

# Utjecaj opće anestezije na mozak u razvoju

---

**Adamović, Adriana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:105:414356>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Adriana Adamović**

**Utjecaj opće anestezije na mozak u razvoju**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Vlene Vrbanović Mijatović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## KRATICE

ADHD – poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. attention deficit hyperactivity disorder)

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain-derived neurotrophic factor)

CNS – središnji živčani sustav (engl. central nervous system)

EDI – engl. Early development instrument

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih država (engl. US Food and Drug Administration)

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (engl. gamma-aminobutyric acid)

GAS – engl. General Anesthesia vs. Spinal

KCC – K-Cl kotransporter (engl. K-Cl cotransporter)

MAC – minimalna alveolarna koncentracija (engl. minimum alveolar concentration)

MASK – engl. Mayo Anesthesia Safety in Kids

N<sub>2</sub>O – dušikov oksid (engl. nitrous oxide)

NKCC – Na-K-Cl kotransporter (engl. Na-K-Cl cotransporter)

NMDA – N-metil-D-aspartat (engl. N-methyl-D-aspartate)

PANDA – engl. Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment

TIVA – totalna intravenska anestezija (engl. total intravenous anesthesia)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (engl. tumour necrosis factor)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....                           | 1  |
| 2. OPĆA ANESTEZIJA.....                | 2  |
| 2.1. INTRAVENSKI ANESTETICI.....       | 3  |
| 2.2. INHALACIJSKI ANESTETICI.....      | 4  |
| 2.3. DJEČJA ANESTEZIJA.....            | 6  |
| 3. NEURORAZVOJ.....                    | 7  |
| 4. DJELOVANJE ANESTETIKA NA MOZAK..... | 11 |
| 5. ISTRAŽIVANJA NA ŽIVOTINJAMA.....    | 14 |
| 6. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA.....          | 16 |
| 7. ZAKLJUČAK.....                      | 20 |
| 8. ZAHVALE.....                        | 21 |
| 9. LITERATURA.....                     | 22 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....                     | 28 |

## **SAŽETAK**

### **Utjecaj opće anestezije na mozak u razvoju**

**Adriana Adamović**

Opća anestezija sigurna je rutinska metoda koja se danas često primjenjuje u djece. Uvod u anesteziju postiže se intravenskim ili inhalacijskim anestetima. Najčešće primjenjivani intravenski anestetici su propofol, etomidat, tiopental i ketamin, a inhalacijski dušikov oksidul i sevofluran. Djelovanje anestetika na mozak uključuje više mehanizama, a najvažniji od njih je modulacija djelovanja ekscitacijskih i inhibicijskih neurotransmitera. Mnogo je istraživanja provedeno na životinjama koja pokazuju da primjena anestetika u mladunčadi dovodi do kasnijih poremećaja učenja i pamćenja te slabije prostorne memorije. Klinička su istraživanja također pokazala da anestetici imaju utjecaj na slabiji motorički i kognitivni razvoj u kasnijoj dobi djeteta. Anestezijom kraćeg trajanja, manjom dozom lijekova te njihovom kombiniranom primjenom može se smanjiti štetnost utjecaja anestetika na mozak u razvoju.

**Ključne riječi:** opća anestezija, intravenski anestetici, inhalacijski anestetici, mozak u razvoju, neurotoksičnost

## **SUMMARY**

### **The effect of general anesthesia on a developing brain**

**Adriana Adamović**

General anesthesia is a standard and safe procedure frequently utilized in pediatric practice today. Induction of anesthesia is achieved with intravenous or inhalation anesthetics. The most commonly used intravenous anesthetics are propofol, etomidate, thiopental and ketamine, while the most frequently used inhalation anesthetics are nitrous oxide and sevoflurane. The effects of anesthetics on the brain involve multiple mechanisms, the most important of which is the modulation of excitatory and inhibitory neurotransmitter activity. Numerous studies conducted on animals have shown that the administration of anesthetics in young animals leads to subsequent learning and memory disorders, as well as impaired spatial memory. Clinical studies have also demonstrated that anesthetics can impact poorer motor and cognitive development later in childhood. Shorter-duration anesthesia, lower drug doses, and their combined use can reduce the harmful effects of anesthetics on the developing brain.

**Keywords:** general anesthesia, intravenous anesthetics, inhalation anesthetics, developing brain, neurotoxicity

## 1. UVOD

Opća anestezija je postupak bez kojeg većina kirurških zahvata ne bi bila izvediva. Danas je ona sigurna i rutinska metoda koja omogućuje složene kirurške zahvate u pacijenata svih dobnih skupina. Anestetici djeluju na središnji živčani sustav (CNS) interakcijom s neurotransmiterima i prekidom neuronske integracije između različitih područja mozga te time utječu na glavne moždane funkcije.

U posljednja dva desetljeća, sve više istraživanja na životinjama sugerira da određeni anestetici mogu izazvati neuroapoptozu i druge neurodegenerativne promjene u nezrelom mozgu sisavaca. Pokazalo se da izloženost općoj anesteziji, posebno tijekom ranog postnatalnog razdoblja, uzrokuje dugotrajne morfološke i funkcionalne promjene u središnjem živčanom sustavu što može dovesti do oštećenja neurokognitivnih sposobnosti (1). Ova saznanja potaknula su zabrinutost posebno među roditeljima i zdravstvenim djelatnicima zbog neuroloških posljedica povezanih s anestezijom kod male djece. Provedeno je nekoliko kliničkih studija na ljudima koja su pokušala objasniti povezanost izlaganja općoj anesteziji u ranoj životnoj dobi s kasnijim neurološkim razvojem (2,3). Ovaj će rad prikazati rezultate dosadašnjih istraživanja uključujući kratki pregled studija na životinjama i trenutno dostupna istraživanja na ljudima.



## 2. OPĆA ANESTEZIJA

Opća anestezija je vrsta anestezije koja bolesnika uvodi u reverzibilno stanje bez svijesti te time omogućuje bezbolno izvođenje kirurških zahvata, ali i dijagnostičkih i interventnih postupaka (4). Primjenjuje se u slučajevima kada se ne može primijeniti lokalna ili regionalna tehnika anestezije. Opća anestezija uključuje gubitak svijesti, analgeziju i relaksaciju mišića. Za razliku od opće, regionalna anestezija djeluje na pojedine regije tijela i ne uzrokuje gubitak svijesti. Ona uključuje periferne blokove živaca i neuroaksijalne blokove koji mogu biti spinalni ili epiduralni.

Opću anesteziju, s obzirom na način primjene anestetika, dijelimo na intravensku i inhalacijsku anesteziju (4). Danas se za uvod i održavanje anestezije koristi kombinacija inhalacijskih i intravenskih anestetika. Uz njih se primjenjuju sintetski opioidni analgetici i mišićni relaksansi. Ova vrsta opće anestezije se naziva balansirana anestezija. Inhalacijski se anestetici često koriste za uvod male djece u anesteziju, ali i za održavanje anestezije u odraslih i u djece. Vrsta anestezije u kojoj se svi anestetici i lijekovi primjenjuju isključivo intravenski naziva se totalna intravenska anestezija (TIVA).

Indikacije za opću anesteziju uključuju dugotrajne operacije, zahvate koji zahtijevaju potpunu i kontinuiranu mišićnu relaksaciju i operacije kod kojih se očekuje obilno krvarenje (4). Također, opću anesteziju zahtijevaju i operacije koje mogu izravno ili neizravno ugroziti dišni put i respiratornu funkciju, poput tonzilektomije ili operacije nosa. Nekoliko je apsolutnih kontraindikacija za opću anesteziju, a one su izričito odbijanje pacijenta i ako je rizik od anestezije veći od nužnosti kirurškog zahvata. Mnogo je više relativnih kontraindikacija koje uključuju bolesnike s otežanim pristupom dišnome putu, teške komorbiditete poput akutne dekompenzacije srca, plućnih bolesti,

nedavno preboljeni srčani infarkt ili moždani udar. Uobičajeni simptomi nakon buđenja iz anestezije mogu biti mučnina, povraćanje, konfuzija, bol i žarenje u grlu, retencija urina, omaglica i zimica. Smrtni ishod kao posljedica same opće anestezije je danas vrlo rijedak (4).

## **2.1. INTRAVENSKI ANESTETICI**

Najčešće primjenjivani intravenski anestetik je propofol, a u uporabi su još i tiopental, etomidat i ketamin (4).

Propofol je derivat fenola koji se primjenjuje za uvod i održavanje anestezije (4). Vežanjem za GABA<sub>A</sub> receptor povećava afinitet vezanja neurotransmitera GABA za isti receptor (5). Njegove su karakteristike brzo djelovanje, dovođenje u stanje slično prirodnom snu, kratkotrajan učinak i brzo razbuđivanje bez produljenih sedacijskih efekata. Također ima antiepileptogeni i antiemetski učinak te je time anestetik izbora za zahvate dnevne kirurgije. Pri brzom primjeni propofola može doći do bradikardije, hipotenzije i nagle respiracijske depresije te je potrebno imati pripremljenu opremu za asistirano disanje (4).

Tiopental je barbiturat brzog djelovanja i kratkog trajanja, a većinom se primjenjuje za indukciju anestezije (4). Njegov primarni mehanizam djelovanja je vezanje za GABA<sub>A</sub> receptor čime pojačava djelovanje GABA-e djelujući tako da produljuje otvorenost kloridnih kanala (5). Djeluje negativno inotropno na miokard i ovisno o dozi, snizuje intracerebralni i arterijski krvni tlak te minutni volumen srca (4).

Etomidat je nebarbituratni hipnotik jako kratkog djelovanja te se uglavnom primjenjuje za indukciju u anesteziju (4). Također se veže za podjedinicu GABA<sub>A</sub> receptora i time

povećava afinitet receptora za GABA-u. Može imati dezinhibicijske učinke na dijelove živčanog sustava koji kontroliraju ekstrapiramidnu motoričku aktivnost i time može dovesti do mioklonusa tijekom indukcije etomidatne anestezije (5).

Ketamin je inhibitor N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (5). Disocijativni je anestetik jer odvaja osjetne impulse od limbičkog korteksa, koji je odgovoran za svjesni doživljaj osjeta, a time stvara osjećaj odvojenosti bolesnika od okoline i vlastite osobnosti. Ovo disocijativno stanje anestezije može uzrokovati da pacijent izgleda svjesno (npr. otvaranje očiju, gutanje, kontrakcija mišića), ali nije u stanju odgovoriti na osjetni podražaj. Dobar je analgetik, a neželjeni učinci su laringospazam, pojačana salivacija i halucinacije (4).

## **2.2. INHALACIJSKI ANESTETICI**

Inhalacijski anestetici su anestetici koji se primjenjuju udisanjem. Preko alveokapilarne membrane ulaze u plućnu cirkulaciju te sistemskom cirkulacijom dolaze do ciljnog organa, mozga (4). Njihova je karakteristika brza apsorpcija te nakon prestanka njihove primjene, brza eliminacija iz cirkulacije. Za mjeru potentnosti inhalacijskog anestetika koristi se minimalna alveolarna koncentracija (MAC), odnosno koncentracija anestetika koja će pri tlaku od 1 atm u 50% bolesnika onemogućiti pokret na bolni podražaj. U današnje doba najčešće primjenjivani inhalacijski anestetici su sevofluran i N<sub>2</sub>O (dušični oksidul). U uporabi su i izofluran i desfluran, a vrlo rijetko ksenon i halotan (4).

Sevofluran je snažan anestetik koji ne nadražuje dišne puteve, snažan je bronhodilatator i koronarni vazodilatator (4). Po strukturi je fluorirani eter, a nedostatak

iritacije i brzo povećanje alveolarne koncentracije anestetika čine sevofluran izvrsnim izborom za glatke i brze inhalacijske indukcije kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata (5). Topljivost u krvi mu je minimalna, a osim brzog uvoda u anesteziju dovodi i do brzog buđenja što je osobito pogodno kod dugotrajnih anestezija u pretilih bolesnika (4).

Dušični oksidul ( $N_2O$ , rajski plin) nehalogenirani je plin bez boje, slatkasta mirisa koji u niskim koncentracijama uzrokuje dobro raspoloženje i smijeh (4). Odličan je analgetik, ali slab anestetik te ne može samostalno postići zadovoljavajuću anesteziju. Zato se primjenjuje u kombinaciji s halogeniranim anestetikom te tada utječe na postizanje brže indukcije i adekvatne dubine anestezije. Antagonist je N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Zabrinutost radi sigurnosti njegove uporabe dovodi do toga da se danas sve češće koriste alternative poput ksenona (5). U prisutstvu kisika podržava gorenje te se izbjegava u procedurama koje koriste laser. Njegova je primjena danas ograničena na kratkotrajne kirurške zahvate te analgosedacijske procedure u stomatologiji (4).

Desfluran je sličan sevofluranu no negativno mu je svojstvo da nadražuje dišne puteve te može uzrokovati laringospazam i nadražajni kašalj (4). Niska topljivost desflurana u krvi i tjelesnim tkivima uzrokuje vrlo brzu indukciju i buđenje iz anestezije. Stoga se alveolarna koncentracija desflurana približava inspiracijskoj koncentraciji brže nego kod drugih hlapljivih anestetika, omogućujući precizniju kontrolu nad koncentracijom anestetika. Vrijeme buđenja je približno 50% kraće od onog koje se opaža nakon upotrebe izoflurana. Iako je desfluran otprilike četiri puta manje potentan od drugih hlapljivih anestetika, 17 puta je potentniji od  $N_2O$  (5).

Izofluran je anestetik oštrog mirisa, također iritira dišne puteve te dovodi do nadražajnog kašlja i laringospazma. Dobar je bronhodilatator, snižuje sistemsku vaskularnu rezistenciju i arterijski tlak te potencira učinak mišićnih relaksansa (4).

Ksenon je prirodni, inertni plin bez mirisa koji anesteziološki učinak postiže inhibicijom NMDA receptora. Ima slabi učinak na kardiovaskularni, jetreni i bubrežni sustav te zaštitno djeluje na neuronsku ishemiju. Uzrokuje slabiji postoperacijski delirij u usporedbi sa sevofluranom te iz ekološke perspektive, nema negativan učinak na ozonski sloj, za razliku od N<sub>2</sub>O. Trošak i ograničena dostupnost spriječili su njegovu široku upotrebu (5).

Halotan je snažan anestetik sa slabim analgetskim učinkom, velikim rizikom za pojavu alergijskog hepatitisa i maligne hipertenzije te je danas zamijenjen manje toksičnim halogeniranim anestheticima (4).

### **2.3. DJEČJA ANESTEZIJA**

U nedonoščadi i novorođenčadi, ukupni je volumen vode mnogo veći nego u starije djece, dok se s godinama povećava volumen masnog i mišićnog tkiva (4). Lijekovi topljivi u vodi zahtijevaju veće inicijalne doze po kilogramu tjelesne težine zato što imaju veći volumen distribucije u novorođenčadi. Također, radi smanjene koncentracije proteina u plazmi smanjeno je vezanje lijekova za proteine te je zbog toga potrebno reducirati lijekove kao što su barbiturati i lokalni anestetici. Zbog smanjene jetrene i bubrežne funkcije u male djece, produljen je poluvijek određenih lijekova (morfij) te smanjena njihova ekskrecija (antibiotici) (4).

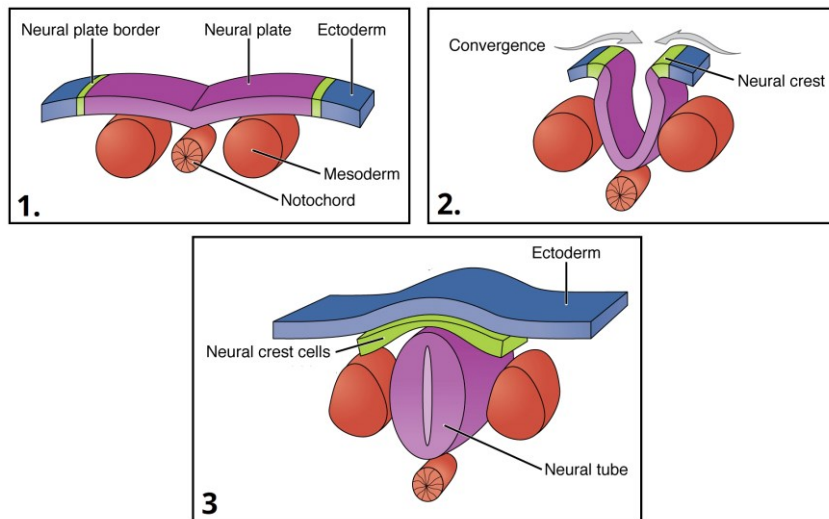
Uvod u anesteziju djeteta postiže se primjenom intravenske ili inhalacijske anestezije (4). Premedikacija se primjenjuje ranije kako bi se smanjila djetetova uznemirenost i omogućilo postavljanje venskog puta. Ako to nije moguće, izbor je inhalacijska indukcija sevofluranom uz spontano disanje te se nakon postizanja odgovarajuće anestezije postavlja venski put i primjenjuju intravenski lijekovi. Održavanje anestezije se postiže inhalacijskim anestetikom uz intravenski analgetik i ako je potrebno, mišićni relaksans. Sve se češće primjenju TIVA, infuzije propofola, samog ili u kombinaciji s ketaminom, koja je pogodna za kraće zahvate ili u djece s malignom hipertermijom. Komplikacije opće anestezije karakteristične za dječju dob su bradikardija, laringospazam, maligna hipertermija i sindrom infuzije propofola (4). Mnogi su rizični čimbenici koji mogu dovesti do komplikacija, no većina njih može se izbjeći dobrom prijeoperacijskom pripremom.

Većina kirurških zahvata u djece zahtijeva primjenu opće anestezije, a među najčešćima su otorinolaringološke, urološke, abdominalne, ortopedske, plastične, kardiokirurške te stomatološke operacije (6).

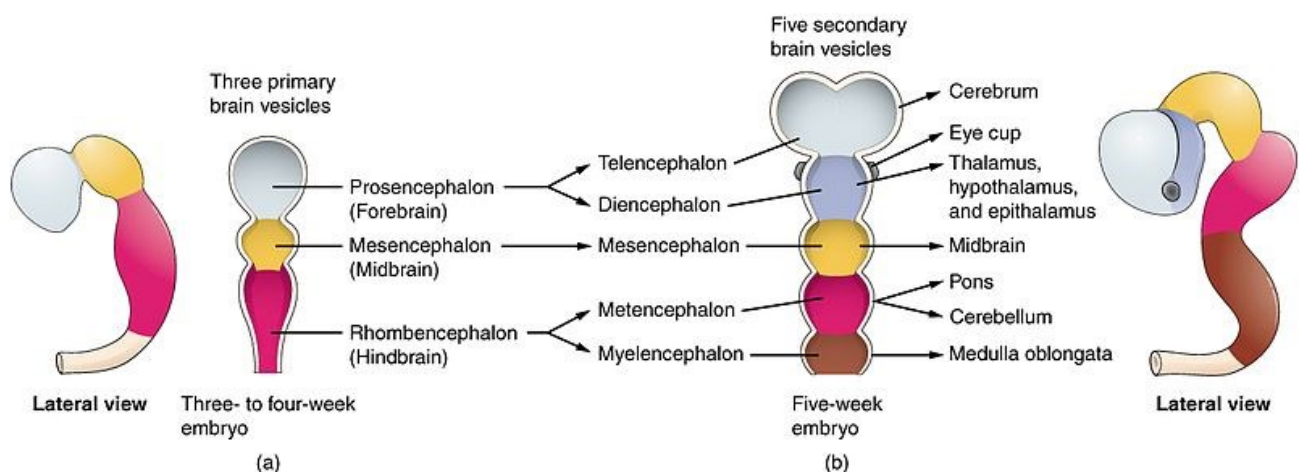
### **3. NEURORAZVOJ**

Temelji fiziološkog razvoja mozga postavljaju se tijekom prvih tjedana i mjeseci trudnoće. Neuralna ploča i brazda razvijaju se iz ektoderma (Slika 1.). Intenzivna stanična dioba i migracija rezultiraju razvojem pet vezikula na kraju trećeg mjeseca trudnoće. Oni se razvijaju u cerebrum, cerebellum, mesencefalom, diencefalom i moždano deblo (Slika 2.). U tom trenutku mozak se sastoji od približno 125.000 stanica. Pri rođenju broj neurona povećava se na 1 milijardu što znači da se svake minute približno 250.000 novih neurona razvije staničnom diobom. Tijekom razvoja

mozga, brojni neuroni umiru programiranom staničnom smrću – apoptozom. U ljudskom mozgu, sinaptogeneza počinje u posljednjem tromjesečju trudnoće i smatra se da je do kraja druge ili treće godine života potpuno završena (7).



**Slika 1.** Neurulacija: formiranje neuralne cijevi iz neuroektoderma. Preuzeto od: OpenStax College, via Wikimedia Commons (8)



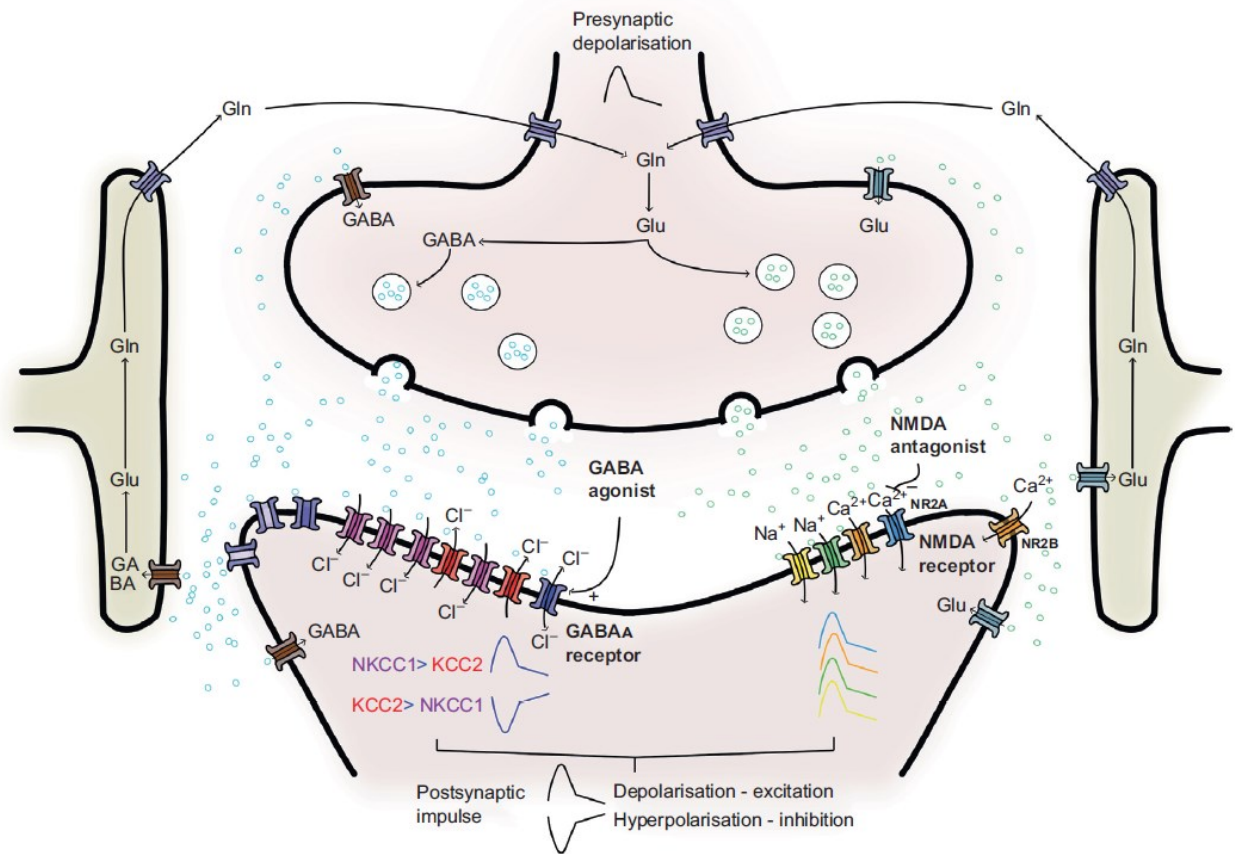
**Slika 2.** Razvoj CNS-a. Pet sekundarnih moždanih vezikula i njihovi derivati. Preuzeto od: OpenStax College, via Wikimedia Commons (9)

Za razvoj neurona, migraciju, diferencijaciju i sinaptogenezu važni su različiti čimbenici. Oni uključuju ekscitacijske i inhibicijske neurotransmitere. Najvažniji ekscitacijski neurotransmiter je glutamat, koji djeluje uglavnom aktivirajući N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor te pridonosi neurogenezi. Drugi važan neurotransmiter je gama-aminomaslačna kiselina (GABA) koja se može detektirati već u šestom tjednu gestacije. U nezrelom mozgu, GABA<sub>A</sub> receptor je ekscitacijski i njegova aktivacija dovodi do depolarizacije, zbog visoke intracelularne koncentracije klorida u nezrelom neuronu. Tijekom razvoja, intracelularna koncentracija klorida se smanjuje, a GABA<sub>A</sub> receptor mijenja se iz ekscitacijskog te postaje najvažniji inhibicijski receptor odraslog mozga. Daljnji važni čimbenici uključeni u neurogenezu su faktori rasta koji uglavnom reguliraju diferencijaciju progenitorskih stanica, akso i dendritogenezu te preživljavanje neurona (10).

Depolarizacija presinaptičkog neurona dovodi do ulaska kalcija i oslobađanja neurotransmitera u sinaptičku pukotinu (Slika 3.). Glutamat aktivira svoje postsinaptičke receptore, uzrokujući ulazak kationa i daljnju depolarizaciju postsinaptičkog neurona. NR2A podjedinice su sinaptički receptori, dok su NR2B podjedinice ekstrasinaptički receptori. Blokada NR2B receptora ima neuroprotektivne učinke, dok je blokada NR2A receptora, u nerazvijenom mozgu, štetna. GABA aktivira svoje postsinaptičke receptore, uzrokujući izmjenu kloridnih iona. U nezrelom mozgu, prevladavaju NKCC1 transporteri, što dovodi do visoke intracelularne koncentracije klorida. Aktivacija GABA<sub>A</sub> receptora uzrokuje izlazak klorida iz stanice te dovodi do daljnje depolarizacije. U zrelom mozgu, prevladavaju KCC2 transporteri što rezultira smanjenom koncentracijom klorida unutar neurona. Aktivacija GABA<sub>A</sub> receptora



dovodi do ulaska klorida u postsinaptički neuron, što potiče hiperpolarizaciju i inhibira prijenos signala (11).

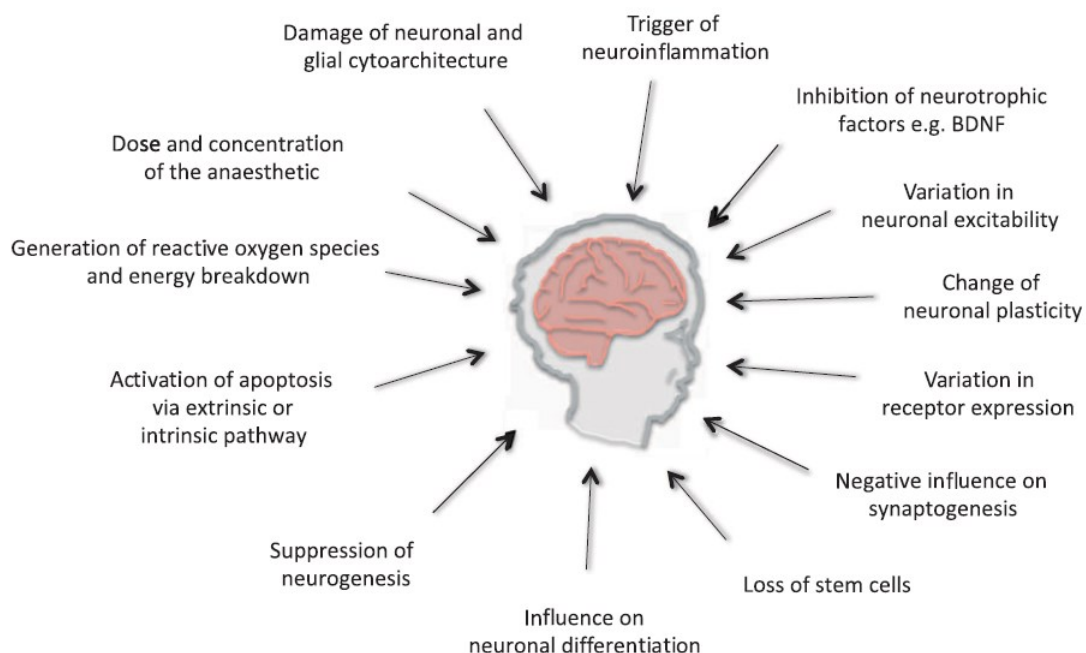


Slika 3. Učinak akcijskog potencijala na glutamatergičku sinapsu (11)

#### 4. DJELOVANJE ANESTETIKA NA MOZAK

Danas najčešće korišteni anestetici djeluju putem dva glavna mehanizma: povećanjem inhibicije preko GABA receptora (benzodiazepini, barbiturati, propofol, etomidat, izofluran) (12) i smanjenjem ekscitacije putem NMDA receptora (ketamin, N<sub>2</sub>O i ksenon) (13). Eksperimenti na životinjama pokazali su da anestetici izazivaju neurotoksična oštećenja na način da dovode do apoptoze, ali i utječu na razvoj neurona, diferencijaciju i plastičnost neurona (Slika 4.). Tijekom razvoja mozga, 50-70% progenitorskih stanica i neurona propada putem apoptoze. In vitro i in vivo studije pokazale su da anestetici induciraju apoptozu putem dva puta nazvana unutarnji i vanjski put (11,14,15). Vanjski put aktiviran je putem tumorskog faktora nekroze (TNF), dok se unutarnji put pokreće kao odgovor na signale unutar stanice i rezultira oslobađanjem pro-apoptotskih proteina iz mitohondrija. Apoptoza se ubrzava kada se anestetici primjenjuju tijekom razdoblja kada je GABA<sub>A</sub> receptor ekscitirajući. Primjena anestetika u kasnijoj fazi neuronskog razvoja, kada je GABA<sub>A</sub> receptor inhibicijski, izaziva mnogo manje neurodegeneracije, iako negativni učinci na učenje i pamćenje i dalje postoje. I dugotrajna blokada ekscitatornih ili aktivacija inhibicijskih prijenosnih sustava može izazvati promjenu u ekspresiji receptora što može utjecati na ekscitabilnost neurona i učiniti ga osjetljivijim na toksične tvari. Također se smatra da anestezija inducira smanjenje neuronske ekscitabilnosti tijekom kritičnog razdoblja razvoja mozga što rezultira depresijom neuronske aktivnosti. Anestetici također utječu i na glija stanice poput oligodendrocita, koji su odgovorni za mijelinizaciju aksona, a mogu oštetiti i citoskelet, posebno primjenom izoflurana ili propofola (16,17). Anestetički lijekovi koji su NMDA antagonisti (ketamin, dušikov oksid) blokiraju NMDA

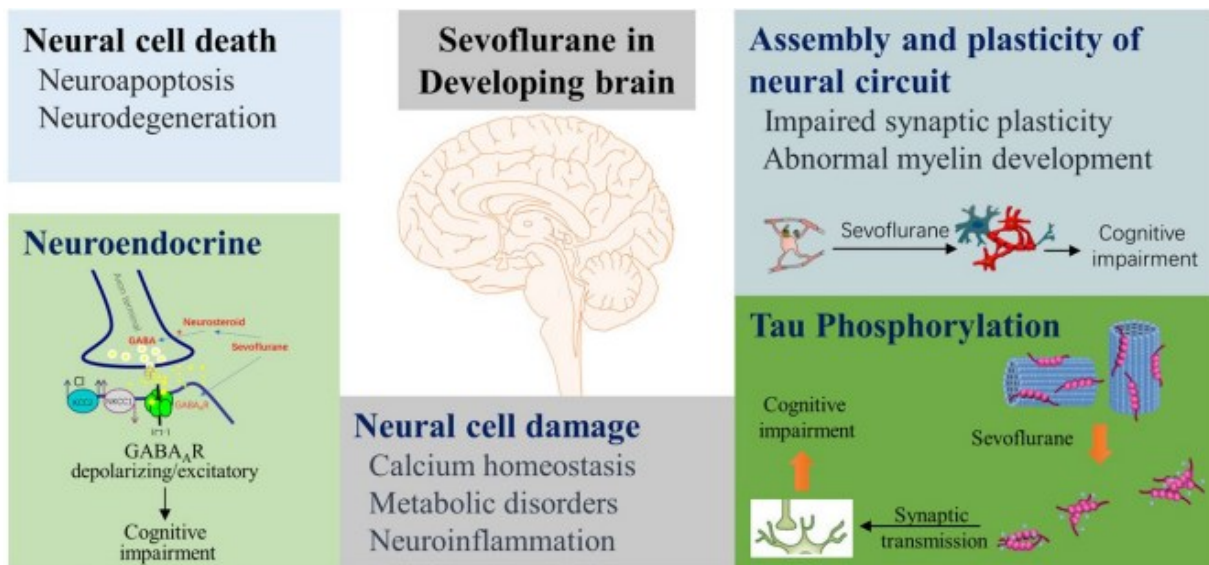
receptor i smanjuju depolarizaciju i ekscitaciju postsinaptičkog neurona. GABA agonisti kao što su izofluran, propofol i halotan, uzrokuju depolarizaciju i ekscitaciju u nezrelom mozgu, ali hiperpolarizaciju i inhibiciju u zrelom mozgu nakon što GABA prijeđe iz ekscitirajućeg u inhibicijski neurotransmiter. Ako je zbroj postsinaptičkih depolarizacija i hiperpolarizacija dovoljan, novi akcijski potencijal će se širiti duž postsinaptičkog neurona (11).



Slika 4. Mogući mehanizmi neurotoksičnosti izazvani anestheticima u nerazvijenom mozgu. BDNF; brain-derived neurotrophic factor (14)

Postojeći nalazi iz studija na životinjama i kliničkih studija izazivaju zabrinutost zbog potencijalnog neurotoksičnog učinka sevoflurana u djece, posebno zbog mogućeg ometanja ključnih procesa u razvoju mozga. Neki od mehanizama putem kojih sevofluran može utjecati na neurološki razvoj uključuju: smrt neurona, oštećenje

neurona, abnormalan sastav i plastičnost neuronske mreže, fosforilaciju tau proteina i neuroendokrine učinke (Slika 5.). Potrebna su daljnja istraživanja drugih mehanizama neurotoksičnosti sevoflurana, dok fosforilacija tau proteina zahtijeva više istraživanja u budućnosti (18).



Slika 5. Mehanizmi djelovanja sevoflurana na mozak u razvoju. Preuzeto od: Sun M, Xie Z, Zhang J, Leng Y, 2022. (18)

## 5. ISTRAŽIVANJA NA ŽIVOTINJAMA

Mnoge studije na ovu temu provedene su na životinjama i donijele su razne rezultate. Istraživanje provedeno na štakorima pokazalo je da izlaganje novorođenih štakora midazolamu, izofluranu i N<sub>2</sub>O, koji se često koriste u dječjoj anesteziji, potiče apoptozu u nekoliko važnih područja mozga (13). Izlaganje je rezultiralo delecijom mnogih neurona u mladom mozgu te oštećenjima učenja i pamćenja povezanih s disfunkcijom hipokampalnih sinaptičkih mehanizama povezanih s pamćenjem. Pokazano je da izlaganje dojenčadi štakora protokolu anestezije tijekom 6 sati tijekom sinaptogeneze osim što uzrokuje akutni gubitak mnogih neurona u mozgu, uzrokuje i poteškoće u učenju i pamćenju koje traju do adolescencije i odrasle dobi. Životinje izložene ovom protokolu anestezije također su pokazale deficite u sposobnosti prostorne memorije, što se očitovalo sporijim usvajanjem učenja položaja u mladunaca te značajnim oštećenjima u prostornoj i radnoj memoriji u odraslih. Također, anestezija tijekom trudnoće u laboratorijskih životinja uzrokuje neuronska oštećenja koja dovode do oštećenja učenja i pamćenja, neovisno o vrsti životinje, tipu anestetika ili vremenu izloženosti (19).

Dva istraživanja provedena u SAD-u uključivala su rezus makaki primata na kojima je testiran utjecaj izoflurana i propofola na mozak (16,20). Istraživanje iz 2012. godine uključivalo je izloženost neonatusa izofluranom tijekom pet sati, a tri sata nakon provedena je analiza. Izloženost izofluranu rezultirala je značajnom apoptozom i u bijeloj i u sivoj tvari središnjeg živčanog sustava. Stanice u apoptozu uključivale su neurone i glija stanice, a gubitak oligodendrocita u fazi kada započinje mijelinizacija može uzrokovati dugoročne neurobihevirolne posljedice (20). Istraživanjem iz 2013. godine istraženo je apoptotsko djelovanje propofola u fetalnih i novorođenih rezus makaki primata. In utero u gestacijskoj dobi od 120 dana ili 6. dan nakon rođenja

bili su izloženi infuziji propofola u trajanju od 5 sati. Tri sata nakon anestezije procijenjivana je prisutnost apoptotske degeneracije neurona ili glije. Rezultati su pokazali da izloženost fetalnog ili neonatalnog mozga propofolu uzrokuje značajan porast apoptoze neurona i oligodendrocita. U fetusu, neuroapoptoza je posebno zahvatila subkortikalne i kaudalne regije, dok je ozljeda u neonata uključivala neokortikalne regije u jasnom laminarnom obrascu, dok su kaudalne regije mozga bile manje zahvaćene. Apoptotska degeneracija neurona i oligodendrocita zahvatila je slične dijelove mozga kao i izofluran, ali u manjoj mjeri (16).

Anestezija sevofluranom kod trudnih miševa osim što može izazvati neurotoksičnost mozga i poremetiti učenje i pamćenje potomaka, može uzrokovati poremećaje u socijalnim interakcijama. Iako se poremećaj socijalizacije može poboljšati, težnja izbjegavanju nepoznatih društvenih situacija ostaje dugotrajna (21). Majmuni izloženi anesteziji sevofluranom u dojenačkoj dobi pokazuju povećano anksiozno ponašanje tijekom adolescencije (22), dok rana ponovljena anestezija sevofluranom u dojenačkoj dobi rezultira anksioznim fenotipom koji je zamijećen sa 6 mjeseci, a traje barem 2 godine (23). Također, neonatalna izloženost miševa anesteziji sevofluranom može povećati rizik od kognitivne disfunkcije u odrasloj dobi (24), dok ponovljena neonatalna izloženost sevofluranu izaziva impulzivno ponašanje slično poremećaju hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) u kasnijoj odrasloj dobi (25).

## 6. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA) izdala je upozorenje o sigurnosti lijekova u prosincu 2016. godine, u kojem se navodi da 11 uobičajeno korištenih sedativa i anestetika ima potencijalne neurotoksične učinke na razvoj mozga kod trudnica tijekom trećeg tromjesečja i djece mlađe od 3 godine (26). Godinu dana kasnije, izdala je promjenu u vezi sigurnosti primjene anestetičkih i sedativnih lijekova (27).

Klinička istraživanja u djece pokazala su da utjecaj anestetika na mozak djeteta značajno ovisi o dobi djeteta i o vremenu izloženosti anesteziji. Dokazano je da blago povećan rizik od nepovoljnih neurorazvojnih ishoda imaju djeca koja su bila izložena anesteziji prije četvrte godine života, a posebno kod onih s višestrukom izloženošću (28).

Istraživanje u Egiptu prikazalo je utjecaj ponovljene opće anestezije na ponašanje i emocionalno stanje djece u dobi od 1 i pol do 5 godina, uspoređujući ih sa zdravom djecom iste dobi. Rezultati pokazuju da djeca koja su podvrgnuta ponovljenoj anesteziji imaju veći rizik od razvoja anksioznosti, depresije, problema sa spavanjem te poremećajem pažnje i hiperaktivnosti. Pravilno perioperativno upravljanje boli, društvena podrška i izbjegavanje neugodnih kirurških iskustava mogu minimizirati ove negativne posljedice (29).

Studija u Australiji iz 2018. godine istražila je razvojne i školske rezultate djece koja su podvrgnuta postupcima koji zahtijevaju opću anesteziju u ranom djetinjstvu. Utvrđeno je da djeca izložena općoj anesteziji prije 4. godine pokazuju lošiji razvoj pri upisu u školu te lošije školske rezultate. Iako se rizik od razvojnog rizika i lošeg čitanja smanjio kod djece sa samo jednom izloženošću općoj anesteziji, povezanost s lošim rezultatima iz numeričkih vještina je ostala (30).

Istraživanje iz 2009. godine u Americi pokazalo je da izlaganje anestezije tijekom uroloških operacija prije druge godine života dovodi do kasnijeg lošijeg ponašanja djece nego u djece kod koje je operacija izvedena nakon navršene druge godine. No, navedeno je i da rezultati nisu dovoljno statistički značajni jer bi trebalo studiju provesti na većem uzorku djece (31).

Kohortna studija provedena u Ontariju istraživala je povezanost operacija u ranom djetinjstvu s negativnim učincima na razvoj djece pri ulasku u osnovnu školu. Kao metode koristila je pokrajinske zdravstvene baze podataka i razvojne ishode mjerene Early Development Instrumentom (EDI). Studija je obuhvatila 188 557 djece, od kojih je 28 366 prošlo operaciju prije dobi od 5 do 6 godina, a 55 910 djece nije bilo izloženo operacijama. Primarni ishod bila je rana razvojna osjetljivost, definirana kao rezultat u najnižem desetom percentilu EDI-a. Rezultati su pokazali da je rana razvojna ranjivost bila neznatno viša u izloženoj skupini (25.6%) u usporedbi s neizloženom skupinom (25.0%), s prilagođenim omjerom izgleda od 1.05. Djeca koja su prošla prvu operaciju s dvije ili više godina imala su nešto veći rizik (omjer izgleda 1.05), dok djeca mlađa od dvije godine nisu bila u povećanom riziku. Učestalost operacija nije povećala rizik od razvojne osjetljivosti. Zaključak je da su djeca koja prolaze operacije prije školske dobi izložena povećanom riziku od rane razvojne osjetljivosti, ali je ta razlika mala (32).

Također, istraživanje iz 2011. godine prikazuje povezanost između izloženosti anesteziji u ranom djetinjstvu i kasnijih teškoća u učenju, primanja individualiziranog programa obrazovanja za emocionalne ili poremećaje ponašanja te rezultata skupnih testova postignuća. Studija je obuhvatila 8548 djece rođene između 1976. i 1982. godine u Rochesteru, u Minnesoti. Djeca izložena anesteziji prije navršene 2. godine života uspoređena su s kontrolnom skupinom na temelju čimbenika rizika za teškoće u učenju. Zaključak je bio da ponovljena izloženost anesteziji i kirurškim zahvatima



prije navršene 2. godine života predstavlja značajan rizik za razvoj teškoća u učenju, dok nema značajan utjecaj na potrebe za obrazovnim intervencijama vezanim uz emocije ili ponašanje. Višestruka izloženost može negativno utjecati na neurološki razvoj s trajnim posljedicama te povećava rizik od teškoća u učenju bez obzira na zdravstveni status (33).

S druge strane, neke su studije pokazale da ne postoji negativan učinak anestezije u djece na kasniji razvoj. Istraživanje u Švedskoj prikazuje da izloženost anesteziji i operaciji prije 4. godine ima slabu povezanost s kasnijim akademskim i kognitivnim uspjehom u adolescenciji na razini populacije. Iako postoje ranjivije podskupine djece, niska ukupna razlika u akademskom uspjehu nakon izloženosti operaciji u djetinjstvu bila je konačan rezultat (34).

Od pojedinačnih anestetika opisanih u literaturi, najviše kliničkih studija spominje sevofluran i njegovu toksičnost na mozak. Istraživanje koje su proveli DiMaggio i sur. 2011. godine pokazalo je da su djeca mlađa od 3 godine, koja su bila podvrgnuta anesteziji, imala 60% veću vjerojatnost da će kasnije biti dijagnosticirana s razvojnim i poremećajima ponašanja nego njihova braća i sestre koja nisu bila podvrgnuta operaciji (35). Novije studije, General Anesthesia vs. Spinal (GAS) Anesthesia i Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment (PANDA), koje su uključivale neurološka testiranja, pokazale su da nema korelacije između jednokratne anestezije sevofluranom i negativnih neuroloških ishoda (36,37). Međutim, u studiji Mayo Anesthesia Tolerability in Kids (MASK), zabilježena su blaga smanjenja u koordinaciji finih motoričkih sposobnosti i brzini obrade informacija koja bi mogla ometati učenje nakon izloženosti sevofluranu, a djeca izložena sevofluranu jednom ili više puta imala su poteškoća s čitanjem (38). Nadalje, usporedba 46 neuroloških ishoda kod 13 433 djece pokazala je da višestruke izloženosti sevofluranu su

povezane s povećanim rizikom pojave lošije motoričke funkcije, manjom spretnošću ruku i lošijim socijalnim rezultatima (39).

Kako bi štetnost anestezije bilo što manja te se smanjila ukupna doza lijekova, preporuke su održavanje anestezije kratkom, korištenje lijekova kratkog trajanja u što manjim dozama te primjena kombinacije opće anestezije i multimodalne terapije boli, a kada je moguće, primjena lokalne ili regionalne anestezije (14).

## 7. ZAKLJUČAK

Zaključak mnogih istraživanja je da postoji povezanost utjecaja općih anestetika i razvoja mozga. Brojni eksperimenti provedeni na životinjama dokazuju da su anestetici neurotoksični jer induciraju apoptozu i utječu na razvoj neurona i sinaptogenezu, čime imaju negativan učinak na neurokognitivne funkcije kasnije u životu. Manji je broj provedenih kliničkih istraživanja, no i ona su pokazala povezanost između opće anestezije u ranom djetinjstvu i blagog pogoršanja kasnijeg akademskog uspjeha. Povećan je i rizik od poremećaja ponašanja te socijalnih interakcija. Bez obzira na dosadašnja istraživanja, nema dovoljno jasnih dokaza koji bi doveli do promjena u postupku primjene anestezije, budući da je rizik anestezije i dalje manji od koristi koju medicinski postupak pruža djeci. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se adekvatno i potpuno procijenio rizik anestezije te time omogućilo roditeljima i zdravstvenim djelatnicima lakše donošenje odluke.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Vileni Vrbanović Mijatović na ugodnoj suradnji, pomoći i savjetima oko izrade ovoga rada.

Hvala mojoj obitelji, ponajviše majci i sestri Ivoni koje su mi svojim savjetima, podrškom i iskustvom pomogle tijekom studiranja. Hvala prijateljima i legićima koji su mi uljepšali i učinili studentske dane nezaboravnima.

Na kraju, hvala Tinu na velikoj podršci, razumijevanju, zajedničkom učenju i pomoći oko ovoga rada.

## 9. LITERATURA

1. Liu X, Ji J, Zhao GQ. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research. *J Anesth.* 2020 Oct;34(5):765–72.
2. Psaty BM, Platt R, Altman RB. Neurotoxicity of Generic Anesthesia Agents in Infants and Children: An Orphan Research Question in Search of a Sponsor. *JAMA.* 2015 Apr 21;313(15):1515.
3. Orser BA, Suresh S, Evers AS. SmartTots Update Regarding Anesthetic Neurotoxicity in the Developing Brain. *Anesth Analg.* 2018 Apr;126(4):1393–6.
4. Mihaljević S, Reiner K, urednici. *Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje kirurških bolesnika.* Zagreb: Medicinska naklada; 2023.
5. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th edition.* 7th ed. McGraw Hill / Medical; 2022.
6. Xiao A, Feng Y, Yu S, Xu C, Chen J, Wang T, et al. General anesthesia in children and long-term neurodevelopmental deficits: A systematic review. *Front Mol Neurosci.* 2022 Sep 27;15:972025.
7. Cowan WM. The development of the brain. *Sci Am.* 1979 Sep;241(3):113–33.
8. Development of the Central Nervous System. Neurulation [slika s interneta]. [pristupljeno: 22.5.2024.]. Dostupno na: <https://teachmeanatomy.info/the-basics/embryology/central-nervous-system/>

9. The Five Secondary Brain Vesicles [slika s interneta]. [pristupljeno: 22.5.2024.].  
Dostupno na: <https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/14-1-embryonic-development/>
10. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol.* 2004 Nov;190 Suppl 1:S8-21.
11. Robinson EJ, Lyne TC, Blaise BJ. Safety of general anaesthetics on the developing brain: are we there yet? *BJA Open.* 2022 Jun;2:100012.
12. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, Kiss JZ. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology.* 2005 May;102(5):970–6.
13. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits.
14. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia.* 2014 Sep;69(9):1009–22.
15. Reddy Sv. Effect of general anesthetics on the developing brain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28(1):6.
16. Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L, Olney J, Brambrink A. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110:i29–38.

17. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):813–25.
18. Sun M, Xie Z, Zhang J, Leng Y. Mechanistic insight into sevoflurane-associated developmental neurotoxicity. *Cell Biol Toxicol*. 2022 Dec;38(6):927–43.
19. Bleeser T, Van Der Veecken L, Fieuws S, Devroe S, Van De Velde M, Deprest J, et al. Effects of general anaesthesia during pregnancy on neurocognitive development of the fetus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021 Jun;126(6):1128–40.
20. Brambrink AM, Back SA, Riddle A, Gong X, Moravec MD, Dissen GA, et al. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain. *Ann Neurol*. 2012 Oct;72(4):525–35.
21. Chen Q, Chu W, Sheng R, Song S, Yang J, Ji F, et al. Maternal anesthesia with sevoflurane during the mid-gestation induces social interaction deficits in offspring C57BL/6 mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 May;553:65–71.
22. Raper J, Bush A, Murphy KL, Baxter MG, Alvarado MC. Multiple sevoflurane exposures in infant monkeys do not impact the mother-infant bond. *Neurotoxicol Teratol*. 2016 Mar;54:46–51.
23. Raper J, De Biasio JC, Murphy KL, Alvarado MC, Baxter MG. Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. *Br J Anaesth*. 2018 Apr;120(4):761–7.

24. Dai CL, Li H, Hu X, Zhang J, Liu F, Iqbal K, et al. Neonatal Exposure to Anesthesia Leads to Cognitive Deficits in Old Age: Prevention with Intranasal Administration of Insulin in Mice. *Neurotox Res.* 2020 Aug;38(2):299–311.
25. Xie L, Liu Y, Hu Y, Wang B, Zhu Z, Jiang Y, et al. Neonatal sevoflurane exposure induces impulsive behavioral deficit through disrupting excitatory neurons in the medial prefrontal cortex in mice. *Transl Psychiatry.* 2020 Jun 20;10(1):202.
26. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. FDA [internet]. [pristupljeno: 27.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>
27. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. FDA [internet]. [pristupljeno: 27.5.2024.] Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-use-general-anesthetic-and-sedation-drugs>
28. Wang X, Xu Z, Miao CH. Current Clinical Evidence on the Effect of General Anesthesia on Neurodevelopment in Children: An Updated Systematic Review with Meta-Regression. Baradaran HR, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jan 20;9(1):e85760.
29. Bakri M, Ismail E, Ali M, Elsedfy G, Sayed T, Ibrahim A. Behavioral and emotional effects of repeated general anesthesia in young children. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(2):161.



30. Schneuer FJ, Bentley JP, Davidson AJ, Holland AJ, Badawi N, Martin AJ, et al. The impact of general anesthesia on child development and school performance: a population-based study. *Pediatr Anesth*. 2018 Jun;28(6):528–36.
31. Kalkman CJ, Bruens M. Behavior and Development in Children and Age at the Time of First Anesthetic Exposure. 2009;110(4).
32. O’Leary JD, To T. A Population-based Study Evaluating the Association between Surgery in Early Life and Child Development at Primary School Entry. *Perioper Med*.
33. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and Behavioral Outcomes After Early Exposure to Anesthesia and Surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov 1;128(5):e1053–61.
34. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, Granath F. Association of Anesthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance. *JAMA Pediatr*. 2017 Jan 2;171(1):e163470.
35. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early Childhood Exposure to Anesthesia and Risk of Developmental and Behavioral Disorders in a Sibling Birth Cohort. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1143–51.
36. Davidson AJ, Disma N, De Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10015):239–50.

37. Sun LS, Li G, Miller TLK, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2312.
38. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2018 Jul 1;129(1):89–105.
39. Walkden GJ, Gill H, Davies NM, Peters AE, Wright I, Pickering AE. Early Childhood General Anesthesia and Neurodevelopmental Outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort. *Anesthesiology*. 2020 Nov 1;133(5):1007–20.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 02.05.1999. u Zagrebu.

Završila sam Osnovnu školu Augusta Šenoe i V. gimnaziju u Zagrebu. Također sam pohađala Osnovnu glazbenu školu Rudolfa Matza, a srednjoškolsko glazbeno obrazovanje završila sam u Glazbenoj školi Vatroslav Lisinski, smjer klavir.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na kolegijima Histologija i embriologija te Klinička propedeutika. Od akademske godine 2020./2021. aktivan sam član Studentske sekcije za pedijatriju, a od 2022./2023. godine sam postala jedan od članova vodstva Studentske sekcije za endokrinologiju i dijabetologiju. Sa sekcijom sam sudjelovala u javnozdravstvenim akcijama povodom Dana dijabetesa te u organizaciji i provođenju projekta "Hodanje i osjet uz studentski posjet". Članom Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta "Lege artis" postala sam 2021. godine s kojim sam za akademsku godinu 2022./2023. dobila Posebnu dekanovu nagradu za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta. Bila sam i edukator na projektima CroMSIC udruge; The Talk, Budi mRak i Pogled u sebe. Kao aktivni sudionik sam sudjelovala na raznim studentskim kongresima, kao što su CROSS, OSCON, NeuRi, Hitri i Juvenes Pro Medicina. Također sam 2023. i 2024. godine sudjelovala u organizaciji CROSS kongresa, a ove godine i u organizaciji Simpozija o sindromu policističnih jajnika i endometrioze. 2022. godine sudjelovala sam u Ljetnoj školi hitne medicine (EMSS) gdje sam dobila certifikat ILS-a. Na ljeto 2023. godine bila sam na razmjeni u Belgiji gdje sam odradila stručnu praksu na Odjelu anesteziologije. Aktivno govorim engleski i španjolski jezik.