

Učinki splošne anestezije na kognitivne sposobnosti pri otrocih – pregledni članek

Vesna Mlinarič Lešnik^{1*}, Janez Bregar² in Ivana Kreft Hausmeister³

¹Oddelek za rehabilitacijo bolnikov po možganski kapi, Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije, Ljubljana

²Neurološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

³Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Ljubljana

Povzetek: Teoretični modeli nastanka kognitivne motnje po splošni anesteziji vključujejo več dejavnikov, saj ima večina splošnih anestetikov širok razpon delovanja na številne neurotransmiterske sisteme v osrednjem živčevju. Raziskave na živalih nakazujejo, da so nevroni v fazi celičnega razvoja bolj občutljivi na škodljive učinke splošnih anestetikov v primerjavi z zreli nevroni. Raziskave, ki so bile izvedene na otrocih, večinoma temeljijo na retrospektivnih podatkih, rezultati pa nakazujejo, da splošna anestezija najbolj prizadene sposobnosti, ki se funkcionalno v tistem obdobju najintenzivneje razvijajo (npr. govor med 2. in 4. letom starosti), vendar pa trenutno ni mogoče podati povsem jasnega zaključka glede učinkov na posamezne kognitivne funkcije. Večina ugotovljenih primanjkljajev je subkliničnih, kažejo pa se na širokem področju kognitivnih sposobnosti, pri splošnih intelektualnih sposobnostih pa primanjkljajev niso dokazali. Kognitivne posledice splošne anestezije pri otrocih so lahko raznolike in se prepletajo s samim vzrokom za uporabo splošne anestezije. Klinične smernice svetujejo, da se splošna anestezija pri otrocih uporablja v čim nižjem odmerku in traja čim krajši čas. Splošni konsenz je, da bi kljub morebitnemu tveganju za kognitivno oškodovanost, izostanek od potrebnih zdravstvenih posegov prinesel več negativnih posledic kot splošna anestezija, zaradi česar pa je iz psihološkega vidika smiselno, da smo pri obravnavi pozorni tudi na morebitne težave otrok, ki so bili izpostavljeni medicinskim posegom pod splošno anestezijo.

Ključne besede: splošna anestezija, razvoj otroka, kognicija, otroci

The effects of general anesthesia on cognition in children – a review

Vesna Mlinarič Lešnik^{1*}, Janez Bregar² and Ivana Kreft Hausmeister³

¹Department for Rehabilitation of Stroke Patients, University Rehabilitation Institute of the Republic of Slovenia, Ljubljana, Slovenia

²Neurological Clinic, University Medical Center Ljubljana, Slovenia

³Clinical Department of Pediatric Hematology and Oncology, Pediatric Clinic, Ljubljana, Slovenia

Abstract: The theoretical models of pathophysiological mechanisms responsible for cognitive sequelae after general anesthesia are multifactorial, as most general anesthetics impact several neurotransmitter systems of the nervous system. Animal models show, that during periods of maturation neurons are more susceptible to damage from general anesthetics, while mature neurons are largely unaffected. Research done in children is mostly based on retrospective studies and their results tend to show that general anesthesia mostly impairs cognitive abilities, that are functionally under intense development at the time (for example speech between the ages of 2 and 4) although current data does not allow for definite conclusions about cognitive functions being affected. Most reported cognitive deficits are subclinical but tend to be present across a wide range of cognitive functions. However, no effect of general anesthesia on general intelligence has been noted. Cognitive consequences after general anesthesia in children are diverse and can be intertwined with the underlying condition that led to the use of general anesthesia. Current clinical guidelines suggest general anesthesia in children should be used in the lowest and shortest effective dose. The consensus is that withholding necessary treatments under general anesthesia would bring more harm than exposure to general anesthesia, therefore in clinical practice attention must be given to potential cognitive deficits in children who underwent procedures under general anesthesia.

Keywords: general anesthesia, child development, cognition, children

*Naslov/Address: Vesna Mlinarič Lešnik, Oddelek za rehabilitacijo bolnikov, Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije, Linhartova 51, 1000 Ljubljana, e-mail: vesna.mlinaric@ir-rs.si

Članek je licenciran pod pogoji Creative Commons Attribution 4.0 International licence. (CC-BY licenca).
The article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY license).

Uporaba splošne anestezije omogoča izvedbo nujnih, bolečih ali dolgih zdravstvenih posegov, ki pomembno prispevajo k diagnosticiranju in zdravljenju bolezni oziroma poškodb. Operativni posegi na otrocih se običajno izvajajo, kadar bi odlog posega na kasnejše življenjsko obdobje povzročil poslabšanje stanja ali celo smrt, zmanjšal kakovost življenja ali pa ga bi bilo kasneje nemogoče izvesti. Zaradi omejenih zmožnosti sodelovanja se lahko splošna anestezija pri otrocih uporablja tudi pri drugih posegih in diagnostiki (npr. magnetna resonanca, šivanje rane ...). Pogosto se pri starših srečamo z vprašanji o kasnejših težavah na področju kognitivnih sposobnosti pri otroku zaradi izpostavljenosti splošni anesteziji (Koh idr., 2019). Starše skrbi morebiten neugoden učinek anestezije na otrokove kognitivne sposobnosti, učni uspeh ali otrokovo vedenje. V preglednem članku smo si zadali odgovoriti na vprašanje, v kolikšni meri je skrb, da bi splošna anestezija povzročila kognitivne posledice pri otroku, utemeljena.

Dosedanje raziskave nam sicer še ne nudijo povsem jasnih odgovorov o mehanizmih morebitnega neugodnega učinkovanja splošne anestezije, ter o strukturnih spremembah in funkcijskih izidih po uporabi le-te. Domneva pa se, da je ranljivost možganov na učinke splošne anestezije višja v otroštvu (Sinner idr., 2014; Zhu idr., 2010). V članek smo vključili raziskave dostopne v tujih bazah podatkov (iskanje s pomočjo baze Google Scholar ter podrobnejše iskanje relevantnih člankov v posameznih bazah Elsevier, PubMed, PsychINFO in Science Direct), ki so dostopne pod ključnimi besedami »splošna anestezija« (angl. *general anaesthesia*) in »razvoj« (angl. *development*), objavljene do vključno decembra 2020. V članek nismo vključili raziskav, ki se nanašajo na izpostavljenost anesteziji pred porodom.

Mehanizmi učinkovanja splošnih anestetikov in nastanka neželenih nevrokognitivnih učinkov

Mehanizmi delovanja anestetikov še danes niso povsem razjasnjeni. Podobno kot sedativi jih večina učinkuje na s klorovimi kanalčki sklopljene receptorje za γ -aminobutirirno kislino (GABA) in ojačujejo njihovo inhibitorno dejavnost (npr. propofol, etomidat, sevofluran, desfluran, izofluran) ali pa zavrejo ekscitatorno aktivnost glutamatnih receptorjev (npr. ketamin, smejalni plin; Jevtovic-Todorovic idr., 2013). Poleg tega splošni anestetiki učinkujejo tudi na številne druge receptorske kanalčke (glicinski, nikotinski, serotoninški receptorji, ipd.) ter na napetostno občutljive ionske kanalčke, kar nekoliko bolj pojasni njihov kompleksen učinek na osrednje živčevje. Kljub temu, da vplivajo na celotno osrednje živčevje, pa so določeni deli le-tega, kot so korteks, talamus, hipokampus, retikularna formacija in hrbtenjača, relativno bolj občutljivi na njihovo delovanje (Rang in Dale, 2012). Ravno zaradi učinkov na številne raznolike receptorje in kanalčke ter njihov modulatorni učinek, ki ne sledi klasičnemu principu agonista in antagonista, je preučevanje točnega mehanizma delovanja in nastanka neželenih učinkov izjemno kompleksno.

Poleg neposrednih neželenih učinkov splošnih anestetikov na osrednji živčni sistem, so nevrološki

zapleti operativnih posegov v splošni anesteziji odvisni od splošnega zdravstvenega stanja pacienta, vrste operacije, ostalih sočasno uporabljenih učinkovin in tudi posrednih učinkov splošne anestezije na srčno-žilni sistem in avtonomno živčevje. Ti dejavniki lahko med drugim vodijo v nihanje arterijskega krvnega tlaka, daljša obdobja arterijske hipotenzije, hipoksemijo, hiperkapnijo, mikroembolične in embolične dogodke, mikrokrvavitve in krvavitve, toksičnost souporabljenih zdravil in elektrolitske motnje (Rabinstein in Keegan, 2013). Klinično jasne posledice kot so ishemična možganska kap, toksična ali metabolna encefalopatija, epileptični napadi, sepsa ali anoksična okvara možganov so zelo redki, vendar pomembni zapleti, ki imajo jasne posledice (Rabinstein in Keegan, 2013). Veliko pogostejši so subklinični ali klinično nemi dogodki, ki pa so manj preučevani in se lahko izrazijo kot kognitivni upad oz. motnje kognitivnih sposobnosti (Huang idr., 2018; Mrkobrada idr., 2016; Patel idr., 2019).

Sinner idr. (2014) kot morebitne možne mehanizme s splošno anestezijo sprožene nevrotoksičnosti povzemajo sledeče mehanizme:

- inhibicija nevrotropnih dejavnikov,
- sprožitev kroničnega vnetja osrednjega živčevja
- učinek na variacije v nevronske vzdražnosti,
- sprememba nevronske plastičnosti,
- učinek na variacije v ekspresiji receptorjev,
- negativni učinki na sinaptogenezo,
- izguba matičnih celic,
- vpliv na nevronske diferenciacije,
- supresija nevrogeneze,
- aktivacija apoptoze preko intrinzične ali ekstrinzične poti,
- generiranje reaktivnih kisikovih spojin in
- poškodba nevronske in glialne citoarhitekture.

Za samo izraženo (neželenih) učinkov so bistveni trije dejavniki (Jevtovic-Todorovic idr., 2013; Sinner idr., 2014):

- starost, pri kateri je bolnik izpostavljen splošni anesteziji, in s to povezana stopnja razvoja možganov,
- pogostost in trajanje izpostavljenosti anesteziji,
- odmerek in tip anestetika.

Učinki izpostavljenosti so torej različni glede na življenjsko obdobje razvoja osrednjega živčnega sistema. V obdobju otroštva razvoj možganov poteka intenzivno. Po rojstvu nevroni zorijo in se začnejo biokemično razlikovati, razvijajo se dendriti in aksoni, povečuje se število povezav (Bregant, 2012). Ob tem pa istočasno od obdobja otroštva preko mladostništva in v obdobje zgodnje odraslosti poteka sinaptično obrezovanje, ki omogoča uravnavanje razvoja osrednjega živčevja in ohranjanje le funkcionalnih povezav. Različni deli možganov se funkcionalno intenzivneje razvijajo v različnih starostnih obdobjih, kar pomeni, da so posamezni deli možganov bolj ranljivi v določenem razvojnem obdobju. Dodatno se pri otrocih iste starosti pojavlja izrazita raznolikost v njihovem delovanju (Bregant, 2012).

Lee in Loepke (2018) domnevata, da anestetiki najverjetneje sprožijo ali blokirajo vkodirane razvojne procese v nevronih v določenih stopnjah celičnega razvoja.

Razmeroma zreli nevroni, glede na dosedanje raziskave, namreč pri izpostavljenosti splošni anesteziji niso dovzetni za celično smrt (Deng idr., 2014; Hofacer idr., 2013). Tako so lahko različne možganske funkcije (na kognitivnem področju npr. branje, spomin, splošne intelektualne sposobnosti) v določenem časovnem obdobju, ko intenzivneje poteka zanje relevanten razvoj osrednjega živčnega sistema, bolj dovzetne za učinke anestezije, ta obdobja pa se med seboj glede na posamezno funkcijo tudi razlikujejo. Podrobnejši opis modelov poškodb osrednjega živčnega sistema glede na obdobje ranljivosti je naveden v tabeli 1.

Različni nevroni so glede na dosedanje raziskave prav tako drugače dovzetni za različne anestetike (Sinner idr., 2014). Dodatno je krvno možganska pregrada pri dojenčkih v starosti do štirih mesecev drugačna v primerjavi s krvno možgansko pregrado pri odraslih, kar se lahko odraža v višji prepustnosti za prehod toksičnih snovi (Saunders idr., 2012). Hkrati pa so možgani v tem obdobju tudi dovzetnejši za izgubo sinaps zaradi z glutamatom inducirane *N*-Metil-D-aspartat receptor (NMDAR) ekscitotoksičnosti, ki se lahko pojavi ob bolečini (Bregant, 2012).

Raziskave učinkov anestezije na živalih

Raziskave na glodalcih in nečloveških primatih so pokazale povezavo med uporabo splošne anestezije in povečano nevronske apoptoze ter posledično dolgoročnimi nevrorazvojnimi motnjami (Creeley idr., 2013; Paule idr., 2011; Rappaport idr., 2015; Stratmann idr., 2010). Raziskave tako kažejo, da se pri živalih spremembe po anesteziji histološko pokažejo kot obsežna apoptoza, zmanjšanje števila sinaps, spremembe v nevronske morfologiji in oškodovana nevrogeneza v hipokampusu (Rappaport idr., 2015). Kljub temu pa še vedno obstaja odprto vprašanje, ali in kako se strukturne spremembe odražajo v funkciji. V eni od raziskav na miših so ugotovili, da anestezija, pri kateri je bil uporabljen anestetik izofluran, vodi v obsežno nevrodegeneracijo, predvsem v talamusu in možganski skorji, vendar pa to ni bilo povezano z nevrokognitivno funkcijo živali (Stratmann idr.,

2010). V raziskavah, v katerih so bile vključene rezus makak opice, so nasprotno dokazali učinke splošne anestezije tudi na kognitivne sposobnosti (Paule idr., 2011). Opice, ki so dobile ketaminsko anestezijo za obdobje 24 ur v petem ali šestem dnevu življenja, so bile od starosti sedmih mesecev naprej spremljane s Standardizirano testno baterijo za ocenjevanje instrumentalnega pogojevanja (*angl.* Standardized Operant Test Battery). V prvih treh letih življenja so imele opice, ki so prejele anestezijo, precej nižje dosežke v primerjavi s kontrolno skupino.

Nekatere raziskave so poskusile izluščiti tudi učinke posameznih najpogosteje uporabljenih anestetikov. Tako se je na primer pokazalo, da propofol povzroči apoptozo nevronov in oligodendrogliocitov v možganih zarodkov in novorojenčkov makak opic (Creeley idr., 2013). Z izofluranom so povezali obsežno apoptozo v neonatalnih možganih primatov (Rappaport idr., 2015). Pri uporabi ketamina so se pri primatih pokazali dolgotrajni primanjkljaji spomina in pozornosti (Brambrink idr., 2012).

Izzivi proučevanja in zaključevanja v kliničnih študijah

Proučevanje neugodnih učinkov splošne anestezije na področju kognicije, čustvovanja in vedenja predstavlja izjemno zahteven izziv. Zgoraj opisana spoznanja namreč niso povsem prenosljiva na človeka. Eden od razlogov je, da so pri ljudeh posebej pomembne govorne sposobnosti in abstraktno mišljenje, ki ju ni mogoče primerljivo zajeti v študijah na živalih. Zato so posebej pomembne klinične študije. Pri teh pa osnovno težavo raziskovanja pogosto predstavlja dejstvo, da so posegi in potreba po splošni anesteziji pogosto nepredvidljivi, zaradi česar je težko vzpostaviti optimalni raziskovalni načrt. Prisotni so pomisleki, do kakšne mere je mogoče posploševanje in prenos izsledkov v klinično prakso.

Walkden idr. (2019) navajajo, da se izzivi pri raziskovanju nanašajo na sledeče vidike: merjenje neposrednih nevrotoksičnih učinkov splošne anestezije (npr. opredelitev časa izpostavljenosti glede na razvojno obdobje), opredelitev

Tabela 1

Modeli mehanizmov poškodbe centralnega živčnega sistema in kritična obdobja razvoja (Bear idr., 2016)

Modeli mehanizmov poškodb centralnega živčnega sistema	Obdobje ranljivosti
Inhibicija nevrotropnih faktorjev	Prenatalno, najbolj izraženo od 5. tedna do 5. meseca nosečnosti
Vpliv na nevronske diferenciacije	Prenatalno, najbolj izraženo od 5. tedna do 5. meseca nosečnosti
Izguba matičnih celic	Predvsem prenatalno, matične celice parahipokampalno celotno življenje
Supresija nevrogeneze	Predvsem prenatalno, nevrogeneza v npr. hipokampusu tekom celotnega življenja
Negativni učinki na sinaptogenezo	Tekom celotnega življenja, izrazitejša sinaptogeneza prenatalno
Sprememba nevronske plastičnosti	Tekom celotnega življenja, bolj izrazito v otroštvu in mladosti
Učinek na variacije v ekspresiji receptorjev	Tekom celotnega življenja
Učinek na variacije v nevronske vzdražnosti	Tekom celotnega življenja
Sprožitev kroničnega vnetja centralnega živčevja	Tekom celotnega življenja
Generiranje reaktivnih kisikovih spojin	Tekom celotnega življenja
Aktivacija apoptoze preko intrinzične ali ekstrinzične poti	Tekom celotnega življenja
Poškodba nevronske in glialne citoarhitekture	Tekom celotnega življenja

in kriterije izpostavljenosti anesteziji (npr. način izvedbe zdravstvenega posega), izbor primerne kontrolne skupine (kohorta in primerljivost postopkov), naslavljanje več sovpadajočih dejavnikov (npr. socialno ekonomske značilnosti, zdravstveno stanje otroka), prepoznava majhnih nevrotoksičnih učinkov, trajanje sledenja udeležencem in upad udeležencev v vzorcu ter nenazadnje tudi dileme glede mer nevrrozvojnih izidov.

Pomanjkljivost lahko predstavljajo tudi uporabljeni psihodiagnostični pripomočki na področju mer kognicije, vedenja in čustvovanja. Nekatere raziskave so na primer zbirale rezultate s skupinskim ocenjevanjem splošnih intelektualnih sposobnosti, zelo malo raziskav pa je uporabilo individualno nevropsihološko oceno. Raziskovalci o kognitivni učinkovitosti pogosto sklepajo posredno preko mer učnega uspeha ali diagnostične opredelitve po klasifikacijskem sistemu Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB) - kot so motnje avtističnega spektra, duševna manjrazvitost, ipd.; ti pa predstavljajo mero skrajnih posledic, a niso občutljive na celotni razpon kognitivnega delovanja.

Klinične študije pri otrocih

Čeprav se raziskovalci soočajo s številnimi izzivi pri raziskovanju področja vpliva anestezije na kognicijo in so raziskave raznolike, so nekatere meta analize doprinesle k razumevanju tega področja. Pred kratkim objavljena meta analiza raziskav Grabowski idr. (2021) ni pokazala zanesljivih dokazov, da bi imela enkratna krajša anestezija pri otroku učinek na njegov nevrološki razvoj, šolske spretnosti ter na razvoj motenj, kot sta spektro avtistična motnja ali motnja pozornosti in hiperaktivnosti. Pri tem so izpostavili, da določeni uporabljeni anestetiki predstavljajo večje tveganje za otrokov nadaljnji razvoj. Večkratna uporaba ketamina lahko doprinese k tveganju, nasprotno pa uporaba sevoflorana, popolna intravenska anestezija ali uporaba deksmedetomidina predstavlja minimalno ali celo ničelno tveganje na otrokove kasnejše razvojne izide (Grabowski idr., 2021). Tudi v meta analizi, ki je zajela raziskave s prospektivnim modelom raziskovanja, objavljene do leta 2019, niso odkrili pomembne razlike v splošni meri inteligentnosti in v oceni staršev o otrokovih izvršilnih sposobnosti, pokazalo pa se je, da je bila enkratna izpostavljenost splošni anesteziji povezana z značilnim povečanjem poročil staršev o vedenjskih težavah njihovih otrok (Ing idr., 2021).

V meta analizah so poskusili odgovoriti tudi na vprašanje o morebitni ranljivosti otrok za učinke anestezije v določenih razvojnih obdobjih. Grabowski idr. (2021) pri pregledu raziskav zaključujejo, da ima splošna anestezija različne in kot kaže blage učinke pri različnih starostih otroka, ni pa zadostnih dokazov, ki bi podprli, da splošna anestezija predstavlja pomemben dejavnik tveganja za dolgoročni razvoj otroka, in bi se posledično medicinski posegi odlagali na kasnejši čas, ko bi bil otrok starejši.

V prihodnjih razdelkih predstavljamo nekatere izsledke raziskav o učinku splošne anestezije na različne razvojne izide pri otrocih, na primer kognitivne, vedenjske, učne. Raziskave so raznolike in zaključki so si pri nekaterih nasprotujoči. V tabeli 2 so prikazane podrobnosti raziskav

z njihovimi izsledki, v sledečem besedilu pa predstavljamo krajši povzetek glede na področje merjenja učinka splošne anestezije.

Intelektualne sposobnosti otrok

Med raziskavami, ki so ocenjevale učinek splošne anestezije na intelektualne sposobnosti pri predšolskih otrocih, so nekatere pokazale značilne povezanosti (DiMaggio idr., 2009; Dwyer idr., 2016; Feng idr., 2020; Naumann idr., 2012; Walker idr., 2012), medtem ko druge povezanosti niso potrdile (Davidson idr., 2016; Doberschuetz idr., 2016; Fan idr., 2013; McCann idr., 2019). Garcia Guerra idr. (2014) so ugotovili povezanost med nižjimi dosežki na preizkusih intelektualnih sposobnosti in uporabo kloralhidrata pri otrocih. Razlike v intelektualnih sposobnostih so ugotovili tudi Morris idr. (2014), ko so proučevali otroke z zelo nizko porodno težo. Vprašanje pa je, ali je na ugotovljene razlike učinkovala anestezija ali pa težave, ki so izhajale iz nizke porodne teže. Zanimiva je tudi primerjava dosežkov otrok, ki so bili izpostavljeni anesteziji, na Pripomočku za oceno zgodnjega razvoja, kjer so se pokazale razlike v primerjavi z vrstniki, ki anesteziji niso bili izpostavljeni (O'Leary idr., 2016), pri primerjavi dosežkov otrok z dosežki sorojencev pa razlike niso bile pomembne (O'Leary idr., 2019), kar nakazuje, da so na intelektualne sposobnosti otrok učinkovali drugi dejavniki.

Podobno so tudi raziskave pri šolskih otrocih, ki so bili izpostavljeni anesteziji, dale različne zaključke. Pri uporabi Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za otroke avtorji niso ugotovili razlik (Wilder idr., 2009; Zhou idr., 2021), kot tudi podobno niso ugotovile razlik raziskave, v katerih so avtorji uporabili Wechslerjevo skrajšano lestvico inteligentnosti (Stratmann idr., 2014; Warner idr. 2018). Zanimivo pa je raziskava, v kateri so za oceno intelektualnih sposobnosti uporabili Barvne progresivne matrice, pokazala razlike (Ing idr., 2012) oziroma so bile razlike med otroki prisotne le po daljši izpostavljenosti splošni anesteziji (Ing idr., 2017).

Pozornost in hitrost procesiranja

Na področju pozornosti in hitrosti procesiranja, kjer so bili kot mere uporabljeni nevropsihološki preizkusi, večina raziskav ni ugotovila razlik med otroki, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji, in kontrolnimi skupinami (McCann idr., 2019; Poor Zamany Nejat Kermany idr., 2016; Taghon idr., 2015; Walkden idr., 2020). Manjše razlike v hitrosti procesiranja so ugotovili le Taghon idr. (2015), vendar le v primeru, da so bili otroci večkrat izpostavljeni anesteziji.

Pri preverjanju pogostosti motnje pozornosti in/ali hiperaktivnosti (glede na diagnozo po veljavni klasifikaciji) pa ugotovitve niso bile enoznačne. Tako so npr. Castellheim idr. (2018), Hu idr. (2017), Sedighnejad idr. (2020), Sprung idr. (2012) ter Tsai idr. (2018) ugotovili pogostejšo pojavnost motnje pri otrocih, izpostavljenih splošni anesteziji, DiMaggio idr. (2011) ter Ko idr. (2014) pa razlik niso ugotovili.

Tabela 2*Ključni elementi znanstvenih člankov, vključenih v pregled literature*

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izledek	
Bartels idr. (2009)	1143	Kohortna študija dvojčkov	< 3 leta;	< 12 let	12 let	Nizozemski CITO-test namenjen šolskemu uspehu; ocene učiteljev	Pri primerjavi dvojčkov ni razlik med otroki izpostavljenimi splošni anesteziji in otroki, ki niso bili izpostavljeni.
DiMaggio idr. (2009)	5433	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta		1 do 4 leta	9. verzija Mednarodne klasifikacije bolezni (diagnoze nespecifični razvojni zaostanek, vedenjska motnja, duševna manjrazvitost, avtizem, motnje govora ali jezika)	Pri otrocih, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji med posegom, je bil večja pogostost diagnoz razvojnih ali vedenjskih motenj.
Kalkman idr. (2009)	368	Retrospektivna kohortna študija	< 6 let		19 let	Ocenjevalna lestvica vedenja za otroke, oblika za starše (CBCL)	Ugotovili so pogostejše motnje vedenja pri otrocih, ki so bili operirani v starosti manj kot 24 mesecev, v primerjavi z otroki, ki so bili operirani kasneje.
Wilder idr. (2009)	593	Kohortna študija	< 4 leta		< 19 let	Starostno primerne Wechslerjeve lestvice inteligentnosti; Woodcock-Johnson test	Multipla (ne posamezna) izpostavljenost je povezana s pogostostjo učnih težav. Pogostost učnih težav je bila pri otrocih brez posegov 20,0 %, pri otrocih z enim posegom 20,4 % in pri otrocih z več posegi 35,1 %.
DiMaggio idr. (2011)	304	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta		0 do 6 let po izpostavljenosti	Diagnoza po MKB 9 (avtizem, nesocializirana in socializirana vedenjska motnja, razvojni zaostanek, bralne in jezikovne motnje, motnja pozornosti in hiperkinetičnost, druge vedenjske ali čustvene motnje)	Povišano tveganje za razvojni zaostanek pri skupini otrok, ki so bili izpostavljeni anesteziji. V kolikor se primerja skladen par otrok pa tveganje ni povečano. Tveganje se je večalo z večkratnimi operacijami.
Flick idr. (2011)	350	Kohortna študija	< 2 leti		< 19 let	Wechslerjeve lestvice inteligentnosti; Woodcock-Johnson test; Kalifornijski test dosežkov (CAT); Test kognitivnih sposobnosti (TCS); Podatki o šolanju	Izpostavljenost več splošnim anestezijam/operativnim posegom poveča tveganje za razvoj učnih težav tudi v primeru, ko so kontrolirali zdravstveno stanje.
Hansen idr. (2011)	2689	Retrospektivna kohortna študija	< 1 leto		15 ali 16 let	Učni uspeh	Višje tveganje za nedoseganje učnega uspeha (npr. otrok ne dosega zadostnega števila ocen ali prisotnosti za pridobitev ocene, nezadostne ocene).
Block idr. (2012)	287	Retrospektivna študija primerov s kontrolami	< 1 leto		7 do 10 let	Testi šolskih dosežkov s populacijskimi normami; Iowski test osnovnih spretnosti; Iowski test šolskega razvoja	Srednje visoka povezava med nižjimi testnimi dosežki in daljšo izpostavljenostjo anesteziji, vendar v splošnem povprečje na testih ni bilo nižje v primerjavi s populacijskimi normami.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledek
Ing idr. (2012)	321	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta	< 10 let	Klinična ocena receptivnega jezika (CELF-R); Klinična ocena ekspresivnega jezika (CELF-E); Barvne progresivne matrice (CPM)	Izpostavljenost splošni anesteziji je bila povezana s povišanim tveganjem za motnje govora in kognicije. Tveganje je bilo povišano tudi pri enkratni izpostavljenosti anesteziji.
Naumann idr. (2012)	70	Retrospektivna študija	Povprečna starost 6 mesecev	3 leta	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 3. izdaja (BSID-III); Rezultati jezikovnih lestvic iz Predšolske jezikovne skale	Inverzni odnos med trajanjem izpostavljenosti splošni anesteziji (podaljšanje za 30 minut) in rezultatom na lestvici razvoja.
Sprung idr. (2012)	350	Kohortna študija	< 2 leti	< 19 let	Diagnoza ADHD po Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj, četrta izdaja (DSM-IV)	Tveganje je za diagnozo ADHD povišano pri več izpostavljenostih splošni anesteziji.
Walker idr. (2012)	539	Populacijska kohortna študija	< 90 dni	1 leto	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 3. izdaja (BSID-III)	Blag do zmeren zaostanek v razvoju pri otrocih, ki so izpostavljeni splošni anesteziji (pri otrocih s kardiološkim posegom na vseh petih podlestvicah, pri otrocih po nekardiološki operaciji pa pri štirih lestvicah).
Bong idr. (2013)	100	Kohortna študija	< 1 leto	12 let	Diagnoza učnih težav; Standardiziran Singaporski test Zaključno ocenjevanje osnovne šole (PSLE)	Pri otrocih izpostavljenih anesteziji je bilo tveganje za diagnozo učnih težav višje v primerjavi s kontrolno skupino.
Fan idr. (2013)	72	Študija »prej-potem«	4 do 7 let	4 do 7 let	Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za predšolske otroke (WPPSI III)	Ni razlik v dosežkih na testu inteligentnosti v obdobju pred posegom ter en mesec in šest mesecev po posegu.
Hansen idr. (2013)	779	Retrospektivna kohortna študija (na podlagi nacionalnega registra)	< 3 mesece	15 do 16 let	Učni uspeh	Višje tveganje za nedoseganje učnega uspeha (npr. ne doseganje zadostnega števila ocen ali prisotnosti za pridobitev ocene, nezadostne ocene).
Andropoulos idr. (2014)	59	Retrospektivna kohortna študija	< 1 leto	< 1 leto	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 3. izdaja (BSID-III)	Nižji kognitivni dosežki v starosti enega leta povezani z večjo izpostavljenostjo hlapnim anestetikom.
Garcia Guerra idr. (2014)	135	Kohortna študija	< 6 tednov	< 54 mesecev	Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za predšolske otroke – 3. izdaja – WPPSI-III; Berry-Buktenica test vidno-motorične integracije (VMI-V); Sistem za ocenjevanje prilagoditvenega vedenja, tretja izdaja (ABAS-2)	Šibka povezava med sposobnostjo vizualno motorične integracije in kumulativno dozo benzodiazepina ter šibka povezava med količnikom inteligentnosti in uporabo kloralhidrata.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledki
Ing idr. (2014)	781	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta	10 let	Klinična ocena receptivnega jezika (CELF-R); Klinična ocena ekspresivnega jezika (CELF-E); Barvne progresivne matrice (CPM); Kriteriji za diagnoze iz področja mentalnih, vedenjskih ali nevrorazvojnih motenj (9. verzija Mednarodne klasifikacije bolezni); Učni uspeh (standardizirano Ocenjevanje pismenosti in aritmetike v zahodni Avstraliji)	Pri otrocih, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji v zgodnjem obdobju povečano tveganje za deficit pri oceni jezika in diagnozo po sistemu MKB 9. Mere učnega uspeha niso bile povezane.
Ko idr. (2014)	16.465	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta	< 3 leta	Kriteriji za diagnozo ADHD (9. verzija Mednarodne klasifikacije bolezni)	Ni povezav med izpostavljenostjo anesteziji in diagnozo hiperkinetične motnje.
Morris idr. (2014)	12.111	Retrospektivna kohortna analiza	Neonatalno obdobje	18 do 22 mesecev	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 3. izdaja (BSID-III)	Pri otrocih z zelo nizko porodno težo, ki so imeli operativni poseg, je bilo povečano tveganje za smrt ali nevrorazvojno oškodovanost, vendar avtorji smatrajo, da je vloga splošne anestezije pri tem nepojasnjena. Verjetnost za smrt ali nevrološko oškodovanost je bila za 50 % višja pri otrocih z zelo nizko porodno težo, ki so potrebovali obsežni operativni poseg.
Stratmann idr. (2014)	28	Retrospektivna študija primerov s kontrolami	< 1 leto	6 do 11 let	Wechslerjeva skrajšana lestvica inteligentnosti (WASI); Naloge prostorskega spomina; Ocenjevalna lestvica vedenja za otroke, oblika za starše (CBCL)	Otroci, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji, so dosegali nižje rezultate na nalogah vidnega spomina. Med skupinama ni bilo razlik v inteligentnosti in prisotnosti čustvenih ter vedenjskih motenj.
Yan idr. (2014)	52	Prospektivna	3 do 22 mesecev	9 do 28 mesecev	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 2. izdaja (BSID-II)	Ni bilo razlik v ravni psihomotoričnih sposobnosti v obdobju malčka pred posegom in po enem ali dveh posegih, razlika pa je bila opazna po treh posegih izvedenih v splošni anesteziji s ketaminom.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledki
Backeljauw idr. (2015)	53	Retrospektivna študija primerov s kontrolami	< 48 mesecev	5 do 18 let	Besedne lestvice iz Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za odrasle (WAIS) ali Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za otroke (WISC); MRI preiskave (sekvence T1)	Otroci izpostavljeni splošni anesteziji so v primerjavi z otroci brez posegov v povprečju dosegali nižje rezultate na področju slušnega razumevanja kasneje v razvoju, vendar so bili njihovi rezultati še vedno znotraj populacijskih norm. Nižja raven intelektualne storilnosti/dosežkov je bila povezana z zmanjšanjem gostote sivine v okcipitalnem režnju in malih možganih, vendar je bila povezava opazna le pri otrocih, kjer so bile prisotne tudi nižje intelektualne sposobnosti, kar govori o kompleksnejšem odnosu med spremenljivkami.
Ko idr. (2015)	5.197	Kohortna študija	< 2 leti	0 do 9 let po izpostavljenosti	Diagnoza avtizem po sistemu MKB-9	Ni povezave med izpostavljenostjo in diagnozo avtizma.
Petráčková idr. (2015)	32	Kohortna študija	< 8 dni in 3 do 10 mesecev	3 do 7 let	Hogrefe/Snijders-Oomen neverbalni test inteligentnosti	Ni bilo razlik v dosežkih v uspešnosti pri primerjavi otrok, ki so imeli poseg bolj zgodaj v otroštvu, in otroki, ki so imeli poseg kasneje.
Taghon idr. (2015)		Kohortna študija	< 2 leti	10 do 15 let	naloga selektivne pozornosti (paradigma Go/No-Go); fMRI	Ni razlik v točnosti in hitrosti odziva pri otrocih, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji, v primerjavi z vrstniki. Prav tako ni razlik v aktivaciji možganskih struktur.
Tsai idr. (2018)	1.146	Kohortna študija	< 3 leta	> 4 leta	Diagnoza ADHD po MKB-9	Pri več kot enkratni izpostavljenosti ali trajanju splošne anestezije več kot 3 ure je povišano tveganje za kasnejšo diagnozo ADHD.
Davidson idr. (2016)	361	Randomizirana študija z ekvivalentno kontrolno skupino	< 60 tednov po gestaciji	2 leti	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 2. izdaja (BSID-II)	Ni razlik v dosežkih skupin med otroci izpostavljeni spinalni in splošni anesteziji.
Doberschuetz idr. (2016)	40	Študija primerov s kontrolo	< 28 dni	2 leti	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 2. izdaja (BSID-II)	Niso našli povezave s splošnim psihomotoričnim razvojnim količnikom, so pa imeli otroci nižje rezultate na besednih lestvicah.
Dwyer idr. (2016)	68	Študija primerov s kontrolo	< 90 dni	3 leta	Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley, 3. izdaja (BSID-III)	Blag do zmeren zaostanek v razvoju pri otrocih, ki so izpostavljeni anesteziji, in je poseg težje narave. V splošnem pa je razvoj otrok izpostavljenih anesteziji potekal običajno.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledki
Graham idr. (2016)	18.056	Retrospektivna kohortna študija	< 4 leta	5 let	Instrument za oceno zgodnjega razvoja (EDI)	Otroci, ki so bili enkrat izpostavljeni anesteziji, so imeli nižje dosežke na domenah sporazumevanja/splošnega znanja in jezika/kognicije. Pogostejša izpostavljenost splošni anesteziji ni predstavljala večjega tveganja kot enkratna.
O'Leary idr. (2016)	28.366	Kohortna študija	< 6 let	> 6 let	Instrument za oceno zgodnjega razvoja (EDI; zajema domene telesno zdravje, socialno znanje in kompetence, čustveno znanje in zrelost, jezikovni in kognitivni razvoj, komunikacija in splošno znanje)	Ranljivost za motnje zgodnjega razvoja je bila povišana v skupini, ki je bila izpostavljena splošni anesteziji. Otroci, ki so imeli poseg po drugem letu starosti, so imeli povišano tveganje za ranljivost v razvoju v primerjavi z otroci, ki so bili izpostavljeni pred drugim letom starosti.
Poor Zamany Nejat Kermany idr. (2016)	68	Retrospektivna študija primerov s kontrolami	< 3 leta	5 do 16 let	Nalogi fonetične in semantične besedne fluentnosti; Naloga razpon števil naprej in nazaj	Ni razlik med skupinami otrok izpostavljenih anesteziji in otrok, ki niso bili izpostavljeni.
Sun idr. (2016)	105	Retrospektivna kohortna študija sorojencev	< 3 let	8 do 15 let	Ocena razvoja po anesteziji za pediatrično populacijo (PANDA)	Ni razlike pri parih sorojencev, ki so bili izpostavljeni anesteziji, in tistimi, ki niso bili izpostavljeni.
Birajdar idr. (2017)	33	Retrospektivna kohortna študija	Mediana 37,4 tednov	1 leto	Griffithove lestvice mentalnega razvoja (GMDS)	Ni razlik med skupinami otrok izpostavljenih anesteziji in otrok, ki niso bili izpostavljeni.
Clausen idr. (2017)	558	Kohortna študija	< 3 leta	9. razred	Danski standardiziran test v 9. razredu; Podatki o doseganju učnega uspeha	Pogostost in starost ob uporabi splošne anestezije nista bila povezana z učenim dosežkom.
Glatz idr. (2017)	33.514	Kohortna študija	< 4 leta	16 in 18 let	Test inteligentnosti iz revizije nacionalnega procesa vpoklica v vojsko; Šolske ocene	Izpostavljenost anesteziji je bila povezana z nižjimi šolskimi ocenami in dosežki na testu inteligentnosti.
Hu idr. (2017)	573	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta	18 let	Pregled šolske dokumentacije; Zabeležen dosežek testa inteligentnosti; Stanford/Otis-Lennon test šolskih sposobnosti (OLSAT)	Večkratna izpostavljenost povezana z večjo pogostostjo učnih težav in ADHD.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledek
Ing idr. (2017)	148	Retrospektivna kohortna študija	< 3 leta	10 let	Klinična ocena receptivnega jezika (CELF-R); Klinična ocena ekspresivnega jezika (CELF-E); Barvne progresivne matrice (CPM)	Pri izpostavljenosti manj kot 35 min ni bilo razlik med skupinama otrok, ki so bili izpostavljeni anesteziji in otrok, ki niso bili izpostavljeni. Pri daljši izpostavljenosti splošni anesteziji pa so ugotovili nižje dosežke na lestvicah jezika pri otrocih izpostavljenih anesteziji.
Nestor idr. (2017)	336	Retrospektivna študija primerov s kontrolami	< 1 leto	Mediana 5,1 let po izpostavljenosti	Medicinska dokumentacija (zabeležen razvojni zaostanek, zaostanek govora, zaostanek grobe motorike, zaostanek na področju socialnih ali vedenjskih interakcij, motnja avtističnega spektra, motnja pozornosti in hiperaktivnosti, anksioznost in motnje spanja, predpisana terapija pri logopedu, fizioterapevtu ali delovnem terapevtu)	Pogostejši razvojni zaostanek in potreba po govorni terapiji pri otrocih izpostavljenih splošni anesteziji.
Castellheim idr. (2018)	68 parov dvojčkov	Študija primerov s kontrolami dvojčkov	0 do 12 let	9 do 12 let	Instrument A-TAC namenjen preverjanju nevropsihiatričnih težav	Primerjava parov dvojčkov je pokazala višjo prisotnost ADHD pri dvojčkih, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji.
Warner idr. (2018)	997	Kohortna študija	< 3 leta	8 do 12 let ali 15 do 20 let	Wechslerjeva skrajšana lestvica inteligentnosti (WASI); Razširjena ocena spomina in učenja (WRAML; indeksi: Pozornosti-koncentracije, Besedni spomin, Odloženi besedni priklic, Spomin za oblike, Prepoznavna oblik); Delis-Kaplanova baterija za oceno eksekutivnih funkcij (D-KEFS; Test stolpov, Test mentalnega sledenja); Wisconsiniski test razvrščanja kart (WCST); Bostonski test poimenovanja; CTOPP – kompozit hitrega poimenovanja; Berry-Buktenica test vidno-motorične integracije (VMI); Berry test vidne percepcije; Presoja orientacije linij; Ocenjevalna lestvica vedenja za otroke, oblika za starše (CBCL); Vedenjska ocenjevalna lestvica za oceno izvršilnih funkcij (BRIEF); Koloradski vprašalnik učnih težav (CLDQ)	Ni razlik pri testu splošne inteligentnosti, manjše razlike pa so bile pri testih hitrosti miselnega procesiranja in fine motoriki, vendar le pri večkratni izpostavljenosti (več kot 120 minut) splošni anesteziji. Starši otrok, ki so bili večkrat izpostavljeni anesteziji, so prav tako poročali o več težavah na področju izvršilnih funkcij, vedenja in branja.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledek
McCann idr. (2019)	205	Randomizirana kontrolirana študija	< 60 tednov po gestaciji	5 let	Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za predšolske otroke – 3. izdaja – WPPSI-III; Podtesti baterije NEPSY (pozornost in izvršilne funkcije); Wechslerjev test posameznikovega dosežka (WIAT-II) ali italijanska alternativa testa (BVN); Podtesti Spominske skale za otroke (CMS); Vedenjska ocenjevalna lestvica za oceno izvršilnih funkcij (BRIEF), predšolska verzija; Sistem za ocenjevanje prilagoditvenega vedenja, 2. izdaja (ABAS-2); Ocenjevalna lestvica vedenja za otroke od 18 mesecev do 5 let, oblika za starše (CBCL)	Ni razlik v dosežkih skupin med otroci izpostavljeni spinalni in splošni anesteziji.
O'Leary idr. (2019)	10.897 parov sorojencev	Kohortna študija	< 5 let	5 do 6 let	Instrument za oceno zgodnjega razvoja (EDI)	Ni bilo razlik pri otrocih, ki so bili izpostavljeni anesteziji, glede na njihove sorojence.
Feng idr. (2020)	11.457	Kohortna študija	< 2 leti	< 2 leti	Kode povezane z razvojnim zaostankom glede na MKB-9	Povišano tveganje za diagnozo razvojnega zaostanka pri otrocih, ki so bili izpostavljeni anesteziji. Tveganje je bilo nadaljnje višje pri pogostejši splošni anesteziji in daljšem trajanju splošne anestezije.
Sedighnejad idr. (2020)	210	Študija primerov s kontrolami	/	Povprečno 11 let, pri kontrolni skupini povprečno 15 let	Diagnoza ADHD po DSM-IV	Otroci, ki so imeli diagnozo ADHD, so bili v preteklosti pogosteje izpostavljeni splošni anesteziji, v primerjavi s kontrolno skupino.

Tabela 2 (nadaljevanje)

Avtorji in leto izdaje članka	Velikost vzorca	Oblika raziskave	Starost ob izpostavljenosti splošni anesteziji	Starost ob ocenjevanju	Uporabljene mere	Izsledek
Walkden idr. (2020)	13.433	Kohortna študija	< 4 leta	7 do 16 let	Šolski dosežki (matematika, angleščina, znanost); Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za otroke (WISC); Naloga pregledovanja neba; Naloga Nasprotne besede; Obseg števil; Wechslerjeva skrajšana lestvica inteligentnosti (WASI); Naloge motorike; Scuse dosežek sociokognitivne disfunkcije; Čeklista otrokove komunikacije; Vprašalnik moči in primanjkljajev (SDQ); Naloge branja in jezika (črkovanje, naloga izpuščanja fonemov, Wechslerjeva naloga razumevanja in besednega izražanja, branje pravih besed, branje ne-pravih besed)	Na večini mer ni razlik med otroci, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji, razlike so bile le v motoričnih dosežkih in socialno-lingvističnih dosežkih.
Zhou idr. (2021)	340	Študija primerov s kontrolami	< 7 let	6 mesecev po posegu	Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za otroke, četrta izdaja (WISC-IV)	Ni razlik v dosežkih med otroki, ki so prejeli lokalno ali splošno anestezijo.

Grafomotorične in vidnoprstorske sposobnosti

Garcia Guerra idr. (2014) so ugotovili povezanost med nižjo sposobnostjo vidno gibalne integracije in izpostavljenostjo splošni anesteziji. Tudi Warner idr. (2018) so ugotovili povezano med večkratno izpostavljenostjo anesteziji in drobno gibalnimi spretnostmi, niso pa ugotovili razlik v drugih merah vidno prostorskih sposobnosti (vidna zaznava, presoja orientacije linij). Yan idr. (2014) so ugotovili nižje grafomotorične sposobnosti na razvojnih testih pri otrocih, ki so bili več kot trikrat izpostavljeni splošni anesteziji.

Govorne in jezikovne sposobnosti

Na področju govornih in jezikovnih sposobnosti so Ing idr. (2012) ugotovili povišano tveganje za razvoj motnje govora (govornega izražanja in razumevanja) pri otrocih, izpostavljenih splošni anesteziji. Pri podrobnejšem raziskovanju pa se je učinek pokazal le pri izpostavljenosti daljši od 35 minut (Ing idr., 2017). Backeljauw idr. (2015) so ugotovili nižje dosežke na področju slušnega razumevanja, Walkden idr. (2020) pa nižje dosežke na socialno-jezikovnih nalogah. Podobno so Graham idr. (2016) ugotovili nižje dosežke otrok na govornem področju razvojne lestvice. V nasprotju od pričakovanj so ugotovili, da prisotnost težav na področju govornega razvoja ni bila odvisna le od števila ali trajanja anestezije, temveč tudi od starosti, pri kateri so bili otroci izpostavljeni posegu. V njihovi raziskavi se je izkazalo, da so imeli petletni otroci, ki so bili izpostavljeni anesteziji v starosti do štirih let, težave s komunikacijo, splošnim znanjem in govorom, izmed teh otrok so večino z nižjimi dosežki predstavljali tisti, ki so bili anesteziji izpostavljeni med drugim in četrtem letom starosti. Nestor idr. (2017) so ugotovili, da so bili otroci, izpostavljeni splošni anesteziji, pogosteje vključeni v logopedsko obravnavo, Warner idr. (2018) pa niso ugotovili razlik v sposobnosti poimenovanja.

Spomin

McCann idr. (2019) in Warner idr. (2018) niso ugotovili povezanosti oziroma učinkov anestezije na uspešnost otrok pri spominskih nalogah. Stratmann idr. (2014) pa so ugotovili nižjo učinkovitost prepoznavne na nalogah vidnega spomina (prepoznavna predhodno predstavljenih risb).

Izvršilne funkcije

McCann idr. (2019) ter Poor Zamany Nejat Kermany idr. (2016) niso ugotovili učinkov anestezije na mere izvršilnih funkcij. Warner idr. (2018) podobno na nevropsiholoških merah niso ugotovili pomembnega učinka, so pa ugotovili, da so starši pogosteje poročali o izvršilnih težavah pri otrocih, ki so bili izpostavljeni anesteziji.

Učni uspeh otrok

Nekatere raziskave niso pokazale povezanosti med splošno anestezijo in učnim uspehom oziroma šolskimi

ocenami (Bartels idr., 2009; Clausen idr., 2017; Ing idr., 2014; Walkden idr., 2020), spet druge pa so povezano potrdile (Block idr., 2012; Bong idr., 2013; Glatz idr., 2017; Hansen idr., 2011; Hansen idr., 2013; Hu idr., 2017; Warner idr., 2018).

Vedenjske in čustvene težave

Ocene staršev na področju prisotnosti vedenjskih in čustvenih težav prav tako kažejo različne rezultate. Tako so Warner idr. (2018) ter Kalkman idr. (2009) ugotovili pogostejšo prisotnost motenj vedenja pri otrocih, izpostavljenih splošni anesteziji. Te povezanosti pa niso našli McCann idr. (2019) ter Stratmann idr. (2014).

Pri merah, ki kot kriterij zajemajo diagnoze iz klasifikacij duševnih motenj, so Ing idr. (2014) pri otrocih, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji, ugotovili, da so v primerjavi z vrstniki imeli pogostejše diagnoze iz področja vedenjskih ali nevrorazvojnih motenj. Ko idr. (2015) pa v svoji raziskavi niso potrdili povišanega tveganja za diagnozo avtizma pri otrocih, izpostavljenih anesteziji.

Zaključek in obstoječe smernice

Upoštevajoč pregledano znanstveno literaturo s preučevanega področja lahko sklepamo, da pri otrocih, ki so izpostavljeni večkratni anesteziji v zgodnjem obdobju, obstaja nekoliko povišano tveganje za težave v kasnejšem razvoju, vendar še ni povsem jasno opredeljeno, v kolikšni meri in na katerih področjih je tveganje prisotno. Opozoriti je potrebno, da je težko razločiti, ali gre za dejansko povezanost z uporabo splošne anestezije ali pa se v tej povezanosti odražajo posledice drugih dejavnikov (npr. osnovne bolezni, zaradi katere je otrok potreboval medicinski poseg v splošni anesteziji).

Leta 2017 je Ameriška uprava za hrano in zdravila (U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2017) objavila opozorilo, da lahko ponavljajoča ali dolgotrajna uporaba splošnih anestetikov in sedacij med operacijami ali posegi pri dojenčkih in malčkih, mlajših od treh let, ali pri nosečnicah v tretjem trimesečju, vpliva na razvoj možganov otrok. Kljub temu opozarjajo, da se je potrebno pri presoji zavedati, da so zdravila za anestezijo in sedacijo pogosto nujno potrebna za otroke različnih starosti, ki potrebujejo operacijo ali druge boleče in stresne postopke, zlasti kadar se soočajo z življenjsko ogrožajočimi stanji, ki zahtevajo poseg ali operacijo, s katero ne smemo odlašati. Zdravstveni delavci morajo zato pretehtati koristi in možna tveganja anestezije pri otrocih, še posebej pri postopkih, ki lahko trajajo dlje kot 3 ure in ko je pri otrocih, mlajših od treh let, potrebnih več zdravstvenih postopkov. Z namenom povečanja varnosti postopkov se oblikujejo združenja za spodbujanje raziskav na področju uporabe anestezije v pediatriji.

Raziskave na področju ugotavljanja učinka splošne anestezije na otrokov razvoj so raznolike (npr. glede na značilnosti vzorcev, vstopne kriterije) in se soočajo z mnogimi raziskovalnimi izzivi. Posledično je raziskav razmeroma malo, ugotovitve pa so si tudi nasprotujoče. Vsekakor je to področje, ki zahteva nadaljnje raziskovanje, da bi lahko izpeljali zaključke in kakorkoli vplivali na klinično prakso.

Da bi zanesljivo in veljavno ovrednotili učinke anestezije na razvojne izide različno starih otrok, bi v bodoče potrebovali študije, ki bi zbirale podatke v daljšem časovnem obdobju in spremljale učinke pri istih otrocih (longitudinalne študije), s kontrolno skupino in s pomočjo večkratnih meritev s standardiziranimi, zanesljivimi ter veljavnimi (nevro) psihološkimi preizkusi. Smiselno bi bilo opraviti presejalno oceno za težave na področju kognicije, vedenja in čustvovanja, že v obdobju, ko se začnejo dogovori glede posegov, kar je do sedaj uspelo le nekaj raziskovalcem (npr. Zhou idr., 2021). Če poskusimo strniti izsledke vseh navedenih raziskav, pa se vsekakor kaže potreba po prepoznavanju rizičnih otrok, njihovemu spremljanju in oblikovanju ukrepov za premostitev morebitnih primanjkljajev po izpostavljenosti anesteziji.

Literatura

- Andropoulos, D. B., Ahmad, H. B., Haq, T., Brady, K., Stayer, S. A., Meador, M. R., Hunter, J. V., Rivera, C., Voigt, R. G., Turchich, M., He, C. Q., Shekerdeman, L. S., Dickerson, H. A., Fraser, C. D., McKenzie, E. D., Heinle, J. S. in Easley, R. B. (2014). The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Pediatric Anesthesia*, 24(3), 266–274.
- Backeljauw, B., Holland, S. K., Altaye, M. in Loepke, A. W. (2015). Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics*, 136(1), e1–e12.
- Bartels, M., Althoff, R. R. in Boomsma, D. I. (2009). Anesthesia and cognitive performance in children: No evidence for a causal relationship. *Twin Research and Human Genetics*, 12(3), 246–253.
- Bear, M., Connors, B. in Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain* (4th ed). Jones & Bartlett Learning.
- Birajdar, S., Rao, S. in McMichael, J. (2017). Neurodevelopmental outcomes of neonates undergoing surgery under general anesthesia for malrotation of intestines. *Early Human Development*, 109, 32–36.
- Block, R. I., Thomas, J. J., Bayman, E. O., Choi, J. Y., Kimble, K. K. in Todd, M. M. (2012). Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 117(3), 494–503.
- Bong, C. L., Allen, J. C. in Kim, J. T. S. (2013). The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12. *Anesthesia & Analgesia*, 117(6), 1419–1428.
- Brambrink, A. M., Evers, A. S., Avidan, M. S., Farber, N. B., Smith, D. J., Martin, L. D., Dissen, G. A., Creeley, C. E. in Olney, J. W. (2012). Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), 372–384.
- Bregant, T. (2012). Razvoj, rast in zorenje možganov. *Psihološka obzorja*, 2(21), 51–60.
- Castellheim, A., Lundström, S., Molin, M., Kuja-Halkola, R., Gillberg, C. in Gillberg, C. (2018). The role of general anesthesia on traits of neurodevelopmental disorders in a Swedish cohort of twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(9), 966–972.
- Clausen, N. G., Pedersen, D. A., Pedersen, J. K., Møller, S. E., Grosen, D., Christensen, K., Hansen, T. G. in Wehby, G. L. (2017). Oral clefts and academic performance in adolescence: The impact of anesthesia-related neurotoxicity, timing of surgery, and type of oral clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 54(4), 371–380.
- Creeley, C., Dikranian, K., Dissen, G., Martin, L., Olney, J. in Brambrink, A. (2013). Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*, 110(1), i29–i38.
- Davidson, A. J., Disma, N., De Graaff, J. C., Withington, D. E., Dorris, L., Bell, G., Stargatt, R., Bellinger, D. C., Schuster, T., Arnup, S. J., Hardy, P., Hunt, R. W., Takagi, M. J., Giribaldi, G., Hartmann, P. L., Salvo, I., Morton, N. S., von Ungern-Sternberg, B. S., Locatelli, B. G., . . . McCann, M. E. (2016). 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*, 387(10015), 239–250.
- Deng, M., Hofacer, R. D., Jiang, C., Joseph, B., Hughes, E. A., Jia, B., Danzer, S. C. in Loepke, A. W. (2014). Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions. *British Journal of Anaesthesia*, 113(3), 443–451.
- DiMaggio, C., Sun, L. S., Kakavouli, A., Byrne, M. W. in Li, G. (2009). A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 21(4), 286.
- DiMaggio, C., Sun, L. in Li, G. (2011). Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesthesia and Analgesia*, 113(5), 1143–1151.
- Doberschuetz, N., Dewitz, R., Rolle, U., Schlösser, R. in Allendorf, A. (2016). Follow-up of children with gastrointestinal malformations and postnatal surgery and anesthesia: Evaluation at two years of age. *Neonatology*, 110(1), 8–13.
- Dwyer, G. M., Walker, K., Baur, L. in Badawi, N. (2016). Developmental outcomes and physical activity behaviour in children post major surgery: An observational study. *BMC Pediatrics*, 16(1), članek 123.
- Fan, Q., Cai, Y., Chen, K. in Li, W. (2013). Prognostic study of sevoflurane-based general anesthesia on cognitive function in children. *Journal of Anesthesia*, 27(4), 493–499.
- Feng, Y. P., Yang, T. S., Chung, C. H., Chien, W. C. in Wong, C. S. (2020). Early childhood general anesthesia exposure associated with later developmental delay: A national population-based cohort study. *PLOS ONE*, 15(9), članek e0238289.

- Flick, R. P., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Wilder, R. T., Voigt, R. G., Olson, M. D., Sprung, J., Weaver, A. L., Schroeder, D. R. in Warner, D. O. (2011). Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*, 128(5), e1053–e1061.
- Garcia Guerra, G., Robertson, C. M., Alton, G. Y., Joffe, A. R., Cave, D. A., Yasmin, F., Dinu, I. A., Creighton, D. E., Ross, D. B. in Rebeyka, I. M. (2014). Neurotoxicity of sedative and analgesia drugs in young infants with congenital heart disease: 4-year follow-up. *Pediatric Anesthesia*, 24(3), 257–265.
- Glatz, P., Sandin, R. H., Pedersen, N. L., Bonamy, A. K., Eriksson, L. I. in Granath, F. (2017). Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatrics*, 171(1), članek e163470.
- Grabowski, J., Goldin, A., Arthur, L. G., Beres, A. L., Guner, Y. S., Hu, Y. Y., Kawaguchi, A. L., Kelley-Quon, L. I., McAteer, J. P., Miniati, D., Renaud, E. J., Ricca, R., Slidell, M. B., Smith, C. A., Sola, J. E., Sømme, S., Downard, C. D., Gosain, A., Valusek, P., . . . Dasgupta, R. (2021). The effects of early anesthesia on neurodevelopment: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*, 56(5), 851–861.
- Graham, M. R., Brownell, M., Chateau, D. G., Dragan, R. D., Burchill, C. in Fransoo, R. R. (2016). Neurodevelopmental assessment in kindergarten in children exposed to general anesthesia before the age of 4 years: A retrospective matched cohort study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 125(4), 667–677.
- Hansen, T. G., Pedersen, J. K., Henneberg, S. W., Morton, N. S. in Christensen, K. (2013). Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: A nationwide cohort study. *Pediatric Anesthesia*, 23(10), 883–890.
- Hansen, T. G., Pedersen, J. K., Henneberg, S. W., Pedersen, D. A., Murray, J. C., Morton, N. S. in Christensen, K. (2011). Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: A nationwide cohort study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 114(5), 1076–1085.
- Hofacer, R. D., Deng, M., Ward, C. G., Joseph, B., Hughes, E. A., Jiang, C., Danzer, S. C. in Loepke, A. W. (2013). Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Annals of Neurology*, 73(6), 695–704.
- Hu, D., Flick, R. P., Zaccariello, M. J., Colligan, R. C., Katusic, S. K., Schroeder, D. R., Hanson, A. C., Buenvenida, S. L., Gleich, S. J., Wilder, R. T., Sprung J. in Warner, D. O. (2017). Association between exposure of young children to procedures requiring general anesthesia and learning and behavioral outcomes in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*, 127(2), 227–240.
- Huang, C., Mårtensson, J., Gögenur, I. in Asghar, M. S. (2018). Exploring postoperative cognitive dysfunction and delirium in noncardiac surgery using MRI: A systematic review. *Neural Plasticity*, 2018.
- Ing, C. H., DiMaggio, C. J., Malacova, E., Whitehouse, A. J., Hegarty, M. K., Feng, T., Brady, J. E., von Ungern-Sternberg, B. S., Davidson, A. J., Wall, M. M., Wood, A. J. J., Li, G. in Sun, L. S. (2014). Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 120(6), 1319–1332.
- Ing, C., DiMaggio, C., Whitehouse, A., Hegarty, M. K., Brady, J., von Ungern-Sternberg, B. S., Davidson, A., Wood, A. J. J., Li, G. in Sun, L. S. (2012). Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*, 130(3), e476–e485.
- Ing, C., Hegarty, M. K., Perkins, J. W., Whitehouse, A. J., DiMaggio, C. J., Sun, M., Andrews, H., Li, G., Sun, L. S. in von Ungern-Sternberg, B. S. (2017). Duration of general anaesthetic exposure in early childhood and long-term language and cognitive ability. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(3), 532–540.
- Ing, C., Jackson, W. M., Zaccariello, M. J., Goldberg, T. E., McCann, M., Grobler, A., Davidson, A., Sun, L., Li, G. in Warner, D. O. (2021). Prospectively assessed neurodevelopmental outcomes in studies of anaesthetic neurotoxicity in children: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 126(2), 433–444.
- Jevtic-Todorovic, V., Absalom, A. R., Blomgren, K., Brambrink, A., Crosby, G., Culley, D. J., Fiskum, G., Giffard, R. G., Herold, K. F., Loepke, A. W., Ma, D., Orser, B. A., Panel, E., Slikker, W., Soriano, S. G., Stratmann, G., Wutskits, L., Xie, Z. in Hemmings, H. C. (2013). Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: An expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *British Journal of Anaesthesia*, 111(2), 143–151.
- Kalkman, C. J., Peelen, L., Moons, K. G., Veenhuizen, M., Bruens, M., Sinnema, G. in de Jong, T. P. (2009). Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 110(4), 805–812.
- Ko, W. R., Huang, J. Y., Chiang, Y. C., Nfor, O. N., Ko, P. C., Jan, S. R., Chia-Chi, L., Hui-Chin, C., Long-Yau, L. in Liaw, Y. P. (2015). Risk of autistic disorder after exposure to general anaesthesia and surgery: A nationwide, retrospective matched cohort study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 32(5), 303–310.
- Ko, W. R., Liaw, Y. P., Huang, J. Y., Zhao, D. H., Chang, H. C., Ko, P. C., Yan, S. R., Nfor, O. N., Chiang, Y. C. in Lin, L. Y. (2014). Exposure to general anesthesia in early life and the risk of attention deficit/hyperactivity disorder development: A nationwide, retrospective matched-cohort study. *Pediatric Anesthesia*, 24(7), 741–748.
- Koh, J. H., Daniel, P. in Bong, C. L. (2019). Parental perception on the effects of early exposure to anaesthesia on neurodevelopment. *Anaesthesia*, 74(1), 51–56.
- Lee, J. R. in Loepke, A. W. (2018). Does pediatric anesthesia cause brain damage? – Addressing parental and provider concerns in light of compelling animal studies and seemingly ambivalent human data. *Korean Journal of Anesthesiology*, 71(4), 255–273.

- McCann, M. E., De Graaff, J. C., Dorris, L., Disma, N., Withington, D., Bell, G., Grobler, A., Stargatt, R., Hunt, R. W., Sheppard, S. I., Marmor, J., Giribaldi, G., Bellinger, D. C., Hartman, P. L., Hardy, P., Frawley, G., Izzo, F., von Ungern-Sternberg, B. S., Lynn, A., ... Davidson, A. J. (2019). Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *The Lancet*, 393(10172), 664–677.
- Morriss, F. H., Saha, S., Bell, E. F., Colaizy, T. T., Stoll, B. J., Hintz, S. R., Shankaran, S., Vohr, B. R., Hamrick, S. E. G., Pappas, A., Jones, P. M., Carlo, W. A., Laptook, A. R., Van Meurs, K. P., Sanchez, P. J., Hale, E. C., Newman, N. S., Das, A. in Higgins, R. D. (2014). Surgery and neurodevelopmental outcome of very low-birth-weight infants. *JAMA Pediatrics*, 168(8), 746–754.
- Mrkobrada, M., Hill, M. D., Chan, M. T. V., Sigamani, A., Cowan, D., Kurz, A., Sessler, D. I., Jacka, M., Graham, M., Dasgupta, M., Dunlop, V., Emery, D. J., Gulka, I., Guyatt, G., Heels-Ansdell, D., Murkin, J., Pettit, S., Sahlas, D. J., Sharma, M., ... Devereaux, P. J. (2016). Covert stroke after non-cardiac surgery: A prospective cohort study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(2), 191–197.
- Naumann, H. L., Haberkern, C. M., Pietila, K. E., Birgfeld, C. B., Starr, J. R., Kapp-Simon, K. A., Hopper, R. A. in Speltz, M. L. (2012). Duration of exposure to cranial vault surgery: Associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis. *Pediatric Anesthesia*, 22(11), 1053–1061.
- Nestor, K. A., Zeidan, M., Boncore, E., Richardson, A., Alex, G., Weiss, M. in Islam, S. (2017). Neurodevelopmental outcomes in infants undergoing general anaesthesia. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(6), 895–900.
- O'Leary, J. D., Janus, M., Duku, E., Wijeyesundera, D. N., To, T., Li, P., Maynes, J. T. in Crawford, M. W. (2016). A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 125(2), 272–279.
- O'Leary, J. D., Janus, M., Duku, E., Wijeyesundera, D. N., To, T., Li, P., Maynes, J. T., Faraoni, D. in Crawford, M. W. (2019). Influence of surgical procedures and general anaesthesia on child development before primary school entry among matched sibling pairs. *JAMA Pediatrics*, 173(1), 29–36.
- Patel, N., Banahan, C., Janus, J., Horsfield, M. A., Cox, A., Li, X., Cappellugola, L., Colman, J., Egan, V., Garrard, P. in Chung, E. M. (2019). Perioperative cerebral microbleeds after adult cardiac surgery. *Stroke*, 50(2), 336–343.
- Paule, M. G., Li, M., Allen, R. R., Liu, F., Zou, X., Hotchkiss, C., Hanig, J. P., Patterson, T. A., Slikker, W. in Wang, C. (2011). Ketamine anaesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(2), 220–230.
- Petráčkova, I., Zach, J., Borský, J., Černý, M., Hacklová, R., Tvrdek, M. in Janota, J. (2015). Early and late operation of cleft lip and intelligence quotient and psychosocial development in 3–7 years. *Early Human Development*, 91(2), 149–152.
- Poor Zamany Nejat Kermany, M., Roodneshin, F., Ahmadi Dizgah, N., Gerami, E. in Riahi, E. (2016). Early childhood exposure to short periods of sevoflurane is not associated with later, lasting cognitive deficits. *Pediatric Anesthesia*, 26(10), 1018–1025.
- Rabinstein, A. A. in Keegan, M. T. (2013). Neurologic complications of anaesthesia: A practical approach. *Neurology: Clinical Practice*, 3(4), 295–304.
- Rang, H. P. in Dale, M. M. (2012). *Rang and Dale's pharmacology*. Elsevier/Churchill Livingstone.
- Rappaport, B. A., Suresh, S., Hertz, S., Evers, A. S. in Orser, B. A. (2015). Anaesthetic neurotoxicity--clinical implications of animal models. *The New England Journal of Medicine*, 372(9), 796–797.
- Saunders, N. R., Liddelow, S. A. in Dziegielewska, K. M. (2012). Barrier mechanisms in the developing brain. *Frontiers in Pharmacology*, 3, članek 46.
- Sedighnejad, A., Soltanipour, S., Saberi, A., Kousha, M., Bidabadi, E., Biazar, G. in Naderi, N. (2020). Risk of attention deficit hyper activity disorder after early exposure to general anaesthesia; A case control study. *Iranian Journal of Pediatrics*, 30(3).
- Sinner, B., Becke, K. in Engelhard, K. (2014). General anaesthetics and the developing brain: An overview. *Anaesthesia*, 69(9), 1009–1022.
- Sprung, J., Flick, R. P., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Barbaresi, W. J., Bojanić, K., Welch, T. L., Olson, M. D., Hanson, A. C., Schroeder, D. R., Wilder, R. T. in Warner, D. O. (2012). Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anaesthesia. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 120–129.
- Stratmann, G., Lee, J., Sall, J. W., Lee, B. H., Alvi, R. S., Shih, J., Rowe, A. M., Ramage, T. M., Chang, F. L., Alexander, T. G., Lempert, D. K., Lin, N., Siu, K. H., Elphick, S. A., Wong, A., Schnair, C. I., Vu, A. F., Chan, J. T., Zai, H., ... Ghetti, S. (2014). Effect of general anaesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology*, 39(10), 2275–2287.
- Stratmann, G., Sall, J. W., May, L. D., Loepke, A. W. in Lee, M. T. (2010). Beyond anaesthetic properties: The effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis, and long-term neurocognitive function. *Anesthesia & Analgesia*, 110(2), 431–437.
- Sun, L. S., Li, G., Miller, T. L., Salorio, C., Byrne, M. W., Bellinger, D. C., Ing, C., Park, R., Radcliffe, J., Hays, S. R., DiMaggio, C. J., Cooper, T. J., Rauh, V., Maxwell, L. G., Youn, A. in McGowan, F. X. (2016). Association between a single general anaesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *Jama*, 315(21), 2312–2320.
- Taghon, T. A., Masunga, A. N., Small, R. H. in Kashou, N. H. (2015). A comparison of functional magnetic resonance imaging findings in children with and without a history of early exposure to general anaesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 25(3), 239–246.

- Tsai, C. J., Lee, C. T. C., Liang, S. H. Y., Tsai, P. J., Chen, V. C. H. in Gossop, M. (2018). Risk of ADHD after multiple exposures to general anesthesia: A nationwide retrospective cohort study. *Journal of Attention Disorders*, 22(3), 229–239.
- U.S. Food and Drug Administration (2017). *FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women.*
- Walkden, G. J., Gill, H., Davies, N. M., Peters, A. E., Wright, I. in Pickering, A. E. (2020). Early childhood general anesthesia and neurodevelopmental outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children birth cohort. *Anesthesiology*, 133(5), 1007–1020.
- Walkden, G. J., Pickering, A. E. in Gill, H. (2019). Assessing long-term neurodevelopmental outcome following general anesthesia in early childhood: Challenges and opportunities. *Anesthesia & Analgesia*, 128(4), 681–694.
- Walker, K., Badawi, N., Halliday, R., Stewart, J., Sholler, G. F., Winlaw, D. S., Sherwood, M. in Holland, A. J. (2012). Early developmental outcomes following major noncardiac and cardiac surgery in term infants: A population-based study. *The Journal of Pediatrics*, 161(4), 748–752.
- Warner, D. O., Zaccariello, M. J., Katusic, S. K., Schroeder, D. R., Hanson, A. C., Schulte, P. J., Buenvenida, S. L., Gleich, S. J., Wilder, R. T., Sprung, J., Hu, D., Voigt, R. G., Paule, M. G., Chelonis, J. J. in Flick, R. P. (2018). Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Anesthesiology*, 129(1), 89–105.
- Wilder, R. T., Flick, R. P., Sprung, J., Katusic, S. K., Barbaresi, W. J., Mickelson, C., Gleich, S. J., Schroeder, D. R., Weaver, A. L. in Warner, D. O. (2009). Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 110(4), 796–804.
- Yan, J., Li, Y. R., Zhang, Y., Lu, Y. in Jiang, H. (2014). Repeated exposure to anesthetic ketamine can negatively impact neurodevelopment in infants: A prospective preliminary clinical study. *Journal of Child Neurology*, 29(10), 1333–1338.
- Zhou, P., Zhang, C., Huang, G., Hu, Y., Ma, W. in Yu, C. (2021). The effect of sevoflurane anesthesia for dental procedure on neurocognition in children: A prospective, equivalence, controlled trial. *BMC Pediatrics*, 21(1), članek 177.
- Zhu, C., Gao, J., Karlsson, N., Li, Q., Zhang, Y., Huang, Z., Li, H., Kuhn, H. G. in Blomgren, K. (2010). Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 30(5), 1017–1030.