

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

ISTITUTO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

Effetti della Aminofillina nelle tempistiche di risveglio e nelle concentrazioni di Propofol in pazienti sottoposti ad anestesia generale endovenosa

Relatore:

Prof. Michele CARRON

Correlatore:

Dott. Federico Linassi

Laureando:

Gerardo Alberto Brigato Puglierin

Anno Accademico: 2023/2024

INDICE

●	Riassunto	3
●	Abstract	5
●	Glossario	7
●	1. Introduzione	8
○	1.1 TCI	8
■	1.1.1 Modelli Farmacologici	11
■	1.1.2 Pompe Infusionali	12
○	1.2 Propofol	14
■	1.2.1 Farmacocinetica	15
●	1.2.1.1 Assorbimento	15
●	1.2.1.2 Distribuzione	15
●	1.2.1.3 Metabolismo	16
●	1.2.1.4 Eliminazione	17
■	1.2.2 Farmacodinamica	17
●	1.2.2.1 Effetti Neurologici	17
●	1.2.2.2 Effetti Cardiovascolari	18
●	1.2.2.3 Effetti Respiratori	19
■	1.2.3 Effetti Avversi	19
■	1.2.4 Modelli TCI del Propofol	20
●	1.2.4.1 Marsh	21
●	1.2.4.2 Schnider	22
●	1.2.4.3 Eleveld	22
●	1.2.4.4 Modelli Pediatrici	23
●	1.2.4.5 Modelli per Pazienti Obesi	23
○	1.3 Remifentanil	24
■	1.3.1 Farmacocinetica	24
●	1.3.1.1 Assorbimento	25
●	1.3.1.2 Distribuzione	25
●	1.3.1.3 Metabolismo	25
●	1.3.1.4 Eliminazione	26
■	1.3.2 Farmacodinamica	26
●	1.3.2.1 Effetti Neurologici	26
●	1.3.2.2 Effetti Cardiovascolari	26
●	1.3.2.3 Effetti Respiratori	27
■	1.3.3 Effetti Avversi	27
■	1.3.4 Modelli TCI per il Remifentanil	28
○	1.4 Aminofillina	30
■	1.4.1 Farmacocinetica	32
●	1.4.1.1 Assorbimento	32
●	1.4.1.2 Distribuzione	32
●	1.4.1.3 Metabolismo	32
●	1.4.1.4 Eliminazione	33
■	1.4.2 Farmacodinamica	34

● 1.4.2.1 Effetti Respiratori	34
● 1.4.2.2 Effetti Cardiovascolari	35
● 1.4.2.3 Effetti Neurologici	35
■ 1.4.3 Effetti Avversi	36
○ 1.5 Anestesia Generale	37
○ 1.6 Monitoraggio della Coscienza	41
■ 1.6.1 Metodi EEG	42
● 1.6.1.1 Bispectral Index	43
● 1.6.1.2 Entropia	45
○ 1.6.1.2.1 Spectral Edge Frequency	46
○ 1.6.1.2.2 Median Frequency	47
■ 1.6.2 Metodi non EEG	48
■ 1.6.3 Surgical Pleth Index	49
● 2. Materiali e Metodi	50
○ 2.1 Scopo dello Studio	50
○ 2.2 Disegno dello Studio	50
○ 2.3 Variabili dello Studio	51
○ 2.4 Popolazione dello Studio	53
■ 2.4.1 Criteri di Inclusione	53
■ 2.4.2 Criteri di Esclusione	53
○ 2.5 Tecnica Anestesiologica	54
○ 2.6 Analisi Statistica	55
● 3. Risultati	56
○ 3.1 Popolazione	56
○ 3.2 Trattamento con Aminofillina sulla popolazione totale	56
■ 3.2.1 Variabili Demografiche	56
■ 3.2.2 Variabili Intraoperatorie	58
○ 3.3 Trattamento con Aminofillina con modello Schnider	60
■ 3.3.1 Variabili Demografiche	60
■ 3.3.2 Variabili Intraoperatorie	61
○ 3.4 Trattamento con Aminofillina con modello Eleveld	63
■ 3.4.1 Variabili Demografiche	63
■ 3.4.2 Variabili Intraoperatorie	64
● 4. Discussione	66
○ 4.1 Effetto dell'Aminofillina al risveglio	66
○ 4.2 Confronto tra i modelli farmacologici	67
○ 4.3 Prospettive Future	68
■ 4.3.1 Sovradosaggio di Propofol con Burst Suppression	69
■ 4.3.2 Paziente non ventilabile e non intubabile	71
■ 4.3.3 Premedicazione nei pazienti a rischio	73
● 5. Limiti dello studio	76
● 6. Conclusioni	77
● 7. Bibliografia	78
● 8. Ringraziamenti	106

RIASSUNTO

Introduzione

E' già stata postulata in letteratura l'efficacia dell'Aminofillina nell'antagonizzare gli effetti degli anestetici, in particolare le benzodiazepine, i barbiturici e gli anestetici inalatori, migliorando il tempo di recupero della responsività dei pazienti e riducendo la manifestazione di effetti collaterali al risveglio.

Questa proprietà è probabilmente dovuta all'azione antagonista dell'adenosina dell'Aminofillina nei recettori cerebrali, aumentando l'eccitabilità dei neuroni e predisponendo al recupero dagli effetti dell'anestesia.

Scopo

Questa tesi mira a comparare gli effetti sui tempi di risveglio e sulle concentrazioni di anestetico endovenoso (Propofol) di un bolo di Aminofillina somministrato al termine dell'intervento chirurgico.

Materiali e Metodi

In questo studio di tipo osservazionale prospettico e monocentrico 48 pazienti sono state reclutate, con 24 che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina e 24 no; per ciascun gruppo 12 hanno utilizzato il modello Target Controlled Infusion (TCI) farmacocinetico/dinamico (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic PK/PD) Schnider e 12 Eleveld.

Tutte le pazienti sono state reclutate dall'unità di chirurgia senologica e sono state sottoposte a Total Intravenous Anesthesia (TIVA) in infusione continua con Propofol e Remifentanil. Ogni paziente è poi stata assegnata in modo casuale al modello PK/PD Schneider o Eleveld per il propofol, e sempre in modo casuale alcune sono state sottoposte al bolo di Aminofillina alla fine dell'infusione dell'anestetico.

Sono state raccolte sia le variabili demografiche (età, peso, altezza, BMI e ASA status) che quelle intraoperatorie tra cui il CeP, la concentrazione al sito dell'effettore, il valore del BIS (Bispectral Index) e il tempo al REO (recupero dell'apertura degli occhi) e al RoR (recupero della responsività).

Il test U di Mann-Whitney è stato usato per comparare le variabili continue tra i gruppi aminofillina e non aminofillina; i dati sono poi stati riportati come numero assoluto e come percentuale e comparati usando un Test esatto di Fisher, considerando come valore di significanza statistica $p < 0.05$. Non sono state rilevate differenze statistiche significative tra i gruppi nella CePs e BIS alla perdita di responsività (LOR) e al mantenimento dell'anestesia (MA).

Risultati

Non sono state riscontrate differenze di tempistica dell'anestesia e sulla dose totale di Propofol somministrata tra i gruppi.

I pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina hanno dimostrato un ridotto tempo di REO (7 vs 11 min, $p < 0.01$) e ROR (8 vs 11 min, $p < 0.01$) e un inferiore BIS al REO (68 vs 75, $p = 0.01$), inoltre questi pazienti hanno esibito una CeP REO ed al ROR significativamente più alti sia qualora fosse stato adottato il modello di Schnider TCI PK/PD (1.05 vs 0.62, $p < 0.005$ e 0.85 vs 0.52, $p < 0.005$ rispettivamente), che quello di Eleveld (1.99 vs 1.5, $p < 0.005$ per REO e 1.65 vs 1.4, $p < 0.005$ per ROR).

Nella popolazione di pazienti che ha ricevuto il bolo di aminofillina il REO è avvenuto prima del ROR, mentre negli altri pazienti il REO era sovrapposto al ROR (70 secondi vs 10 secondi, $p < 0,005$).

Conclusione

Lo studio conferma quindi che l'Aminofillina ha un'efficacia nella riduzione dei tempi per il ROR e che questo si verifica a valori di CeP più alti, sia secondo il modello PK/PD Schnider che Eleveld.

ABSTRACT

Introduction

The effectiveness of Aminophylline in antagonizing the effects of anesthetics, in particular benzodiazepines, barbiturates and inhaled anesthetics, has already been demonstrated by several studies, improving the recovery time of patients and reducing the manifestation of side effects upon awakening.

This property has been shown to be due to the antagonistic action of Aminophylline adenosine in brain receptors, increasing the excitability of neurons and predisposing recovery from the effects of anesthesia.

Objective

This thesis aims to compare the effects of a bolus of Aminophylline administered at the end of an operation on the patient's awakening and on other intraoperative parameters.

Methods

In this prospective, single-center, observational study, 48 patients were recruited, with 24 receiving the aminophylline bolus and 24 not; for each group, 12 used the Schnider PK/PD model and 12 Eleveld.

All patients were recruited from the breast surgery unit and underwent TIVA in continuous infusion with Propofol and Remifentanil. Each patient was then randomly assigned to the Schneider or Eleveld pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) model for propofol, and some were randomly subjected to the aminophylline bolus at the end of the anesthetic infusion.

Demographic variables (age, weight, height, BMI, and ASA status) and intraoperative variables including CeP, effector site concentration, BIS value, and time to REO (eye opening recovery) and RoR (responsiveness recovery) were collected.

The Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables between the aminophylline and non-aminophylline groups; data were then reported as absolute numbers and percentages and compared using a Fisher exact test, with $p < 0.05$ considered as the statistical significance value. No significant statistical differences were found between groups in CePs and BIS at loss of responsiveness (LOR) and maintenance of anesthesia (MA).

Results

No differences were found in the timing of anesthesia and total dose of Propofol administered between the groups.

Patients who received the Aminophylline bolus demonstrated a reduced time to REO (7 vs 11 min, $p < 0.01$) and ROR (8 vs 11 min, $p < 0.01$) and a lower BIS to REO (68 vs 75, $p = 0.01$), furthermore these patients exhibited a significantly higher CeP REO and ROR both when the Schnider TCI PK/PD model was adopted (1.05 vs 0.62, $p < 0.005$ and 0.85 vs 0.52, $p < 0.005$ respectively), and the Eleveld model (1.99 vs 1.5, $p < 0.005$ for REO and 1.65 vs 1.4, $p < 0.005$ for ROR).

In the patient population who received the aminophylline bolus, REO occurred before ROR, while in the other patients, REO overlapped with ROR (70 seconds vs 10 seconds, $p < 0.005$).

Conclusions

The study therefore confirms that Aminophylline is effective in reducing ROR times and that this occurs at higher CeP values, according to both the Schnider and Eleveld PK/PD models.

GLOSSARIO

AAGA: Anesthesia Awareness;

ASA : American Society of Anesthesiologists physical status classification;

BIS : Bispectral Index;

BMI : Body Mass Index;

CeP : Concentrations at the effect site (Ce) of propofol;

CeR: Concentrations at the effect site (Ce) of Remifentanil;

CSHT: Context-Sensitive Half Time;

EEG: Electroencephalography;

LoR: Loss of Responsiveness;

MA: Anesthesia Maintenance;

PONV: Postoperative Nausea and Vomiting;

PK/PD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic;

PRIS: Propofol-related Infusion Syndrome;

RoR: Return to Responsiveness;

REO: Return of Eye Opening;

TIVA: Total Intravenous Anesthesia;

TCI: Target Controlled Infusion;

USRE: Unwanted Spontaneous Responsiveness Event;

1. INTRODUZIONE

Nella pratica clinica l'anestesia generale del paziente può essere praticata e mantenuta mediante due modalità: la via endovenosa, la cosiddetta TIVA (Total Intravenous Anesthesia) e per via inalatoria. (1-3)

1.1. TCI

La Total Intravenous Anesthesia, o TIVA, indica specificatamente l'anestesia condotta per via endovenosa e si può somministrare manualmente, con il controllo di dose e velocità del medico, o sfruttando la TCI (Target Controlled Infusion). (4, 5)

La TCI sfrutta delle pompe meccaniche per mantenere delle concentrazioni plasmatiche e ai siti di azione stabili modificando e correggendo la velocità di infusione durante la TIVA. Ogni farmaco ha un suo specifico modello farmacocinetico che si basano su alcune caratteristiche del paziente (4):

- Età
- Peso
- Altezza
- Sesso
- Percentuale della Massa Magra

Tramite questi parametri ed il tipo di farmaco scelto l'anestesista può impostare le pompe e la concentrazione bersaglio da mantenere, che poi sarà tenuta stabile dalla macchina stessa tramite calcoli continui eseguiti da processori appositi. (4-7)

La TCI, una volta impostata, permette di modificare la concentrazione plasmatica bersaglio, in modo da poter modificare rapidamente la profondità dell'anestesia e adeguarla allo stimolo subito dal paziente. (7,8)

La gestione manuale della TIVA è meno usata in quanto richiede una conoscenza perfetta dei modelli farmacocinetici complessi utilizzati. La dipendenza della concentrazione bersaglio alla dose del farmaco nel tempo e tutte le precedenti covariabili elencate infatti richiede una continua correzione che una gestione manuale non può tenere con la stessa qualità.

La TIVA è meglio tollerata dai pazienti rispetto a quella inalatoria in quanto presenta una minor incidenza di effetti collaterali quali nausea e vomito (1).

La TIVA è indicata in alcune situazioni, sia legate al paziente che all'operazione chirurgica da eseguire

Le indicazioni legate al paziente sono le seguenti:

- Ipertermia Maligna;
- Disturbi Neuromuscolari;
- Intubazione difficile o vie aeree reattive;
- Storia severa di PONV;
- Scelta del Paziente;

Le indicazioni legate all'operazione chirurgica sono:

- Chirurgia *Tubeless* delle vie aeree;
- Interventi di Neurochirurgia;
- Procedure brevi;
- Procedure chirurgiche ad alto rischio di PONV (Postoperative Nausea and Vomiting) (es. vescica, stomaco, laparoscopia);
- Monitoraggio neurofisiologico;

Sono indicazioni alla TIVA anche le seguenti situazioni generiche:

- Trasferimento del paziente problematico;
- Terapia Intensiva;
- Sindrome del QT lungo ($QT \geq 500ms$);

1.1.1 MODELLI FARMACOCINETICI

La farmacocinetica è una branca della farmacologia che studia i processi che un farmaco subisce all'interno di un organismo, nominalmente assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. (2)

Questi processi altrimenti complessi sono tipicamente descritti tramite modelli matematici che permettono una semplificazione. (3,7)

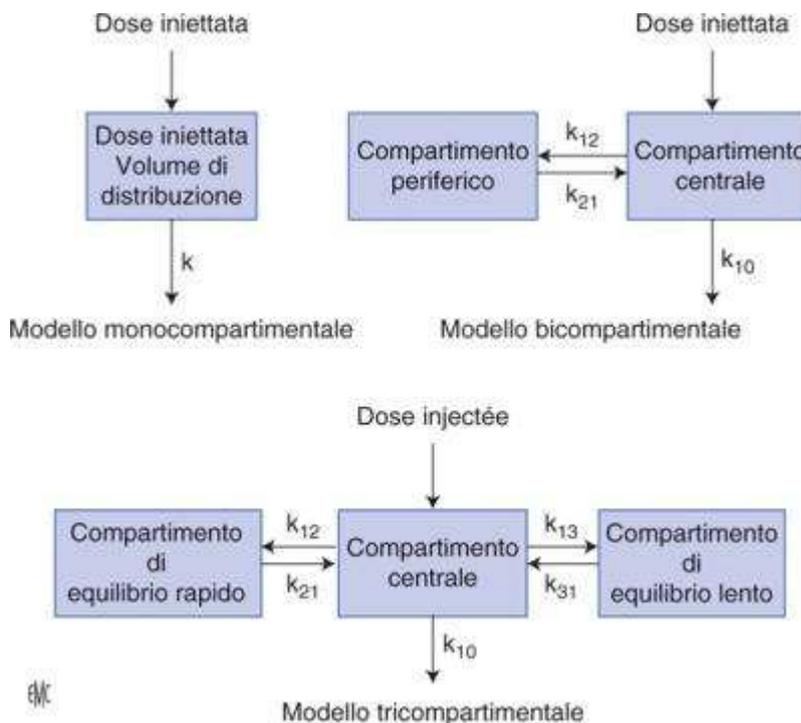


Figura 1: Presentazione grafica di vari modelli compartimentali. Tratto da: *Principi di farmacocinetica applicati all'anestesia*, J.-P. Haberer

Il modello più usato in anestesia è quello a 3 compartimenti; in questa semplificazione il corpo umano si divide in 3 parti (3,7,11,12):

- Compartimento 1, il plasma (V_1)
- Compartimento 2, i tessuti ad alta irrorazione (V_2)
- Compartimento 3, i tessuti a bassa irrorazione (V_3)

Quando si somministra un farmaco per via endovenosa si distribuisce prima in V_1 , per poi diminuire mentre si sposta prima su V_2 e poi su V_3 .

La velocità di questo processo dipende dalla vascolarizzazione del tessuto e per questo V_2 e V_3 identificano appunto i tessuti ad alta e bassa irrorazione.

Il gradiente di concentrazione e la lipofilia/idrofilia della molecola partecipa attivamente alla velocità e sono dei parametri da considerare. (3).

Le formule matematiche usate in farmacocinetica ed in particolare in questo modello usano delle costanti (7,12):

- K_{12} : movimento da V_1 a V_2 ;
- K_{21} : movimento da V_2 a V_1 ;
- K_{13} : movimento da V_1 a V_3 ;
- K_{31} : movimento da V_3 a V_1 ;
- K_{10} : metabolizzazione o eliminazione del farmaco da V_1 .

Questo modello spiega il perché durante le prime applicazioni della TIVA con TCI si poteva notare un ritardo tra il raggiungimento della concentrazione plasmatica del farmaco e l'effetto dello stesso. (3, 4, 7, 12)

Il sito effettore infatti non è nel plasma (V_1) ma nei tessuti (V_2 e V_3) e il farmaco deve diffondersi in questi per esercitare il suo effetto. (3, 4, 7)

Questo processo è definito come K_{e0} e rappresenta la velocità con cui si raggiunge l'equilibrio tra la concentrazione plasmatica e la concentrazione nel sito d'azione. (4,7,13)

K_{e0} può essere calcolato tramite calcoli matematici che considerano lo stato farmacocinetico e farmacodinamico o più semplicemente considerando il tempo tra la somministrazione del bolo e l'effetto massimo. (4, 7, 13)

Questa velocità è regolata sia dalle caratteristiche della molecola (lipofilia, solubilità, ionizzazione, etc.), sia da caratteristiche fisiologiche come la gittata cardiaca.

1.1.2 POMPE INFUSIONALI

Le pompe infusionali sono utilizzate impostando prima il modello di farmacocinetica da utilizzare in base al farmaco scelto e poi inserendo i parametri del paziente (altezza, peso, sesso etc.). Tramite questi dati la pompa potrà calcolare la velocità e la dose dell'infusione. (5)

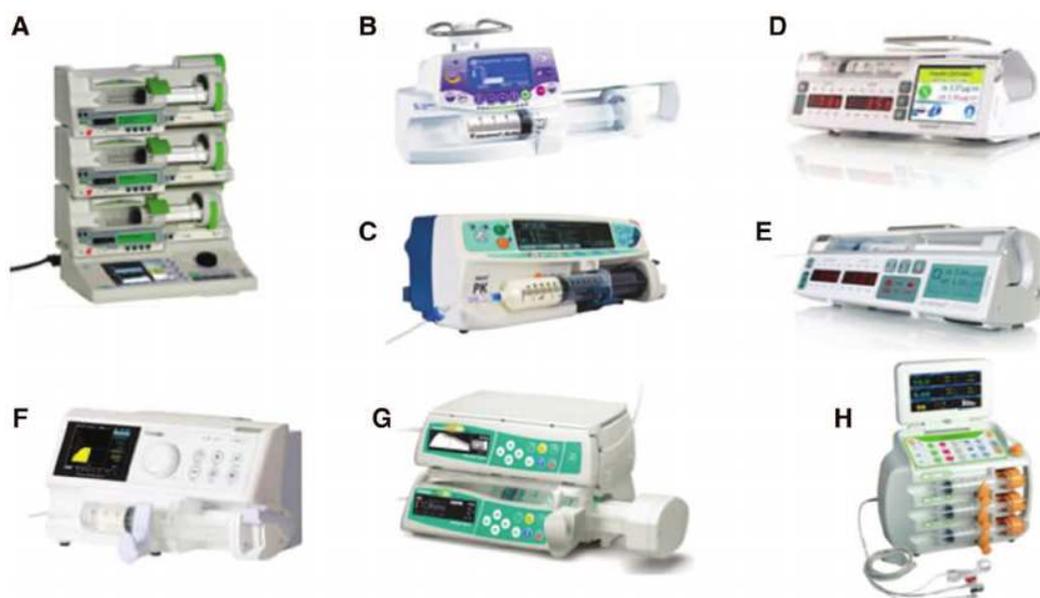


Figura 2: Images of open target-controlled infusion devices sold between 2004 and 2013. A, Base Primea (Fresenius Kabi); (B) Injectomat TIVA (Fresenius Kabi); (C) Alaris PK (Carefusion); (D) Arcomed μ SP 6000; (E) Arcomed μ VP 7000; (F) PION TCI pump (Bionet; withdrawn from market, no longer available); (G) Infusomat Space and Perfusor Space pumps (B. Braun); and (H) Concert-CL (Veryark). Tratto da: Absalom, Anthony & Glen, John & Zwart, Gerrit & Schnider, Thomas & Struys, Michel. (2015). Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. Anesthesia and analgesia. 122. 10.1213/ANE.0000000000001009.

La velocità di infusione dipende dalla concentrazione target, tipicamente quella del sito effetto in quanto la più correlata all'effetto pratico del farmaco. (4, 14)
La quantità del bolo è invece calcolata in base al volume di distribuzione.

Il processo di infusione verrà poi regolato in base alla velocità di eliminazione e la concentrazione nei vari Compartimento (V1, V2 e V3). (7,12)

L'anestesista può modificare il valore target, riducendolo o alzandolo per regolare l'effetto. Se il valore viene abbassato la pompa sospende la somministrazione per ridurre la concentrazione plasmatica, che andrà a creare un gradiente negativo che richiamerà il farmaco dai tessuti (V2, V3) nel plasma (V1), riducendo l'effetto. Se il valore viene alzato la pompa aumenterà la concentrazione plasmatica, che a sua volta aumenterà la concentrazione nei tessuti fino ad arrivare ad un valore più alto del target; la concentrazione poi sarà abbassata fino ad arrivare al target. Questo processo è detto 'overshoot' ed è necessario per ottenere un gradiente di concentrazione sufficiente per modificare rapidamente la concentrazione al sito d'azione. (4)

1.2 PROPOFOL

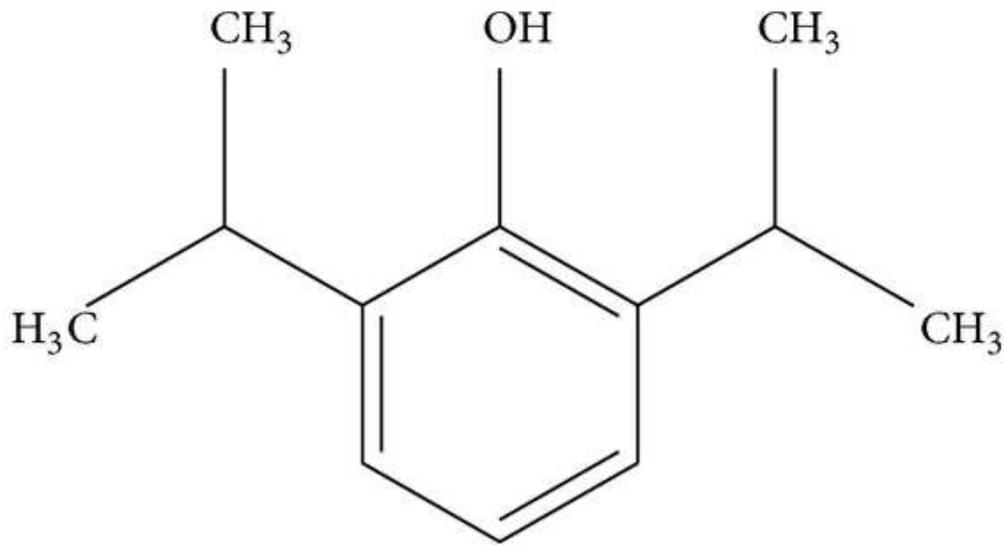


Figura 3: Structure of propofol (2,6-diisopropylphenol). Tratto da: Adaramoye, Oluwatosin & Akinwonmi, Olugbenga & Akanni, Olubukola. (2013). *Effects of Propofol, a Sedative-Hypnotic Drug, on the Lipid Profile, Antioxidant Indices, and Cardiovascular Marker Enzymes in Wistar Rats*. *ISRN pharmacology*. 2013. 230261. 10.1155/2013/230261.

Il propofol, o 2,6-diisopropilfenolo è il farmaco di punta per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia totale profonda (TIVA) ed è largamente usato per la sua rapida efficacia e buon recupero. (2,3)

E' un farmaco insolubile in acqua e si trova in commercio come emulsione lipidica al 1% o al 2%, assieme alle seguenti sostanze: olio di soia (10%), per stabilizzare il propofol; glicerolo (2,25%), per mantenere la formulazione isotonica al sangue; Lectina (1,2%), per mantenere la fase acquosa. (2, 3, 16-19)

Ideato per la prima volta dall'anestesista veterinario John. B Glen nel 1973, depositando il brevetto nel 1977 e venne poi approvato per uso terapeutico in emulsione lipidica nel 1986 (20). E' attualmente nella lista dei medicinali essenziali del WHO. (20,21)

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e soprattutto l'Emivita Contesto Sensibile (CSHT) del propofol gli permettono di indurre velocemente l'anestesia e di avere un risveglio rapido e con una ridotta incidenza di Nausea e Vomito Post-Operatori (PONV) ed effetti rebound. (2,3,16, 19)

Il Propofol è inoltre usato nella terapia dei pazienti terminali, dove si è dimostrato una scelta migliore rispetto al Lorezapam sia in efficacia che in costi. (22) Questa diversa efficacia sembra dipendere dalla tendenza delle benzodiazepine di accumularsi in questi pazienti, prolungandone l'effetto.

Spesso il Propofol viene associato al Fentanyl per la gestione del dolore nei pazienti intubati e sedati e i due farmaci possono esistere in miscela IV. (23)

1.2.1 FARMACOCINETICA

Il propofol ha una rapida velocità di distribuzione ai tessuti (alta K12 e K13), una rapida eliminazione (K10) e un lento rilascio dal compartimento V3 (K31).

Supera facilmente la barriera emato encefalica (BEE) per raggiungere il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e poi si distribuisce al muscolo ed il tessuto adiposo. (19,24)

1.2.1.1. ASSORBIMENTO

Il Propofol viene usato solo per via endovenosa (EV) in quanto subisce un elevato effetto di primo passaggio (>90%) a livello epatico. (19, 25)

1.2.1.2. DISTRIBUZIONE

Il propofol si lega al 50% con gli eritrociti, il 48% con le proteine sieriche, principalmente l'albumina, e il 1.2-2 si trova libero nel plasma. (26)

Per eseguire la sua funzione il Propofol supera rapidamente la barriera emato-encefalica portando ad una perdita di coscienza, la cui velocità dipende dalle caratteristiche biologiche del soggetto. (19)

Il Propofol è altamente lipofilico quindi una volta somministrato il bolo questo si distribuisce rapidamente al compartimento periferico e profondo (alta K12 e K13).

Il volume di distribuzione all'equilibrio è tipicamente fino a 4 volte più alto rispetto al volume corporeo totale. (19)

La caratteristica del Propofol, tuttavia, è la rapida reversibilità dell'effetto, garantita dalla maggiore velocità di redistribuzione rispetto alla clearance ($K_{21}+K_{31} < K_{10}$), che impedisce un effetto di rebound (il ripresentarsi dell'effetto). (16, 19)

La CSHT (Emivita Contesto Sensibile) rimane di conseguenza costante anche dopo lunghe infusioni, tenendo basso il tempo di risveglio. (3)

1.2.1.3. METABOLISMO

Il Propofol è principalmente metabolizzato dal fegato tramite varie reazioni:

- Il 70% viene metabolizzato tramite reazione di coniugazione mediate dalla uridina 5'-difosfato glucuronotransferasi (UDP) con formazione di propofol-glucuronide.

- Il 29% viene idrossilato a 4-idrossilpropofol, che poi sarà coniugato con un gruppo solfato o con l'acido glucuronico.

I catalizzatori principali di queste reazioni sono i citocromi P450, in particolare il CYP2B6 e il CYP2C). (2, 19, 25)

Queste reazioni sono molto efficienti, con un rapporto di estrazione di 0,9. (19)

Altre vie partecipano alla clearance del Propofol, partecipando fino al 40% di questo processo di eliminazione:

- I Reni, con un tasso di estrazione del 70%. (26-30)

- L'Intestino Tenue. (29, 30)

Alcuni studi suggeriscono una componente polmonare alla clearance, ma è ancora dibattuto. (31, 32)

1.2.1.4 ELIMINAZIONE

I metaboliti del Propofol sono inerti e vengono eliminati tramite le urine per l'88%; Lo 0,3% del propofol viene invece eliminato direttamente dalle urine non metabolizzato. (26,28)

1.2.2. FARMACODINAMICA

Il Propofol agisce a livello del sistema nervoso centrale, del sistema cardiocircolatorio e del sistema respiratorio. (22)

1.2.2.1 EFFETTI NEUROLOGICI

- **Ipnotico:** Il propofol agisce legandosi alla subunità beta del recettore post sinaptico del GABA_A, aumentando l'entrata del cloro nella cellula con iperpolarizzazione della membrana; il risultato è un'azione inibitoria del GABA dose dipendente. (34,35)

Il funzionamento di questi meccanismi molecolari sulla rete neurale e sulla coscienza è ancora poco chiaro; va notato tuttavia che una definizione oggettiva di coscienza non è ancora stata formulata. (19, 36)

- **Amnesia:** Le proprietà amnesiche del propofol sono state ampiamente esplorate dalla letteratura medica, e si conosce che sono dose dipendente.

Non è ancora stato compreso il funzionamento che porta a questo effetto, ma si considera che non comprometta la codifica della memoria o il comportamento. (37,38)

– **Ansiolitico:** L'effetto ansiolitico si presenta anche a dosi più basse di quelle richieste per l'ipnosi. (39,40) Questo effetto sembra essere dipendente

dall'inibizione della serotonina (5-HT) a livello ippocampale e dalla riduzione dei livelli di NO a livello di amigdala, ipotalamo e ippocampo. (41,42,43)

– **Analgesia:** L'effetto analgesico del Propofol si considera sia dipendente dall'azione modulatoria sul GABA_A e della glicina a livello spinale. (44-47)

– **Azione Antiemetica:** L'anestesia indotta da propofol si associa ad un ridotto rischio di PONV (nausea e vomito post-operatorio) rispetto ad altri farmaci ipnotici. (1,12,48,50) Il meccanismo per cui questo accade non è ancora chiaro ma si ipotizza sia legato all'interazione del propofol con i recettori dopaminergici, con il sistema limbico e con i recettori 5-HT₃, che sono implicati nello stimolo del vomito. (51)

– **Effetti Neurofisiologici:** Il propofol riduce il metabolismo cerebrale, il relativo flusso sanguigno e di conseguenza la pressione intracranica. (51,52) L'azione del propofol nella neuro-protezione multifattoriale è stata riconosciuta e per questo è il farmaco tipicamente utilizzato per gli interventi neurochirurgici. (53-56) Alcuni studi suggeriscono degli effetti anticonvulsivanti, ma sono stati descritti tremori e miocloni durante l'anestesia indotta da propofol. (57-59)

1.2.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

L'effetto più comune del propofol è la riduzione della pressione arteriosa tramite vasodilatazione arteriosa e venosa; questo effetto è più marcato nelle infusioni rapide ed è più alto nei pazienti anziani. Il propofol agisce anche inibendo i riflessi barocettivi che intervengono durante l'ipotensione. (2,60)

Il farmaco ha un effetto inotropo negativo solo a dosi molto alte, ed è mediato dalla diminuzione dell'assorbimento del Ca²⁺ a livello del reticolo sarcoplasmatico. (61,62)

Il propofol è considerato un cardioprotettivo in quanto media l'eliminazione dei radicali liberi, anche se meno del Sevoflurano. La combinazione di anestetici inalatori ed endovenosi si usa per ridurre il danno cardiaco post ischemico e nelle riperfusioni. (1,63-65)

1.2.2.3. EFFETTI RESPIRATORI

Il propofol causa depressione respiratoria con riduzione della frequenza respiratoria e del volume corrente e con l'inibizione dei riflessi ipercapnici e ipossici. L'attività sui recettori GABA_A sembra avere un effetto inibitorio nei centri respiratori. (2,66-68)

E' presente anche un effetto di rilassamento delle vie respiratorie superiori e soppressione dei riflessi. (68-69) Il Propofol porta inoltre ad una riduzione della broncocostrizione e aumenta la vasocostrizione polmonare ipossica. (70,71)

1.2.3 REAZIONE AVVERSE

– **Dolore:** L'effetto avverso più frequente è il dolore al sito di iniezione. (2,18,19,72) Le cause precise del dolore non sono ancora comprese ma i fattori di rischio sono il diametro della vena, il sito, la velocità d'iniezione e l'uso concomitante di altri anestetici locali, FANS, ketamina ed oppiacei. (73,74)

– **Anafilassi:** Effetto che compare con un'incidenza di circa 1:60'000 ed è nella maggioranza dei casi IgE mediata. (75) Questa reazione si considerava legata alla presenza di tracce di olio di semi di soia e lecitina d'uovo nelle preparazioni del propofol, ma si è scoperto che la dose era così trascurabile da rendere improbabile la reazione anafilattica. Nonostante questi studi si consiglia comunque somministrare con cautela il propofol a soggetti con note allergie a uova e semi di soia. (76,77,78)

– **Burst Suppression:** Può comparire questo particolare profilo all'EEG caratterizzato da onde lente alternate a periodi di 10 secondi di attività ridotta. (2)

- **PRIS:** La sindrome da infusione di Propofol, una complicanza molto rara ma seria che può risultare fatale. La PRIS causa un coinvolgimento multiorgano con manifestazioni cardiovascolari, metaboliche epatiche e muscolo-scheletriche. I sintomi cardiovascolari sono la bradicardia con ridotta contrattilità miocardica,

con raramente blocchi di branca destra e un ECG simil-Brugada. Può aggravarsi fino allo shock cardiogeno. (84-85) I sintomi metabolici più tipici sono legati all'acidosi metabolica, all'iperkaliemia e l'iperlipidemia. (84)

L'epatomegalia compare spesso nella PRIS, collegata alla presenza eccessiva di lipidi che può portare anche ad una steatosi conclamata con possibile insufficienza epatica. (79,86-88)

La creatinemia può aumentare legata ad un danno renale acuto ed insufficienza renale o ad una rhabdmiolisi. (84-90)

Le cause della PRIS non sono note, ma sono associate ad una minore età e ad infusioni prolungate; per questo infusioni maggiori di 4 mg/kg/h per più di 48 ore dovrebbero essere evitate. (87,91,92)

1.2.4. MODELLI TCI DEL PROPOFOL

Sono stati sviluppati vari modelli farmacocinetici per il propofol specifico per varie categorie di pazienti: bambini sotto ai 3 anni, bambini e adolescenti tra i 3 e i 18 anni, adulti tra i 18 e i 70 non obesi, anziano oltre i 70 anni e obesi (BMI>30).

Si può vedere che la scelta di un modello è difficile in quanto deve considerare varie caratteristiche biologiche ed anamnestiche del paziente. (93)

La conoscenza del paziente e della sua storia è di capitale importanza per l'anestesista, onde evitare sovradosaggio o sottodosaggio dei farmaci. (19,94)

La popolazione adulta ha a disposizione i modelli Marsh (ideato nel 1991), lo Schnider (del 1998) e l'Eleveld (2014). (95,96,93)

Table 1. General Characteristics of the 5 PK Models Tested

PK model	Covariates	Target population
Marsh ¹⁰	TBW ^a	Adults
Schnider ¹¹	TBW, ^a LBM, ^b height, age	Adults, elderly
Cortínez ⁷	TBW, ^c age	Adults, elderly, obese
van Kralingen ⁸	TBW ^c	Adults, obese
Eleveld ⁹	TBW, ^c age, gender, patient versus healthy volunteer	Children, adults, elderly, obese

PK = pharmacokinetic; TBW = total body weight; LBM = lean body mass.

^aParameters are linearly scaled to TBW.

^bJames equation of LBM used in Schnider model incorporates gender, TBW, and height as covariates.

^cParameters are allometrically scaled to TBW.

Figura 4: General Characteristics of the 5 PK Models Tested PK model Covariates Target population Marsh¹⁰ TBW^a Adults Schnider¹¹ TBW,^a LBM,^b height, age Adults, elderly Cortínez⁷ TBW,^c age Adults, elderly, *Tratto da: Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Cortínez, Luis I. MD^{*}; De la Fuente, Natalia MD^{*}; Eleveld, Douglas J. PhD[†]; Oliveros, Ana MD^{*}; Crovari, Fernando MD[‡]; Sepulveda, Pablo MD[§]; Ibacache, Mauricio MD, PhD^{*}; Solari, Sandra MD^{||}*

1.2.4.1 MARSH

Nel modello Marsh i volumi V1, V2 e V3 sono calcolati in base al peso del paziente, mentre le costanti di velocità K sono fisse; viene usato solo con la concentrazione target plasmatica, in quanto se utilizzasse la concentrazione al sito di azione risulterebbe in dosaggi eccessivi. (95)

Questo modello, a causa della relazione lineare tra i volumi ed il peso dei pazienti risulta poco consigliato nei pazienti obesi, in cui le dosi iniziali sono eccessivamente alte. (4)

1.2.4.2 SCHNIDER

Il modello Schnider utilizza valori fissi per V1, V3, K13 e K31, mentre V2, K12 e K21 sono calcolate in funzione dell'età del paziente; la K10 è derivata dalla lean body mass, dalla total body mass, dal sesso e dall'altezza. (96)

Si nota già come questo modello prenda in considerazione l'età del paziente, correggendo i boli nei pazienti anziani ed aumentando la stabilità emodinamica.

Nello Schnider, tuttavia, si nota come V1 sia considerato statico, di conseguenza tratta adulti e bambini allo stesso modo, cosa che è noto essere sbagliato nella pratica clinica. (93)

Similmente nel caso di pazienti obesi saranno presenti degli errori di sovradosaggio del farmaco; le moderne pompe TCI in commercio che utilizzano lo Schnider infatti non permettono di inserire parametri oltre il BMI di 30 Kg/m². (4,19)

1.2.4.3 ELEVELD

Questo modello è stato sviluppato nel 2014 da Douglas J. Eleveld ed è capace di adeguarsi ad un ampio range di pazienti e condizioni cliniche. Le prime versioni dell'Eleveld permettevano solo la variazione della concentrazione plasmatica, ma successivamente a nuove equazioni e revisioni ora permette anche il controllo al sito effetto. (93,105)

I parametri biologici considerati dal modello sono altezza, età, peso e sesso, che poi andranno a variare la considerazione dei volumi:

- V1 varia tramite una funzione sigmoideale in base al peso.

– V2 è inversamente proporzionale all'età.

– V3 e K10 sono inversamente proporzionali all'età solo in caso di somministrazione di altri farmaci.

Il modello Eleveld è al momento l'unico applicabile a tutte le tipologie di paziente ed ha dimostrato risultati lievemente migliori rispetto ad ogni altro modello TCI. (94,105,106)

1.2.4.4 MODELLI PEDIATRICI

La popolazione pediatrica non ha a disposizione un singolo modello a causa della grande variabilità in peso, altezza e maturazione dei bambini nell'età dello sviluppo. Sono presenti svariati modelli, di cui i più usati sono il Paedfusor, il Kataria, lo Short e lo Schuttler. (99,100,101,102)

Tutti questi modelli tendono a sovrastimare il volume di distribuzione centrale, ma quello con la migliore performance è lo Short. (103,104)

1.2.4.5 MODELLI PER PAZIENTI OBESI

Nel tempo sono stati sviluppati modelli specifici per i pazienti obesi, nominalmente il Cortinez ed il Van Kranlingen. (97, 98)

1.3 REMIFENTANIL

Il Remifentanil è un analgesico oppioide caratterizzato da un rapido onset ed un rapido metabolismo, cosa che lo differenzia dalle altre molecole della sua tipologia; per questo motivo è necessario applicare una specifica terapia analgesica post-operatoria in quanto il Remifentanil non fornisce un'adeguata copertura analgesica durante questo periodo. (3,107)

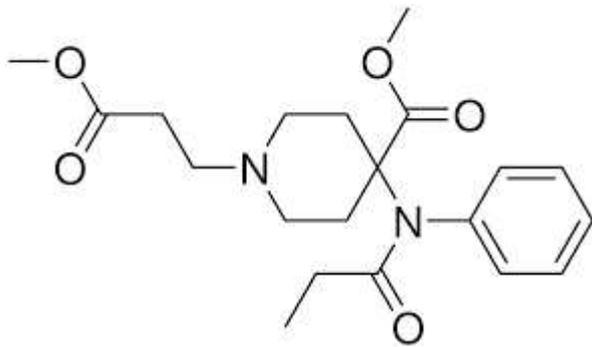


Figura 5: Formula Chimica Remifentanil

1.3.1 FARMACOCINETICA

Il farmaco ha un piccolo volume di distribuzione e una rapida redistribuzione, cosa che gli permette di avere effetti in pochi minuti. Il suo tempo per instaurare l'equilibrio tra plasma e compartimento di effetto ($t_{1/2ke0}$) è di circa 1-1.5 minuti. (108,111-116)

La Farmacocinetica dei pazienti pediatrici è sovrapponibile a quella degli adulti, rendendolo un farmaco utile anche in quei casi. (110, 118)

Nei pazienti anziani è consigliata maggiore cautela in quanto l'onset è rallentato rispetto agli adulti e presentano una sensibilità più alta agli effetti del farmaco. La clearance è similmente più bassa ed il volume di distribuzione ridotto. (108)

1.3.1.1. ASSORBIMENTO

Il Remifentanil subisce un metabolismo di primo passaggio con un'alta variabilità interindividuale; quindi, si preferisce somministrarlo solo tramite via parenterale. (2)

1.3.1.2. DISTRIBUZIONE

Il Remifentanil, similmente agli altri membri della sua classe, è lipofilo e dimostra una forte affinità per i recettori μ e una molto ridotta per quelli κ e δ .

Come precedentemente detto la sua distribuzione è molto rapida, con un front-end particolarmente rapido e un back end altrettanto veloce.

1.3.1.3. METABOLISMO

Il Remifentanil viene metabolizzato ad Acido Remifentanilico da esterasi tissutali e plasmatiche non specifiche, di conseguenza tende a non accumularsi ed avere una clearance molto bassa anche dopo lunghe infusioni. (107,108,114)

Data la localizzazione tissutale e plasmatica delle esterasi il metabolismo non è influenzato dallo stato epatico o renale del paziente. (115,116)

I pazienti con epatopatia grave potrebbero necessitare di dosi più basse, ma non influenza il metabolismo che rimane rapido; similmente nell'insufficienza renale è possibile che si accumulino i metaboliti ma essendo questi molto più deboli del Remifentanil non causano effetti clinici di nota. (108)

L'acido remifentanilico (GI90291) è circa 800-2000 volte più debole del remifentanil.

1.3.1.4. ELIMINAZIONE

L'acido remifentanilico, il principale metabolita del remifentanil, viene eliminato per l'80% con le urine. (108,113,117)

1.3.2. FARMACODINAMICA

Il Remifentanil è un agonista del recettore μ , con un effetto ridotto sui recettori κ e δ . Tutti questi recettori attivano le proteine G che, tramite fosforilazione, inducono la chiusura dei canali Ca^{2+} voltaggio dipendenti nelle terminazioni presinaptiche, riducendo il rilascio di neurotrasmettitori; inducono inoltre l'apertura dei canali per il potassio nelle cellule postsinaptiche, iperpolarizzando e di conseguenza inibendo i neuroni. (2)

1.3.2.1. EFFETTI NEUROLOGICI

Il principale effetto del remifentanil e il motivo del suo utilizzo in anestesia è l'analgesia che si manifesta attraverso il recettore μ .

Questo effetto si svolge a livello spinale bloccando l'afferenza del segnale (sia componente percettiva che affettiva) ai coni posteriori. Presenta anche effetti a livello sovra spinale, specialmente nella sostanza grigia periacqueduttale. (2)

Il remifentanil causa inoltre una soppressione dell'EEG dose dipendente, con un aumento dell'ampiezza delle onde e una riduzione delle frequenze. (2,119)

1.3.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Come per tutti gli oppioidi μ -agonisti possono raramente verificarsi episodi di bradicardia e ipotensione. (2)

A dosi inferiori ai 2 µg/kg il remifentanil può produrre minime alterazioni della pressione arteriosa sistemica e della frequenza cardiaca. (111)

1.3.2.3. EFFETTI RESPIRATORI

Il principale effetto del Remifentanil sulla funzionalità polmonare è la depressione respiratoria, effetto tipico degli oppioidi e dose dipendente. I fattori come l'età, le comorbidità, presenza di dolore ed altri sintomi sono fattori di rischio aggiuntivi per la comparsa di questo effetto. (108,118)

La manifestazione tipica della depressione respiratoria è l'ipercapnia, causata dalla desensibilizzazione del centro respiratorio alla CO₂. (2)

Il rapido metabolismo del Remifentanil, tuttavia, permette di rispondere rapidamente alla manifestazione di depressione respiratoria riducendo o sospendendo l'infusione; questo permette di ritornare ad una ventilazione adeguata entro 3 minuti dalla sospensione.

Nel caso questa sintomatologia non si riduca è possibile utilizzare l'antagonista degli oppioidi, il Naloxone. (108)

1.3.3. EFFETTI AVVERSI

Il remifentanil manifesta effetti avversi legati alla sua funzione di agonista del recettore µ, e possono comparire durante la somministrazione o dopo la sospensione; comprendono la depressione respiratoria, la rigidità muscolare, la nausea e il vomito, la bradicardia e l'ipotensione. (120)

La rigidità muscolare è una complicanza dose dipendente e si manifesta maggiormente a livello del tronco (muscoli respiratori e paravertebrali). (108)

Il vomito e la nausea post-operatoria si possono manifestare a causa degli effetti del farmaco sul tronco cerebrale, dove sono localizzati il centro del vomito e la zona chemiocettrice. (2)

In rari casi il trattamento con il remifentanil può causare la comparsa di una iperalgesia generalizzata; il meccanismo di questa problematica non è ancora chiaro ma si pensa sia legato alla soppressione della ricaptazione o l'aumento del rilascio di glutammato e aspartato che si legano al recettore NMDA. (121-126)

Gli effetti avversi sull'emodinamica sono quelli che richiedono più attenzione; l'anestesista deve eseguire un dosaggio preciso e un monitoraggio costante per controllare e gestire l'ipotensione e la bradicardia. (3)

1.3.4. MODELLI TCI PER IL REMIFENTANIL

Al momento esiste un solo modello utilizzato in clinica per la somministrazione del Remifentanil tramite la TCI, chiamato Minto. (127-128)

Questo modello è stato sviluppato usando una popolazione di 65 pazienti tra i 20 e gli 85 anni e si considera utilizzabili su tutti i pazienti con età maggiore di 12 anni e un peso superiore ai 30 Kg.

Il Minto considera come variabili per il calcolo dei volumi e delle velocità l'altezza, l'età, il peso e il sesso del paziente; viene calcolata la Massa Magra (LBM) dalle covariate, ma questo calcolo è valido solo nei pazienti con BMI basso (<35 Kg/m² nei maschi e <42 Kg/m² nelle femmine). Questa problematica è simile a quella del modello Schnider del Propofol e per ciò l'anestesista deve prestare attenzione nella popolazione obesa. (5)

Il modello Minto può essere utilizzato con la concentrazione target al sito effettore ma il bolo diventa dalle 3 alle 4 volte più grande rispetto a quello con target plasmatico. Questo facilita la manifestazione degli effetti collaterali e necessita di una maggiore attenzione da parte dell'anestesista.

Nei pazienti più fragili, come gli anziani, si consiglia di aumentare lentamente la concentrazione del farmaco. (127)

Negli ultimi anni sta venendo sviluppato dal Dr. Eleveld una variante del suo modello (già usato per il Propofol) per il Remifentanil; similmente alla versione per il Propofol questo modello è più facilmente applicabile a bambini, anziani e soprattutto obesi. (129-131)

Il modello Eleveld considera sempre l'età, il peso, l'altezza, il sesso e la massa magra ma utilizza un'altra equazione per il calcolo di quest'ultima; il calcolo sembra essere più preciso e riduce la sovrastima del bolo del farmaco nei soggetti obesi. (129)

Occorre comunque fare attenzione nell'utilizzare questo metodo in pazienti con meno di 2 anni o nei giovani con obesità severa, in quanto la velocità di infusione risulta spesso più alta di quella raccomandata. (131)

Se si usa la concentrazione all'effettore bisogna inoltre fare attenzione nei soggetti anziani e negli adulti obesi, in quanto il bolo può risultare maggiore della dose consigliata. Se si utilizza la concentrazione plasmatica il sistema è più affidabile e richiede meno accorgimenti. (131)

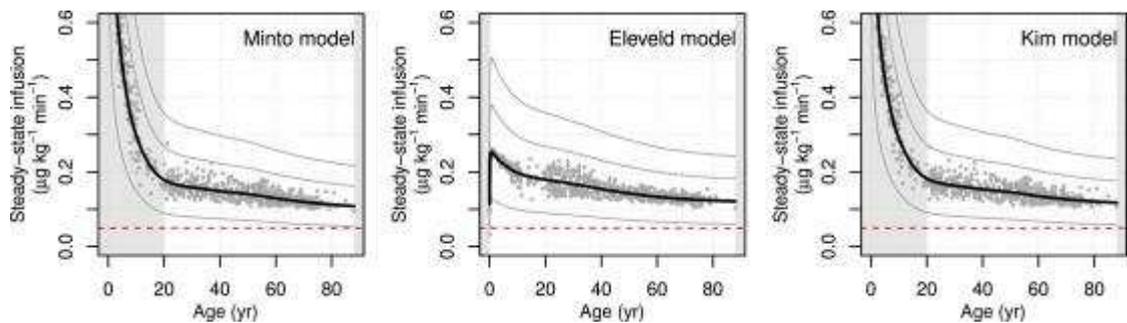


Figura 6: Steady-state infusion rate vs age for the Minto, Eleveld, and Kim models. Smoothed lines are shown for targeting 2, 4, 6, and 8 ng ml⁻¹. Data points and thick lines are shown for 4 ng ml⁻¹ (plasma, blue; effect site, red). Tratto da: Target-controlled-infusion models for remifentanil dosing consistent with approved recommendations Douglas J. Eleveld 1, Pieter Colin 1 2, Anthony R. Absalom 1, Michel M.R.F. Struys 1 3.

1.4 AMINOFILLINA

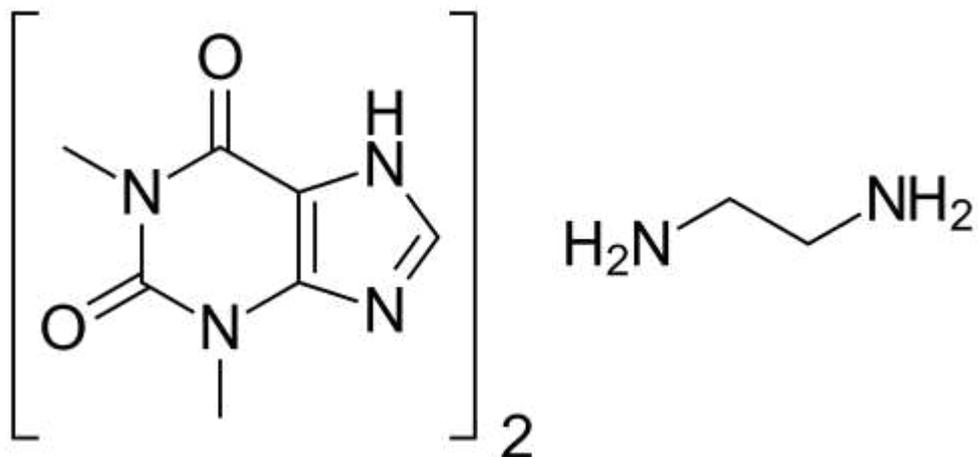


Figura 7: Formula chimica Aminofillina

L'Aminofillina è un composto del broncodilatatore Teofillina e Etilendiammina in rapporto 2:1; è molto più solubile in acqua del suo precursore e applica la sua funzione perdendo lentamente Etilendiammina e rilasciando la Teofillina. (132)

Le proprietà farmaceutiche dell'Aminofillina sono di conseguenza legate a quelle della Teofillina: un inibitore competitivo non selettivo delle fosfodiesterasi e un antagonista non selettivo del recettore dell'adenosina. (133,134)

La sua principale funzione è quella di broncodilatatore, ed è usato comunemente per il trattamento di ostruzione delle vie respiratorie nelle crisi acute di asma e BPCO. (135)

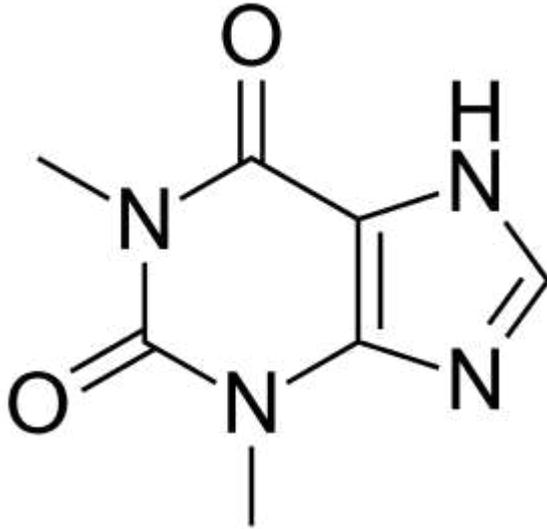


Figura 8: Formula Chimica Teofillina

In alcuni casi è stata anche usata durante gli interventi cardiovascolari (in particolare l'aterectomia dell'arteria coronaria destra) per prevenire la bradicardia. (136)

1.4.1 FARMACOCINETICA

L'Aminofillina può essere somministrata oralmente o tramite via endovenosa.

1.4.1.1 ASSORBIMENTO

L'Aminofillina è rapidamente e completamente assorbita dal corpo e convertita in Teofillina.

La via orale generalmente rallenta il processo di assorbimento ma non intacca la biodisponibilità; l'assorbimento è invece accelerato nel caso venga assunto assieme ad un pasto ad alto contenuto proteico. (137)

1.4.1.2 DISTRIBUZIONE

Il volume di distribuzione di questo farmaco spazia da 0.3 a 0.7 L/Kg, ma può aumentare nei neonati, nei soggetti anziani e in coloro che soffrono di cirrosi e malnutrizione. E' invece ridotto negli obesi. (138, 139, 140)

La Teofillina, una volta liberata dall'Etildiammina, è per il 40% legata all'albumina, mentre per il resto si distribuisce liberamente nel corpo, con l'eccezione del grasso corporeo dove non si concentra.

La Teofillina è in grado di passare attraverso la placenta e si può trovare nel latte materno.

1.4.1.3 METABOLISMO

La Teofillina viene metabolizzata principalmente dal fegato (fino al 70%) dalla via del citocromo CYP450.

Subisce N-Demetilazione da parte dei citocromi P4501A1 e P4501A2, mentre ad alte concentrazioni può essere coinvolto anche il citocromo CYP2E1. (141-143)

Le vie di metabolizzazione si possono facilmente saturare anche nel range di uso terapeutico, di conseguenza dosi piccole possono risultare in un aumento sproporzionato della concentrazione plasmatica.

I citocromi utilizzati da queste vie partecipano inoltre alla metabolizzazione di numerose altre sostanze e farmaci; pertanto, l'assunzione di altre sostanze può causare ampie variazioni del metabolismo della Teofillina. (144, 145)

1.4.1.4 ELIMINAZIONE

La Teofillina è escreta fino al 10% immodificata nelle urine.

La clearance del farmaco varia ampiamente in base all'età, alle abitudini e alla presenza di altre patologie del soggetto.

In un normale adulto l'emivita di eliminazione è di 8 ore; è ridotta nei bambini tra l'1 e 9 anni (3.5 ore), nei fumatori (5 ore) e nei pazienti affetti da fibrosi cistica (3.5 ore). (142,146-153)

E' invece aumentata negli anziani (12 ore), nei neonati in particolare se prematuri (30-24 ore), nei soggetti con insufficienza epatica (24) e cardiaca (12-24). (154-159)

1.4.2 FARMACODINAMICA

Il principale effetto dell'Aminofillina è ottenuto tramite la Teofillina ed è l'inibizione non selettiva delle fosfodiesterasi di tipo III e IV, che porta ad un aumento della concentrazione nei tessuti di cAMP e di conseguenza attivando le protein chinasi cAMP dipendenti. Questo porta all'inibizione del TNF-alfa e dei leucotrieni. (160-164)

La Teofillina ha anche un effetto di antagonista dei recettori dell'adenosina (A1 e A2 prevalentemente, l'A3 in modo meno marcato). (165,166)

L'ultima funzionalità della Teofillina è come attivatore dell'istone deacetilasi, risultando in una riduzione dell'espressione dei geni infiammatori che richiedono l'acetilazione degli istoni. Questo processo ripristina la funzionalità degli steroidi sui macrofagi legati al BPCO. (167-169)

1.4.2.1. EFFETTI RESPIRATORI

Il principale effetto dell'Aminofillina è il rilassamento della muscolatura liscia nei polmoni con effetto clinicamente positivo in patologie come l'asma e la BPCO.

L'inibizione degli isoenzimi delle fosfodiesterasi di tipo IV può anche inibire il rilascio dei mediatori dai macrofagi alveolari, ma richiede una dose più alta di quella tipicamente usata. (160-161)

Tramite i canali del calcio mediati dai recettori dell'adenosina il farmaco potenzia anche la contrazione del diaframma. (170)

1.4.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

L'Aminofillina ha un effetto inotropo e cronotropo positivo, con aumento della frequenza e della contrattilità muscolare; porta inoltre ad un aumento del flusso ematico ai reni.

1.4.2.3. EFFETTI NEUROLOGICI

L'Aminofillina ha un effetto stimolante sul centro respiratorio midollare; si pensa che questo effetto sia dato dalla sua azione di antagonista dell'adenosina, che ha invece effetto inibitorio sulla respirazione. (171)

Questo farmaco causa inoltre una resistenza all'anestesia e può essere usato per invertire gli effetti di alcune benzodiazepine, barbiturici e anestetici volatili. (214-217)

Questo effetto si pensa sia dovuto alla funzione di antagonista dell'Aminofillina verso i recettori A1 e A2B dell'adenosina, che a loro volta regolano e modulano il rilascio dell'Acetilcolina nelle aree corticali del sistema nervoso centrale. Questi recettori si è visto empiricamente avere effetti nel sonno, nel risveglio e nell'eccitazione cognitiva.

Alcuni studi suggeriscono che questi effetti potrebbero essere anche dovuti alla formula chimica simile a quella della caffeina, che diminuisce la neurotrasmissione GABA.

1.4.3 EFFETTI AVVERSI

L'Aminofillina e la Teofillina hanno una finestra terapeutica stretta (<20 mcg/mL) e sono associate a vari effetti avversi a seconda dei picchi nella concentrazione plasmatica. (172)

Gli effetti associati ad una concentrazione minore di 20 mcg/mL sono simili agli effetti transitori della caffeina ed includono Nausea, vomito, mal di testa, insonnia, irritabilità e aumento della secrezione acida. (173,174)

Oltre la soglia dei 20 mcg/mL possono manifestarsi effetti più gravi come vomito persistente, aritmia cardiaca, epilessia, aumento degli enzimi epatici e reazioni allergiche della pelle. (173,174)

La tossicità della Teofillina è aumentata dalla eritromicina e dai fluorochinoloni come la ciprofloxacina; non dovrebbe inoltre essere usata in combinazione con la fluvoxamina. (175,176)

Il trattamento indicato per la tossicità da Teofillina sono i beta bloccanti, in particolare per la gestione della tachiaritmia. (177)

1.5 ANESTESIA GENERALE

Lo scopo dell'anestesia generale è quello di indurre nel paziente una condizione in cui non possa sentire il dolore e disagio causati dall'intervento chirurgico.

Nel dettaglio una buona anestesia deve fornire: Incoscienza, Amnesia, Analgesia ed Immobilità. (173,174)

La percezione del dolore è di facile definizione e riferibile attivamente dal paziente. (175) L'Immobilità è altresì facile da verificare momento per momento dal personale medico.

La coscienza è invece più ostica da verificare, in quanto non è ancora stata sviluppata una definizione univoca e sempre applicabile. (176, 177)

La teoria più recente, sviluppata da Martial e colleghi, rappresenta la coscienza su tre assi: L'Interna *awareness*, che rappresenta le esperienze soggettive, la *wakefulness*, che rappresenta la veglia e il comportamento, e la *connectedness*, che rappresenta l'interazione con l'ambiente esterno. (178)

Lo stato di veglia normale è rappresentato lontano dall'origine, l'anestesia e il coma invece sono vicini ad essa.

Durante l'anestesia è possibile distinguere varie fasi di profondità crescente, distinte usando una classificazione ideata dal Dr. Gaudel nel 1937. Nella pratica clinica moderna con i nuovi farmaci e protocolli alcune di queste fasi vengono saltate del tutto, ma la classificazione è ancora usata nel monitoraggio. (248)

- Fase 1: Analgesia o Disorientamento: Questa fase di solito si presenta quando il paziente riceve le premedicazioni nella zona preoperatoria. E' anche conosciuta come fase di induzione e il paziente è sedato ma in grado di conversare; l'amnesia non è ancora presente ma può iniziare a comparire. Questa fase solitamente termina con la perdita di coscienza; (249)

- Fase 2: Delirium o Eccitazione: In questa fase si presentano movimenti incontrollati, delirio, ipertensione e tachicardia. I riflessi delle vie aeree sono ancora presenti e spesso ipersensibili, quindi ogni manovra di posizionamento e rimozione di tubi endotracheali va evitata data l'alta possibilità di provocare un laringospasmo. Questa fase è particolarmente veloce e spesso evitata grazie ai nuovi farmaci a rapida efficacia; (250)
- Fase 3: Anestesia Chirurgica: Questa è la fase bersaglio a cui l'anestesia punta. Il movimento oculare è abolito e si presenta la depressione respiratoria. Questa fase può essere ulteriormente divisa in altre 4 parti. (250, 251)
 - 1: La respirazione spontanea è ancora presente ma i riflessi iniziano ad essere aboliti;
 - 2: Vengono persi i riflessi corneale e laringeo e la respirazione inizia a cessare in modo intermittente;
 - 3: I muscoli intercostali e addominali si rilassano e scompare il riflesso alla luce pupillare. Questa è detta la 'vera fase di Anestesia Chirurgica', in quanto è il vero e proprio target dell'anestesia generale;
 - 4: Questa parte è caratterizzata da respirazione irregolare e movimenti paradossi del torace. Può manifestarsi la paralisi totale del diaframma con apnea.
- Fase 4: Overdose: In questa fase la dose di anestetico è eccessiva rispetto allo stimolo chirurgico, portando ad una severa depressione cerebrale. La respirazione è completamente abolita, i muscoli diventano flaccidi e le pupille dilatate. La pressione sanguigna è di solito bassa con battiti deboli a causa della depressione cardiaca e la vasodilatazione periferica. (250, 252)

In anestesia si punta ad arrivare nel modo più rapido possibile alla Fase 3 e di mantenere il paziente in quel punto per la durata dell'operazione.

Clinical Assessment of the Stages of Anesthesia ^{1,2}					
Stage	Respirations	Pupils	Muscle Tone	Eye Reflexes	Laryngeal/Pharyngeal Reflexes
1	Regular	Normal	Normal		
2	Irregular	Dilated, disconjugate	Increased, tense	Loss of eyelash ^a	Swallowing, highest risk of laryngospasm
3	Plane I	Constricted	Increasingly relaxed	Loss of eyelid ^b	
3	Plane II			Loss of corneal ^c	
3	Plane III	Progressive dilation with increasing depth		Loss of pupillary light	Loss of glottic reflex ^d
3	Plane IV			Irregular, hypopnea	Loss of carinal reflex ^e
4	Apnea	Dilated, fixed	Flaccid		

Figura 9: Clinical Assessment of Stages of Anesthesia. Table 1: Clinical assessment of the stages of anesthesia.

^a The eyelash reflex results in blinking in response to gentle brushing of the eyelashes.

^b The eyelid reflex results in blinking in response to touching the medial canthus of the eye.

^c The corneal reflex results in blinking in response to light touch of the cornea.

^d The glottic reflex, also known as the laryngeal adductor reflex, results in glottic closure following laryngeal stimulation.

^e The carinal reflex results in cough in response to lower tracheal and carinal stimulation.

Tratto da: Siddiqui BA, Kim PY. Anesthesia Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

E' possibile che durante l'anestesia alcuni dei suoi obbiettivi vengano meno, portando ai cosiddetti episodi di *awareness*, in cui il paziente ha momenti non intenzionali di coscienza e collegamento all'ambiente circostante (gli AAGA, Anesthesia Awareness). (179)

L'*awareness* può essere ulteriormente divisa in due tipologie, con ricordi (with recall) e senza ricordi (without recall). (179, 180)

Nel caso il paziente abbia ricordo sarà lui stesso a riferire l'esperienza. Tipicamente riportano di aver sentito il personale medico parlare, il desiderio di muoversi senza riuscire a farlo, o sensazione di dolore. (179,181-183)

Nell'altro caso invece non c'è un ricordo riferito, in quanto la memoria esplicita non viene coinvolta, ma può esserci una modifica del comportamento anche per lungo tempo grazie alla memoria implicita. Le benzodiazepine e gli oppioidi sembrano ridurre la formazione della memoria implicita. (184)

Alcuni fattori possono favorire la comparsa di questi eventi, alcuni legati al paziente ed altri legati alla tecnica di anestesia.

I fattori legati al paziente sono il sesso femminile, la giovane età (25-45), un ASA score > 3, dei precedenti episodi di *awareness* e ogni forma di resistenza agli anestetici utilizzati. (179,185)

I fattori legati all'anestesia stessa sono l'uso di bloccanti neuromuscolari, la TIVA e anche la tipologia di intervento chirurgico, con maggiore incidenza di episodi di *awareness* legata ad interventi toracici, cardiaci e ostetrici. (186)

Questi episodi sono legati inoltre allo sviluppo di complicanze post-operatorie come le crisi d'ansia e il disturbo da stress post traumatico. (187)

1.6 MONITORAGGIO DELLA COSCIENZA

Una volta indotta l'anestesia è possibile che il paziente sviluppi delle complicanze legate ad essa, di conseguenza è necessario un monitoraggio attivo che permetta di intervenire in tempi adeguati. (188,189)

Esistono varie forme di monitoraggio, che si dividono in base alla tipologia di anestesia, alla procedura chirurgica da compiere e dai parametri fisiologici del paziente stesso. (189)

Il monitoraggio più semplice e sempre raccomandato è quello cardiovascolare e respiratorio, che si usa in qualsiasi forma di procedura se possibile. (189)

Il monitoraggio neuromuscolare e cerebrale è invece usato tipicamente se vengono somministrati farmaci che inibiscono la trasmissione neuromuscolare, se si usa la TIVA o i fattori di rischio suggeriscono che si possa sviluppare un episodio di *awareness*. (189-190)

Il monitoraggio inoltre permette di ridurre i problemi derivanti dalla grande variabilità interindividuale tra i pazienti; l'anestesista può valutare la risposta singola del paziente ed agire di conseguenza. (190)

L'obiettivo dell'anestesia è essere adeguata allo stimolo subito dal paziente, quindi non essere né troppo pesante, cosa che può provocare un ritardo nel risveglio del paziente, né troppo leggera, che può portare ad episodi di AAGA. (190)

I metodi più utilizzati per verificare la profondità dell'anestesia si dividono in legati all'elettroencefalogramma (EEG) o no. (191,192)

I monitor che usano l'EEG sono il Bispectral Index (BIS) della Medtronic, l'Entropia della GE Healthcare e il Nacrotrend (NCT) della Nacrotrend Gruppe. (193)

La tecnica che non usa l'EEG è il Surgical Pleth Index (SPI) che valuta la risposta del sistema nervoso autonomo allo stimolo nocicettivo.

Sono presenti anche alcuni score clinici come l'Isolated Forearm Technique (IFT) e il PRST Score. (188, 194)

1.6.1 METODI EEG

L'analisi del pattern EEG (pEEG) permette di monitorare e valutare l'anestesia e la coscienza non modo non invasivo e continuo, con minimo fastidio per il paziente.

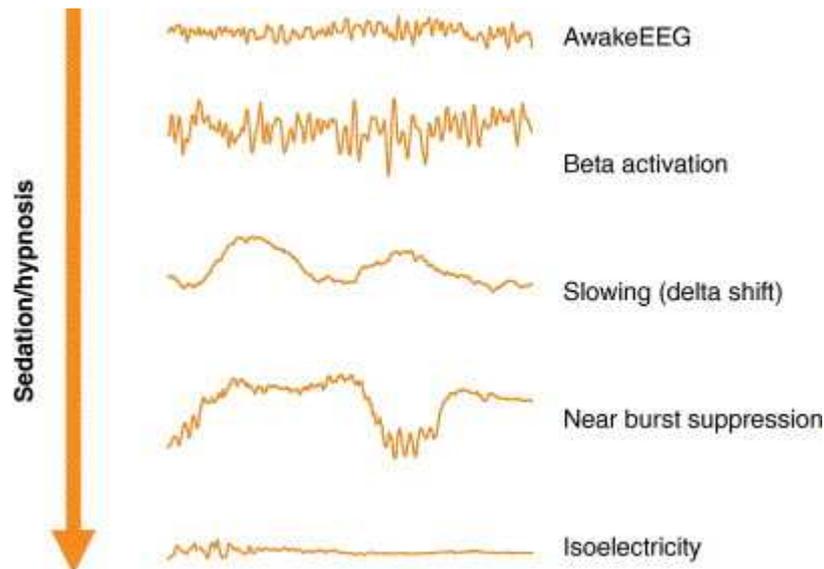


Figura 10: Changes in EEG upon sedation/hypnosis Tratto da: Tonner, P. H., and B. Bein. "Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc." *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 20.1 (2006): 147-159.

Questi metodi funzionano grazie alle modifiche che i farmaci anestetici portano al tracciato pEEG.

Nel caso l'anestesia sia leggera si formano onde con alta intensità e bassa ampiezza; nel caso di anestesia profonda invece a bassa intensità e alta ampiezza.

E' possibile che l'anestesia sia troppo profonda, in questo caso si manifesta il pattern detto *burst suppression*, in cui onde ad ampiezza e frequenza elevate si alternano a tracce piatte. (195)

Durante l'induzione dell'anestesia è possibile vedere il pEEG cambiare durante le varie fasi.

Quando il paziente è sveglio si presenta un'attività di onde alfa (8-12 Hz) a livello prefrontale; dopo l'induzione si passa ad una maggiore rappresentazione delle onde beta (13-30 Hz). (196,197)

Una volta raggiunta la Loss of Consciousness (LoC), la perdita di coscienza, si potranno manifestare due pattern:

- Anestesia Leggera: Si riducono le onde beta e aumentano le onde alfa e delta. (0-4 Hz)
- Anestesia Profonda: Riduzione maggiore delle onde beta e attività anteriorizzata delle onde alfa e delta (maggiormente presenti nel lobo frontale).

I dispositivi comunemente usati per monitorare queste pEEG sono in grado di tradurre il segnale degli elettrodi in un valore numerico che spazia tra il 100, che indica la veglia, allo 0, che indica la totale soppressione dell'attività cerebrale. (198,199)

I limiti di questa metodologia sono legati alla sua incapacità di valutare le connessioni corticali e al tempo di latenza nella lettura della traccia EEG che va dai 14 ai 115 secondi. (191,200)

1.6.1.1. BISPECTRAL INDEX

Il Bispectral Index (BIS) monitor della Medtronic è stato sviluppato nel 1994 ed è costituito dagli elettrodi da applicare al paziente, il monitor in sé ed i cavi per connettere i due.

E' in grado di tradurre le onde in numeri adimensionali che vanno da 100 (veglia) a 0 (traccia piatta). Per questo monitor i valori target per l'anestesia sono tra i 40 e i 60. (191,201)

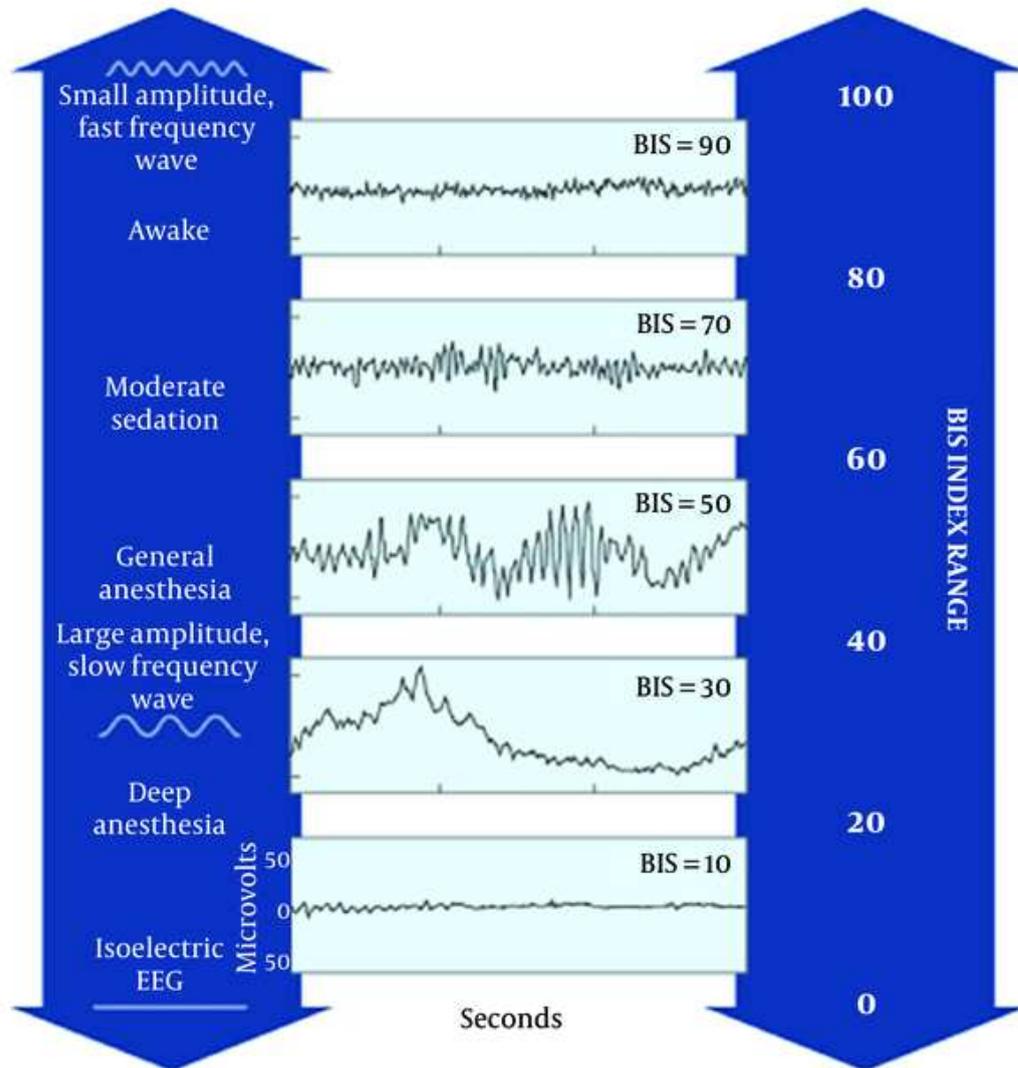


Figura 11: BIS index numerical values, zero (EEG suppression) to 100 (fully consciousness). Tratto da: Yousefi-Banaem H, Goharani R, Hajiesmaeili M, Tafrishinejad A, Zangi M, et al. A Review of Bispectral Index Utility in Neurocritical Care Patients. Arch Neurosci. 2020;7(3):e96490

Oltre al valore di BIS in sé il monitor mostra anche il parametro di SQI (Signal Quality Index), che misura il livello di affidabilità dei valori mostrati, e l'SR (Suppression Rate) che indica la percentuale di tempo in cui l'EEG del paziente è stato soppresso.

Molti studi affermano che il monitoraggio BIS risulta utile a ridurre l'incidenza di AAGA, soprattutto nei pazienti che ricevono una TIVA, e che permetta di ridurre il tempo di risveglio del paziente; questo permette a sua volta di estubarlo prima e

di ridurre l'incidenza di delirium e disfunzione cognitiva post-operatoria. (185, 202-204)

Per completezza si riportano altri studi che affermano che l'incidenza di AAGA non sia influenzata dal monitoraggio BIS. (200)

1.6.1.2. ENTROPIA

L'Entropia è stata sviluppata nel 1999 dalla GE Healthcare, e sfrutta tre elettrodi piazzati sulla fronte del paziente per captare l'EEG e il segnale elettromiografico (EMG) dei muscoli facciali.

Questi dati vengono analizzati e tradotti in due valori numerici mostrati dal monitor: (191, 205-207)

- SE: l'Entropia di stato, che definisce l'attività corticale del paziente e quindi l'efficacia dei farmaci anestetici. Gli elettrodi analizzano le frequenze dallo 0.8 alle 32 Hz, includendo gran parte dello spettro corticale. L'SE può variare dallo 0 (pattern piatto) al 91 (paziente sveglio).
- RE: l'Entropia di risposta, che definisce la componente EMG; questo parametro può essere usato per misurare indirettamente l'anestesia e verificare un eventuale risveglio. I sensori controllano le frequenze 0.8-47 Hz, che includono tutta l'attività elettromiografica. I valori possono andare dal 100 (paziente sveglio) allo 0 (pattern piatto).

I valori di RE sono sempre maggiori di quelli di SE a meno che il segnale EMG venga abolito.

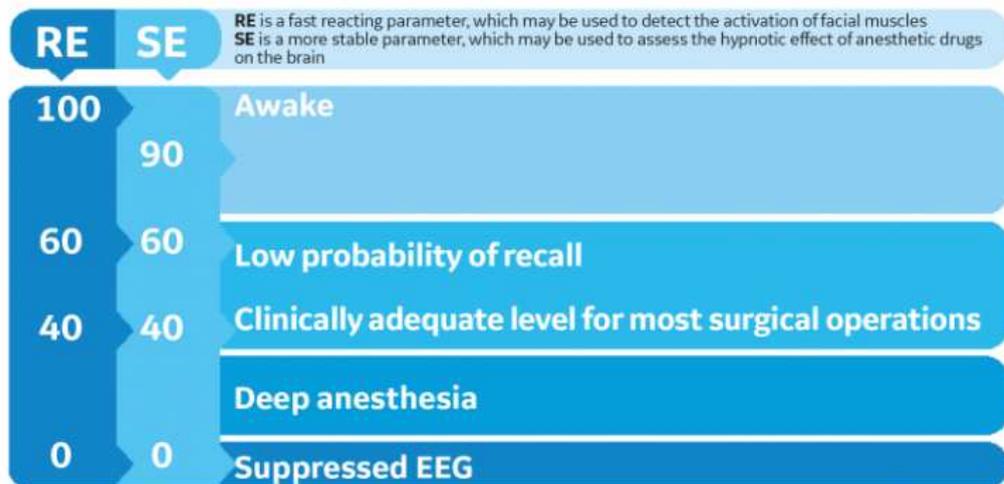


Figura 12: EEG classification based on RE and SE. Tratto da:
<https://clinicalview.gehealthcare.com/quick-guide/entropy-monitoring-valuable-tool-guiding-delivery-anesthesia>

Similmente al BIS il range consigliato è quello di 40-60.

Sono state fatte multipli studi, ma al momento BIS ed Entropia hanno un'efficacia pari come monitoraggio. (208,209)

1.6.1.2.1 SPECTRAL EDGE FREQUENCY (SEF)

La SEF è una misura della frequenza nella quale una certa percentuale del potere totale dell'EEG è concentrato; per esempio SEF95 misura la frequenza che separa il 95% dello spettro dal 10%. Valori bassi di SEF misurano un livello più profondo di anestesia.

Il SEF presenta la problematica di essere altamente dipendente ai filtri applicati al segnale EEG e rappresenta poco il centro della distribuzione dello spettro, specialmente delle onde più basse. Riassumendo tutte le onde EEG in un singolo numero si perdono infatti informazioni nelle onde lente.

Alcuni studi hanno però confermato che il SEF è altamente associato alla concentrazione plasmatica di alcuni anestetici, quali il fentanyl e il thiopental.

1.6.1.2.2 MEDIAN FREQUENCY (MF)

La frequenza mediana (Median Frequency - MF) è definita come la frequenza per cui il 50% dei valori delle onde sono superiori ad essa e il 50% sono minori ad essa; è stata una delle prime metodologie che processano le onde EEG per l'uso clinico.

Tipicamente un paziente sveglio presenta un MF di circa 12 Hz, mentre un paziente sotto anestesia ha un valore più basso di circa 2-3 Hz.

La MF è stata largamente studiata ed è una misura efficace della profondità dell'anestesia, tuttavia il fatto che condensi le informazioni dell'EEG in una singola misura comunque causa una perdita di informazioni che nasconde variazioni più piccole.

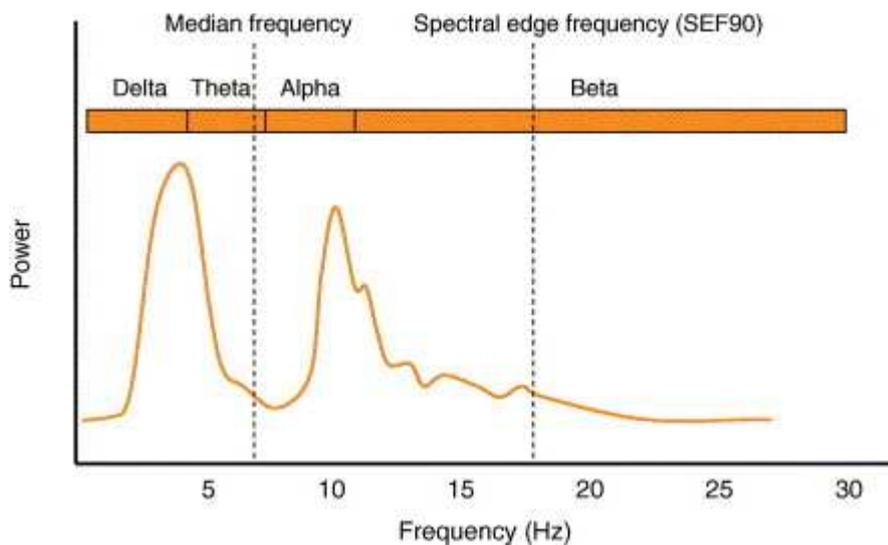


Figura 13: Illustration of an EEG power spectrum. The MEF is the frequency that divides the power spectrum curve into half. SEF80 divides the curve into 90% and 10%. Tratto da: Tonner, P. H., and B. Bein. "Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc." *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 20.1 (2006):

1.6.2 METODI NON EEG

Le due tecniche di monitoraggio utilizzate che non usano l'EEG sono il PRST Score e l'IFT (Isolated Forearm Technique).

Il PRST è un punteggio che sfrutta la pressione sistolica, la frequenza cardiaca, la sudorazione e la lacrimazione per calcolare la profondità dell'anestesia. Il punteggio va da 0 a 8 e il valore di 3 si considera come il valore target da raggiungere.

E' una metodica scarsamente usata in quanto i suoi parametri sono influenzati dall'emodinamica del paziente e possono risultare poco affidabili. (188,208)

L'IFT è invece largamente utilizzata allo scopo di individuare i casi di *awareness*, specialmente in presenza di fattori di rischio.

Questo test prevede il posizionamento di un bracciale sull'avambraccio del paziente prima della somministrazione dei bloccanti neuromuscolari. Questo bracciale viene gonfiato per evitare danni alla mano e si chiede al paziente di eseguire semplici comandi.

Se il paziente esegue i movimenti allora il test è positivo e si considera la presenza di uno stato di *awareness* nel paziente. Possono essere presenti falsi negativi se si applica il bracciale nel braccio non dominante o nel caso di grave astenia nel paziente.

L'interpretazione dell'IFT è complessa e al momento è oggetto di vari studi per verificarne la validità e ulteriori applicazioni. (210)

1.6.3 SURGICAL PLETH INDEX (SPI)

Il Surgical Pleth Index sfrutta la risposta del sistema nervoso autonomo per verificare l'entità della stimolazione dolorosa tramite l'attivazione del sistema nervoso simpatico.

Questo parametro è derivato dalla frequenza cardiaca e dall'ampiezza fotoplethimografica dell'onda pulsatile.

L'SPI cresce all'aumentare dell'attivazione del sistema simpatico e spazia dallo 0 al 100; si considera una buona anestesia se il valore è sotto ai 30, mentre un valore sopra ai 60 indica un'analgesia inadeguata. (211)

L'efficacia dell'SPI è altamente dibattuta, con studi che affermano che porti ad una riduzione dell'uso degli oppioidi ad altri che ritengono sia poco preciso nella popolazione pediatrica o in presenza di comorbidità confondenti. (211-213)

2. MATERIALI E METODI

2.1. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questa tesi è quello di verificare gli effetti e l'efficacia di un bolo di aminofillina sul risveglio del paziente.

Sono state inoltre valutate le differenze tra i modelli TCI utilizzati nello studio, Eleveld e Schnider.

I dati raccolti dai pazienti includono i loro parametri vitali e stato fisico (età, peso, ecc) e i valori di interesse anestesilogico come le Concentrazioni al sito effetto di Propofol (CeP) alla perdita di coscienza (LoR), durante il mantenimento (MA) e al recupero della coscienza (RoR).

Per valutare la qualità del risveglio è stata anche considerata la comparsa delle complicanze come il delirium post-operatorio.

2.2. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è di tipo osservazionale prospettico monocentrico approvato dal comitato etico dell'Ospedale Regionale di Treviso, Italia (approvazione n. 681/CE Marca).

Sono state reclutate 48 pazienti donne adulte (età > 18 anni). Tutte le pazienti hanno subito un intervento di mastectomia a causa di una patologia oncologica.

Le procedure adottate nello studio rispettano gli standard della commissione etica nazionale ed internazionale, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1964.

2.3. VARIABILI DELLO STUDIO

La raccolta dei dati è stata compiuta dai vari anestesisti che hanno partecipato allo studio.

Sono state raccolte le seguenti variabili demografiche:

- Età
- Peso
- Altezza
- BMI
- ASA Status

Le variabili intraoperatorie raccolte sono:

- BIS di riferimento, il valore riscontrato appena posizionati gli elettrodi;
- CeP al LoR, concentrazione di propofol al sito effettore alla perdita di coscienza;
- CeR al LoR, concentrazione di remifentanil al sito effettore alla perdita di coscienza;
- BIS al LoR, valore BIS alla perdita di coscienza;
- CePMA, CeP necessaria per il mantenimento dell'anestesia con valori di BIS compresi tra 40 e 60;
- CeRMA, CeR necessaria per il mantenimento dell'anestesia con valori di SPI tra 20 e 50;
- BIS al CePMA, il valore di BIS una volta raggiunta la CeP per il mantenimento dell'anestesia;
- CeP al REO;
- CeR al REO;
- CeP al RoR;

- CeR al RoR;
- BIS al RoR, BIS al risveglio;
- Tempo trascorso tra la sospensione del farmaco e il RoR;
- Δ CeP al REO, ovvero la differenza tra la CeP al LoR e la CeP al REO.
- Δ CeP al RoR, ovvero la differenza tra la CeP al LoR e la CeP al RoR.
- Dose totale di propofol somministrato;
- Tempo di anestesia.

E' stata inoltre raccolta l'incidenza degli eventi avversi occorsi durante l'anestesia, come la Burst Suppression, il delirium post-operatorio e l'accidentale responsività spontanea durante l'anestesia (Unwanted Spontaneous Responsiveness Event, USRE).

La Burst Suppression è un pattern EEG in cui c'è una rapida alternanza tra onde alte e onde piatte, che indica un'attività cerebrale soppressa. (2,195,218)

Questo pattern è indicato sul monitor tramite il parametro SR (suppression rate) con un valore soglia del 5% che indica più di 3 secondi di attività cerebrale soppressa in un minuto.

Questo pattern può anche comparire come conseguenza di un coma profondo e può essere associato a farmaci quali il propofol, l'isoflurano e i barbiturici. (218-221)

Alcuni fattori biologici come la sensibilità individuale ai farmaci, l'età e le comorbidity del paziente possono predisporre all'insorgenza della Burst Suppression. (222)

Il delirium post-operatorio è una complicanza comune, specialmente nei pazienti anziani, ed è definito come uno stato di confusione e disorientamento, con alterazione della percezione e della memoria. Tipicamente la sintomatologia è

reversibile, ma compare più facilmente e dura per più tempo in soggetti fragili quali anziani, malnutriti, socialmente isolati o con comorbidità. (223-225)

Il delirium è certificato e studiato tramite il test CAM (Confusion Assesment Method).

2.4 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

2.4.1. CRITERI DI INCLUSIONE

I Criteri di Inclusione sono stati

- Età maggiore di 18 anni;
- Intervento nell'unità Senologica dell'ospedale di Treviso (quadrantectomia o mastectomia);
- Consenso Informato;
- Intervento eseguito tra l'1/02/2023 e il 28/02/2024;

2.4.2. CRITERI DI ESCLUSIONE

Da questo studio sono stati esclusi i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- ASA > 3;
- BMI ≥ 35;
- Patologie neurodegenerative (es. Alzheimer, Parkinson);
- Patologie Cerebrovascolari (Ischemia cerebrale, emorragie);
- Patologie Cardiovascolari, Epatiche e Renali;
- Patologie Psichiatriche;
- Storia di abuso alcolico o di sostanze psicoattive;
- Con prescrizione di farmaci ansiolitici e antidepressivi;
- Problematiche di udito rilevate in ambito preoperatorio;
- Pazienti che hanno richiesto ansiolitici, farmaci vasotattivi o agenti bloccanti neuromuscolari in ambito intraoperatorio;

2.5. TECNICA ANESTESIOLOGICA

Il paziente, a digiuno dalla notte precedente, viene portato in sala operatoria e i suoi parametri vitali vengono analizzati (elettrocardiogramma, controllo pressorio non invasivo, ossigenazione).

Una volta terminati i controlli viene posizionato un accesso intravenoso nel braccio in preparazione per il TIVA-TCI.

Un sensore bilaterale BIS (Covidien IIC, 15 Hampshire Street, Mansfield, MA 02048 USA) viene piazzato sulla testa del paziente per la raccolta dei valori di EEG. Il sensore è stato poi collegato ad un monitor XP per il monitoraggio del BIS (Monitor BIS Module A-2000 Revision 3.12).

In aggiunta sono stati raccolti e monitorati i valori di Spectral Edge Frequency 95 (SEF95) e il Surgical Pleth Index (SPI) per verificare rispettivamente la profondità dell'anestesia e lo stato emodinamico del paziente.

Dopo qualche minuto, è stata indotta l'anestesia tramite il sistema di infusione uSP60000 (Arcomed ag, Steineckerstrasse 29 CH-8302 Kloten, Switzerland) usando i protocolli Schnider o Eleveld per il Propofol e il Minto per il Remifentanil.

Le siringhe di Propofol all'1% e di Remifentanil (50 µg/ml) sono state caricate in contemporanea e collegate al paziente tramite il sistema TIVA-TCI.

In accordo con lo standard di pratica clinica, il valore iniziale di CeP è stato impostato a 2-3 µg/ml per i pazienti di età superiore ai 50 anni e a 3-4 µg/ml per quelli di età inferiore.

Dopo il raggiungimento della concentrazione target nel plasma il sistema TIVA-TCI è stato impostato al valore di BIS di 40-60, come da linee guida della Medtronic.

La CeR è stata poi impostata su un target di 20-50 SPI con cambiamenti di 0.5 ng/ml a intervalli di circa 1 minuto fino al raggiungimento dei valori bersaglio.

Dopo la Loss of Responsiveness (LoR) è stata applicata una maschera laringea per mettere in sicurezza le vie aeree e permettere la ventilazione (Primus Anesthesia Workstation, Draeger, Telford, PA, USA).

Alla fine dell'intervento chirurgico la TIVA-TCI è stata calibrata su CeR e CeP di 0. Nelle pazienti selezionate casualmente è stato a questo punto somministrato il bolo di Aminofillina (4 mg/kg) lentamente (30 secondi).

Al ritorno della ventilazione spontanea al Return of Responsiveness (RoR) definito come spontanea apertura degli occhi e capacità di seguire semplici comandi la maschera laringea è stata rimossa.

Al termine della procedura il paziente viene trasferito nell'unità post anestesia.

2.6. ANALISI STATISTICA

La dimensione dello studio è stata definita in 48 pazienti, divisi poi in modo casuale ed equo nei gruppi Schnider ed Eleveld (24 e 24), poi a loro volta divisi in Aminofillina e Non Aminofillina (12 e 12).

Le variabili continue sono state descritte da intervalli interquartili (IQR) e valori mediani; per il confronto tra i gruppi Aminofillina e Non Aminofillina è stato usato il test U di Mann-Whitman a due code.

Le variabili categoriali sono state espresse come numero assoluto e in percentuale (%) e sono state analizzate utilizzando il Chi-quadro o, se più del 20% delle opzioni aveva frequenza assoluta inferiore a 5, il test esatto di Fisher.

L'ANOVA a due vie di Friedman e il test dei segni per ranghi di Wilcoxon sono stati utilizzati per valutare le differenze nella CeP in tre punti temporali e tra i dati rispettivamente accoppiati all'interno dei gruppi modello Schnider e modello Eleveld.

Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R versione 3.4.0 (21-04-2017).

3. RISULTATI

Delle 63 pazienti valutate per questo studio 13 sono state escluse in quanto non rientravano nei criteri di inclusione e 2 hanno deciso di non partecipare, lasciando quindi 48 pazienti inclusi nell'analisi finale.

Il gruppo è stato quindi diviso a metà, con 24 pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina e 24 che non lo hanno ricevuto. In ogni gruppo 12 sono hanno ricevuto il modello PK/PD Eleveld e 12 quello Schneider.

3.1 POPOLAZIONE

Le tabelle qui presenti raccolgono le variabili demografiche e intraoperatorie delle pazienti incluse nello studio.

Tra i due gruppi non sono presenti differenze significative riguardanti l'età, BMI, CeP, CeR, BIS e SPI al LoR e al MA.

3.2 TRATTAMENTO CON AMINOFILLINA SULLA POPOLAZIONE TOTALE

3.2.1 VARIABILI DEMOGRAFICHE

Non sono presenti variabili demografiche statisticamente rilevanti nei due gruppi, sia quello trattato con Aminofillina sia quello non trattato.

Tabella 1 – Bolo di Aminofillina nella Popolazione Totale

Variabili Demografiche Discrete

Popolazione			
Variabili	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	P-Value
Età (anni)	66 [61-71]	60 [46-68]	0.066
Peso (Kg)	66 [61-72]	65 [61-81]	0.934
Altezza (cm)	165 [160-168]	164 [160-167.5]	0.609
BMI (Kg/m ²)	24.4 [21.8-25.8]	23.2 [21.9-25.9]	0.918

Tabella 2 – Bolo di Aminofillina nella Popolazione Totale

Variabili Demografiche Continue

Popolazione				
Variabili	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	P-Value	
Età (anni)	≥ 65 anni	15 (62.5)	9 (37.5)	0.148
	< 65 anni	9 (37.5)	15 (62.5)	
BMI	≥ 30 (Kg/m ²)	2 (8.3)	2 (8.3)	1.00
	< 30 (Kg/m ²)	22 (91.7)	22 (91.7)	
ASA	1	3 (12.5)	1 (4.2)	
	2	20 (83.3)	21 (87.5)	
	3	2 (8.3)	2 (8.3)	

3.2.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

I pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina hanno presentato un tempo minore per il REO e il ROR ($p < 0.01$) e BIS più basso al REO ($p = 0.01$)

Il CeP al REO e al ROR era significativamente più alto nei pazienti che avevano ricevuto il bolo che erano stati sottoposti alla TCI Schnider PK/PD ($p < 0.005$ per entrambi) e al TCI Eleveld TCI PK/PD ($p = 0.001$ e $p < 0.005$ rispettivamente).

Nei pazienti che avevano ricevuto il bolo di Aminofillina il REO è sempre avvenuto prima del ROR; Infatti Il Delta tra il tempo di ROR-REO è significativamente più alto nel gruppo che ha ricevuto l'aminofillina rispetto a quello che non l'ha ricevuto: , mentre nel gruppo che non lo ha ricevuto il REO era sovrapposto al ROR (70 [IQR:0-175] secondi vs 10 [IQR:0-45-11], $p < 0,005$).

Tabella 3 – Bolo di Aminofillina nella Popolazione Totale

Variabili Intraoperatorie

Variabili	Popolazione		P-Value
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	
Dose totale di Propofol (mg)	543.2 [458.8-674.5]	830.2 [491.6-1236.7]	0.138
Tempo totale di Anestesia (min)	77 [65-119]	102 [57-223]	0.274
BIS Iniziale	97 [97-98]	97 [97-98]	0.727
CeP al LoR (µg/ml)	2.67 [1.81-3.87]	2.48 [1.25-3.90]	0.668
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	1.00
BIS al LoR	89 [79-92]	83 [76-90]	0.450
CePMA (µg/ml)	2.60 [2.50-2.80]	2.55 [2.29-3.02]	0.885
CeRMA (ng/ml)	2.35 [2.08-2.52]	2.50 [2.00-2.75]	0.315
BIS al CePMA	46 [43-50]	48 [44-52]	0.183
CeP al REO (µg/ml)	0.98 [0.62-1.47]	1.79 [1.09-2.08]	<0.005
CeR al REO (ng/ml)	0.63 [0.59-0.86]	0.80 [0.62-0.90]	0.256
BIS al REO	75 [72-79]	68 [60-75]	0.01
Tempo al REO (min)	11 [9-12]	7 [4-10]	<0.01
ΔCeP al REO (µg/ml)	1.71 [0.28-3.31]	1.09 [-0.34-2.50]	0.332
CeP al RoR (µg/ml)	0.88 [0.52-1.37]	1.42 [0.86-1.69]	0.011
CeR al RoR (ng/ml)	0.61 [0.59-0.86]	0.72 [0.56-0.80]	0.975
BIS al RoR	75 [70-77]	75 [72-78]	0.828
Tempo al RoR (min)	11 [9-12]	8 [5-10]	<0.01
ΔCeP al RoR (µg/ml)	1.71 [0.31-3.31]	1.17 [-0.28-2.77]	0.421

3.3. TRATTAMENTO CON AMINOFILLINA CON MODELLO SCHNIDER

3.3.1 VARIABILI DEMOGRAFICHE

Non ci sono variabili demografiche significative tra i 12 pazienti che hanno ricevuto il modello Schnider, sia trattati che non trattati.

Tabella 4 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Schnider

Variabili Demografiche Discrete

Variabili	Popolazione		P-Value
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	
Età (anni)	68 [66-74]	61 [39-71]	0.073
Peso (Kg)	66 [62-75]	64 [60-68]	0.311
Altezza (cm)	166 [160-170]	164 [160-170]	0.609
BMI (Kg/m²)	24.6 [21-26.8]	23 [22.6-24.3]	0.603

Tabella 5 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Schnider**Variabili Demografiche Continue**

		Popolazione		
Variabili		Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	P-Value
Età (anni)	≥ 65 anni	10 (83.3)	5 (41.7)	0.089
	< 65 anni	2 (16.7)	7 (58.3)	
BMI	≥ 30 (Kg/m ²)	1 (8.3)	1 (8.3)	1.00
	< 30 (Kg/m ²)	11 (91.7)	11 (91.7)	
ASA	1	1 (8.3)	1 (8.3)	
	2	11 (91.7)	10 (83.3)	
	3	0 (0.0)	1 (8.3)	

3.3.2 VARIABILI INTRAOPERATORIE

I pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina hanno un CeP al REO e al ROR più alto ($p < 0,005$ e $p = 0,001$ rispettivamente) e un BIS più basso al REO ($p < 0,05$).

Il tempo al REO e al ROR invece sono statisticamente meno significativi in questo modello ($p = 0,105$ e $p = 0,098$ rispettivamente).

Tabella 6 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Schnider

Variabili Intraoperatorie

Variabili	Popolazione		P-Value
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	
Dose totale di Propofol (mg)	554.6 [463.3-784]	830.2 [524.6-1261.1]	0.273
Tempo totale di Anestesia (min)	78 [71-119]	137 [77-231]	0.141
BIS Iniziale	97 [97-98]	98 [97-98]	0.213
CeP al LoR (µg/ml)	3.94 [3.08-4.21]	3.93 [3.18-4.49]	0.773
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	1.00
BIS al LoR	88 [81-90]	83 [81-89]	0.622
CePMA (µg/ml)	2.50 [2.35-2.65]	2.33 [2.05-2.55]	0.433
CeRMA (ng/ml)	2.05 [1.98-2.12]	2.15 [1.90-2.50]	0.580
BIS al CePMA	48 [43-50]	48 [45.7-50.5]	0.324
CeP al REO (µg/ml)	0.62 [0.58-0.70]	1.05 [0.79-1.30]	<0.005
CeR al REO (ng/ml)	0.69 [0.60-1.00]	0.80 [0.70-0.96]	0.256
BIS al REO	75 [72-78]	64 [59-73]	<0.05
Tempo al REO (min)	11 [9-13]	6 [4-11]	0.105
ΔCeP al REO (µg/ml)	3.37 [2.73-3.54]	2.54 [1.69-3.66]	0.356
CeP al RoR (µg/ml)	0.52 [0.44-0.6]	0.85 [0.69-1.14]	0.001
CeR al RoR (ng/ml)	0.67 [0.60-1.00]	0.72 [0.61-0.80]	0.839
BIS al RoR	75 [72-78]	73 [64-77]	0.298
Tempo al RoR (min)	11 [9-13]	8 [5-10]	0.098
ΔCeP al RoR (µg/ml)	3.36 [2.75-3.48]	2.83 [2.15-3.75]	0.564

3.4. TRATTAMENTO CON AMINOFILLINA CON MODELLO ELEVELD

3.4.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE

Non ci sono variabili demografiche significative tra i 12 pazienti che hanno ricevuto il modello Eleveld, sia trattati che non trattati.

Tabella 7 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Eleveld

Variabili Demografiche Discrete

Variabili	Popolazione		P-Value
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	
Età (anni)	61 [58-67]	59 [51-68]	0.452
Peso (Kg)	65 [61-69]	77 [61-86]	0.272
Altezza (cm)	164 [160-167.7]	164 [160-165.5]	0.753
BMI (Kg/m ²)	24.4 [22.0-25.1]	24.0 [21.6-28.2]	0.729

Tabella 8 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Eleveld**Variabili Demografiche Continue**

Variabili	Popolazione			
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	P-Value	
Età (anni)	≥ 65 anni	5 (41.7)	4 (33.3)	1.00
	< 65 anni	7 (58.3)	8 (66.7)	
BMI	≥ 30 (Kg/m ²)	1 (8.3)	1 (8.3)	1.00
	< 30 (Kg/m ²)	11 (91.7)	11 (91.7)	
ASA	1	2 (16.7)	0 (0.0)	
	2	9 (75.0)	11 (91.7)	
	3	1 (8.3)	1 (8.3)	

3.4.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

I pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina hanno un CeP al REO e al ROR più alto ($p < 0,005$ e $p < 0,05$ rispettivamente). Non presenta un BIS al REO significativamente più basso ($p = 0,259$).

Sia il tempo al REO che al ROR sono statisticamente significativi nel modello Eleveld ($p < 0,05$ entrambi).

Tabella 9 – Bolo di Aminofillina nel modello PK/PD Eleveld

Variabili Intraoperatorie

Variabili	Popolazione		P-Value
	Non Aminofillina (24 pazienti)	Aminofillina (24 pazienti)	
Dose totale di Propofol (mg)	510.3 [443.8-628.4]	727.2 [427.5-1020.2]	0.386
Tempo totale di Anestesia (min)	71 [65-120]	81 [55-185]	0.954
BIS Iniziale	97.5 [96-98]	97 [96.5-98]	0.620
CeP al LoR (µg/ml)	1.71 [1.30-2.21]	1.22 [1.01-1.82]	0.166
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	1.00
BIS al LoR	90 [78-94]	86 [75-90]	0.486
CePMA (µg/ml)	2.70 [2.58-3.02]	2.85 [2.58-3.15]	0.772
CeRMA (ng/ml)	2.55 [2.40-2.62]	2.70 [2.50-2.90]	0.200
BIS al CePMA	46 [43.2-49.5]	48 [44-52]	0.598
CeP al REO (µg/ml)	1.50 [1.29-1.71]	1.99 [1.84-2.66]	<0.005
CeR al REO (ng/ml)	0.60 [0.47-0.81]	0.81 [0.55-0.88]	0.225
BIS al REO	75 [72-79]	71 [65-76]	0.259
Tempo al REO (min)	11 [10-13]	8 [4-10]	<0.05
ΔCeP al REO (µg/ml)	0.18 [-0.36-0.95]	-0.37 [-0.86-0.07]	0.073
CeP al RoR (µg/ml)	1.40 [1.19-1.60]	1.65 [1.52-2.25]	<0.05
CeR al RoR (ng/ml)	0.60 [0.47-0.81]	0.68 [0.51-0.80]	0.750
BIS al RoR	73 [70-77]	77 [74-78]	0.192
Tempo al RoR (min)	11 [10-13]	9 [6-10]	<0.05
ΔCeP al RoR (µg/ml)	0.20 [-0.37-0.95]	-0.33 [-0.79-0.08]	0.094

4. DISCUSSIONE

Le pazienti nello studio non presentano significative differenze tra le variabili demografiche, e sono state selezionate in modo da escludere patologie cardiache, polmonari, renali, epatiche, neurodegenerative o psichiatriche, ad eccezione della patologia oncologica per cui venivano operate.

Questo ha permesso di ridurre al minimo i fattori confondenti.

4.1. EFFETTO DELL'AMINOFILLINA NEL RISVEGLIO

Questo studio mette in evidenza l'efficacia del bolo di Aminofillina nel risveglio del paziente, confermato dalle differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

I pazienti trattati hanno avuto un tempo minore di REO e ROR e un BIS minore al REO rispetto ai pazienti non trattati.

Questa azione dell'Aminofillina può essere legata alla sua funzione di antagonista dei recettori dell'adenosina nel SNC, in quanto è dimostrato che antagonizza in modo uguale i recettori A1, A2A, A2B e A3 che si trovano nel Sistema Nervoso Centrale.

Questi recettori, in particolare A1 e A2A, hanno funzione modulatoria per il rilascio dell'Acetilcolina nei circuiti neurali corticali, ed è stato dimostrato che questi sono associati al risveglio e alla forza delle onde EEG delta. (226)

Alcuni autori teorizzano che questa funzione possa anche essere legata alla struttura simile di questo farmaco alla caffeina, che riduce la trasmissione dei recettori GABA. (214-217, 226-228)

L'aumentata CeP sia al REO che al ROR suggerisce che l'effetto dell'Aminofillina permetta al paziente di velocizzare il tempo di risveglio facendo in modo che l'effetto dei farmaci che inducono l'anestesia siano più bassi, quindi creando una resistenza e riducendone la sensibilità.

Va notato che nei pazienti che hanno ricevuto il bolo di Aminofillina il REO è sempre avvenuto prima del ROR, creando quindi un periodo di coscienza non connessa.

4.2. CONFRONTO TRA I MODELLI FARMACOLOGICI

I due modelli farmacologici hanno presentato alcune distinzioni significative in questo studio, probabilmente legate al loro diverso calcolo dei volumi di distribuzione.

Il modello Schnider usa valori costanti per i volumi, facendo dipendere solo il dipartimento periferico V_2 dall'età del paziente; il modello Eleveld invece possiede un'accuratezza migliore in quanto prende in considerazione età, sesso peso ed altezza del paziente per il calcolo.

Si può notare infatti come la CeP sia più alta sia al LoR e al REO sia nel mantenimento nel modello Eleveld, mentre il Δ CeP è più elevato nel modello Schnider. In generale il modello Eleveld si associa ad un più corretto valore di CeP rispetto alla Schnider.

Osservando i valori significativi si può notare come i valori di CeP al REO e al RoR e il tempo al REO e al RoR siano più marcati rispetto al modello Schnider, con soltanto il BIS al REO che è significativo unicamente nel modello PK/PD Schnider.

4.3. PROSPETTIVE FUTURE

Questo studio permette di identificare delle potenzialità sull'uso di questo farmaco in alcune situazioni specifiche:

- Nel caso di un sovradosaggio di Propofol con comparsa di Burst Suppression può essere somministrato sia per ridurre gli effetti degli effetti collaterali sia per rendere più rapido il risveglio del paziente.
- Nei pazienti non ventilabili e non intubabili può essere usato per riprendere più velocemente il respiro spontaneo, in quanto le altre opzioni per la respirazione artificiale non sono disponibili.
- Può anche essere utilizzato come premedicazione nei pazienti più a rischio (*frail brain*) più suscettibili agli effetti avversi da sovradosaggio di ipnoinduttore.

4.3.1 SOVRADOSAGGIO DI PROPOFOL CON BURST SUPPRESSION

Il sovradosaggio di Propofol può provocare nel paziente il Burst Suppression, un effetto collaterale noto che si manifesta come una rapida alternanza di onde piatte e onde alte nell'EEG e che indica un'attività cerebrale soppressa.

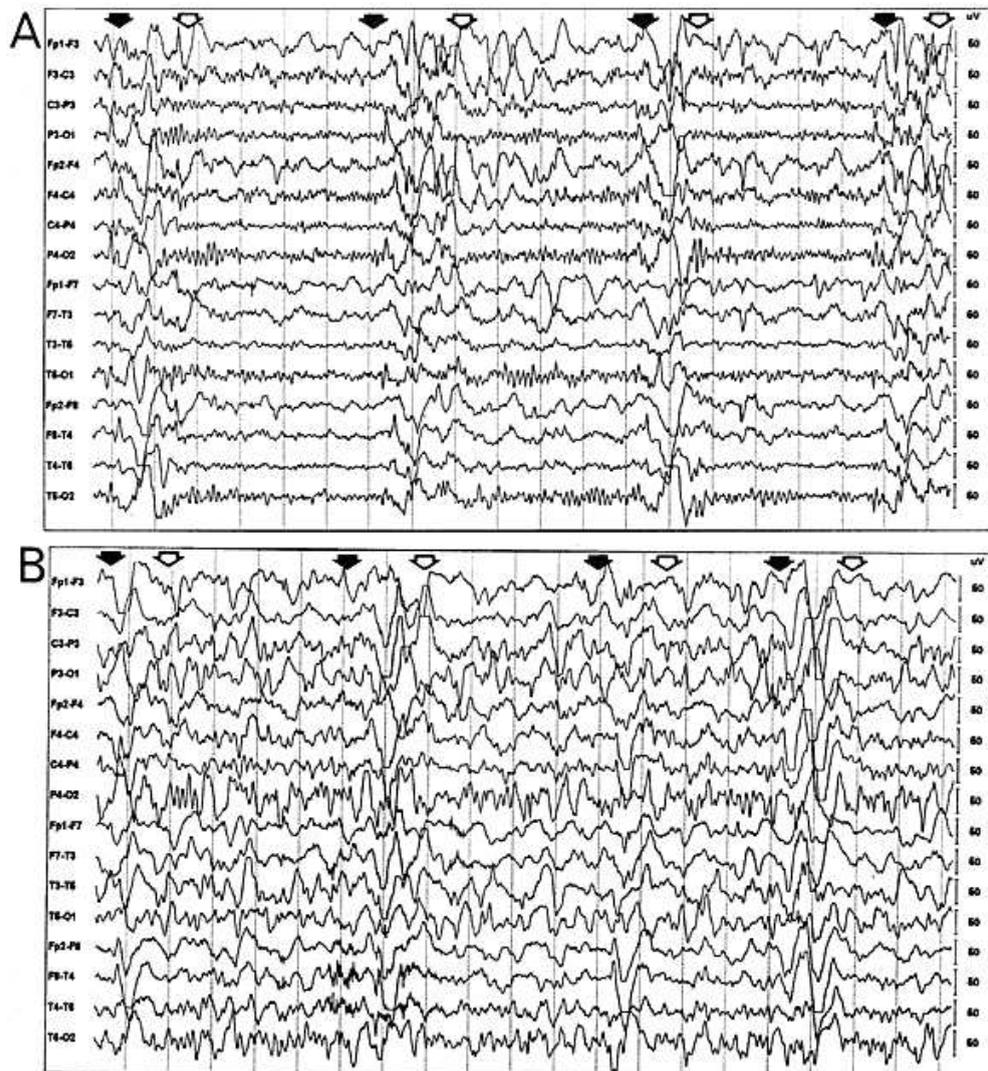


Figura 14: Electroencefalogram (EEG) displaying burst suppression patterns. Onset of bursts are indicated by solid arrows; offset, by open arrows. In both A and B, the interval between each vertical dotted line is one second. Bonthius D, Stanek N, Grose C/ CDC - Bonthius D, Stanek N, Grose C (2000). "Subacute sclerosing panencephalitis, a measles complication, in an internationally adopted child". *Emerg Infect Dis* 6 (4): 377-81. PMID 10905971

Questi 'scoppi' di alti voltaggi (150-300 μV) della durata di 1 - 3 secondi si alternano a periodi di soppressione di circa 3 - 4 secondi; se non gestito può evolversi in un tracciato caotico detto ipsaritmia. Questo pseudo ritmo è causato dalla deplezione del calcio extracellulare e la capacità dei neuroni di ripristinarlo.

Questo pattern può variare a seconda della dose di anestetico, in quanto diversi livelli di farmaco portano a diversi livelli di inattivazione, con conseguente diverso pattern. (229-230)

A livello cellulare il Burst Suppression si pensa sia indotto da fenomeni di iperpolarizzazione del potenziale di membrana, causato a sua volta da un aumento della conduttanza al potassio della membrana. (231, 235)

Questa conduttanza è associata ad una stimolazione dei recettori GABA_A, cosa dimostrata dalla insorgenza di Burst Suppression dopo l'applicazione di un agonista dei recettori GABA_A come il muscimol (o agarina). (234)

Il Propofol in alte dosi agisce come un agonista dei recettori GABA_A, spiegando quindi l'insorgenza della Burst Suppression. (231-234)

L'Aminofillina, come antagonista dei recettori GABA_A, può agire come possibile 'antidoto' al sovradosaggio di Propofol e di altri anestetici, riducendo il Burst Suppression e facilitando il risveglio del paziente.

4.3.2 PAZIENTE NON VENTILABILE E NON INTUBABILE

In alcuni casi è possibile che un paziente non sia nè ventilabile (tramite la ventilazione tramite maschera facciale) nè intubabile, con conseguente rapida instaurazione di uno stato di anossia.

La letteratura in questi casi suggerisce di tentare l'applicazione di una maschera laringea (*Combitube*), che tuttavia potrebbe non essere risolutiva, specialmente se è presente un'ostruzione laringea. Se il *Combitube* fallisce si procede con le procedure di accesso rapido alla via aerea. (236-237)

- **Tracheotomia Urgente:** Trattamento chirurgico che va portato avanti dal chirurgo in sala, attualmente non è più considerata una procedura di prima scelta ad eccezione delle ostruzioni neoplastiche. In quei casi la tracheotomia urgente viene eseguita da un otorinolaringoiatra. (238)
- **Puntura Tracheale:** Questa procedura consiste nel superamento della membrana crico-tiroidea con un'agocannula per uso venoso (14-15 G). Questa può essere poi collegata ad una di ossigeno ad alta o bassa pressione (*Jet-Ventilation* e *By-Pass*, rispettivamente). Questa procedura può creare rischio di barotrauma se lo scarico all'esterno è in qualche modo ostacolato. I limiti di questa procedura sono l'impossibilità di ventilare adeguatamente (la puntura tracheale fornisce soltanto ossigenazione) e l'instabilità dell'agocannula come punto di accesso.
- **Cricotirotomia:** Questa procedura, conosciuta anche come Cricotiroidotomia o Laringofissura o coniotomia, viene eseguita con tecnica percutanea e con diverse modalità: introduzione contemporanea di ago tagliente e cannula, introduzione di cannula 4 ID su mandrino introduttore curvo con sistema non Seldinger o introduzione di cannula 4 ID o superiore con sistema Seldinger. Una volta inserita è possibile confermare il posizionamento ascoltando bilateralmente i polmoni e osservando il movimento del torace. Il limite di questa procedura è la sua complessità, che richiede sia un'adeguata esperienza che gli strumenti appositi. (239,240)

Queste manovre sono funzionali a ripristinare il flusso di aria al paziente, ma ci sono situazioni in cui non possono essere eseguite:

- Impossibilità di identificare la membrana cricotiroidea;
- Anormalità anatomiche come tumori o gozzo;
- Patologie infettive o traumatiche della laringe;
- Bambini di età inferiore ai 12 anni;

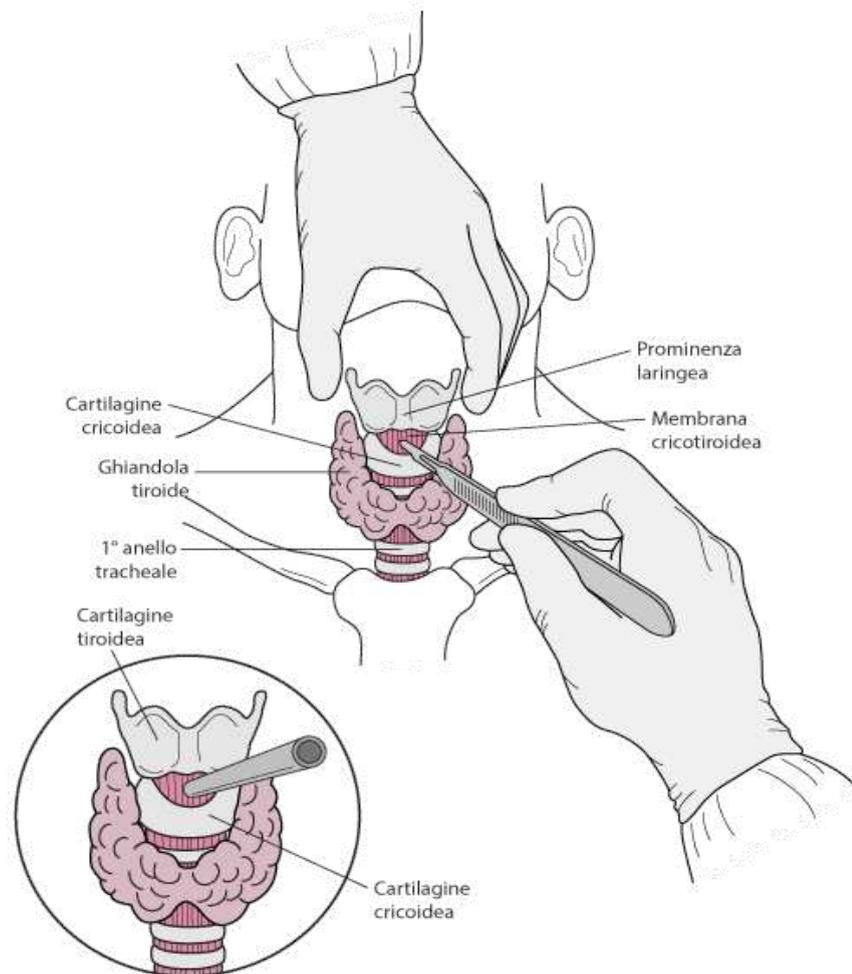


Figura 15: Cricotirotomia d'emergenza. msdmanuals.com

Il bolo di Aminofillina potrebbe fornire una possibilità ulteriore in questi casi di pazienti non ventilabili e non intubabili: rendere più rapido il recupero dall'anestesia e permettere il ripristino della respirazione spontanea.

4.3.3 PREMEDICAZIONE NEI PAZIENTI A RISCHIO

Durante la preparazione di un'anestesia è importante definire i pazienti a rischio per prevedere eventuali problematiche o effetti avversi; attualmente la classificazione ASA è quella più utilizzata per stratificare il rischio del paziente in ambito anestesiológico.

Un altro indice di fragilità non usato specificatamente per l'anestesia è il Clinical Frailty Scale (CFS) ideato dal Dr. Rockwood, che in una scala da 1 a 9 identifica i deficit e le fragilità funzionali e cognitivi. Uno di questi tipi di fragilità è la fragilità cerebrale (*Brain Frailty*), attualmente usato negli studi sugli *stroke* ma al momento non esiste una definizione formale di questo stato patológico. Sono stati proposti svariati marker strutturali, come spazi perivascolari aumentati, microsanguinamenti, precedenti sanguinamenti, traumi e atrofia. (241-243)

Con l'età possono inoltre presentarsi alterazioni funzionali come un'alterata autoregolazione cerebrale (*Cerebral Autoregulation, CA*) e un non funzionale collegamento tra l'attività neurale e il flusso sanguigno cerebrale. (241, 244)

La CA rappresenta una serie di processi per cui il cervello corregge il flusso sanguigno per mantenere un'adeguata perfusione ed evitare sia ischemie che emorragie. Questo processo è dipendente da una stabile pressione sanguigna, e nel caso di sue fluttuazioni la CA diventa più problematica.

L'anestesia va ad espletare la sua funzione all'interno di questi ambienti, quindi diventa evidente come il concetto di *Brain Frailty* diventi importante dal punto di vista anestesiológico.

La risposta cerebrovascolare dipende in particolare dal tipo di anestesia, con gli anestetici volatili che hanno effetti avversi maggiori rispetto al propofol tramite TIVA, che a sua volta non presenta problematiche fino ad un rateo di infusione pari a $200 \text{ mcg/kg/min}^{-1}$. (245, 246)

Bisogna tuttavia ricordare che l'infusione con il Propofol può portare il paziente a sviluppare una grave ipotensione, che in un paziente anziano o con comorbidità e una CA già compromessa può provocare serie problematiche a livello del sistema nervoso centrale. (247)

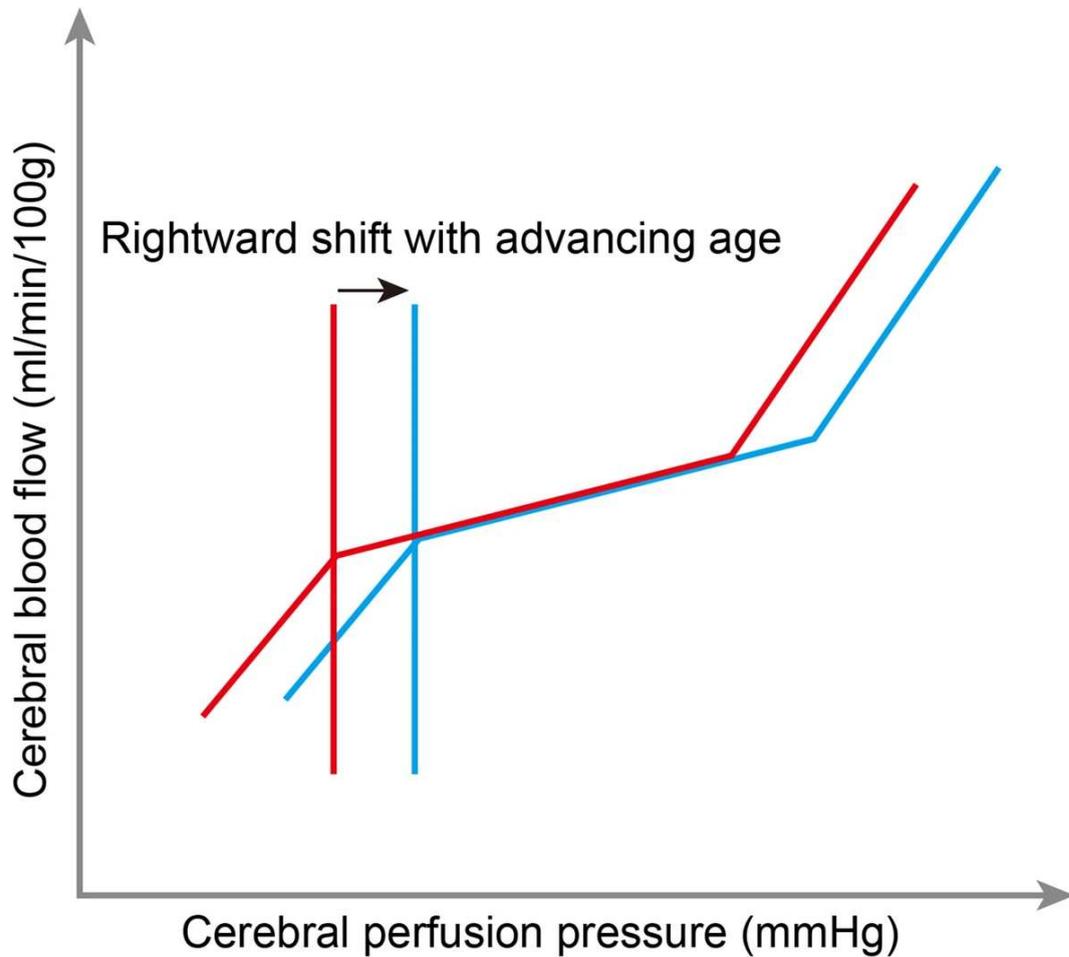


Figura 16: Adapted from Beishon et. al with permission. Schematic diagram demonstrating the change in the autoregulation curve with advancing age. Solid line; younger population. Hashed line; older population. Vertical lines demonstrate the lower bound of autoregulatory capacity for the respective populations. Barnes, S.C., Beishon, L.C., Hasan, M.T. *et al.* Cerebral haemodynamics, anaesthesia and the frail brain. *APS* **1**, 19 (2023). <https://doi.org/10.1007/s44254-023-00020-8>

Per quanto la TIVA con Propofol e Remifentanil sia ben conosciuta e permetta un buon controllo della pressione sanguigna il bolo di induzione può essere eccessivo per un paziente a rischio.

In questi casi si potrebbe esplorare l'uso di una premedicazione di Aminofillina per ridurre il carico del Propofol sul paziente fragile, riducendo l'impatto del farmaco sul un cervello con già comorbidità presente e con un CA compromesso.

5. Limiti dello Studio

Questo studio presenta dei limiti nelle sue analisi, che sono qui riassunti:

- Le pazienti analizzate erano tutte donne adulte non obese e senza comorbidità. La popolazione non rappresenta quindi uno spaccato adeguato della totalità dei pazienti, e andrebbe eseguito includendo anche pazienti di sesso maschile, obesi, pazienti pediatrici e pazienti con altre comorbidità.
- Sono stati usati solo i modelli Schnider ed Eleveld per il Propofol e il Minto per il Remifentanil. Sarebbe utile eseguire uno studio anche con i modelli Marsh per il Propofol e il modello Eleveld per il Remifentanil.
- Per la valutazione della risposta dell'anestesia è stato usato solo il BIS e non le onde grezze dell'EEG. Questo potrebbe rendere più imprecisi i risultati nei pazienti più anziani.

6. Conclusioni

Questo studio ha dimostrato l'efficacia del bolo di Aminofillina nella riduzione dei tempi di risveglio del paziente, con i dati che dimostrano un tempo al REO e al ROR significativamente più bassi.

La CeP al REO e al ROR è stata anche verificata come più alta a prescindere dal modello utilizzato, suggerendo che la funzione di antagonista dell'Aminofillina contro i farmaci usati per l'induzione dell'anestesia permetta un risveglio a concentrazioni più alte degli stessi.

Anche il valore del BIS al REO è stato influenzato dal bolo di Aminofillina, ma in modo più significativo nel modello Schnider.

Sono necessari ulteriori studi su popolazioni diverse da quelle usate in questo studio per verificare la funzionalità dell'Aminofillina in categorie più fragili come bambini ed anziani, ma i risultati qui presentati suggeriscono un possibile uso di questo farmaco per migliorare la qualità e le tempistiche del risveglio del paziente.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ramirez MF; Gan TJ. Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare?. *Current Opinion in Anaesthesiology*. Agosto 2023; 36(4):399-406.
2. Katzung BG: Anestetici generali. In: *Farmacologia generale e clinica*. Preziosi P e Mancuso C. Piccin, Padova, 2021, pp. 493-514.
3. Ranieri VM, Mascia L, Tritapepe L. *Manuale di anestesia e rianimazione e terapia intensiva*. Edra, Milano, 2022 [ed. 2018], pp. 151-160.
4. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. Luglio 2009; 103(1):26-37.
5. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, Grimes S, Mulvey D, Shinde S, Whitehouse T, Wiles MD. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. Febbraio 2019.
6. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Droni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anestesiol*. Giugno 2005; 71(6):335-7.
7. Struys MM, De Smet T, Glen JI, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg*. Gennaio 2016; 122(1):56-69.
8. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia*. Aprile 1998; 53 Suppl 1:61-7.

9. Barrowman J, Wilson M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Gennaio 2022; 23:54-59.
10. Al-Rifai Z, Mulvey D; Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*. 2016. Volume 16, Issue 3:92-97.
11. Palatini P, Modelli dell'analisi farmacocinetica. In: *Principi generali di Farmacologia e Farmacoterapia*. Cleup, Padova, 2017; pp. 253-265.
12. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth*. Gennaio 1989; 62(1):46-53.
13. Vandemoortele O, Hannivoort LN, Vanhoorebeeck F, Struys MMRF, Vereecke HEM. General Purpose Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models for Target-Controlled Infusion of Anaesthetic Drugs: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(9):2487.
14. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*. Febbraio 2000; 92(2):399-406.
15. Kamal FA, Fernet LY, Da Silva NK, Briceño G, Iyoob N, Aleman Paredes K, Martinez Ramirez M, Arruarana VS. Comparing Perioperative Outcomes of Total Intravenous Anesthesia (TIVA) With Volatile Anesthesia in Patients With Obesity: A Systematic Review. *Cureus*. Febbraio 2024; 16(2):e54094.
16. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. Ottobre 2005; 103(4):860-76.
17. Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 4:S400-4.

18. Darnobid J. The Pharmacology of Total Intravenous Anesthesia. *International Anesthesiology Clinics*. 2015; 53(2):13-27.
19. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. Dicembre 2018; 57(12):1539-1558.
20. Glen JB(July 2019). "Try, try, and try again: personal reflections on the development of propofol *British Journal of Anaesthesia*.
21. World Health Organization (2021). *World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021)*. Geneva: World Health Organization
22. Cox CE, Reed SD, Govert JA, Rodgers JE, Campbell-Bright S, Kress JP, Carson SS (March 2008). Economic evaluation of propofol and lorazepam for critically ill patients undergoing mechanical ventilati *Critical Care Medicine*. 36 (3): 706–714.
23. Isert PR, Lee D, Naidoo D, Carasso ML, Kennedy RA (June 1996). "Compatibility of propofol, fentanyl, and vecuronium mixtures designed for potential use in anesthesia and patient transport". *Journal of Clinical Anesthesia*. 8 (4): 329–336.
24. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*. Ottobre 1995; 50(4):636-57.
25. Raof AA, Augustijns PR, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharmaceutical research*. 1996; 13:891-895.
26. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, Kunimoto F, Horiuchi R. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*. Agosto 2005; 60(2):176-82.

27. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*. Febbraio 2005; 102(2):327-30.
28. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica*. Aprile 1988; 18(4):429-40.
29. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. Novembre 2005; 95(5):643-7.
30. Raouf AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 50(1-2):91-6.
31. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*. Ottobre 2000; 93(4):992-7.
32. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology*. Ottobre 2000; 93(4):986-91.
33. Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology*. Aprile 2007; 106(4):659-64.
34. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5:709–720.
35. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev*. 1995; 47:181–234.
36. Walsh CT. Propofol: Milk of Amnesia. *Cell*. Settembre 2018; 175(1):10-13.
37. Nordström O, Sandin R. Recall during intermittent propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. Maggio 1996; 76(5):699-701.

38. Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA, Mehta M, Pan H, Johnson R Jr. Low-dose propofol-induced amnesia is not due to a failure of encoding: left inferior prefrontal cortex is still active. *Anesthesiology*. Agosto 2008; 109(2):213-24.
39. Kurt M, Bilge SS, Kukula O, Celik S, Kesim Y. Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Pol J Pharmacol*. Novembre-dicembre 2003; 55(6):973-7.
40. Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic, and anxiolytic properties. *Anesth Analg*. Agosto 1994; 79(2):313-9.
41. Matsuo M, Ayuse T, Oi K, Kataoka Y. Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5-HT release in rat dorsal hippocampus. *Neuroreport*. 1997; 8(14):3087-3090.
42. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol*. Marzo 2009; 605(1-3):1-8.
43. Miyawaki I, Nakamura K, Yokubol B, Kitamura R, Mori K. Suppression of cyclic guanosine monophosphate formation in rat cerebellar slices by propofol, ketamine and midazolam. *Canadian journal of anaesthesia*. 1997; 44:1301-1307.
44. Zacny JP, Coalson DW, Young CJ, Klawns JM, Lichtor JL, Rupani G, Thapar P, Apfelbaum JL. Propofol at conscious sedation doses produces mild analgesia to cold pressor-induced pain in healthy volunteers. *J Clin Anesth*. Settembre 1996; 8(6):469-74.
45. Anker-Møller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen MS, Bjerring P. Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth*. Febbraio 1991; 66(2):185-8.
46. Jewett BA, Gibbs LM, Tarasiuk A, Kendig JJ. Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1148-54.

47. Hales TG, Lambert JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *British Journal of Pharmacology*. 1991; 104: 619-628.
48. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol*. Luglio 1998; 15(4):433-45.
49. Gan TJ, Glass PSA, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of Plasma Concentrations of Propofol Associated with 50% Reduction in Postoperative Nausea. *Anesthesiology*. 1997; 87:779–784.
50. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, P. GlassPSA. Double-blind, Randomized Comparison of Ondansetron and Intraoperative Propofol to Prevent Postoperative Nausea And Vomiting. *Anesthesiology*. 1996; 85:1036–1042.
51. Strebel S, Lam A, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and Static Cerebral Autoregulation during Isoflurane, Desflurane, and Propofol Anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 83:66–76.
52. Fox J, Gelb AW, Enns J, Murkin JM, Farrar JK, Manninen PH. The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology*. Settembre 1992; 77(3):453-6.
53. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, He H. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Aprile 2015; 19(8):1520-9.
54. Tanaka T, KAI S, Koyama T, Daijo H, Adachi T, Fukuda K, Hirota K. General anesthetics inhibit erythropoietin induction under hypoxic conditions in the mouse brain. *PLoS One*. 2011; 6: e29378.
55. Xue QS, Yu BW, Wang ZJ, Chen HZ. Effects of ketamine, midazolam, thiopental, and propofol on brain ischemia injury in rat cerebral cortical slices. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 115-120.

56. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev.* 2007; 13(3):333-51.
57. Sutherland MJ, Burt P. Propofol and seizures. *Anaesth Intensive Care.* Dicembre 1994; 22(6):733-7.
58. Jones GW, Boykett MH, Klok M. Propofol, opisthotonus and epilepsy. *Anaesthesia.* Ottobre 1988; 43(10):905.
59. Laycock GJ. Opisthotonos and propofol: a possible association. *Anaesthesia.* Marzo 1988; 43(3):257.
60. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology.* Luglio 2005; 103(1):20-4.
61. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS. The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesth Analg.* Settembre 2001; 93(3):550-9.
62. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, Kurita T, Nakajima Y. Comparison of the effect-site $k(eO)s$ of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology.* Giugno 1999; 90(6):1517-27.
63. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. *Can J Physiol Pharmacol.* Ottobre 2004; 82(10):919-26.
64. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol.* Settembre 2015; 15:128.
65. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, Xia ZY, Finegan BA, Xia Z. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci (Lond).* Luglio 2011; 121(2):57-69.

66. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. *Anesthesiology*. Gennaio 2000; 92(1):46-54.
67. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema LJ, Kruyt E, Olievier I, van Kleef J, Dahan A. Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. *Anesthesiology*. Ottobre 2001; 95(4):889-95.
68. Yamakage M, Kamada Y, Toriyabe M, Honma Y, Namiki A. Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia. *J Clin Anesth*. Agosto 1999; 11(5):375-9.
69. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*. Agosto 1988; 43(8):638-40.
70. Kabara S, Hirota K, Hashiba E, Yoshioka H, Kudo T, Sato T, et al. Comparison of relaxant effects of propofol on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs with and without vagotomy. *Br J Anaesth*. Febbraio 2001; 86(2):249-53.
71. Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. Settembre 1999; 91(3):760-71.
72. Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, Hansen M, Haar PM, Dyrberg V. Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*. Novembre 1989; 33(8):689-92.
73. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Marzo 2011; 342:d1110.
74. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia*. Gennaio 1987; 42(1):3-6.

75. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. Novembre 2003; 97(5):1381–95.
76. Bradley AED, Tober KES, Brown RE. Use of propofol in patients with food allergies. *Anaesthesia*. Aprile 2008; 63(4):439.
77. Grabbe J. Johannes Ring: Allergy in practice. *Arch Dermatol Res*. Aprile 2006; 297(10):480–480.
78. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*. Luglio 2011; 113(1):140–4.
79. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 12 settembre 1992; 305(6854):613–6.
80. Chidambaran V, Costandi A, D’Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. luglio 2015;29(7):543–63.
81. Singh A, Anjankar AP. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*. Ottobre 2022;14(10):e30383.
82. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg*. 2004; 99:221–226.
83. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care*. 2003; 32:316–319.
84. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015:260385.
85. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009; 13:0.
86. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007; 62:690–701.

87. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998; 8:491–499.
88. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23:990–998.
89. Fox SM. Pediatric EM Morsels: Propofol Infusion Syndrome in Children. *Pediatr. EM Morsels*. [Sep; 2022]. 2018.
90. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1417–1425.
91. Crawford MW, Dodgson BG, Holtby HHK, Roy WL. Propofol syndrome in children. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 18 marzo 2003;168(6):669; author reply 669-670.
92. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, Chan AW, Sedation Withdrawal and Analgesia Team. Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. febbraio 2014;15(2):e66-71.
93. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg*. Giugno 2014; 118(6):1221–37.
94. Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, et al. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *Br J Anaesth*. Febbraio 2021; 126(2):386–94.
95. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. luglio 1991;67(1):41–8.
96. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the

pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. Maggio 1998; 88(5):1170–82.

97. Cortinez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Munoz HR, Holford NHG, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. Ottobre 2010; 105(4):448–56.

98. van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MYM, Deneer VHM, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet*. Novembre 2011; 50(11):739–50.

99. Absalom A, Kenny G. <<Paedfusor>> pharmacokinetic data set. *Br J Anaesth*. Luglio 2005; 95(1):110.

100. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. Gennaio 1994; 80(1):104–22.

101. Short TG, Aun CS, Tan P, Wong J, Tam YH, Oh TE. A prospective evaluation of pharmacokinetic model controlled infusion of propofol in paediatric patients. *Br J Anaesth*. Marzo 1994;72(3):302–6.

102. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. Marzo 2000;92(3):727–38.

103. Sepulveda P, Cortinez LI, Saez C, Penna A, Solari S, Guerra I, et al. Performance evaluation of paediatric propofol pharmacokinetic models in healthy young children. *Br J Anaesth*. Ottobre 2011; 107(4):593–600.

104. Hara M, Masui K, Eleveld DJ, Struys MMRF, Uchida O. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. *Br J Anaesth*. Marzo 2017; 118(3):415–23.

105. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokineticpharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. Maggio 2018; 120(5):942–59.

106. Huppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *Br J Anaesth*. Febbraio 2020;124(2):e22–4.
107. Cohen JBS, Royston D. Remifentanil. *Current opinion in Critical Care*. Agosto 2001; 7(4):p 227-231.
108. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. Ottobre 1999; 89(4 Suppl):7.
109. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. Ottobre 1992; 263(1):84-91.
110. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. Novembre 1991; 259(2):712-8.
111. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*. Novembre 1993;77(5):1031-40.
112. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 79: 881–92.
113. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. 1993; 79: 893–903.
114. Burkle, Hartmut MD; Dunbar, Stuart MD; Van Aken, Hugo MD, PhD. Remifentanil: A Novel, Short-Acting, mu-Opioid. *Anesthesia & Analgesia*. Settembre 1996; 83(3):p 646-651.
115. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in

volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. Aprile 1996; 84(4):812-20.

116. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. Settembre 1997; 87(3):533-41.

117. Mastronardi P, Cafiero T, De Cillis P. [Remifentanyl in anesthesia and intensive care]. *Minerva Anestesiol*. Maggio 2000;66(5):417–23.

118. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005; 65(13):1793-823.

119. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. Aprile 1996; 84(4):821–33.

120. Lauwers M, Camu F, Vanlersberghe C. Remifentanyl, an Esterase-Metabolised Opioid. *CNS Drugs*. 1 settembre 1997;8(3):189–98.

121. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. Aprile 2018;11:15-23.

122. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006; 104(3):570-587.

123. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med*. 2015; 16(Suppl 1):S32–S36.

124. Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting opioid-induced hyperalgesia in clinical treatment: neurobiological considerations. *CNS Drugs*. 2015; 29(6):465–486.

125. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain physician*. 2011; 14(2):145–161.
126. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
127. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. Gennaio 1997; 86(1):10-23.
128. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. Gennaio 1997;86(1):24–33.
129. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H, Absalom AR, Olofsen E, Vuyk J, Struys MMRF. An Allometric Model of Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2017; 126:1005–1018.
130. van den Berg JP, Vereecke HEM, Proost JH, Eleveld DJ, Wietasch JKG, Absalom AR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth*. Gennaio 2017; 118(1):44–57.
131. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Target-controlled-infusion models for remifentanil dosing consistent with approved recommendations. *Br J Anaesth*. Ottobre 2020;125(4):483-491.
132. Cox CE, Reed SD, Govert JA, Rodgers JE, Campbell-Bright S, Kress JP, Carson SS (March 2008). Economic evaluation of propofol and lorazepam for critically ill patients undergoing mechanical ventilati *Critical Care Medicine*. 36 (3): 706–714.
133. Essayan DM (November 2001). "Cyclic nucleotide phosphodiesterases". *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

134. Daly JW, Jacobson KA, Ukena D (1987). "Adenosine receptors: development of selective agonists and antagonists". *Progress in Clinical and Biological Research*.
135. Mader TJ, Smithline HA, Durkin L, Scriver G (March 2003). "A randomized controlled trial of intravenous aminophylline for atropine-resistant out-of-hospital asystolic cardiac arrest". *Academic Emergency Medicine*. 10 (3): 192–197. doi:10.1197/aemj.10.3.192. PMID 12615581.
136. "Aminophylline for Preventing Bradyarrhythmias During Orbital or Rotational Atherectomy of the Right Coronary Artery". *invasivecardiology.com*. Archived from the original on 2020-08-03. Retrieved 2018-06-15.
137. Welling PG, Lyons LL, Craig WA, Trochta GA, Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 17, n. 4, aprile 1975, pp. 475–80, PMID 1122688.
138. Simons FE, Rigatto H, Simons KJ, Pharmacokinetics of theophylline in neonates, in *Semin. Perinatol.*, vol. 5, n. 4, ottobre 1981, pp. 337–45, PMID 7302609.
139. Haley TJ, Metabolism and pharmacokinetics of theophylline in human neonates, children, and adults, in *Drug Metab. Rev.*, vol. 14, n. 2, 1983, pp. 295–335, DOI:10.3109/03602538308991392, PMID 6341027.
140. Giacoia G, Jusko WJ, Menke J, Koup JR, Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea, in *J. Pediatr.*, vol. 89, n. 5, novembre 1976, pp. 829–32, PMID 789845.
141. Sarkar MA, Jackson BJ, Theophylline N-demethylations as probes for P4501A1 and P4501A2, in *Drug Metab. Dispos.*, vol. 22, n. 6, 1994, pp. 827–34, PMID 7895598.
142. Sarkar MA, Hunt C, Guzelian PS, Karnes HT, Characterization of human liver cytochromes P-450 involved in theophylline metabolism, in *Drug Metab. Dispos.*, vol. 20, n. 1, 1992, pp. 31–7, PMID 1346993.

143. Zhang ZY, Kaminsky LS, Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation, in *Biochem. Pharmacol.*, vol. 50, n. 2, luglio 1995, pp. 205–11, PMID 7632164.
144. Brøsen K, Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2, in *Clin Pharmacokinet*, 29 Suppl 1, 1995, pp. 20–5, PMID 8846619.
145. Carrillo JA, Benitez J, Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications, in *Clin Pharmacokinet*, vol. 39, n. 2, agosto 2000, pp. 127–53, PMID 10976659.
146. Rosen JP, Danish M, Ragni MC, Saccar CL, Yaffe SJ, Lecks HI, Theophylline pharmacokinetics in the young infant, in *Pediatrics*, vol. 64, n. 2, agosto 1979, pp. 248–51, PMID 471616.
147. Simons FE, Simons KJ, Pharmacokinetics of theophylline in infancy, in *J Clin Pharmacol*, vol. 18, n. 10, ottobre 1978, pp. 472–6, PMID 711929.
148. Powell JR, Thiercelin JF, Vozeh S, Sansom L, Riegelman S, The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition, in *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 116, n. 1, luglio 1977, pp. 17–23, PMID 879596.
149. Hunt SN, Jusko WJ, Yurchak AM, Effect of smoking on theophylline disposition, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, 5 Pt 1, maggio 1976, pp. 546–51, PMID 1277710.
150. Georgitis JW, Eigen H, Warner R, Gonzales MA, Oral theophylline disposition in cystic fibrosis, in *Ann Allergy*, vol. 48, n. 3, marzo 1982, pp. 175–7, PMID 7065481.
151. Isles A, Spino M, Tabachnik E, Levison H, Thiessen J, MacLeod S, Theophylline disposition in cystic fibrosis, in *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 127, n. 4, aprile 1983, pp. 417–21, PMID 6838048.

152. Kadlec GJ, Ha LT, Jarboe CH, Richards D, Karibo JM, Theophylline half-life in infants and young children, in *Ann Allergy*, vol. 40, n. 5, maggio 1978, pp. 303–10, PMID 646186.
153. Jenne H, Nagasawa H, McHugh R, MacDonald F, Wyse E, Decreased theophylline half-life in cigarette smokers, in *Life Sci.*, vol. 17, n. 2, luglio 1975, pp. 195–8, PMID 1160495.
154. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH, Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns, in *N. Engl. J. Med.*, vol. 295, n. 8, agosto 1976, pp. 413–6, DOI:10.1056/NEJM197608192950803, PMID 934239.
155. Jenne JW, Chick TW, Miller BA, Strickland RD, Apparent theophylline half-life fluctuations during treatment of acute left ventricular failure, in *Am J Hosp Pharm*, vol. 34, n. 4, aprile 1977, pp. 408–9, PMID 860722.
156. Piafsky KM, Sitar DS, Rangno RE, Ogilvie RI, Theophylline kinetics in acute pulmonary edema, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, n. 3, marzo 1977, pp. 310–6, PMID 837650.
157. Baselt RC, Albertson TE, Markedly prolonged theophylline half-life in liver failure, in *J Anal Toxicol*, vol. 6, n. 2, 1982, pp. 62–3, PMID 7098449.
158. Kuntz HD, Straub H, May B, Theophylline elimination in congestive heart failure, in *Klin. Wochenschr.*, vol. 61, n. 21, novembre 1983, pp. 1105–6, PMID 6645309.
159. Jeong CS, Hwang SC, Jones DW, Ryu HS, Sohn K, Sands CD, Theophylline disposition in Korean patients with congestive heart failure, in *Ann Pharmacother*, vol. 28, n. 3, marzo 1994, pp. 396–401, PMID 8193433.
160. Rabe KF, Magnussen H, Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur Respir J.* 1995 Apr;8(4):637-42.

161. Dent G, Giembycz MA, Rabe KF, Wolf B, Barnes PJ, Magnussen H. Theophylline suppresses human alveolar macrophage respiratory burst through phosphodiesterase inhibition. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994 May;10(5):565-72.
162. Deree J, Martins JO, Melbostad H, Loomis WH, Coimbra R, Insights into the regulation of TNF-alpha production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition, in *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 63, n. 3, giugno 2008, pp. 321–8, PMC 2664230, PMID 18568240.
163. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U, Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages, in *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 159, n. 2, febbraio 1999, pp. 508–11, PMID 9927365.
164. Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, Coffey MJ, Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses, in *J. Immunol.*, vol. 174, n. 2, gennaio 2005, pp. 589–94, PMID 15634873.
165. Polosa R, Blackburn MR. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Oct;30(10):528-35.
166. Mascali JJ, Cvietusa P, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996 Jul;77(1):34-8.
167. To Y, Ito K, Kizawa Y, Failla M, Ito M, Kusama T, Elliott WM, Hogg JC, Adcock IM, Barnes PJ. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 01;182(7):897-904.
168. Ranjani R, Vinotha ATS. A prospective randomized controlled study: Theophylline on oxidative stress and steroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Pharm Investig.* 2017 Jul-Sep;7(3):119-124.

169. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004 Sep 06;200(5):689-95.
170. Wanke T, Merkle M, Zifko U, Formanek D, Lahrmann H, Grisold W, Zwick H. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jun;149(6):1545-9.
171. Eldridge FL, Millhorn DE, Kiley JP (November 1985). "Antagonism by theophylline of respiratory inhibition induced by adenosine". *Journal of Applied Physiology*. 59 (5): 1428–1433.
172. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1988 Dec 10;297(6662):1506-10.
173. Barnes PJ (October 2013). "Theophylline". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 188 (8): 901–906.
174. "Theophylline". *MedlinePlus Drug Information*. U.S. National Library of Medicine. Archived from the original on July 5, 2016.
175. DeVane CL, Markowitz JS, Hardesty SJ, Mundy S, Gill HS (September 1997). "Fluvoxamine-induced theophylline toxicity". *The American Journal of Psychiatry*. 154 (9): 1317–1318.
176. Sperber AD (November 1991). "Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy". *Drug Safety*. 6 (6): 460–462.
177. Sperber AD (November 1991). "Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy". *Drug Safety*. 6 (6): 460–462.
178. Martial C, Cassol H, Laureys S, Gosseries O. Near-death experience as a probe to explore (disconnected) consciousness. *Trends Cogn Sci*. 2020; 24:173-83.

179. Cascella M. The challenge of accidental awareness during general anesthesia: In *General Anesthesia Research*. 2020; 1-33.
180. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology*. Aprile 2012;116(4):946-59.
181. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. Settembre 2004;99(3):833–9.
182. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. Febbraio 2009;108(2):527–35.
183. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*. Agosto 2006; 60(4):376-82.
184. Linassi F, Obert DP, Maran E, Tellaroli P, Kreuzer M, Sanders RD, Carron M. Implicit Memory and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2021; 11(8):850.
185. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia*. Gennaio 2018; 73(1):112-22.
186. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM; Royal College of Anaesthetists; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. Ottobre 2014; 113(4):549-59.
187. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS.

Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* Marzo 2008; 358(11):1097-108.

188. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet.* 2003; 362:1839-46.

189. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, Nimmo AF, Pandit JJ, Pawa A, Rodney G, Sheraton T, Young P. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* Settembre 2021; 76(9):1212-1223.

190. Overview | Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citato 12 maggio 2024]. Disponibile su: NICE Guidance.

191. Cascella M. Impact of Anesthetics on Brain Electrical Activity and Principles of pEEG-Based Monitoring During General Anesthesia. In: *General Anesthesia Research. Neuromethods*, vol 150. Cascella M. Humana, New York. 2020. pp. 35-56.

192. Aslanidis T. perioperative Monitoring of Autonomic Nervous Activity. In: *General Anesthesia Research. Neuromethods*, vol 150. Cascella M. Humana, New York. 2020. pp. 57-74.

193. Bonatti G, Iannuzzi F, Amodio S, Mandelli M, Nogas S, Sottano M, et al. Neuromonitoring during general anesthesia in non-neurologic surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Luglio 2021; 35(2):255–66.

194. Huiku M, Kamppari L, Viertio-Oja H. Surgical Plethysmographic Index (SPI) in Anesthesia Practice. *GE Healthcare.* 2014; :13.

195. Hagihira S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth.* Giugno 2015;115 Suppl 1:i27-i31.

196. McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during

propofol-induced paradoxical excitation. *J Neurosci*. Dicembre 2008;28(50):13488-504.

197. Hight D, Voss LJ, Garcia PS, Sleight J. Changes in Alpha Frequency and Power of the Electroencephalogram during Volatile-Based General Anesthesia. *Front Syst Neurosci*. 2017 May 29;11:36.

198. Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys MMRF, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg*. febbraio 2019;128(2):265–77.

199. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Am Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia. *Anesth Analg*. Maggio 2004; 98(5):1346–53.

200. Duarte LT, Saraiva RA. When the bispectral index (bis) can give false results. *Rev Bras Anesthesiol*. Gennaio-febbraio 2009; 59(1):99-109.

201. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. 2023 Nov 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2024. [citato il 10 maggio 2024]

202. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 2019:CD003843.

203. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2018:CD011283.

204. Chiang MH, Wu SC, Hsu SW, Chin JC. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Feb;84(2):216-228.
205. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.* febbraio 2004;48(2):154–61.
206. Liang Z, Wang Y, Sun X, Li D, Voss LJ, Sleight JW, Hagihira S, Li X. EEG entropy measures in anesthesia. *Front Comput Neurosci.* Febbraio 2015; 9:16.
207. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* Giugno 2004; 100(6):1353–72.
208. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of «anesthetic depth» during coadministration of propofol and remifentanil. *Anesthesiology.* Marzo 2003; 98(3):621–7.
209. Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh.* 2011; 65(4):216-20.
210. Linassi F, Zanatta P, Tellaroli P, Ori C, Carron M. Isolated forearm technique: a meta-analysis of connected consciousness during different general anaesthesia regimens. *Br J Anaesth.* Luglio 2018; 121(1):198–209.
211. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* Novembre 2018; 46(11):4386–98.

212. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol.* Maggio 2019; 85(5):522–30.
213. Shanthanna H, Uppal V, Joshi GP. Intraoperative Nociception Monitoring. *Anesthesiol Clin.* Settembre 2021; 39(3):493-506.
214. Kaputlu I, Sadan G, Ozdem S. Exogenous adenosine potentiates hypnosis induced by intravenous anaesthetics. *Anaesthesia.* 1998;53:496–500.
215. Krintel JJ, Wegmann F. Aminophylline reduces the depth and duration of sedation with barbiturates. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 1987;31:352–354.
216. Sibai AN, Sibai AM, Baraka A. Comparison of flumazenil with aminophylline to antagonize midazolam in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1991;66:591–595.
- 217 Wu CC, Lin CS, Wu GJ. Doxapram and aminophylline on bispectral index under sevoflurane anaesthesia: a comparative study. *Euro J Anaesthesiol.* 2006;23:937–941.
- 218 Ching S, Purdon PL, Vijayan S, Kopell NJ, Brown EN. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 febbraio 2012; 109(8):3095-100.
- 219 Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol.* Settembre 2000; 17(5):473-85.
- 220 Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* Agosto 2015; 49:203-22.
- 221 Sekar K, Schiff ND, Labar D, Forgacs PB. Spectral Content of Electroencephalographic Burst-Suppression Patterns May Reflect Neuronal Recovery in Comatose Post-Cardiac Arrest Patients. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 2019; 36(2):119–126.

- 222 Pawar N, Barreto Chang OL. Burst Suppression During General Anesthesia and Postoperative Outcomes: Mini Review. *Front Syst Neurosci.* 2021; 15:767489
- 223 Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia.* gennaio 2022; 77 Suppl 1:92-101.
- 224 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM 5.* Washington DC: AmericanPsychiatric Association. 2013; pp.509-602.
- 225 Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 4 marzo 1999; 340(9):669-76.
226. Van Dort CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Adenosine A(1) and A(2A) receptors in mouse prefrontal cortex modulate acetylcholine release and behavioral arousal. *J Neurosci.* 2009;29(3):871–881.
227. Turan A, Kasuya Y, Govinda R, Obal D, Rauch S, Dalton JE, et al. The Effect of Aminophylline on Loss of Consciousness, Bispectral Index, Propofol Requirement, and Minimum Alveolar Concentration of Desflurane in Volunteers. *Anesth Analg.* 2010;110(2):449–454.
228. Taketo M, Matsuda H, Yoshioka T. Calcium-independent inhibition of GABAA current by caffeine in hippocampal slices. *Brain Res.* 2004;1016:229–239
- 229: Brandon Westover, M.; Shafi, Mouhsin M.; Ching, ShiNung; Chemali, Jessica J.; Purdon, Patrick L.; Cash, Sydney S.; Brown, Emery N. (1 September 2013). "Real-time segmentation of burst suppression patterns in critical care EEG monitoring"(PDF). *Journal of Neuroscience Methods.*
- 230: Shanechi, Maryam M.; Chemali, Jessica J.; Liberman, Max; Solt, Ken; Brown, Emery N.; Sporns, Olaf (31 October 2013). "A Brain–Machine Interface for Control of Medically-Induced Coma". *PLOS Computational Biology.*

- 231: Trapani G, Latrofa A, Franco M, Altomare C, Sanna E, Usala M, et al. (May 1998). "Propofol analogues. Synthesis, relationships between structure and affinity at GABAA receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at recombinant human GABAA receptors". *Journal of Medicinal Chemistry*.
- 232: Krasowski MD, Jenkins A, Flood P, Kung AY, Hopfinger AJ, Harrison NL (April 2001). "General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- 233: Krasowski MD, Hong X, Hopfinger AJ, Harrison NL (July 2002). "4D-QSAR analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA(A) receptor". *Journal of Medicinal Chemistry*.
- 234: Liley, David T. J.; Walsh, Matthew (2013). "The Mesoscopic Modeling of Burst Suppression during Anesthesia". *Frontiers in Computational Neuroscience*.
- 235: Steriade, M; Amzica, F; Contreras, D (January 1994). "Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- 236: Zamora, Jorge E.; Saha, Tarit K. (2008). "Combitube™ rescue for cesarean delivery followed by ninth and twelfth cranial nerve dysfunction". *Canadian Journal of Anesthesia*.
- 237: De Latorre, Francisco; Nolan, Jerry; Robertson, Colin; Chamberlain, Douglas; Baskett, Peter (2001). "European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support". *Resuscitation*.
- 238: Ceriana P., Formica R. La tracheotomia: tecnica, indicazioni e mantenimento a lungo termine. *Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia*; 125(4):793-803

239: McKenna P, Morley EJ. 2018. Cricothyrotomy (Cricothyroidotomy). Source Stat. Pearls

240: Long RQ. Et al. 2019. Application of surgical cricothyrotomy in emergency and complicated airway management. Hospital of Kunming Medical University

241: Barnes, S.C., Beishon, L.C., Hasan, M.T. *et al.* Cerebral haemodynamics, anaesthesia and the frail brain. *APS* **1**, 19 (2023).

242: Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–95.

243: Bu N, Khelif MS, Lemmens R, Wouters A, Fiebach JB, Chamorro A, et al. Imaging markers of brain frailty and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1004–11.

244: Beishon L, Clough RH, Kadicheeni M, Chithiramohan T, Panerai RB, Haunton VJ, et al. Vascular and haemodynamic issues of brain ageing. *Eur J Physiol*. 2021;473(5):735–51.

245: Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cerebr Blood Flow Met*. 2018;38(12):2192–208.

246: Strebel S, Lam A, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *J Am Soc Anaesth*. 1995;83(1):66–76.

247: Beishon L, Haunton VJ, Panerai RB. Antihypertensives in dementia: good or bad for the brain? *J Cerebr Blood F Metab*. 2022.

248: Keys TE. Historical vignettes: Dr. Arthur Ernest Guedel 1883-1956. *Anesth Analg*. 1975 Jul-Aug;54(4):442-3.

249: Winterberg AV, Colella CL, Weber KA, Varughese AM. The Child Induction Behavioral Assessment Tool: A Tool to Facilitate the Electronic Documentation of Behavioral Responses to Anesthesia Inductions. *J Perianesth Nurs*. 2018 Jun;33(3):296-303.e1.

250: Douglas BL. A Re-evaluation of Guedel's Stages of Anesthesia: With particular reference to the ambulatory dental general anesthetic patient. *J Am Dent Soc Anesthesiol*. 1958 Jan;5(1):11-4.

251: Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Sep;29(3):273-84.

252: Mayer S, Boyd J, Collins A, Kennedy MC, Fairbairn N, McNeil R. Characterizing fentanyl-related overdoses and implications for overdose response: Findings from a rapid ethnographic study in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Dec 01;193:69-74.

8. Ringraziamenti

Per prima cosa voglio ringraziare il Dottor Federico Linassi, che mi ha supportato e aiutato durante la stesura di questa intera tesi. Senza la sua esperienza questa tesi non avrebbe mai visto la luce.

Ringrazio poi la mia famiglia, mio zio Alberto, sua moglie Chiara, mia cugina Sofia e mia nonna Franca, che mi hanno supportato durante tutta questa esperienza.

Ringrazio i miei 'zii' acquisiti, che nonostante l'assenza di legami di sangue mi hanno accolto come fossi parte della loro famiglia. Ringrazio Monica e Paolo Maran e i loro prodigiosi McMaran, e Laura Sacchi e Giuseppe Vitale, che hanno sempre avuto un'amatriciana pronta.

Voglio ringraziare poi tutti i miei amici che mi hanno supportato e soprattutto sopportato durante questo mio percorso di studi.

Ringrazio

Adeghez, Adriano Vitale, Alberto Dalla Vecchia, Alberto Vitale, Alessandro Brodesco, Alessandro Di Penna, Alessandro Frighetto, Alessia Spaziante, Andrea Schiavoi, Angelica Cavalli, Annalisa Maran, Beatrice Colasanto, Beatrice Dalla Grande, Benedetta Colasanto, Cesare Cicolin, Chiara Carroccio, Davide Spaziante, Edoardo dalla Monta, Emanuele detto Cugi, Federico Bindella, Federico Cerin, Filippo Portelli, Francesco Albiero, Frenky, Gemma Dalla Pozza, Gianluca Schio, Gregorio Acampora, Jacopo Ghilardi, Konrad, Leon Meneguzzo, Leotred, Luca Cimmino detto Cimmo, Marco Albanese, Marco Braceschi, Matteo Zaccaria, Nicholas Ferrari, Nicola Boscarello, Nicola Martini, Nihonde, Piergino, Riccardo Bertocin, Riccardo Dalla Grana, Serena Tecce, Sgar, Stardel, Tommaso Pagliarusco, Vezzo.

Infine il ringraziamento più importante: a mia mamma Lucia per tutto, a cui questa tesi è dedicata.