoje značajne razlike u njihovim karakteristikama. Primjerice, za osobe od 18 do 30 godina starosti za postizanje MAK vrijednosti potrebna je koncentracija desflurana od 7,25 % dok je kod izoflurana potrebna koncentracija od 1,3 %. S obzirom da je desfluran slabije topljiv, brže dolazi do učinka (19). Pri koncentraciji od 6 % (0,83 MAK) vidljiva je dominantno alfa, theta i delta aktivnost, s manjim udjelom beta valova. S druge strane, theta i delta valovi postaju dominantni pri koncentraciji od 9 % (1,24 MAC). Supresija izbijanja opaža se kod koncentracije od 12 % (1,66 MAC) desflurana. (17, 20).

2.1.4. Dušikov (I) oksid

Pri inhalacijskim koncentracijama 20 - 40 % dušikova oksida dolazi do povećanja zastupljenosti beta i gama valova te smanjenja zastupljenosti delta i theta valova. Kod pacijenata koji su primali sevofluran koji je potom zamijenjen dušikovim oksidom u koncentraciji 50 - 70 % zabilježeni su naglašeniji spori i delta valovi. Amplituda alfa valova se tada smanjuje, a amplituda sporih i delta valova raste. Promjena se zapaža u prosjeku 6 minuta

nakon konverzije, traje obično 2 - 11 minuta, a nakon toga se ponovo zapažaju beta i gama valovi tipični za dušikov oksid. Slične promjene moguće je opaziti i nakon što se dušikov oksid primijeni poslije halotana, kao i izoflurana (1, 21).

2.2. Intravenski anestetici

Benzodiazepini mogu uzrokovati i aktivaciju i depresiju u EEG zapisu. Barbiturati, etomidat i propofol stvaraju sličan učinak – mogu izazvati pojavu uzorka supresije izbijanja kao i potpun izostanak električne aktivnosti pri većim dozama. Opioidi izazivaju depresiju u EEG-u ovisno o dozi. Ketamin je povezan s nastankom theta valova visoke amplitude nakon kojih slijede gama valovi vrlo visoke amplitude i beta valovi niske amplitude (1, 17).

2.2.1. Propofol

Tijekom sedacije propofolom vidljivi su pravilni uzorci izmjenjivanja beta i gama valova, kao i delta valovi. Amplitude su veće nego one vidljive u zapisu budnog stanja. Beta valovi vidljivi su i tijekom javljanja paradoksalne ekscitacije. Dva su predložena mehanizma pojave tog fenomena. Prvi predloženi mehanizam uključuje, uz pomoć GABA A1 receptora, inhibiciju inhibitornih signala koji iz *globus pallidus* dolaze u talamus, dovodeći do povećanja ekscitacijskih signala iz talamusa prema kori. Drugi predloženi mehanizam uključuje propofol u niskim dozama koji inducira prolaznu blokadu struja sporih kalijevih kanala u kortikalnim neuronima (17,22).

EEG uzorci vidljivi tijekom opće anestezije vođene propofolom ovise o brzini primjene propofola. Kada je propofol primijenjen kao bolus za indukciju anestezije, EEG zapis se mijenja unutar 30 sekundi od valova visoke frekvencije, gama i beta valova, niske amplitude (zapis

budnog stanja pacijenta) prema delta valovima visoke amplitude. Amplitude mogu biti 5 do 20 puta veće nego amplitude gama i beta valova kod budnog pacijenta (22).

Primjena dodatnog bolusa može uzrokovati konverziju delta valova u uzorak supresije izbijanja. Kako učinak bolusa popušta, na EEG zapisu počinju se zapažati delta valovi i alfa valovi. Vrijeme prijelaza iz delta valova ili iz supresije izbijanja u kombinirane uzorke delta valova i alfa valova ovisi o tome koliko je dubok bio učinak doze bolusa. Ako se nakon prvog bolusa ne primijeni dodatni propofol, može proći nekoliko minuta do prijelaza. U slučaju da se nakon bolus-doze propofol primjenjuje kao infuzija za održavanje opće anestezije, elektroencefalogram pacijenta nastaviti će pokazivati uzorke delta valova i alfa valova (17, 22).

Kod budnog pacijenta zatvorenih očiju EEG aktivnost vidljiva je u obliku alfa valova u okcipitalnom području. Paralelno uz gubitak svijesti pojavljuju se delta valovi i alfa valovi, a vidljiv je i fenomen anteriorizacije – alfa i beta valovi postaju zastupljeniji u frontalnom području (22, 23). Studije koje su koristile elektroencefalogram sa 64 odvoda pokazale su da su alfa valovi vrlo koherentni (sinkronizirani) na frontalnom području. Smatra se kako je moguće objašnjenje ove pojave činjenica da propofol inducira pojavu alfa valova unutar krugova koji povezuju talamus i frontalni korteks. Nasuprot tome, delta valovi nisu koherentni. Studije pacijenata s intrakortikalnim elektrodama također pokazuju da delta valovi inducirani bolusnom primjenom propofola nisu koherentni duž korteksa. Pretpostavlja se da koherentni alfa valovi najvjerojatnije sprječavaju normalnu komunikaciju između talamusa i korteksa, dok nekoherentni delta valovi predstavljaju prepreku normalnim intrakortikalnim komunikacijama. Zajedno, ova dva mehanizma vjerojatno doprinose nastanku besvjesnog stanja pacijenta - koherentni alfa valovi, nekoherentni delta valovi i anteriorizacija pridonose gubitku frontalno - parijetalne učinkovite povezanosti (17, 22, 23).

Kada se infuzija propofola prekine, delta i alfa valovi nestaju i postupno se zamjenjuju beta i gama valovima više frekvencije i niže amplitude. U EEG zapisu ovaj se postupni prijelaz na višu frekvenciju beta i gama valova pojavljuje kao uzorak "otvaranja zatvarača". Uz izlazak iz

opće anestezije pojavljuje se i preokret anteriorizacije - gubitak koherentnih frontalnih alfa valova i povratak koherentnih okcipitalnih alfa valova. Povratak visokofrekventnih valova u elektroencefalogramu u skladu je s povratkom normalne kortikalne aktivnosti i neizravno s povratkom normalne aktivnosti talamusa i moždanog debla. Do povratka funkcija moždanog debla dolazi u smjeru od kaudalno (medula i donji pons) prema rostralno (gornji pons i srednji mozak). Disanje se kontrolira u meduli i donjem ponsu, dok se kornealni i okulocefalni refleksi kontroliraju u gornjem ponsu i srednjem mozgu (46, 65). Povratak aktivnosti moždanog debla, talamičke i kortikalne aktivnosti nužni su za ponovno uspostavljanje budnog stanja (1, 17, 22, 23).

2.2.2. Barbiturati

U studiji u kojoj se promatrao učinak barbiturata tiopentala na središnji živčani sustav EEG zapis analizirao se nakon što bi se postigla konstantna serumska koncentracija. Pri tome se uspoređivala početna vrijednost (engl. *baseline*) EEG zapisa s EEG zapisima pri koncentracijama od 10, 20, 30, 40 i 50 µg/ml tiopentala. Nakon postizanja ciljne koncentracije za stabiliziranje EEG zapisa bilo je potrebno 2-3 minute, a EEG zapis ostao bi isti do promjene serumske koncentracije. Pri koncentraciji od 10 µg/ml uočljiv je bifazični efekt na EEG zapisu. Dolazi do "aktivacije" i povećanja frekvencije valova, a potom i do pada frekvencije valova. Smanjenje frekvencije valova nastavljalo se pri koncentraciji od 20 µg/ml. Pri koncentraciji tiopentala od 40 µg/ml počinje se opažati supresija izbijanja. Izoelektričnu liniju moguće je vidjeti kod koncentracija iznad 50 µg/ml (24).

2.2.3. Ketamin

S obzirom na afinitet ketamina prema NMDA receptorima inhibitornih interneurona, čija inhibicija vodi do povećanog metabolizma, povećanog moždanog protoka i halucinacija, ketamin se povezuje s aktivacijom u EEG zapisu. Kada je ketamin primijenjen samostalno u nižoj dozi, EEG zapis pokazuje valove frekvencija između 25 i 32 Hz. 2 minute nakon inicijalne doze ketamina počinju se opažati beta i gama valovi (17).

2.2.4. Etomidat

Pri korištenju etomidata na EEG zapisu se, u usporedbi s razdobljem budnosti u kojem prevladavaju alfa valovi, tijekom gubitka svijesti (engl. *loss of consciousness, LOC*) povećava udio valova frekvencije <1 Hz, delta valova (1.0–4.0 Hz), theta valova (4.0–8.0 Hz) i alfa valova (8.0–13.0 Hz) (25).

2.2.5. Benzodiazepini

Djelovanje benzodiazepina povezuje se s porastom udjela beta valova i smanjenjem udjela alfa valova, dok pri višim koncentracijama delta valovi postaju naglašeniji (26). Midazolam se povezuje s povećanjem zastupljenosti delta valova i beta valova dok je udio alfa valova značajno manji nego u stanju mirovanja. (27). Najznačajnije promjene EEG zapisa vidljive su u području beta frekvencijskog raspona. Dvije do tri minute nakon započinjanja infuzije midazolama dolazi do značajnog porasta broja valova frekvencije 12-30 Hz, kao i do porasta amplituda valova u tom rasponu. Tijekom infuzije midazolama nema dosljednih promjena u rasponu 1-3 Hz. Broj valova frekvencije 4-7 Hz blago raste, dok se broj valova frekvencije 8-11 Hz smanjuje. Do povratka na početne vrijednosti EEG-a (*baseline*) dolazi 3 sata poslije započinjanja intravenske primjene, pri plazmatskoj koncentraciji midazolama od 60 ± 9 $\mu\text{g/L}$

(28,29). Hotz i suradnici u svojoj su studiji prikazali istovjetne rezultate uz najnaglašenije povećanje amplitude valova u području frekvencije 13,5-15,5 Hz, dok su Nishida i suradnici dokazali povećanje aktivnosti u zapisu u rasponu od 12-16 Hz, ponajviše u medijalnoj temporalnoj regiji mozga (mjereno uz pomoć intrakranijskih elektroda) (30, 31).

2.2.6. Opioidi

Učinak fentanila i alfentanila na EEG zapisu je sličan. Uzrokuju sniženje frekvencije i povećanje amplitude valova. Studija u kojoj su pacijenti bili podvrgnuti infuziji fentanila u dozi 150 µg/min ili infuziji alfentanila u dozi 1500 µg/min grupirala je EEG promjene u zapisu u 3 stupnja. U usporedbi s budnim stanjem gdje je vidljiva i beta aktivnost, u 1. stupnju vidljivo je usporavanje EEG-a i dominantni alfa valovi. Tijekom drugog stupnja vidljivo je daljnje usporavanje i pojava theta valova. U trećem stupnju vidljivo je pak maksimalno usporavanje – pojavljuju se delta valovi velikih amplituda (>50 µV) (32, 33).

3. Funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI)

Funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI) neinvazivna je dijagnostička metoda snimanja tkiva koja se najčešće koristi za mjerenje aktivnosti mozga, moguće i u stvarnom vremenu. Uređaji koriste snažno magnetsko polje (moderni uređaji snage su preko 3 T; snaga Zemljinog magnetskog polja iznosi 25-65 μ T) za stvaranje slike mozga, koja se zatim obrađuje kako bi se identificirale aktivne regije mozga tijekom izvođenja određenih zadataka ili podražaja (34). Iako zasada nije rutinska metoda, fMRI je postala važna metoda u istraživanju mozga zbog svoje sposobnosti pružanja detaljne i precizne informacije o aktivnosti mozga (35).

Standardno fMRI snimanje temelji se na bilježenju promjena u BOLD (engl. *blood oxygenation level dependent*) signalu. Protok krvi u mozgu precizno je kontroliran na lokalnoj razini. Kada određeno područje korteksa poveća svoju aktivnost kao odgovor na zadatak, dolazi do porasta korištenja kisika iz lokalnih kapilara - koncentracija oksigeniranog hemoglobina pada, a koncentracija deoksigeniranog hemoglobina raste. Uređaj otkriva ove promjene s obzirom na razliku u magnetskim svojstvima oksigeniranoga hemoglobina i deoksigeniranoga hemoglobina. Deoksigenirani hemoglobin je paramagnetičan dok oksigenirani hemoglobin nije pa stoga uzrokuje promjene u magnetskom polju koje uređaj registrira (36, 37).

Iako je fMRI korisna metoda snimanja mozga, postoje i neka ograničenja. Ova pretraga ne mjeri izravno neuronsku aktivnost, već samo promjene u protoku krvi koje su povezane s aktivnošću mozga. Također, rezultati fMRI oslikavanja osjetljivi su na pokrete osobe prilikom snimanja. Dodatni nedostatak je visoka cijena postupka. Iako se sve više počinje koristiti u kliničkim slučajevima, i dalje se većinom koristi u istraživanjima (35, 38).

3.1. Inhalacijski anestetici

3.1.1. Sevofluran

Pri inhalaciji 2 % i 3 % smjese sevoflurana neuronski krugovi u frontalnom području pokazuju značajno smanjenje aktivnosti. Parijetalni neuronski krugovi, s posteriornim dijelom frontoparijetalnog sustava pažnje, pokazuju smanjenje aktivnosti samo kod koncentracija kod kojih se pojavljivala supresija izbijanja (BS) što iznosi oko 4.4 %. Mreža temeljnog načina rada (engl. *default-mode network, DMN*) pokazuje značajno smanjenje aktivnosti samo tijekom BS-a i koncentracije od 3 % u usporedbi s budnim stanjem. Kod koncentracije sevoflurana od 2 % nije vidljivo smanjenje aktivnosti. Sensorni krugovi, posebno primarni vidni sustav, pokazuju značajan pad tijekom BS-a i koncentracije od 3 %, dok je primarni slušni sustav pokazao značajan pad samo tijekom BS-a. Nasuprot tome, neuronske mreže talamusa pokazale su značajno smanjenje tijekom svih koncentracija sevoflurana (39).

Sevofluran utječe na talamokortikalnu interakciju koja se uočava tijekom budnog stanja - talamokortikalna reakcija tijekom primjene svih koncentracija sevoflurana je smanjena. Tijekom BS-a talamus je funkcionalno odvojen od kortikalnih područja. Inhalacija 3 % sevoflurana dovodi do smanjenja povezanosti u usporedbi s budnim stanjem pri čemu su povezani sam talamus, frontalna područja i mali mozak. Pri inhalaciji 2 % sevoflurana vidljiva je povezanost talamusa uglavnom s parijetalnim, okcipitalnim i temporalnim područjima. Usporedba stanja inhalacije 2 % sevoflurana u odnosu na budno stanje otkrila je značajno smanjenje povezanosti u samom talamusu, lijevom i desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, stražnjem cingularnom korteksu i oko ipsilateralnog i kontralateralnog intraparijetalnog sulkusa. Medijalni prefrontalni korteks pri tome ne pokazuje značajno smanjenje povezanosti s talamusom, ni u lijevoj ni u desnoj analizi talamusa. Slično tome, svi ostali prijavljeni rezultati bili su simetrični. Važno je spomenuti kako nije utvrđeno značajno smanjenje povezanosti talamusa i primarnih senzornih područja (39).

Pri inhalaciji 1,2 % sevoflurana, primarni učinak je difuzna redukcija u signalima, iako nakon statističke analize jedino značajno smanjenje aktivnosti vidljivo je u mreži temeljnog načina rada (engl. *default-mode network, DMN*), funkcija epizodne memorija i svijesti, i ventralnoj mreži pozornosti (engl. *ventral attention network, VAN*), uloga orijentacije prema vanjskoj okolini (40).

3.2. Intravenski anestetici

3.2.1. Propofol

U budnom stanju relativno visoku spontanu aktivnost (engl. *low frequency fluctuations, LFF*) pokazuju područja medijalnog i dorzolateralnog frontalnog korteksa, vidnog dijela korteksa, supramarginalnog i angularnog girusa, precuneusa, stražnjeg cingularnog korteksa i stražnjeg dijela inferiornog i srednjeg temporalnog režnja. Tijekom blage sedacije, spontana aktivnost (LFF) reducirana je u odnosu na budno stanje u subkortikalnim područjima (hipokampus, parahipokampalni girus i amigdala) i u prednjem dijelu temporalnog režnja, ventromedijalnom i orbitomedijalnom prefrontalnom korteksu, stražnjem cingularnom korteksu i malom mozgu. Nije pronađeno područje sa značajnom aktivacijom (41).

Tijekom duboke sedacije, spontana aktivnost izrazito je smanjena u prednjim regijama mozga i u subkortikalnim strukturama. Najznačajnije smanjenje uočava se u dorzolateralnom i medijalnom frontalnom korteksu, insuli, prednjoj regiji temporalnog režnja i subkortikalnim područjima (hipokampus, parahipokampalni girus, amigdala), kao i u moždanom deblu i malom mozgu. Stražnje regije mozga, uz motorni korteks, kao i vizualni, auditorni i somatosenzorni korteks ne pokazuju takve promjene. Kao i kod blage sedacije, nema područja sa povećanjem spontane aktivnosti. Tijekom oporavka promjene u spontanoj aktivnosti počinju sličiti onima u blagoj sedaciji (41).

3.2.2. Ketamin

Primjena ketamina povezana je s jačanjem BOLD signala u prednjem dijelu cingularne kore (engl. *anterior cingulate cortex, ACC*), prefrontalnoj regiji (engl. *frontal pole, FP*), centralnom operkularnom korteksu (engl. *central opercular cortex, COC*), stražnjoj cingularnoj kori (engl. *posterior cingulate cortex, PCC*) i donjoj čeonj vijuzi (engl. *inferior frontal gyrus, IFG*). S druge strane smanjenje snage BOLD signala uočeno je na području precentralne vijuge (engl. *precentral gyrus, pre-CG*) i postcentralne vijuge (engl. *postcentral gyrus, post-CG*) (42).

3.2.3. Benzodiazepini

U studiji gdje se ispitivao učinak midazolama u subanestetskim dozama uočeno je smanjenje BOLD signala u premotoričkom korteksu, Heschlovoj vijuzi i *planum temporale* (42).

U mirovanju u primarnim regijama kortikalni BOLD signal sinkrono varira u niskim frekvencijama (<0,1 Hz). Kod anestezirane djece naglašenije su varijacije vrlo niske frekvencije, <0,5 Hz (engl. *very low frequency fluctuations, VLF*). Funkcionalna povezivost, tj. vremenska sinkroniziranost BOLD signala poistovjećuje se s fluktuacijama <0,1 Hz u mirovanju. Nakon sedacije midazolamom BOLD signal vrlo nisko frekventnih fluktuacija (VLF) značajno je povećan u vidnom i slušnom korteksu (43).

U studiji kojoj je bio cilj otkriti promjene povezanosti unutar mreža u mirovanju (engl. *resting state network, RSN*) tijekom sedacije midazolamom identificirano je jedanaest takvih mreža. Četiri mreže niže razine povezane su s osjetilnim sustavom: lijeva somatomotorna mreža (engl. *left sensorimotor network, lSMN*), desna somatomotorna mreža (engl. *right sensorimotor network, rSMN*), primarna vidna mreža (engl. *primary visual network, PVN*) i slušna mreža (engl. *auditory network, AN*). Usporedno se promatralo i sedam mreža "više razine" - mrežu temeljnog načina rada (engl. *default mode network, DMN*), mrežu kontrole izvršavanja (engl.

executive control network, ECN), glavnu osjetnu mrežu (engl. *salience network, SN*), lijevu frontoparijetalnu mrežu (engl. *left frontoparietal network, LFPN*), desnu frontoparijetalnu mrežu (engl. *right frontoparietal network, RFPN*), jezičnu mrežu (engl. *language network, LAN*) i dorzalnu mrežu pozornosti (engl. *dorsal attention network, DAN*) (44).

Kod svih mreža niže razine utvrđeno je povećanje funkcionalne povezanosti unutar samih mreža. Manje područje u desnom primarnom motornom korteksu (dio rSMN) pokazalo je aktivaciju nakon primjene midazolama. Isto tako manje područje u lijevom primarnom motornom korteksu (dio lSMN), dva manja područja bilateralno u srednjim temporalnim područjima (AN) i dva manja područja u primarnom vidnom korteksu (dio PVN) također su značajnije aktivirana nakon injekcije midazolama.

S druge strane dijelovi jezične mreže (LAN) i lijeve frontoparijetalne mreže bili su aktivirani, dok su drugi dijelovi tih mreža bili potisnuti. Malo područje jezične mreže smješteno na lijevoj strani malog mozga bilo je potisnuto, a regija u lijevom srednjem temporalnom korteksu pokazivala je aktivaciju. U lijevoj frontoparijetalnoj mreži (LFPN), dvije regije na desnoj strani malog mozga i lijevom srednjem frontalnom korteksu zabilježena je depresija aktivnosti dok je manje područje u desnoj angularnoj vijuzi aktivirano midazolamom (44). Nije pronađena aktivacija u desnoj frontoparijetalnoj mreži (RFPN) i dorzalnoj mreži pozornosti (DAN).

Aktivnost stražnjeg cingularnog korteksa (PCC), koji spada u mrežu temeljnog načina rada (DMN), kao i bilateralnog prefrontalnog korteksa i desnog posteriornog parijetalnog korteksa bila je snižena primjenom midazolama. U glavnoj osjetnoj mreži (SN) dva područja bila su aktivirana - područje prednjeg dijela lijeve inzule i područje dorzalnog dijela prednje cingularne moždane kore (dACC); klaster u ventralnom dijelu prednje cingularne moždane kore (vACC) pokazao je smanjenu aktivnost (44).

4. Zaključak

Mehanizam djelovanja većine anestetika nije potpuno jasan. S obzirom da mijenjaju stanje svijesti, za očekivati je da na neki način utječu na moždanu aktivnost tijekom, a moguće i nakon postupka opće anestezije. Funkcionalna magnetska rezonancija i elektroencefalografija neinvazivne su metode koje pružaju uvid u promjene moždane aktivnosti. Iako su EEG i fMRI korisni za proučavanje moždane aktivnosti tijekom anestezije, važno je napomenuti da su ovi rezultati interpretativni i da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjela složena priroda anestezije i njezin utjecaj na mozak. Također je potrebno uzeti u obzir individualne razlike među pacijentima i vrste anestetika koji se koriste. Analizom dostupne literature uočava se kako nema relevantnih radova za sve dostupne anestetike. Daljnja istraživanja u ovom području potrebna su za unapređenje razumijevanja, sigurnosti i učinkovitosti anestezije, kao i za razvoj novih strategija upravljanja anestezijom u kliničkoj praksi.

5. Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vileni Vrbanović Mijatović na strpljenju, pomoći i vođenju kroz proces izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem mami na kavi, podršci i vremenu za razgovor u trenucima kada se sve činilo crno.

Zahvaljujem tati koji bi nakon ispita spomenuo kako nije ni sumnjao da će ispasti dobro.

Zahvaljujem baki koja je za svaki ispit držala „fige“ za sreću i dedi koji bi me poslije zagrlio.

Zahvaljujem baki i dedi koji bi svakom prilikom pitali kako ide „školica“.

Zahvaljujem Lini koja je vjerovala u mene više nego ja sam, koja je budila nadu kada stvari nisu išle željenim putem, koja je bila moje sigurno mjesto.

Zahvaljujem prijateljima na strpljenju, razumijevanju i prilikama za opuštanje i zabavu.

Bez vaše pomoći ne bih uspio na ovome putu.

6. Literatura

- 1 Butterworth JF, Mackey CD, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, (5. izdanje). United States of America: McGraw Hill Professional. 2013.
- 2 Adler AC, Medscape [Internet]. General Anesthesia; 2018. June 07. [pristupljeno 05.04.2023.] Available on: <https://emedicine.medscape.com/article/1271543-overview#a3>
- 3 Stone J, Fawcett W. Anesthesia at a Glance, Oxford: Wiley Blackwell; 2013
- 4 American Society of Anesthesiologists. Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia, 2018. Available on: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedationdefinition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalgesia>
- 5 Pardo MC Jr., Miller RD. Basics of Anesthesia (7. izdanje). Canada: Elsevier, 2018.
- 6 Steeds C, Orme R. Premedication. Anaesth. Intensive Care Med. 2006; 7(11):393- 396.
- 7 Hight DF, Dadok VM, Szeri AJ, García PS, Voss L, Sleight JW. Emergence from general anesthesia and the sleep-manifold. Front Syst Neurosci. 2014;8(146).
- 8 Eger E.I 2nd. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. Am J Health Syst Pharm. 2004 Oct; 15(61), Suppl 4:S3-10. doi: 10.1093/ajhp/61.suppl_4.S3.
- 9 Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology (11. izdanje), United States of America: McGraw Hill Professional. 2009.
- 10 Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv, Medicus. 2002; 11(2): 183-188.

- 11 Varughese S, Ahmed R. Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesth Analg.* 2021 Oct 1;133(4):826-835. doi: 10.1213/ANE.0000000000005504.
- 12 Freeman BS, Berger JS. *Anesthesiology Core Review* (1. izdanje). United States of America: McGraw Hill/Medical; 2014 Jun.
- 13 Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje. Hrvatsko strukovno nazivlje STRUNA [Internet]. Zagreb (Pristupljeno 24.05.2023.). Dostupno na: <http://struna.ihij.hr/naziv/barbiturati/3120/>
- 14 Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12(12). doi: 10.1002/14651858.CD000033.pub2.
- 15 Malmivuo J., Plonsey R., *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Electroencephalography: Electric and Magnetic Measurement of the Electric Activity of Neural Tissue*, 1995. Str. 364-374.
- 16 Shanechi MM, Chemali JJ, Liberman M, Solt K, Brown EN. A brain-machine interface for control of burst suppression in medical coma. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:1575-8. doi: 10.1109/EMBC.2013.6609815.
- 17 Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015 Oct;123(4):937-60. doi: 10.1097/ALN.0000000000000841.
- 18 Science Direct. Isoflurane [Internet]. (Pristupljeno 20.05.2023.). Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/isoflurane>
- 19 Ronzani, M., Woyke, S., Mair, N., i sur. The effect of desflurane, isoflurane and sevoflurane on the hemoglobin oxygen dissociation curve in human blood samples. *Sci Rep.* 2022 Aug; 12, 13633. doi: 10.1038/s41598-022-17789-6.

20 Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology*. 1991 Mar;74(3):434-9. doi: 10.1097/00000542-199103000-00008.

21 Pavone KJ, Akeju O, Sampson AL, Ling K, Purdon PL, Brown EN. Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. *Clin Neurophysiol*. 2016 Jan;127(1):556-564. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.001. Epub 2015 Jun 10.

22 Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, Vazquez R, Prerau MJ, Harrell PG, i sur. A comparison of propofol- and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):978-89. doi: 10.1097/ALN.0000000000000419. Erratum in: *Anesthesiology*. 2015 Apr;122(4):958. Lei, Gao [corrected to Gao, Lei].

23 Boly M, Moran R, Murphy M, Boveroux P, Bruno MA, Noirhomme Q, i sur. Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci*. 2012 May 16;32(20):7082-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3769-11.2012.

24 Bühner M, Maitre PO, Hung OR, Ebling WF, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. I. Defining the pseudo-steady-state serum concentration-EEG effect relationship. *Anesthesiology*. 1992 Aug;77(2):226-36. doi: 10.1097/00000542-199208000-00002.

25 Zhang L, Fan S, Zhang J, i sur. Electroencephalographic dynamics of etomidate-induced loss of consciousness. *BMC Anesthesiol*. 2021 Apr; 21(108). doi: 10.1186/s12871-021-01308-7.

26 Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations of analgesics. U: Derendorf, H., & Hochhaus, G. (Ur.). *Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation* (1. izdanje). CRC Press. 1995. Str. 141-170. doi: 10.1201/9780429276965.

- 27 Numan T, van Dellen E, Vleggaar FP, van Vlieberghe P, Stam CJ, Slooter AJC. Resting State EEG Characteristics During Sedation With Midazolam or Propofol in Older Subjects. *Clin EEG Neurosci*. 2019 Nov;*50*(6):436-443. doi: 10.1177/1550059419838938. Epub 2019 May 20.
- 28 Veselis RA, Reinsel R, Alagesan R, Heino R, Bedford RF. The EEG as a monitor of midazolam amnesia: changes in power and topography as a function of amnesic state. *Anesthesiology*. 1991 May;*74*(5):866-74. doi: 10.1097/00000542-199105000-00011.
- 29 Breimer LT, Hennis PJ, Burm AG, Danhof M, Bovill JG, Spierdijk J, Vletter AA. Quantification of the EEG effect of midazolam by aperiodic analysis in volunteers. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacokinet*. 1990 Mar;*18*(3):245-53. doi: 10.2165/00003088-199018030-00006.
- 30 Hotz MA, Ritz R, Linder L, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Auditory and electroencephalographic effects of midazolam and alpha-hydroxy-midazolam in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jan;*49*(1):72-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00104.x.
- 31 Nishida M, Sood S, Asano E. In-vivo animation of midazolam-induced electrocorticographic changes in humans. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15;*287*(1-2):151-8. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.005. Epub 2009 Sep 4.
- 32 Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1985 Mar;*62*(3):234-41. doi: 10.1097/00000542-198503000-00005.
- 33 Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P. Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology*. 1981 Sep;*55*(3):203-11. doi: 10.1097/00000542-198109000-00004.

- 34 Puizina A. Usporedba 1.5T i 3T magnetske rezonancije u oslikavanju mozga [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2018 [pristupljeno 11.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:126256>
<https://repo.ozs.unist.hr/islandora/object/ozs%3A360/datastream/PDF/view>
- 35 Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Apr;22(2):133-9, vii. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001.
- 36 Gaillard F, Sciacca F, Murphy A, et al. BOLD imaging. Reference article, Radiopaedia.org (Pristupljeno 11.6.2023.). doi: 10.53347/rID-958. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/bold-imaging>
- 37 Karlović-Vidaković M, Splavski B, Lakičević S, Lakičević G. Suvremene neuroradiološke metode prikaza intraaksijalnih tumora mozga. Zbornik radova s okruglog stola Tumori centralnog nervnog sistema. 2021; 197(59): 24-41. doi: 10.5644/PI2021.197.02.
- 38 Reshma A. Functional Magnetic Resonance Imaging - Principle, Procedure, Advantages, Disadvantages. Medindia [Internet]. 2016 Jun 28. [pristupljeno 5.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/functional-magnetic-resonance-imaging.html>
- 39 Ranft A, Golkowski D, Kiel T, Riedl V, Kohl P, Rohrer G, Pientka J, Berger S, Thul A, Maurer M, Preibisch C, Zimmer C, Mashour GA, Kochs EF, Jordan D, Ilg R. Neural Correlates of Sevoflurane-induced Unconsciousness Identified by Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography. *Anesthesiology.* 2016 Nov;125(5):861-872. doi: 10.1097/ALN.0000000000001322.
- 40 Palanca BJ, Mitra A, Larson-Prior L, Snyder AZ, Avidan MS, Raichle ME. Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Sevoflurane-induced Unconsciousness. *Anesthesiology.* 2015 Aug;123(2):346-56. doi: 10.1097/ALN.0000000000000731.

41 Liu X, Lauer KK, Douglas Ward B, Roberts C, Liu S, Gollapudy S, Rohloff R, Gross W, Chen G, Xu Z, Binder JR, Li SJ, Hudetz AG. Propofol attenuates low-frequency fluctuations of resting-state fMRI BOLD signal in the anterior frontal cortex upon loss of consciousness. *Neuroimage*. 2017 Feb 15;147:295-301. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.043. Epub 2016 Dec 16.

42 Forsyth A, McMillan R, Campbell D, Malpas G, Maxwell E, Sleight J, Dukart J, Hipp JF, Muthukumaraswamy SD. Comparison of local spectral modulation, and temporal correlation, of simultaneously recorded EEG/fMRI signals during ketamine and midazolam sedation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Dec;235(12):3479-3493. doi: 10.1007/s00213-018-5064-8. Epub 2018 Nov 14.

43 Kiviniemi VJ, Haanpää H, Kantola JH, Jauhiainen J, Vainionpää V, Alahuhta S, Tervonen O. Midazolam sedation increases fluctuation and synchrony of the resting brain BOLD signal. *Magn Reson Imaging*. 2005 May;23(4):531-7. doi: 10.1016/j.mri.2005.02.009.

44 Liang P, Zhang H, Xu Y, Jia W, Zang Y, Li K. Disruption of cortical integration during midazolam-induced light sedation. *Hum Brain Mapp*. 2015 Nov;36(11):4247-61. doi: 10.1002/hbm.22914. Epub 2015 Aug 28.

45 Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. Dopunjeno 4.12.2022. Treasure Island Florida: StatPearls [Internet]. (Pristupljeno i prilagođeno 5.4.2023.). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>

46 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5206, Sevoflurane; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sevoflurane>

47 PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4943, Propofol; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propofol>

48 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 23665410, Thiopental Sodium; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiopental-Sodium>

49 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 3821, Ketamine; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketamine>

50 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 667484, Etomidate; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etomidate>

51 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4192, Midazolam; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam>

52 PubChem [slika s interneta]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 126961754, Opioid; [citirano 26.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Opioid>

53 Rojas Gonzalo M., Alvarez C., Montoya C. E., de la Iglesia-Vayá M., Cisternas J. E., Gálvez M., Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position

As Seed, Frontiers in Neuroscience, 2018; 12

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00235>,

DOI=10.3389/fnins.2018.00235

7. Životopis

Antonio Sviben rođen je 9. lipnja 1998. godine u Zagrebu. Pohađa Osnovnu školu grofa Janka Draškovića, potom upisuje opći smjer Gimnazije Lucijana Vranjanina, a usporedno polazi i školu stranih jezika. Tijekom osnovne i srednje škole sudjeluje na državnim natjecanjima iz biologije i tehničke kulture. Po završetku srednje škole 2017. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja sudjeluje u studentskoj curling sekciji.