

# Anestezija za bolesnike s neurološkim bolestima

---

Cinek, Svjetlana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:843657>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Svjetlana Cinek**

**Anestezija za bolesnike s neurološkim  
bolestima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Svjetlana Cinek**

**Anestezija za bolesnike s neurološkim  
bolestima**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2014

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom Prof.dr.sc. Vesne Vegar Brozović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**AB** – Alzheimerova bolest

**ALS** – amiotrofična lateralna skleroza

**APP** – amiloidni prekursori protein

**ATP** – adenzin trifosfat

**CIS** – klinički izolirani sindrom

**CVI** – cerebrovaskularni inzult

**EEG** - elektroencefalografija

**EMNG** – elektromioneurografija

**FVC** – forsirani vitalni kapacitet

**GABA** – gama-amino maslačna kiselina

**GBS** – Guillain-Barre sindrom

**INR** – internacionalni normalizirani omjer

**MAK** – minimalna alveolarna koncentracija

**MAO-B** – monoamino- oksidaza B

**MG** – miastenija gravis

**MS** – multipla skleroza

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**PB** – Parkinsonova bolest

**SŽS** – središnji živčani sustav

**TIA** – tranzitorna ishemijska ataka

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4.0. DEFINICIJA.....	2
4.1. ANESTEZIJA I VRSTE ANESTEZIJE.....	2
4.2. ANESTETICI I MEHANIZAM DJELOVANJA.....	3
5.0. NEUROFIZIOLOGIJA.....	4
5.1. MOŽDANI METABOLIZAM.....	4
5.2. MOŽDANI PROTOK KRVI.....	5
5.3. KRVNO-MOŽDANA BARIJERA.....	5
5.4. CEREBROSPINALNI LIKVOR.....	5
5.5. INTRAKRANIJALNI TLAK.....	6
6.0. PREPERATIVNA PROCJENA I PRIPREMA BOLESNIKA.....	6
7.0. CEREBROVASKULARNE BOLESTI.....	7
7.1. DEFINICIJA.....	7
7.1.1. TRANZITORNA ISHEMIJSKA ATAKA.....	7
7.1.2. CEREBROVASKULARNI INZULT.....	8
7.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	8
8.0. PARKINSONOVA BOLEST.....	9
8.1. DEFINICIJA.....	9
8.1.1. PATOGENEZA.....	9

8.1.2. KLINIČKA SLIKA.....	10
8.1.3. DIJAGNOZA.....	10
8.1.4. LIJEČENJE .....	11
8.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	11
8.2.1. PREOPERATIVNA PRIPREMA.....	12
8.2.2. INTERAKCIJE LIJEKOVA.....	12
8.2.3. PREOPERATIVNO KORIŠTENJE LEVODOPE.....	13
8.2.4. INTRAOPERATIVNO RAZMATRANJE.....	13
8.2.5. OPĆA ANESTEZIJA.....	14
8.2.5.1. PREMEDIKACIJA.....	14
8.2.5.2. INTRAVENSKI ANESTETICI .....	14
8.2.5.3. OPIOIDI/NARKOTICI.....	15
8.2.5.4. INHALACIJSKI ANESTETICI.....	15
8.2.6. POSTOPERATIVNO RAZMATRANJE.....	15
9.0. ALZHEIMEROVA BOLEST .....	16
9.1. DEFINICIJA.....	16
9.1.1. PATOGENEZA.....	16
9.1.2. KLINIČKA SLIKA.....	17
9.1.3. DIJAGNOZA.....	17
9.1.4. LIJEČENJE.....	17
9.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	18
10.0. EPILEPSIJA.....	19

10.1. DEFINICIJA.....	19
10.1.1. PATOGENEZA.....	19
10.1.2. LIJEČENJE.....	20
10.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	20
10.2.1. UČINAK ANTIEPILEPTIKA NA ANESTEZIJU.....	20
10.2.2. DJELOVANJE ANESTETIKA NA EPILEPSIJU.....	21
10.2.3. PERIOPERATIVNA PRIMJENA ANTIEPILEPTIKA.....	22
11.0. MULTIPLA SKLEROZA.....	23
11.1. DEFINICIJA.....	23
11.1.1. PATOGENEZA.....	23
11.1.2. KLINIČKA SLIKA.....	24
11.1.3. LIJEČENJE.....	24
11.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	25
12.0. AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA.....	26
12.1. DEFINICIJA.....	26
12.1.1. PATOGENEZA.....	26
12.1.2. KLINIČKA SLIKA.....	27
12.1.3. DIJAGNOZA.....	27
12.1.4. LIJEČENJE.....	27
12.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	27
13.0. GUILLAIN-BARREOV SINDROM.....	28
13.1. DEFINICIJA .....	28



13.1.1. PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA.....	28
13.1.2. DIJAGNOZA.....	28
13.1.3. LIJEČENJE.....	29
13.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE.....	29
14.0. MIJASTENIJA GRAVIS.....	29
14.1. DEFINICIJA.....	29
14.1.1. KLINIČKA SLIKA.....	30
14.1.2. DIJAGNOZA.....	30
14.1.3. LIJEČENJE.....	30
14.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE .....	31
15. ZAKLJUČAK.....	32
16. ZAHVALE .....	33
17. LITERATURA.....	34
18. ŽIVOTOPIS.....	36

## 1. SAŽETAK

Svjetlana Cinek

### Anestezija za bolesnike s neurološkim bolestima

Postoji više od 600 neuroloških bolesti od kojih boluje diljem svijeta stotine milijuna ljudi. Manifestacije neurološke bolesti mogu uključivati motorne i senzorne deficite, ali i autonomnu disfunkciju. Starenje populacije je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak neurodegenerativnih bolesti. Bolesnici s neurodegenerativnim kao i drugim neurološkim bolestima predstavljaju populaciju koja ima potrebu kako za velikim tako i za malim kirurškim intervencijama. Postoji nekoliko veoma važnih činjenica vezanih za ovu grupu bolesnika: priroda i trajanje oboljenja, terapija, sposobnost bolesnika za samostalan život. Neurološke bolesti mogu se pogoršati poslije opće i regionalne anestezije. Regionalna anestezija može se koristiti u bolesnika s nekim neurološkim bolestima, dok kod drugih dovodi do egzacerbacije njihove bolesti ili je kontraindicirana. Također ovi bolesnici pokazuju atipičan odgovor na nedepolarizirajuće i depolarizirajuće mišićne relaksanse. Prekid terapije može dovesti do pogoršanja. Kod ovih bolesnika postoji zajednički rizik od značajnih kardiorespiratornih komplikacija. To je od izuzetne važnosti u procjeni operativnog rizika, za preoperativnu pripremu kao i za postoperativni oporavak i ishod kirurškog liječenja. Pored utjecaja anesteziološke tehnike na tok bolesti, postoji i međusobni utjecaj lijekova korištenih tijekom anestezije i lijekova koji se koriste u liječenju neurološke bolesti. Nediagnosticirane bolesti mogu biti otkrivene tek nakon anesteziološke i kirurške intervencije.

Ključne riječi: neurološka bolest, anestezija, operativni rizik, kirurško liječenje

## 2. SUMMARY

Svjetlana Cinek

### Anesthesia for patients with neurological disease

There are more than 600 neurologic diseases of which hundreds of millions of people worldwide are affected. Manifestations of neurological disease may include motor and sensory deficits, but autonomic dysfunction also may be present. Ageing of population has significant contribution as one of the major risk factor for neurodegenerative disorders. The patients with neurodegenerative as well as other neurological diseases presented the population with possible great need either of big or small surgical intervention. There are several important issues in patients with neurological diseases: the nature, disease duration, therapy, the patients ability to live without assistance. Neurological disease may become worst by general and regional anesthesia. Regional anesthesia may be used in patients with certain neurological diseases, but in others it may exacerbate their disease or be contraindicated. These patients may exhibit an atypical response to nondepolarizing and depolarizing muscular blockers. Stopping therapy may lead to worsening. One of the main common threat is the risk of significant cardiorespiratory complications. It is of great importance in assessing operational risk, preoperative preparation as well as for postoperative recovery and outcome of surgical treatment. Besides the effect of the anesthetic technique upon the course of the disease, there is also the interaction of drugs administered during anesthesia and patient medication. Several undiagnosed diseases may be disclosed following a anesthetic and surgical intervention.

Key words: neurological disease, anesthesia, operational risk, surgical treatment

### 3. UVOD

Procjena stanja bolesnika prije operacije važan je i obavezan postupak.. Na taj se način upoznaje s mogućim opasnostima povezanima s dobi bolesnika i postojećom bolesti, te određuje postupke kojima će one biti smanjenje. Cilj je takva postupka bolesnika dovesti u optimalno stanje za samu operaciju. Stoga, procjena neurološke bolesti bolesnika koji se podvrgava anesteziji, iznimno je važna. Živčani sustav vrši kontrolu nad svim fiziološkim sustavima, a i on sam je meta anestetika. Anestetici mogu imati veliki učinak na moždani metabolizam, protok krvi, dinamiku cerebrospinalnog likvora i intrakranijalni volumen i tlak. Različiti neurološki poremećaji i neurokirurški postupci mogu utjecati na vrstu i opseg preoperativne procjene, odabira i vođenja anestezije te perioperativnu skrb. Sve to s ciljem izbjegavanja potencijalnih štetnih interakcija anestetika i osnovne terapije bolesnika s neurološkom bolešću što doprinosi smanjenju perioperativnog mortaliteta.

## 4.0. DEFINICIJA

### 4.1. ANESTEZIJA I VRSTE ANESTEZIJE

Tijekom 20. stoljeća dolaskom do novih spoznaja o funkcioniranju ljudskog tijela, razvojem modernijih anestetika s jasnim mehanizmom djelovanja i modernijih aparata za anesteziju i praćenje vitalnih parametara, anestezija je postala mnogo sigurnija za pacijenta. Anestezija se može definirati kao kontrolirano, reverzibilno stanje gubitka svijesti, izostanka odgovora na bolne podražaje te mišićne relaksacije umjetno izazvano primjenom plinova ili ubrizgavanjem lijekova prije kirurških zahvata. Postoje tri glavne kategorije anestezije od kojih svaka ima različite oblike i načine:

- opća
- regionalna
- lokalna

Opća anestezija osigurava u širem smislu gubitak osjeta uz gubitak svijesti, mišićnu relaksaciju i ublažavanje odgovora simpatičkog živčanog sustava na kirurški stresni podražaj. Postoji niz općih anestetika podijeljenih na inhalacijska i intravenska anesteziološka sredstva

Regionalna anestezija, poznata kao i živčani blok ili periferni živčani blok, koristi se za blokiranje osjeta u određenom dijelu tijela tijekom i nakon operacije. Anestetik se ubrizgava izravno oko živaca koji opskrbljuju područje operacijskog zahvata. Postoji nekoliko vrsta, dvije najčešće su spinalna i epiduralna anestezija.

U lokalnoj anesteziji, anestetik se ubrizgava u tkivo u i oko lokacije, najčešće manjeg operacijskog zahvata, radi izazivanja privremenog gubitka boli.

## 4.2. ANESTETICI I MEHANIZAM DJELOVANJA

### Anestetici

Anestetici su lijekovi koji dovode do gubitka svijesti i /ili osjeta, uključujući bol, kako bi se mogao izvesti operacijski zahvat. Mogu biti lokalni i opći koji se prema načinu primjene dijele na intravenske i inhalacijske anestetike.

### Intravenski anestetici

Dok su inhalacijski anestetici korisni za indukciju anestezije kod pacijenata gdje ne postoji mogućnost intravenskog pristupa te kod djece, intravenski anestetici su primarna sredstva koja se upotrebljavaju za indukciju i održavanje anestezije. Dostupni su raznovrsni lijekovi, svaki s karakteristikom prikladnosti za određene zahtjeve. Zbog svoje lipofilnosti, što je ključni faktor u određivanju njihovog farmakokinetičkog faktora, djeluju veoma brzo i uvode bolesnika u anesteziju za otprilike 20 sekundi. Nakon toga koncentracija u SŽS-u brzo pada zbog raspodjele u druga tkiva. Ova preraspodjela je ujedno i odgovorna za njihovo kratko djelovanje. Primarni ciljevi su im najčešće receptori za endogeni neurotransmiter glutamat koji je glavni ekscitatorni neurotransmiter, ili receptori za GABA-u koja je glavni inhibirajući neurotransmiter.

Među intravenske anestetike svrstavamo tiopental (pripada skupini barbiturata), etomidat, ketamin, midazolam, propofol (Hugh C & Hemmings JR 2010).

### Inhalacijski anestetici

Inhalacijski anestetici su plinovi ili lako hlapljive tekućine koji se unose u organizam udisanjem preko maske u smjesi sa kisikom ili zrakom.

Mjesto djelovanja nije sigurno, pretpostavlja se da mogu utjecati na razne receptore kao što su GABA receptori, glicinski, acetilkolinški, serotoninški, NMDA. Ovim načinom anestezije se lako upravlja i to povećanjem parcijalnog tlaka anestetika povećava se i njegova koncentracija u smjesi. Minimalna alveolarna koncentracija(MAK) je mjera anestetičke aktivnosti, odnosno najmanje alveolarne koncentracije inhalacijskog anestetika koja je sposobna spriječiti kretnju u 50% pacijenata kao odgovor na kiruršku stimulaciju.

U ovu skupinu ubrajamo dušični oksidul (najstariji od svih anestetika), dezfluran, sevofluran, izofluran, halotan ( Eger E 2004).

### Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su sredstva koja reverzibilno i privremeno blokiraju prijenos podražaja u perifernim živcima na mjestu primjene. Mehanizam djelovanja temelji se na blokiranju natrijskih naponskih kanala u membrani živca čime se blokira započinjanje i širenje akcijskog potencijala. Bupivakain, lidokain, mepivakain, ropivakain, tetrakain samo su neki od lokalnih anestetika (Mclure H & Rubin A 2005).

## 5.0. NEUROFIZIOLOGIJA

### 5.1. MOŽDANI METABOLIZAM

Mozak koristi 20% kisika koji je potreban u proizvodnji ATP-a za održavanje živčane aktivnosti. Najviše kisika troši siva tvar moždane kore. Zbog relativno visoke potrošnje i odsustva njegove značajne rezerve, prekid moždane perfuzije rezultira nesvješću već za 10 sekundi. Ukoliko protok krvi nije ponovno uspostavljen u roku 3-8 minuta, počinju se pojavljivati nepovratne stanične ozljede. Hipokampus i mali mozak su najosjetljiviji na hipoksičnu ozljedu. Živčane stanice obično koriste glukozu kao primarni izvor energije. Moždana funkcija ovisi o kontinuiranoj opskrbi glukozom iako mozak može upotrijebiti za metabolizam i laktate.

## 5.2. MOŽDANI PROTOK KRVI

Moždani protok krvi ovisi o metaboličkoj aktivnosti. Moždani perfuzijski tlak je razlika između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka. Moždani perfuzijski tlak normalno iznosi 80-100 mmHg. Pošto je intrakranijalni tlak obično manji od 10 mmHg, moždani perfuzijski tlak u prvom redu ovisi o srednjem arterijskom tlaku. Slično kao srce i bubrezi, mozak normalno tolerira širok raspon krvnog tlaka. Moždane krvne žile brzo se prilagođavaju promjenama u moždanom perfuzijskom tlaku. Njegovo smanjenje rezultira moždanom vazodilatacijom dok povišenje izaziva vazokonstrikciju

## 5.3. KRVNO-MOŽDANA BARIJERA

Krvne žile mozga su jedinstvene u tome što su vaskularne endotelne stanice gotovo spojene i s malobrojnim porama ograničavaju prolaz ioniziranim molekulama ili onima velike molekularne težine dok dopuštaju prolaz tvarima topivim u lipidima. Prolaz tvari kroz krvno-moždanu barijeru ovisi o njihovoj veličini, naboju, topljivosti u lipidima i stupnju vezanja za proteine u krvi. Ugljik dioksid, kisik i liposolubilne tvari, kao što su većina anestetika, slobodno prolaze barijeru. Krvno-moždanu barijeru mogu narušiti tumori, trauma, hipertenzija, infekcija, hipoksija (Morgan & Mikhail 2013).

## 5.4. CEREBROSPINALNI LIKVOR

Cerebrospinalni likvor nalazi se u moždanim komorama, u cisternama oko mozga, u centralnom spinalnom kanalu i u subarahnoidnom prostoru oko mozga i leđne moždine. Glavna mu je zadaća mehanička zaštita SŽS oko kojeg tvori tekuću ovojnicu. Najveći dio likvora stvaraju koroidni pleksusi u moždanim komorama. Manji dio stvaraju meningealne krvne žile i endim što oblaže prostore u kojima se nalazi likvor, a još manju količinu stvaraju krvne žile mozga i leđne moždine. Likvor nastao u lateralnim komorama prolazi kroz Monroove otvore u treću komoru, gdje se pomiješa s likvorom koji se tu stvorio. Dalje prolazi kroz Silvijev akvedukt u četvrtu komoru, u kojoj se također stvara likvor.



Odavde se kroz dva lateralna Luschkina otvora i Magendijev otvor ulijeva u cisternu magnu. Iz nje oko tri četvrtine likvora odlazi putem ostalih bazalnih cisterni prema subarahnoidnom prostoru moždanih hemisfera, a jedna četvrtina silazi u spinalni subarahnoidni prostor. Gotovo sav likvor koji se stvori tijekom dana apsorbira se u krv preko arahnoidnih granulacija. One strše iz subarahnoidnih prostora u venske sinuse mozga (Gavranić A et al. 2011).

### 5.5. INTRAKRANIJALNI TLAK

Intrakranijalni tlak je tlak unutar lubanje, a time i u tkivu mozga i cerebrospinalnoj tekućini. Normalno je 10 mm Hg ili manje. Mijenja se kao odgovor na promjenu intrakranijalnog volumena (Morgan and Mikhail 2013).

### 6.0. PREOPERATIVNA PROCJENA I PRIPREMA BOLESNIKA S NEUROLOŠKOM BOLEŠĆU

Disfunkcija respiratornog i autonomnog živčanog sustava, najčešće su kod neuroloških bolesnika. Slabost respiratornih mišića i bulbarna paraliza mogu dovesti do aspiracijske pneumonije, zbog čega je postoperativna respiracijska podrška obavezna kod tih bolesnika. Disfunkcija autonomnog živčanog sustava može dovesti do hipotenzije (Kimura M & Saito S 2010). Osobito je važno uzeti u obzir tip i karakteristike bolesti, njeno trajanje, sposobnost bolesnika za samostalan život, mogućnost interakcije primarne terapije s anestheticima, mogućnost nastavka postoperativne terapije te postoperativni oporavak. Sveobuhvatna preoperativna priprema sa uzimanjem detaljne anamneze i sveobuhvatnim ispitivanjem uz potpunu informiranost pacijenta i njegov pristanak na kiruršku intervenciju su neophodni. (Lieb K & Selim M 2008).

## 7.0. CEREBROVASKULARNE BOLESTI

### 7.1. DEFINICIJA

Cerebrovaskularne bolesti su treći vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama danas. Također povećavaju smrtnost kod pacijenata s dijabetesom, kardiovaskularnom bolešću, hipertenzijom. Posljedica su patoloških procesa koji zahvaćaju krvne žile mozga poput strukturnih poremećaja (disekcije ili rupture), embolije, smanjene perfuzije, stenozе ili povećane viskoznosti krvi. Predstavljaju jedinstveni izazov u anesteziologiji. U procjeni anestezije treba uzeti u obzir uz fiziološke promjene koje se događaju tijekom operacije, gubitak krvi, održavanje kardiovaskularne stabilnosti, i moždanu perfuziju te zaštitu mozga od moždane ishemije ( Jellish W 2006). Bolesnici s anamnezom moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA-e) imaju povećani rizik za nastanak moždanog udara u perioperativnom periodu osobito nakon velikih kirurških zahvata. Rizik se povećava s dobi i ovisi o vrsti kirurškog zahvata.. Stopa moždanog udara nakon opće anestezije kreće se između 0.08-0.4% dok je kod pacijenata s poznatom cerebrovaskularnom bolešću između 0.4-3.3%.

#### 7.1.1. Tranzitorna ishemijska ataka (TIA)

TIA je kratkotrajni žarišni neurološki ispad koji traje do maksimalno 24 sata bez rezidualnog neurološkog poremećaja. Posljedica je smetnji cirkulacije zbog aterosklerotskih promjena krvnih žila mozga i krvnih žila vrata. Smetnje cirkulacije mogu nastati i u prednjim tj. karotidnim ili u stražnjim tj. vertebralnim krvnim žilama vrata. Stoga, kliničke manifestacije ovise o zahvaćenom dijelu mozga, odnosno krvne žile. Jednostrani gubitak vida, slabost ili utrnulost ekstremiteta te afazija ukazuju na zahvaćenost karotidnih krvnih žila dok obostrani gubitak vida, vrtoglavice, ataksija, dizartrija, obostrana slabost mišića te amnezija ukazuju na oštećenu cirkulaciju u vertebralnim krvnim žilama.

### 7.1.2. Cerebrovaskularni inzult (CVI)

CVI, hemoragijski ili ishemijski, je naglo nastali neurološki poremećaj nastao kao posljedica poremećaja cirkulacije u mozgu što dovodi do nedovoljne opskrbe određenih dijelova mozga kisikom i hranjivim tvarima. Oštećenje i odumiranje neurona u zahvaćenim dijelovima mozga se manifestira oštećenjem funkcija kojima ti dijelovi mozga upravljaju (Morgan GE and Mikhail MS 2013).

## 7.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

U anesteziološkoj procjeni treba uzeti u obzir, uz fiziološke promjene koje se događaju za vrijeme operacije, i moždanu perfuziju i zaštitu od moždane ishemije. Pacijenti koji imaju simptome vaskularne insuficijencije ili u anamnezi preboljeli moždani udar ili TIA-u imaju velik rizik za razvoj komplikacija intraoperativno. Osim karotidne etiologije, razvoju TIA-e mogu pridonijeti embolusi srčanog podrijetla, ulcerirane lezije luka aorte, arteritis, hiperkoagulacijska stanja te ostali nevaskularni problemi koji mogu smanjiti moždanu perfuziju. Barbiturati se smatraju neuroprotektivnim sredstvima. Reduciraju električnu aktivnost mozga čuvajući ATP. Njihova neuroprotekcija proizlazi također iz činjenice da blokiraju natrijske kanale i glutamatne receptore, smanjuju nastanak slobodnih radikala i potenciraju GABA-ergičku aktivnost. Etomidat se isto tako često koristi za indukciju anestezije kod pacijenata s oslabljenom cerebralnom perfuzijom. Nije potentni vazodilatator i nema kardiodepresivni učinak kao neki inhalacijski anestetici. Opijati i benzodiazepini također reduciraju moždani metabolizam. Benzodiazepini smanjuju moždani metabolizam i protok krvi modulacijom postsinaptičkog odgovora na GABA-u. Upotreba magnezija nakon subarahnoidalnog krvarenja smanjuje rizik od razvoja moždane ishemije za 34 %. Mehanizmi kojima magnezij štiti mozak uključuju smanjenje presinaptičkog otpuštanja glutamata, blokadu NMDA-receptora, opuštanjem glatkih mišića poboljšavaju perfuziju (Jellish W 2006).

## 8.0. PARKINSONOVA BOLEST (PB)

### 8.1. DEFINICIJA

PB je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona supstancije nigre. Nazvana je po engleskom liječniku Jamesu Parkinsonu koji je 1817. godine prvi opisao ovu bolest. Jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, a prevalencija bolesti raste sa životnom dobi i iznosi oko 1% u populaciji starijih od 65 godina. Nešto češće obolijevaju muškarci nego žene.

#### 8.1.1. Patogeneza

Točan uzrok degeneracije dopaminergičkih neurona je nepoznat. Pretpostavlja se da interakcijom genskih i okolišnih čimbenika dolazi do poremećaja funkcije mitohondrija s posljedičnim stvaranjem slobodnih radikala i nastanka oksidativnog stresa s posljedičnom neurodegeneracijom. Upravo supstancija nigra je regija SŽS bogata željezom što ju predisponira za nastanak slobodnih radikala posebice hidroksilne skupine. Postmortalne studije u bolesnika s PB-om jasno su dokazale sniženje antioksidansa i oksidativno oštećenje bazalnih ganglija. U malom broju bolesnika se pojavljuje u familijarnom obliku. Poznato je preko 10 genskih lokusa koji su odgovorni za familijarnu pojavu bolesti. Uzrokom kliničkih simptoma smatraju se patološke promjene u nigrostrijatalnim i strijatopalidanim putevima. Uz to važan je i poremećaj uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina u korpusu strijatumu. Degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima povećava se GABA-ergička aktivnost, a to uzrokuje povećanu aktivnost u indirektnim putevima bazalnih ganglija. Raste aktivnost i subtalamičke jezgre, a to uzrokuje inhibiciju glutaminergičkih neurona talamusa. Posljedica je smanjeno odašiljanje impulsa u krugovima bazalnih ganglija s redukcijom aktivnosti motoričkog korteksa u precentralnoj vijuzi frontalnog režnja.

### 8.1.2. Klinička slika

Četiri su glavna simptoma PB:

- tremor u mirovanju koji se naziva akinetički tremor (vidi se na relaksiranom udu )
- bradikineza ( usporenost u pokretima)
- povišenje mišićnog tonusa po tipu rigor
- posturalna nestabilnost ( gubitak posturalnih refleksa).

Početak simptoma je obično asimetričan na jednom ud, najčešće na ruci. Simptomi bolesti postupno zahvaćaju i drugi ud iste strane tijela, a kasnije i udove druge polovice tijela. Osim ovih tipičnih poremećaja motoričkih funkcija, pojavljuju se i drugi simptomi koji se odnose na raspoloženje, kognitivne i autonomne funkcije i nazivaju se ne-motoričkim simptomima bolesti. U ovu skupinu ubrajaju se :

- depresija
- kognitivna deterioracija do razvoja demencije
- halucinacije
- poremećaj autonomnih funkcija.

Simptomi bolesti tipično nastaju oko 60. godine života.

### 8.1.3. Dijagnoza

Dijagnoza PB-a je tipično klinička i temelji se na kriterijima postavljenim 1989. Oni uključuju prisutnost bradikineze i/ili rigora, akinetički tremor, odsutnost atipičnih znakova i dva od sljedeća tri znaka:

- dobar odgovor na levodopu
- levodopom inducirani nevoljni pokreti, tj. diskinezije i
- asimetričan početak simptoma.

#### 8.1.4. Liječenje

Liječenje PB-a je simptomatsko, usmjereno na kontrolu motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života. U samom početku bolesti primjenjuje se neuroprotektivno liječenje selektivnim inhibitorima monoamino-oksidade B (MAO-B inhibitorima) uz poticanje fizikalne terapije. Pojavom intenzivnijih simptoma nastoji se održati ravnoteža dopamina i acetilkolina u strijatumu čime se omogućuje oporavak inhibicijskog djelovanja gabaergičkih neurona. To se postiže blokiranjem aktivnosti acetilkolina antikolinergicima ili povećanjem dopaminergičke transmisije dopaminskim prekursorima (levodopa), agonistima dopamina i amantadinom. Levodopa je zlatni standard liječenja, ima kratak poluvijek i brzo se metabolizira. Liječenje započinje postupnim povećanjem doze. Primjenjuje se sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima (agonisti dopamina, MAO-inhibitori, inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze). Uzima se s hranom da se spriječe gastrointestinalni poremećaji, no svakako je nužno izbjegavati uzimanje levodope s proteinima jer oni smanjuju učinkovitost lijeka. Preparati s dugotrajnim djelovanjem i kontroliranim oslobađanjem karakterizirani su sporijim i duljim djelovanjem. Nuspojave u početku uzimanja karakterizirane su anoreksijom, mučninom, somnolencijom, halucinacijama, posturalnom hipotenzijom itd. Kako bi se spriječila razgradnja levodope na periferiji i nuspojave poput mučnine kao i smanjenje aktivnosti, primjenjuje se u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze.

Od neurokirurških postupaka primjenjuje se palidotomija (unilateralno stereotaktičko prekidanje sveza globusa palidusa) ili talamotomija (prekidanje sveza talamičkih neurona). (Brinar V et al. 2009).

#### 8.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

Pacijenti s PB se najčešće podvrgavaju urološkim, oftalmološkim ili ortopedskim operacijama dok kod starijih ljudi postoji mogućnost i nedijagnosticirane PB (Nicholson G et al. 2002).

### 8.2.1. Preoperativna priprema

Uključuje procjenu:

- dijagnoze i trajanje bolesti
- promjene u različitim organskim sustavima povezane s osnovnom bolešću
- namijenjenog kirurškog postupka
- potencijalne interakcije anestetika s osnovnom terapijom bolesnika
- preoperativnog nastavka uzimanja levodope
- premedikacije (Shaikh S & Verma H 2011).

### 8.2.2. Interakcije lijekova

Kod pacijenata na levodopi mogu se javiti nuspojave poput mučnine i povraćanja koje pogoduju razvoju dehidracije i hipovolemije, stoga je potrebna perioperativna adekvatna nadoknada tekućine. Djelujući preko središnjeg mehanizma, levodopa također dovodi i do hipotenzivnog efekta. Izravnim djelovanjem razvoju hipotenzije pridonose i agonisti dopamina poput bromokriptina uzrokujući perifernu vazodilataciju. Upotreba starijih antidepresiva kao što je amitriptilin i drugih tricikličkih antidepresiva može uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Inhalacijski anestetik halotan, koji senzibilizira srce na djelovanje katekolamina, treba izbjegavati u pacijenata na levodopi jer pospješuje pojavu aritmija. Kombinacija sintetskog opioidnog analgetika meperidina i antidepresiva (MAO-inhibitora, fluoksetina) može dovesti do razvoja serotoniniskog sindroma praćenog autonomnom nestabilnosti i hipertenzijom, tahikardijom, hipertermijom, uznemirenošću, pojačanim znojenjem, stoga tu kombinaciju treba izbjegavati kao i antagoniste dopamina (fenotiazine i metoklopramid, droperidol) jer mogu dovesti do pogoršanja simptoma PB(Shaikh S & Verma H 2011).

Tijekom vremena trajanje učinka levodope je sve kraće, a u 30% bolesnika dolazi do gubitka učinkovitosti lijeka. U oko 10% bolesnika pojavljuju se on-off fenomeni. To su stanja karakterizirana iznenadnim gubitkom terapijskog učinka, što uzrokuje zakočenost bolesnika te u bolesnika tijekom dana nastaju simptomi PB-a koji se ne mogu kontrolirati. Razlog ovoj pojavi je napredovanje neurodegeneracije koja zahvaća sve veći broj dopaminergičkih neurona koji ne mogu više pohraniti levodopu niti je izlučivati te kontrola simptoma bolesti ovisi isključivo o koncentraciji lijeka u plazmi. Osim off perioda u bolesnika se pri visokim koncentracijama dopamina u mozgu pojavljuju i nekontrolirani pokreti, diskinezije, uzrokovane povećanom osjetljivošću (Brinar V et al. 2009). Za anesteziologa je stoga važno uzeti u obzir navedene nuspojave kako ne bi došlo do pogoršanja simptoma intraoperativno i pogrešnog doziranja levodope preoperativno.

#### 8.2.3. Preoperativno korištenje levodope

Bolesnici s naprednom PB imaju rizik za egzacerbacijom simptoma u perioperativnom razdoblju. Nagli prekid uzimanja levodope često može uzrokovati vrlo nagli povratak ili pogoršanje simptoma, a u nekim slučajevima može dovesti do neuroleptičnog malignog sindroma. Poluživot levodope je 1-3 sata i prekid uzimanja treba biti kraći što je god moguće, a terapijska primjena se treba nastaviti i na samo jutro operacije s malo vode.

#### 8.2.4. Intraoperativno razmatranje

Vrsta anestezije ovisi o vrsti kirurškog zahvata, postojećim faktorima rizika, stanju bolesnika. Prednosti regionalne anestezije pred općom:

- regionalna anestezija omogućuje praćenje pacijentovih subjektivnih doživljaja koji prate pojavu napada pa je omogućena ranija intervencija
- izbjegava se učinak opće anestezije na opuštanje mišića koji može prikriti tremor kao početak pogoršanja bolesti
- visoka učestalost mučnine i povraćanja povezanih s općom anestezijom sprječava učinkovitu administraciju oralnih lijekova i pogoršanje bolesti može nastupiti u postoperacijskom razdoblju



·manji je odgovor organizma na kirurški stres

·manja učestalost infekcija

Nedostaci regionalne pred općom:

·regionalna anestezija neće eliminirati simptome PB poput tremora i ukočenosti, osim u onom području pod djelovanjem regionalne anestezije

·ukoliko pacijent nije potpuno miran, precizniji zahvati nisu mogući.

## 8.2.5. Opća anestezija

### 8.2.5.1. Premedikacija

Preporučuje se antikolinergik glikopiroilat bromid jer ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Antagonist serotonina, ondansetron, sigurna je alternativa za droperidol u liječenju ili prevenciji mučnine kod ovih bolesnika.

### 8.2.5.2. Intravenski anestetici

Tiopental smanjuje otpuštanje dopamina iz strijatalnih sinapsi te su epizode parkinsonizma opisane u bolesnika koji su ga primali. Ketamin može proizvesti skokovite promjene krvnog tlaka tako da se smatra teoretski kontraindiciranim (Shaikh S & Verma H 2011). S druge strane, neka istraživanja su pokazala pozitivne učinek ketamina. Gubitak dopaminergičkih neurona iz supstancije nigre dovodi do klasične patologije PB gdje je trajna aktivacija NMDA-receptora jedna od komponenti bolesti. Upotreba malih doza ketamina (nekompetitivni antagonist ekscitatornog NMDA receptora), dovela je do smirivanja teškog tremora i dizatrije. Niske doze titiranja do učinka mogu pružiti optimalnu udobnost i perioperativnu kontrolu tremora. Propofol potencira GABA-ergičnu transmisiju i ima inhibirajući učinak na transmisiju glutamata što može biti odgovorno za njegov antiparkinsonički učinak.

#### 8.2.5.3. Opioidi/narkotici

Učestalost opioidom induciranog generaliziranog hipertonusa skeletnih mišića ovisi o vrsti (najčešće uz fentanil), dozi i brzini primjene. Inhibicija strijatalnog otpuštanja GABA-e i povećana proizvodnja dopamina su vjerojatno objašnjenje. Rigidnost skeletnih mišića, osobito prsnih i trbušnih, se uobičajeno javlja kod velikih doza koje su dane brzo. Akutna distonija je opisana kod davanja alfentanila pacijentima s neliječenom PB. Morfij ima dvostruki učinak, inhibira diskinezije u nižim dozama, a povećava u višim.

#### 8.2.5.4. Inhalacijski anestetici

Snažni inhalacijski anestetici mogu povećati izvanstaničnu koncentraciju dopamina u mozgu za vrijeme opće anestezije. Zbog smanjenog transporta dopamina za vrijeme i nakon izlaganja halotanu ili izofluranu dolazi do pogoršanja simptoma za vrijeme operacije.

#### 8.2.6. Postoperativno razmatranje

Zbog povećane opasnosti od respiratorne depresije u bolesnika kod kojih je primjenjivana opća anestezija, važna je opservacija hemodinamskih i plućnih parametara u neposrednom postoperativnom razdoblju. Antiparkinsonički lijekovi se trebaju što prije početi uzimati, bilo kroz nazogastričnu sondu ili oralno. Prema tipu operacije osigurava se pravilna postoperativna analgezija. Kako bi se spriječila pojava respiratornih infekcija započinje se s vježbama disanja i fizioterapijom (Shaikh S & Verma H 2011).

## 9.0. ALZHEIMEROVA BOLEST (AB)

### 9.1. DEFINICIJA

AB je progresivna degenerativna bolest SŽS. Najčešći je uzrok demencije u osoba iznad 65 godina života. Uzrok nije poznat, no smatra se da nastaje kompleksnom genskom interakcijom s okolišnim čimbenicima. Najčešće se pojavljuje sporadično, no u oko 5% bolesnika nastaje familijarno. Familijarni oblici AB koji se nasljeđuju autosomno dominantno uzrokovani su različitim genskim mutacijama.

#### 9.1.1. Patogeneza

Utvrđena su tri gena odgovorna za nastanak nasljednog oblika bolesti:

- mutacija gena za amiloidni prekursori protein (APP)
- mutacija gena za presenilin 1
- mutacija gena za presenilin2

Gen za apolipoprotein E 4 na kromosomu 19 povećava sklonost za AB. Patološki nalaz karakteriziran je izraženom kortikalnom atrofijom osobito hipokampalnog područja.

Histopatološki nalaz karakteriziran je neuritičnim senilnim plakovima koji sadržavaju izvanstanične depozite beta –amiloida, presenilina (1,2), apolipoproteina E te unutarstanična taloženja neurofibrilarnih vlakana hiperfosfoliriranog tau-proteina i ubikvitin proteina. U patogenezi AB smatra se da odlučujuću ulogu ima abnormalan metabolizam beta-amiloida i njegovo taloženje. Patogeneza bolesti uključuje tri osnovna patološka procesa:

- neuritični plakovi koji sadržavaju beta-amiloidni peptid (nastaje proteolitičkom razgradnjom transmembranskog APP-a koji u agregiranom stanju može biti toksičan za neurone i uzrokovati njihovu smrt
- inkluzije fosfoliriranog tau-proteina
- propadanje kolinergičkih neurona i acetilkolin-transferaze.

### 9.1.2. Klinička slika

Poremećaj pamćenja je dominantan i prvi simptom bolesti kojem se pridružuju poremećaji u tri ključna područja:

- aktivnosti dnevnog života
- ponašanju i osobnosti
- spoznajnim funkcijama

### 9.1.3. Dijagnoza

Definitivnu dijagnozu AB moguće je postaviti tek nakon smrti bolesnika, nalazom obdukcije ili eventualno biopsijom mozga. Klinička dijagnoza temelji se na kliničkim simptomima koji uključuju i neurološko, neuropsihološko i psihijatrijsko ispitivanje. CT/MR mozga pokazuju kortikalnu atrofiju i povećanje moždanih komora. U likvoru se uz ispitivanje stanica i koncentracije proteina ispituje koncentracija biokemijskih markera za AB, te se ispituje razina:

- sveukupni tau-protein
- fosforilirani tau-protein
- beta amiloid

### 9.1.4. Liječenje

U liječenju primjenjuju se inhibitori kolinesteraze s ciljem povećanja kolinergičke aktivnosti u mozgu. Nuspojave su karakterizirane mučninom, povraćanjem, proljevom, eventualno uz nesanicu ( Brinar V et al. 2009).

## 9.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

Acetilkinolin je jedan od glavnih neurotransmitera koji regulira visoke kognitivne funkcije kao što su pamćenje, učenje te ima važnu ulogu u održavanju stanja svijesti. Djeluje na kolinergičke receptore. . Postoje dvije glavne grupe:

- muskarinski
- nikotinski

Tri su tipa nikotinskih receptora: mišićni tip (nalazi se na neuromišićnoj spojnici), ganglijski tip (nalazi se u autonomnim ganglijima na postganglijskim neuronima) i SŽS tip. Svi nikotinski receptori su po funkciji ligand ovisni ionski kanali. Muskarinski receptori se uglavnom nalaze u ciljnim tkivima i organima, kao i u SŽS i u manjoj mjeri u ganglijima. Svi muskarinski receptori su receptori vezani za G protein, tj. njihova aktivacija dovodi do povećanog ili smanjenog stvaranja nekog sekundarnog glasnika. AB je povezana s gubitkom kolinergičkih neurona što rezultira dubokim poremećajem pamćenja i ireverzibilnim gubitkom kognitivnih funkcija. Središnji kolinergički sustav je uključen u djelovanje općih anestetika. Anestetička modulacija kolinergičkog prijenosa ima duboke posljedice na funkcioniranje mozga putem kaskade sinaptičkih i postsinaptičkih događaja i na nikotinskim i na muskarinskim receptorima. Glavni učinak anestetika na nikotinske receptore je inhibirajući. Tijekom opće anestezije, smanjeno otpuštanje acetilkolina i depresija kolinergičkog prijenosa olakšava poželjne učinke općih anestetika kao što su gubitak svijesti, boli, dobrovoljnih kretnji i pamćenja. Stoga kod pacijenta s AB, koje karakterizira kompromitirana živčana transmisija izbor anestetika može imati negativan efekt na postoperativni ishod. Većina primjenjenih lijekova tijekom anestezije u interakciji je i s nikotinskim i muskarinskim receptorima. Barbiturati su jaki kompetitivni antagonisti muskarinskih receptora. Propofol, nebarbituratni indukcijski agens, djeluje na obje vrste receptora samo na višim koncentracijama nego što su u kliničkoj uporabi. Pri niskim koncentracijama inhibira oligomerizaciju i ne pojačava toksičnost beta-amiloida. Stoga se propofol i tiopental smatraju relativno sigurnim za pacijente s AB jer ne djeluju na metabolizam APP.

Inhalacijski anestetici pospješuju oligomerizaciju i citotoksičnost peptida povezanih s AB. Kirurški stres isto tako može ubrzati razvoj kliničkih znakova i simptoma AB. Postoji pretpostavka da izlaganje anesteziji može kod ovih bolesnika pogoršati demenciju, međutim definitivni zaključci koji se odnose na taj rizik nisu još do kraja istraženi (Fodale V et al. 2006).

## 10.0. EPILEPSIJA

### 10.1. DEFINICIJA

Paroksizmalni poremećaj funkcije SŽS koji je izazvan ponavljanjem abnormalnog, ekscitativnog, sinkronog i stereotipnog neuronalnog izbijanja. Takvo ekscitativno neuralno izbijanje klinički se manifestira epileptičnim napadajem, a ponavljanjem napadaja dijagnosticira se epilepsija.

#### 10.1.1. Patogeneza

Epileptični napadaji nastaju zbog primarne disfunkcije SŽS, sustavnih bolesti, vaskularnih i ekspanzivnih bolesti mozga ili metaboličkih poremećaja. Na temelju kliničkih manifestacija i interiktalnog nalaza EEG-a, epileptični se napadaji mogu manifestirati:

- parcijalnim (žarišnim) napadajima koji imaju ishodište u jednoj određenoj regiji mozga
- generaliziranim napadajima u kojim je svijest poremećena (grand mal epilepsije, apsansi), a mogu se manifestirati kovulzivnom (grand mal) i nekovulzivnom simptomatologijom (apsans i miokonizmi)
- sekundarno generalizirani žarišni epileptični.

S patofiziološkog stajališta, epileptični se napadaj definira kao posljedica paroksizmalnog izbijanja kortikalnih neurona uzrokovanog njihovom pojačanom podražljivošću.

### 10.1.2. Liječenje

Liječenje epilepsije je simptomatsko, s ciljem reduciranja ili potpunog zaustavljanja epileptičnih napadaja. Koriste se antiepileptici. Postoje 4 generacije koji se primjenjuju u liječenju pojedinih epileptičnih napadaja:

- antiepileptici 1. generacije-najstariji su lijekovi u liječenju epilepsije, to su fenobarbiton, metilfenobarbiton, primidon
- antiepileptici 2- generacije su karbamazepin, fenitoin, sultiam
- antiepileptici 3. generacije obuhvaćaju etosuksimid, valproat
- antiepileptici 4. generacije su najnovija generacija antiepileptika koja ima farmakodinamičke karakteristike koje omogućuju monoterapiju ili adjuvantnu terapiju s jednakom učinkovitošću; oni povećavaju koncentraciju GABA-e, a obuhvaćaju lamotrigin, topiramat, gabapentin, vigabatrin, levetiracetam...

Mehanizam djelovanja antiepileptika nije u potpunosti jasan. Većina preko GABA-e podiže inhibitorne učinke na kortikalne neurone. U tu se skupinu ubrajaju valproat, barbiturati, benzodiazepini, gabapentin i tiagabin. Inhibicija nastaje otvaranjem kloridnih kanala koji ulaskom u neurone dovode do hiperpolarizacije membrane te do neuralne inhibicije. Fenitoin, karbamazepin i lamotrigin usporavaju oslobađanje podražujućih aminokiselina (glutamata) te ograničavaju ulazak natrijevih iona u neuron.. U nekih bolesnika epileptični napadaji se pojavljuju unatoč primjeni svih glavnih antiepileptika i njihovih kombinacija. Ako razlog nije neurodegenerativna bolest, a liječenje je neučinkovito tijekom maksimalno dvije godine, indicirano je kirurško liječenje (Brinar V et al. 2009).

## 10.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

### 10.2.1. Učinak antiepileptika na anesteziju

Postoje važne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije između antiepileptika i lijekova koji se koriste u anesteziji.

Indukcija i inhibicija izoenzima citokrom P 450 u metabolizmu jetre predstavlja najvažniji mehanizam interakcije. Mnogi od starije generacije antiepileptika kao što su karbamazepin, fenitoin, primidon i fenobarbiton induciraju izoenzime citokroma P 450 što dovodi do smanjenja koncentracije mnogih lijekova u plazmi uključujući imunosupresive, antibiotike, kardiovaskularne lijekove osobito amiodaron, beta blokatore i antagonist kalcijevih kanala. U pacijenata na varfarinu potrebno je kontinuirano praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (INR). Topiramata također inducira jetrene mikrosomalne enzime. Valproat je inhibitor jetrenih mikrosomalnih enzima te stoga može povećati koncentraciju nekih lijekova uključujući i same antiepileptike. Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin i vigabatrin ne induciraju jetrene enzime. Makrolidni antibiotici, osobito eritromicin, su jaki inhibitori CYP 3A4 koji je uključen u metabolizam karbamazepina što u nedostatku njegove razgradnje može dovesti do toksičnih učinaka. Primjena karbamazepina može dovesti do značajnog pada koncentracije valproata u serumu.

#### 10.2.2. Djelovanje anestetika na epilepsiju

##### Inhalacijski anestetici

Sevofluran može izazvati pojavu konvulzija, osobito kod djece, i u kombinaciji s hipokapnijom, isto tako i enfluran može uzrokovati konvulzije. S druge strane, izofluran ima antiepileptička svojstva te se s dezfluranom može koristiti u liječenju epileptičnog statusa.

##### Opioidi

Meperidin je opioid koji se povezuje s pojavom mioklonizama i toničko-kloničkih grčeva. Fentanil, alfentanil, sufentanil i morfij mogu uzrokovati generalizirani napadaj osobito nakon intratekalne primjene. Fentanil i njegovi analozi ne pokazuju nikakva antikonvulzivna svojstva.



### Intravenski anestetici

Većina ih uzrokuje mioklonizme, opistotonus i rjeđe generalizirani napadaj osobito primjena etomidata. U višim dozama djeluju antikonvulzivno. Ketamin je nekompetativni antagonist ekscitatornog NMDA- receptora koji spada u porodicu glutamatskih receptora i može se koristiti u liječenju epileptičnog statusa. Kao i kod drugih intravenskih anestetika, ketamin u malim dozama može prouzročiti konvulzije dok u dozama koje izazivaju sedativni ili anestetički učinak, djeluje antikonvulzivno.

### Benzodiazepini

Svi benzodiazepini imaju snažan antikonvulzivni učinak u kliničkoj praksi. Diazepam, midazolam i lorazepam se također koriste u liječenju epileptičnog statusa.

### Lokalni anestetici

Lako prijelaze krvno-moždanu barijeru uzrokujući sedaciju i analgeziju uz generalizirane konvulzije pri visokim dozama. Lidokain se može koristiti u liječenju epileptičnog statusa kod djece.

#### 10.2.3. Perioperativna primjena antiepileptika

Bolesnike treba savjetovati da uzmu redovite lijekove i na samo jutro operacije, isto tako i nakon operacije potrebno je što ranije započeti s redovitim uzimanjem antiepileptika. Ako se propustila jedna doza, ona treba biti nadoknađena što je ranije moguće nakon operacije. Ako je propušteno uzimanje više doza, tada antiepileptici trebaju biti nadoknađeni parenteralno. Dostupni su intravenozni oblici fenitoina, valproata i levetiracetama dok je karbamazepin dostupan u obliku supozitorija. Rutinsko praćenje razine lijeka nije potrebno perioperativno ukoliko anestetik ne mijenja značajno farmakokinetiku antiepileptika.

Od najčešće korištenih antiepileptika, fenitoin predstavlja najveći izazov zbog svoje jedinstvene farmakokinetike te je potrebno njegovo dnevno praćenje u serumu (Perks A et al. 2012).

## 11.0. MULTIPLA SKLEROZA (MS)

### 11.1. DEFINICIJA

Upalna autoimunosna demijelinizacijska bolest SŽS. Osnovnu karakteristiku čine brojna demijelinizacijska oštećenja SŽS, tzv. plakovi po kojima je zbog gliozne sklerozacije oštećenja bolest dobila naziv multipla skleroza. Pojavljuje se u osoba mlađe životne dobi. U početku najčešće se očituje akutnim nastupom neuroloških ispada tzv. relapsa, koji se postupno ili djelomično povlače. Takav relapsno remitirajući tijek karakteriziran diseminacijom neuroloških ispada u vremenu i u prostoru glavno je kliničko obilježje MS.

#### 11.1.1. Patogeneza

Upalna demijelinizacijska oštećenja u početku su pretežno lokalizirana u bijeloj tvari SŽS, iako već i u samom početku, a osobito u kasnijoj fazi bolesti nastaju i oštećenja aksona i neurona. Smatra se bifazičnom bolesti jer u prvoj upalnoj, relapsnoj fazi koja je različitog trajanja u individualnog bolesnika, bolest je reverzibilna. U drugoj, neurodegenerativnoj fazi bolesti dolazi do postupno progresivnog razvoja neuroloških ispada koji više nisu reverzibilnog karaktera. Dva puta je češća u žena nego u muškaraca. Uglavnom se pojavljuje između 18. i 50.g, najčešće u trećem desetljeću života. Uzrok nije poznat.

U patogenezi važni su:

- (auto)imunosne karakteristike osobe
- genski čimbenici
- okolišni čimbenici
- intenzitet neurodegeneracije/regeneracije

### 11.1.2. Klinička slika

Prva pojava kliničkih simptoma indikativnih za MS označava se dijagnozom klinički izolirani sindrom (CIS). CIS se najčešće nakon kraćeg ili duljeg perioda razvojem novog karakterističnog simptoma dijagnosticira kao MS. Najčešće se CIS manifestira simptomima:

- optičkog neuritisa
- moždanog debla i/ili malog mozga ili
- inkompletnog transverzalnog mijelitisa

Brzina prelaska CIS-a u definitivan oblik MS ovisi o nalazu parakliničkog kriterija (MR mozga, likvorski nalaz), ili pojavi novog kliničkog simptoma. Klinički simptomi MS najčešće se manifestiraju:

- optičkim neuritisom
- osjetnim poremećajima
- nestabilnošću u hodu
- dvoslikama
- motoričkom slabošću udova
- disfunkcijom sfinktera
- vrtoglavicama
- kognitivnim poremećajima

### 11.1.3. Liječenje

Uzrok MS je nepoznat te nema kauzalnog liječenja bolesti. U akutnoj relapsnoj fazi bolesti primjenjuju se kortikosteroidi tijekom 5 dana u manjoj, a 3 dana u većoj dozi. Taj način liječenja prikladan je i za liječenje CIS-a. Obično se nastavlja malim dozama steroida koje se postupno smanjuju kroz nekoliko dana kako bi se smanjila pojava relapsa nakon naglog prekida uzimanja kortikosteroida.

U fazi remisije započinje se što je ranije moguće imunomodulacijskim liječenjem kojim se smanjuje broj relapsa i usporava progresija bolesti te se odgađa razvoj druge degenerativne faze bolesti. Simptomatsko liječenje MS usmjereno je na stišavanje simptoma koji prate neurološke poremećaje. Spastičnost, bol, otežan hod, dekubitusi, poremećaj govora i gutanja, poremećaji raspoloženja i kognitivnih funkcija zahtijevaju multidisciplinarni terapijski pristup (Brinar V et al. 2009).

## 11.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

U preoperativnoj procjeni osnovica je temeljit neurološki pregled. Pacijenti na kortikosteroidima trebaju nastaviti terapiju. Opća anestezija se najčešće koristi za kirurške zahvate kod pacijenata s MS. Anestezijolog treba pažljivo pratiti tjelesnu temperaturu pacijenta tijekom operacije jer i najmanje povećanje može dovesti do pada neuroloških funkcija postoperativno. Depolarizirajući mišićni relaksansi, sukcinilkolin, može dovesti do hiperkalijemije pa ga treba izbjegavati. Nedepolarizirajući mišićni relaksansi su sigurni za primjenu (Dorotta I & Schubert A 2002). Lokalni anestetici mogu pogoršati simptome zbog povećane osjetljivosti demijeliniziranih aksona na toksičnost lokalnih anestetika. Učinak anestezije je nepredvidljiv. Elektivne operacije treba izbjegavati za vrijeme relapsa. Spinalna anestezija je povezana s pogoršanjem bolesti Periferni živčani blok je sigurniji za ove pacijente jer je MS bolest SŽS, ali se ipak kod pacijenta može javiti periferna neuropatija. Epiduralna i druge tehnike regionalne anestezije nemaju negativni učinak na tijek bolesti. Niti su prepoznate specifične interakcije s općim anestheticima. U obzir treba uzeti da i pacijenti s uznapredovalom bolešću mogu imati komplikacije vezane uz kardiovaskularni sustav zbog autonomne disfunkcije što zahtjeva prošireni nadzor i njegu nakon operacije (Morgan GE & Mikhail MS 2013).

## 12.0. AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (ALS)

### 12.1. DEFINICIJA

Poznata i kao Lou Gehrigova bolest najčešća je bolest motoričkih neurona. Bolest je većim dijelom sporadična, a u manjeg dijela bolesnika nasljedna. Bolesni proces započinje u motoričkim neuronima perifernog i SŽS i motoričkih puteva. Većina osoba umire unutar 3-5 godina od postavljene dijagnoze.

#### 12.1.1. Patogeneza

Uzrok ALS-a nije poznat. Osim djelovanja slobodnih radikala kao jedan od uzroka nastanka pretpostavlja se ekscitoksično oštećenje zbog nedovoljnog izbacivanja glutamata iz područja sinapse. Druge pretpostavke nastanka uključuju čimbenike okoline, viruse i toksine. Sve to dovodi do zaključka da je ALS bolest koja može nastati različitim mehanizmima.

#### 12.1.2. Klinička slika

ALS najčešće započinje sa slabošću i redukcijom mišićnog volumen na malim mišićima šaka, ramena, glutearne, ali i bulbarno inervirane muskulature, s razvojem motoričke slabosti, hipotonije, hiporefleksije i fasciklualcija. Bolesnik obično nema boli, osim eventualno bolnih grčeva mišića koji se pojavljuju u mirovanju ili nakon fizičkog napora. Bolesni proces pokazuje stalnu progresiju. U većine bolesnika najizraženija je slabost na gornjim udovima koji pokazuju hipotrofiju, bez osjetnih ispada, ali s pojavom krampa i facilitacije miotatskih refleksa na gornjim i donjim udovima te s pojavom patoloških refleksa. Takva kombinacija oštećenja gornjih i donjih motoričkih neurona karakteristična je za ALS. Uz to su prisutni bulbarni simptomi (otežano gutanje i govor), koji su u 20% bolesnika inicijalni simptom bolesti. Nikada nije zahvaćena bulbomotorika, niti je poremećena funkcija sfinktera.

### 12.1.3. Dijagnoza

Vrlo važna dijagnostička pretraga je elektromioneurografija (EMNG) koja pokazuje generalizirano oštećenje donjih motoričkih neurona sa simptomima oštećenja gornjeg motoričkog neurona..

### 12.1.4. Liječenje

Riluzol, koji se koristi u liječenju, posjeduje antiglutamatska svojstva i blokira glutaminičnu transmisiju u SŽS-u. Njegova učinkovitost u liječenju je mala, ali usporuje bolest i produljuje život za nekoliko mjeseci. Nuspojave lijeka uključuju mučninu, umor i gastrointestinalne poremećaje. U simptomatskom liječenju iskorištava se antikolinergičko djelovanje amitriptilina. Atropin se primjenjuje u stanjima kada postoji teškoća u gutanju sline, spastičnost se najčešće liječi mišićnim relaksansom, baklofenom, dok se za intermitentne poremećaje disanja primjenjuje blaga sedacija bolesnika. Korisna je fizikalna terapija s aktivnim vježbama (Brinar V et al. 2009).

## 12.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

Cilj procjene anestezije je odabir prikladne anesteziološke tehnike koja će najmanje utjecati na samu bolest pacijenta, koja će osigurati optimalne uvjete rada i prikladnu analgeziju. Opća anestezija uz korištenje mišićnih relaksansa može uzrokovati ventilacijsku depresiju.

Depolarizirajući mišićni relaksansi izazivaju rabdomiolizu i hiperkalijemiju.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi se mogu koristiti, ali je u ovih bolesnika promijenjena osjetljivost na njih. Respiratorna disfunkcija i patološka reakcija na mišićne relaksanse može dovesti do anestezioloških komplikacija. Regionalna anestezija je također relativno kontraindicirana jer može uzrokovati recidiv ili pogoršanje bolesti. Zbog demijelinizacije, leđna moždina može postati podložnija potencijalnim neurotoksičnim posljedicama lokalnih anestetika ( David D et al. 2013).

## 13.0. GUILLAIN-BARRE SINDROM (GBS)

### 13.1. DEFINICIJA

Akutan brzo progresivan simetričan poliradikuloneuritis koji predominantno zahvaća motoričke funkcije. U oko 50% bolesnika nastanku bolesti prethodi virusna ili bakterijska infekcija, nekoliko tjedana ranije. Može se pojaviti u svakoj životnoj dobi.

#### 13.1.1. Patogeneza i klinička slika

Najčešće bolest započinje manjim distalnim parestezijama, nakon čega slijede simetrični motorički ispadi koji su glavni simptom bolesti. U osnovi poremećaja je oštećenje mijelinske ovojnice limfocitima, a u težim slučajevima nastaje sekundarno aksonalno oštećenje. Senzorna vlakna mogu biti oštećena na bilo kojoj razini između spinalnih korijena i distalnog završetka živca. U neurološkom statusu nalazi se simetrična mišićna slabost proksimalnih mišića udova i arefleksija, uz ponekad pridružene ispade moždanih živaca. U 30 % bolesnika zahvaćeni su i drugi moždani živci. Prisutna je senzorna ataksija i autonomna disfunkcija. Autonomna abnormalnost je česta. Može se manifestirati supraventrikularnom tahikardijom ili bradikardijom, poremećajem krvnog tlaka, posturalnom hipotenzijom i drugim vazomotoričkim simptomima. Respiracijska insuficijencija može nastupiti kao posljedica slabosti dijafragme i slabosti interkostalnih mišića. Autonomni poremećaji mogu uzrokovati fatalni ishod zbog oštećenja respiracijske i aspiracijske pneumonije, te asistolije.

#### 13.1.2. Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkom nalazu, nalazu likvora i EMNG nalazu.

Karakterističan nalaz likvora je albuminocitološka disocijacija koja nastupa već u ranoj fazi bolesti. EMNG pokazuje usporenje brzine provodljivosti živca. Vrijednosti su manje od 60 % normalnih vrijednosti.

### 13.1.3. Liječenje

U liječenju akutne faze bolesti primjenjuje se plazmafereza, imunoglobulini. Potrebno je nadzirati respiracijske i autonomne funkcije, prevenirati razvoj venske tromboze, embolije pluća i hipernatrijemije (Brinar et al. 2009).

## 13.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

Anesteziološku procjenu komplicira prisutnost autonomne disfunkcije koja može uzrokovati respiratornu insuficijenciju. Oko 30% pacijenata s GBS zahtijeva ventilacijsku potporu. Tijekom anestezije mogu se uočiti i poremećaji krvnog tlaka. Sukcinitolin je i u ovih pacijenata kontraindiciran zbog opasnosti od hiperkalijemije. Upotreba regionalne anestezije ostaje sporna zbog pretpostavke da može dovesti do pogoršanja simptoma. U odluci o tehnici ostaje individualno procijeniti rizike i koristi regionalne i opće anestezije. (Morgan GE & Mikhail MS 2013).

## 14.0. MIASTENIJA GRAVIS (MG)

### 14.1. DEFINICIJA

Neuromuskularna sinapsa se sastoji od terminalnog živčanog ogranka, intersinaptičkog prostora i postsinaptičke membrane mišićnog vlakna na kojem su receptori. Neurotransmiter je acetilkolin. Bolesti neuromuskularne sinapse možemo podijeliti na bolesti presinaptičkog dijela i postsinaptičkog. MG je autoimunosna bolest s antitijelima na acetilkolinske receptore na postsinaptičkom dijelu neuromuskularne sinapse.

#### 14.1.1. Klinička slika

Klinički simptomi su pojačani umor i slabost poprečnoprugastih mišića koji se s odmorom povlače. Simptomi mogu biti vrlo blagi, a mogu biti i toliko teški da bolesnik ne može spontano disati. Simptomi se nakon odmora povlače i jači su u poslijepodnevnim i večernjim satima.



To mogu biti dvoslike, ptoza, zamarnje pri hodu, obavljanju običnih kućnih poslova, u govoru i smetnje gutanja. Katkad u egzacerbaciji bolesti može doći do vrlo jaka pogoršanja, kad se uz smetnje govora i gutanja javljaju i smetnje disanja. Do pogoršanja može doći zbog dišne ili neke druge infekcije, stresa ili uzimanja nekog lijeka koji pogoršava MG. Oko 75% bolesnika s MG ima promjene strukture timusa.

#### 14.1.2. Dijagnoza

Dijagnoza se može postaviti na temelju dobro uzete anamneze i kliničkog pregleda. Farmakološki se testira parenteralnom primjenom inhibitora acetilkolinesteraze. Pritom se miastenički simptomi brzo povlače, ali je djelovanje prolazno. Elektrodijagnostički se testiranje provodi testom repetitivne stimulacije živca čime se kvantificira transmisija na pojedinačnoj završnoj ploči. Oko 80-85% bolesnika ima pozitivna antitijela na nikotinske acetilkolinske receptore.

#### 14.1.3. Liječenje

U terapiji na prvom mjestu su blokatori acetilkolinesteraze. U većine bolesnika potrebno je dodatno imunosupresijsko liječenje. To su na prvome mjestu kortikosteroidi, zatim azatioprin, mikofenolat, a rijetko ciklosporin ili ciklofosamid. Kortikosteroidi se daju u jednokratnoj jutarnjoj dozi, u početku svaki dan, a poslije, kad se postigne poboljšanje, svaki drugi dan. U bolesnika se izvodi i timektomija ( Vrhovac B et al.2008).

## 14.2. ANESTEZIOLOŠKO RAZMATRANJE

Odabir anestetika i anesteziološke tehnike za pacijente s MG je individualan i ovisi o težini bolesti i vrsti operacije. Pacijenti trebaju biti primljeni u bolnicu 24-48 sata prije operacije kako bi se omogućila detaljna procjena funkcije dišnih mišića kroz praćenje forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC).

Preporuke govore o korištenju regionalne ili lokalne anestezije kad god je to moguće u odnosu na opću. Doza lokalnih anestetika može se smanjiti u ovih bolesnika kako bi se izbjegli mogući učinci anestetika na neuromišićnu transmisiju. Pacijenti s MG pokazuju relativan otpor prema djelovanju depolarizirajućih mišićnih relaksansa stoga se doza treba povećati ukoliko se koriste. S druge strane, pacijenti pokazuju povećanu osjetljivost prema nedepolarizirajućim mišićnim relaksansima čija se doza mora smanjiti na 10 % od normalne doze ( Baraka A 1992). Inhibitore kolinesteraze treba izbjegavati ne samo jer mogu produžiti djelovanje depolarizirajućih mišićnih relaksansa nego mogu dovesti i do kolinergičke krize. Postoperativno važan je pažljivi monitoring ventilacijske funkcije  
[http://www.openanesthesia.org/ABA:Myasthenia\\_gravis\\_preop\\_risk\\_eval](http://www.openanesthesia.org/ABA:Myasthenia_gravis_preop_risk_eval)

## 15. ZAKLJUČAK

Neurološke bolesti kao komorbiditet prate operacijske zahvate i postoperativni oporavak. Ovi bolesnici osim neurološke bolesti pokazuju čitav niz drugih negativnosti uključujući slabost mišića, ventilacijske probleme, probleme s prehranom itd. U liječenju pojedinih bolesti koriste se razni lijekovi koji mijenjaju farmakokinetička i farmakodinamička svojstva anestetika. Za sve elektivne zahvate potrebna je adekvatna priprema ovih pacijenata. Održavanje moždane perfuzije i zaštita od moždane ishemije je osobito važna kod bolesnika s cerebrovaskularnom bolešću. Anestetici smanjuju potrebe mozga za energijom, tj. smanjuju moždani metabolizam iz čega proizlazi njihovo neuroprotektivno djelovanje koje se pripisuje barbituratima. Opijati i benzodiazepini isto tako smanjuju moždani metabolizam. Njihovo protektivno djelovanje se treba uzeti u obzir u pripremi bolesnika jer mogu uspješno smanjiti neurološku ozljedu uzrokovanu smanjenom perfuzijom i isporukom kisika. U bolesnika s neurodegenerativnom bolešću kao što je PB, treba izbjegavati: metoklopramid, droperidol, meperidin, alfentanil. Ondansetron se može koristiti u prevenciji mučnine kao zamjena za droperidol. S izuzetkom halotana, PB ne ograničava izbor inhalacijskih anestetika. S druge strane, propofol pokazuje antiparkisonički učinak. Uz tiopental propofol se također smatra i relativno sigurnim i za pacijente s AB. Primarna zabrinutost u planiranju anestezije za bolesnike s epilepsijom su potencijalne interakcije antiepileptika i anestetika te mogućnost provociranja napadaja. Inhalacijski anestetici izofluran i dezfluran pokazuju antiepileptička svojstva dok većina intravenskih anestetika tek u višim dozama djeluju antikonvulzivno. Učinak anestezije za bolesnike s MS je nepredvidljiv. Opća anestezija se najčešće koristi za kirurške zahvate dok lokalna može pogoršati simptome. U bolesnika s neuromišićnom bolešću osobita pozornost se u planiranju anestezije pridodaje kardiorespiratornoj disfunkciji kao posljedici primjene anestetika. Depolarizirajući mišićni relaksansi se izbjegavaju. Također, regionalna anestezija je relativno kontraindicirana. Primjena intravenskih anestetika može uzrokovati ventilacijsku depresiju. Uslijed brojnih komplikacija, izbor anesteziološke tehnike i anestetika koji će najmanje utjecati na tok bolesti je otežavajući.

Zbog složenosti patogeneze, kliničke slike, učestalih interakcija stalne terapije s anestheticima, bolesnici s neurološkim bolestima predstavljaju izazov za svakog anesteziologa.

## 16. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici Prof. dr. sc. Vesni Vegar Brozović na savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem roditeljima, sestri i prijateljima na velikoj podršci tijekom cijelog studiranja

## 17. LITERATURA

- 1.Baraka A (1992) Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 39(5 Pt 1):476-486.
- 2.Brinar V i sur. (2009) *Neurologija za medicinare*. Medicinska naklada Zagreb.
- 3.David D, Thampi S, Chandy T, Nandhakumar A (2013) Anesthetic management of a patient with amyotrophic lateral sclerosis for transurethral resection of bladder tumor. *Indian J Anaesth* 57(2):197-199.
- 4.Dorotta I and Schubert A (2002) Multiple sclerosis and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 15(3):365-370.
- 5.Eger E (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 61:20.
- 6.Fodale V, Quattrone D, Trecroci C, Caminiti V, Santamaria L (2006) Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. *Br J Anaesth* 97(4):445-452.
- 7.Gavranić A, Šimić H, Vukas D, Stanković B, Bajek G, Kolić Z (2011) Neurokirurški postupci liječenja hidrocefalusa. *Medicina fluminensis* 47:180-184.
- 8.Jellish W (2006) Anesthetic issues and perioperative blood pressure management in patients who have cerebrovascular diseases undergoing surgical procedures. *Neurol Clin*  
doi:10.1016/j.ncl.2006.06.008.
- 9.Kimura M and Saito S (2010) Anesthesia for patients with neurological diseases. *Masui* 59(9):1100-1104.
- 10.Lieb K and Selim M (2008) Preoperative evaluation of patients with neurological disease. *Semin Neurol* 28(5):603-610.
- 11.Mclure H and Rubin A (2005) Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 71:59-74.
- 12.Morgan GE and Mikhail MS (2013) *Clinical Anesthesiology*, 5rd ed. McGraw Education, Inc New York.

13. Nicholson G, Pereira A, Hall G (2002) Parkinson's disease and anaesthesia. Br J Anaesth 89:904-916.

14. Perks A, Cheema S, Mohanraj R (2012) Anaesthesia and epilepsy. Br J Anaesth 4:562-571.

15. Shaikh S and Verma H (2011) Parkinson's disease and anaesthesia. Indian J Anaesth 55(3):228-234.

16. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) Izabrana poglavlja iz bolesti živčanog sustava. Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb.

<http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/anaesthesia>

<http://www.lifelinetomodernmedicine.com/Types-Of-Anesthesia.aspx>

<http://health.ucsd.edu/specialties/anes/Pages/regional-nerveblock.aspx>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2247>

[http://www.anesthesiologynews.com/download/Induction\\_ANSE10\\_WM.pdf](http://www.anesthesiologynews.com/download/Induction_ANSE10_WM.pdf)

[http://www.openanesthesia.org/ABA:Myasthenia\\_gravis\\_preop\\_risk\\_eval](http://www.openanesthesia.org/ABA:Myasthenia_gravis_preop_risk_eval)

## 18. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Bjelovaru, 25. 12. 1988. godine. Maturirala sam 2007. godine u Srednjoj medicinskoj školi u Bjelovaru. Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2007. godine.

