



Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Chiar.mo Prof. Roberto Vettor

Istituto di Anestesia e Rianimazione

Direttore: Chiar.mo Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

**L'effetto dell'età e delle concentrazioni di propofol al sito
effettore sullo sviluppo di eventi avversi durante
l'anestesia generale**

Relatore: Chiar.mo Prof. Michele Carron

Correlatore: Dott. Federico Linassi

Laureanda: Sara De Piccoli

Anno Accademico: 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. Introduzione	5
1.1 Total Intravenous Anesthesia e Target Controlled Infusion	5
1.1.1 Principi farmacocinetici alla base della TIVA-TCI	7
1.1.2 Utilizzo dei modelli farmacocinetici nelle pompe TCI	9
1.2 Propofol	10
1.2.1 Farmacocinetica	10
1.2.2 Farmacodinamica	11
1.2.3 Effetti avversi ed indesiderati	14
1.2.4 Modelli farmacocinetici del propofol	16
1.2.5 Effetto dell'età sulla farmacocinetica e farmacodinamica del propofol	17
1.3 Remifentanil	19
1.3.1 Farmacocinetica	19
1.3.2 Farmacodinamica	20
1.3.3 Effetti avversi ed indesiderati	22
1.3.4. Modelli farmacocinetici del remifentanil	23
1.3.5 Effetto dell'età sulla farmacocinetica e farmacodinamica del remifentanil	23
1.4 Sinergia propofol – remifentanil	25
1.5 La coscienza durante l'anestesia generale	26
1.5.1 Sottotipi di risveglio intraoperatorio	28
1.6 Monitoraggio della profondità dell'anestesia	30
1.6.1 Monitoraggio non-EEG	31
1.6.2 Monitoraggio tramite EEG	32
1.6.3 Effetto dell'età sull'EEG	37
1.6.4 Surgical Pleth Index – SPI	37

1.7 Disfunzione cognitiva postoperatoria	39
1.7.1 Emergence Delirium	39
1.7.2 Relazione con le variabili laboratoristiche	40
2. Scopo dello studio	42
3. Materiali e metodi	43
3.1 Disegno dello studio	43
3.2 Variabili considerate	43
3.3 Pazienti	45
3.3.1 Criteri di inclusione	45
3.3.2 Criteri di esclusione	45
3.4 Tecniche anestesologiche	46
3.5 Analisi statistica	48
4. Risultati	49
4.1 Pazienti	49
4.2 Le variabili demografiche, laboratoristiche e intraoperatorie in relazione allo sviluppo di arousal reaction	52
4.3 Le variabili demografiche, laboratoristiche e intraoperatorie in relazione allo sviluppo di burst suppression	55
4.4 Relazione tra età e CeP	58
4.4.1 CeP al LoR ed età	58
4.4.2 CeP MdM ed età	59
4.4.3 CeP al RoR ed età	59
4.4.4 CeP LoR-RoR ed età	60
4.5 Relazione tra età, CeP e durata dell'infusione di propofol	61
4.5.1 Età e durata dell'infusione di propofol	61
4.5.2 CeP e durata dell'infusione di propofol	61
4.6 Relazione tra età, CeP ed Emergence Delirium	64
5. Discussione	67
5.1 Arousal reaction e burst suppression	67

5.1.1	Relazione di arousal reaction e burst suppression con età e CeP	67
5.1.2	Relazione di arousal reaction e burst suppression con le variabili laboratoristiche	68
5.2	Relazione tra età e CeP	69
5.3	Relazione tra età, CeP ed emergence delirium	71
5.4	Limiti dello studio	72
6.	Conclusioni	73
7.	Bibliografia	75

RIASSUNTO

Introduzione

L'anestesia generale somministrata totalmente per via endovenosa associata a Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) è una tecnica innovativa e in rapida diffusione nel campo anestesiológico. Il monitoraggio elettroencefalografico viene spesso utilizzato per aumentare la sicurezza e l'efficacia della suddetta tecnica, permettendo di monitorare la profondità dell'anestesia e quindi in maniera indiretta l'effetto dei farmaci a livello cerebrale. Le relazioni tra le caratteristiche dei pazienti, le concentrazioni di farmaco somministrate e lo sviluppo di eventi avversi come risvegli, soppressione dell'attività elettrica cerebrale e disturbi cognitivi, sono diventate oggetto di diversi studi.

Scopo

L'obiettivo primario della tesi è valutare le differenze dei valori di età e delle concentrazioni di propofol al sito effetore (CeP) tra i pazienti sottoposti ad anestesia generale TIVA-TCI che hanno presentato o meno arousal reaction (AR) e successivamente anche tra quelli che hanno presentato o meno burst suppression (Bsupp). La CeP è stata valutata alla perdita di coscienza (LoR), durante il mantenimento dell'anestesia (Mdm) e al recupero di coscienza (RoR). Gli obiettivi secondari invece comprendono la valutazione dell'impatto dell'età sulla CeP misurata nei diversi momenti dell'anestesia e la definizione della relazione tra età, CeP e sviluppo di emergence delirium (ED).

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, monocentrico, caratterizzato dall'arruolamento di 107 donne sottoposte a chirurgia senologica nella Breast Unit dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Durante l'intervento sono state raccolte diverse variabili demografiche (età, altezza, peso, BMI, ASA physical status classification), laboratoristiche (livelli ematologici preoperatori di albumina e

bilirubina totale) e intraoperatorie (concentrazione di propofol al sito effettore alla perdita di coscienza, durante l'anestesia e al risveglio, durata dell'infusione di propofol). È stato poi segnalato lo sviluppo di burst suppression, arousal reaction ed emergence delirium.

Risultati

Durante l'intervento il 13,1% delle pazienti ha sviluppato arousal reaction e il 45,8% episodi di burst suppression. I fenomeni di arousal reaction si sono manifestati principalmente in pazienti giovani (55 [49-62] vs 62 [53-69.5], $p < 0.05$) e sono state riscontrate CeP al risveglio significativamente maggiori (1 [0.8-1.2] vs 0.7 [0.5-0.9], $p < 0.005$). Gli episodi di burst suppression, invece, sono stati correlati con diminuzioni significative della CeP media durante l'intervento (2.5 [2.0-3.0] vs 3.0 [2.5-3.5], $p = 0.001$) e della CeP al risveglio (0.6 [0.3-0.9] vs 0.8 [0.6-1.0], $p < 0.05$).

Per quanto riguarda la relazione tra età e CeP si è visto che all'aumentare dell'età è associata una diminuzione significativa della CeP durante l'anestesia ($-0.014 * \text{age} + 3.720$ [t-stat: -2.60; $P = 0.010$; $R^2 = 0.05$, $f^2 = 0.05$]) e al risveglio ($-0.013 * \text{age} + 1.560$ [t-stat: -6.89; $P < 0.001$; $R^2 = 0.31$, $f^2 = 0.44$]), mentre la differenza tra CeP alla perdita di coscienza e al risveglio aumenta in modo significativo con l'avanzare dell'età ($-0.003 * \text{age} - 0.593$ [t-stat: -4.43; $P < 0.001$; $R^2 = 0.20$, $f^2 = 0.2$]).

Non sono stati riscontrati effetti dell'età sullo sviluppo di emergence delirium.

Conclusioni

I risultati ottenuti indicano che nei pazienti sottoposti ad anestesia generale mediante TIVA-TCI, lo sviluppo di arousal reaction è influenzato dall'età, ma questa non è associata ad episodi di burst suppression o di emergence delirium. La CeP al recupero di coscienza (CeP al RoR), invece, sembra essere un valido marcatore di suscettibilità cerebrale agli anestetici in quanto è stata rilevata aumentata in pazienti con arousal reaction e più giovani, ma diminuita in pazienti più anziani o che hanno sperimentato burst suppression durante l'anestesia.

ABSTRACT

Introduction

Total IntraVenous Anesthesia associated with Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) is an innovative technique which is rapidly spreading in anesthesiology. EEG-based monitoring techniques are frequently used to improve TIVA-TCI safety and efficacy because they allow to monitor depth of anesthesia and therefore the drugs effect on the brain indirectly. The relationship between patients characteristics, drug concentrations and adverse events, such as awareness, suppression of the cerebral electrical activity and cognitive dysfunctions, have become research objectives.

Objective

The primary endpoint is to evaluate the differences in age and in propofol effect site concentration (CeP) among patients undergoing general anesthesia with TIVA-TCI who showed arousal reaction (AR) and those who did not, and among patients who showed burst suppression (Bsupp) and those who did not. CeP was registered at loss of responsiveness (LoR), during anesthesia maintenance (Mdm) and at return of responsiveness (RoR). The secondary endpoints are to evaluate the impact of age on CeP and the relationship between age, CeP and emergence delirium (ED).

Materials and methods

It's an observational, prospective and monocentric study involving 107 women undergoing breast surgery in the Breast Unit of Treviso Regional Hospital Ca' Foncello. During surgery multiple data were registered: demographic (age, height, weight, BMI, ASA physical status classification), laboratory (albumin and total bilirubin preoperative levels) and intraoperative variables (propofol concentration at the effector site at loss of responsiveness, during anesthesia maintenance and at return of responsiveness). Episodes of arousal reaction, burst suppression and emergence delirium were registered.

Results

During surgery 13.1% of patients showed arousal reaction and 45.8% showed burst suppression. Arousal reaction was registered mainly in young patients (55 [49-62] vs 62 [53-69.5], $p < 0.05$) and significantly higher CeP at return of responsiveness were found (1 [0.8-1.2] vs 0.7 [0.5-0.9], $p < 0.005$). On the contrary burst suppression was associated with significantly lower CeP during anesthesia (2.5 [2.0-3.0] vs 3.0 [2.5-3.5], $p = 0.001$) and at return of responsiveness (0.6 [0.3-0.9] vs 0.8 [0.6-1.0], $p < 0.05$).

The evaluation of the relationship between age and CeP showed that elderly patients had significantly lower CeP during anesthesia ($-0.014 * \text{age} + 3.720$ [t-stat: -2.60; $P = 0.010$; $R^2 = 0.05$, $f^2 = 0.05$]) and at return of responsiveness ($-0.013 * \text{age} + 1.560$ [t-stat: -6.89; $P < 0.001$; $R^2 = 0.31$, $f^2 = 0.44$]), moreover the difference between CeP at loss of responsiveness and CeP at return of responsiveness increased significantly with the increasing of age ($-0.003 * \text{age} - 0.593$ [t-stat: -4.43; $P < 0.001$; $R^2 = 0.20$, $f^2 = 0.2$]).

Age did not impact on the development of emergence delirium.

Conclusions

The study results show that age influences the occurrence of arousal reaction, but not of burst suppression or emergence delirium in patients undergoing TIVA-TCI. On the other hand, CeP at return of responsiveness (CeP at RoR) seems to be an effective anesthetic susceptibility marker because in younger patients and in those having arousal reaction during anesthesia higher values were registered, whereas in older patients and in those showing burst suppression CeP at RoR was lower.

1. Introduzione

1.1 Total Intravenous Anesthesia e Target Controlled Infusion

La diffusione dell'anestesia totalmente intravenosa (Total Intravenous Anesthesia-TIVA) in diversi scenari clinici è stata sensibilmente facilitata dallo sviluppo di vari modelli farmacocinetici di Target Controlled Infusion (TCI) (1,2).

La TIVA-TCI ha lo scopo di ottenere e mantenere la concentrazione desiderata di farmaco a livello di un determinato organo o compartimento target (3). I sistemi TCI, infatti, sono in grado di calcolare la quantità e la velocità di infusione necessaria per raggiungere la concentrazione target a livello plasmatico e al sito effettore sulla base di modelli farmacocinetici multi-compartimentali. Una volta che vengono selezionate le concentrazioni desiderate, l'algoritmo matematico permette di effettuare calcoli continui sulla distribuzione ed eliminazione dell'anestetico, in modo da aggiustare la velocità d'infusione e quindi mantenere stabile la concentrazione (4).

I molteplici modelli farmacocinetici sono in grado di stimare il quantitativo di farmaco necessario per un determinato paziente sulla base di alcune variabili, come ad esempio:

- Età
- Sesso
- Altezza
- Peso
- Massa magra

La gestione anestesiologicala con TIVA-TCI è migliorata con l'aumentare della complessità dei modelli matematici, che hanno ridotto l'errore nella stima delle concentrazioni di farmaco al sito effettore sulla base delle caratteristiche specifiche del paziente (5).

Nella TIVA-TCI è possibile utilizzare diverse combinazioni di ipnotici ed oppioidi, tuttavia nella pratica odierna la sinergia tra propofol e remifentanil viene spesso considerata ottimale perché permette di raggiungere un equilibrio tra l'adeguata profondità dell'anestesia e la rapidità del recupero di coscienza (1).

La TIVA-TCI ha dimostrato di possedere dei vantaggi rispetto agli anestetici inalatori, in particolare:

- ridotta incidenza di nausea e vomito nel post-operatorio (PONV) (6)
- rapido recupero della coscienza e della funzione psicomotoria (7)
- assenza del rischio di sviluppare ipertermia maligna (1)

Tabella I: Indicazioni specifiche TIVA

Rischio di ipertermia maligna

Sindrome del QT lungo

Storia di severa nausea e vomito post-operatori (PONV)

Interventi di chirurgia toracica o ORL

Pazienti con intubazione ed estubazione difficile

Alcuni interventi di neurochirurgia

Chirurgia avente necessità di monitoraggio neuropsicologico

Miastenia gravis, disturbi neuromuscolari o situazioni nelle quali il blocco neuromuscolare è svantaggioso

Anestesia eseguita fuori dalla sala operatoria (NORA)

Trasferimento di pazienti anestetizzati

Chirurgia in day-hospital

Scelta del paziente

Da: Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. BJA Educ. agosto 2016;16(8):276–80.

1.1.1 Principi farmacocinetici alla base della TIVA-TCI

La farmacocinetica è una branca della farmacologia deputata allo studio dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione di un farmaco (8) con lo scopo di determinare le sue tempistiche di arrivo, concentrazione e permanenza a livello dell'organo bersaglio. La farmacocinetica, quindi, definisce i rapporti tra dose e concentrazione di una sostanza (9).

I modelli farmacocinetici dei sistemi TCI sono modelli matematici sviluppati a partire da studi farmacocinetici di popolazione e possono essere utilizzati per predire il profilo di concentrazione plasmatica di un farmaco dopo la sua somministrazione, in bolo o mediante un'infusione di una determinata durata (3). Il comportamento farmacocinetico degli anestetici generali endovenosi utilizzati in anestesia generale può essere ben descritto da un modello tricompartmentale (10,11).

Secondo questo tipo di modello il farmaco, dopo essere stato iniettato, si distribuisce subito al compartimento centrale: il plasma (V_1). Successivamente segue una distribuzione a livello degli organi ad alta perfusione (V_2 - Compartimento a equilibrio rapido) e poi a quelli a bassa perfusione (V_3 - Compartimento a equilibrio lento). I volumi V_2 e V_3 possono essere calcolati matematicamente seguendo le variazioni della concentrazione plasmatica del farmaco. La somma di V_1 , V_2 e V_3 è chiamata volume di distribuzione allo stato stazionario ($V_{d_{ss}}$) (3).

Le relazioni tra i diversi compartimenti vengono descritte mediante alcune costanti:

- k_{12} fa riferimento ai movimenti da V_1 a V_2
- k_{21} fa riferimento ai movimenti da V_2 a V_1
- k_{13} fa riferimento ai movimenti da V_1 a V_3
- k_{31} fa riferimento ai movimenti da V_3 a V_1
- k_{10} fa riferimento alla quantità di farmaco eliminato e/o metabolizzato

- k_{e0} fa riferimento alla quantità di farmaco che passa dal compartimento centrale al sito effetore. Questa costante in realtà descriverebbe la quantità di farmaco rimosso dal sito effetore, tuttavia siccome quest'ultimo è normalmente considerato come un compartimento addizionale con un volume virtuale, non è necessario distinguere le costanti che si riferiscono ai movimenti da e per esso (3).

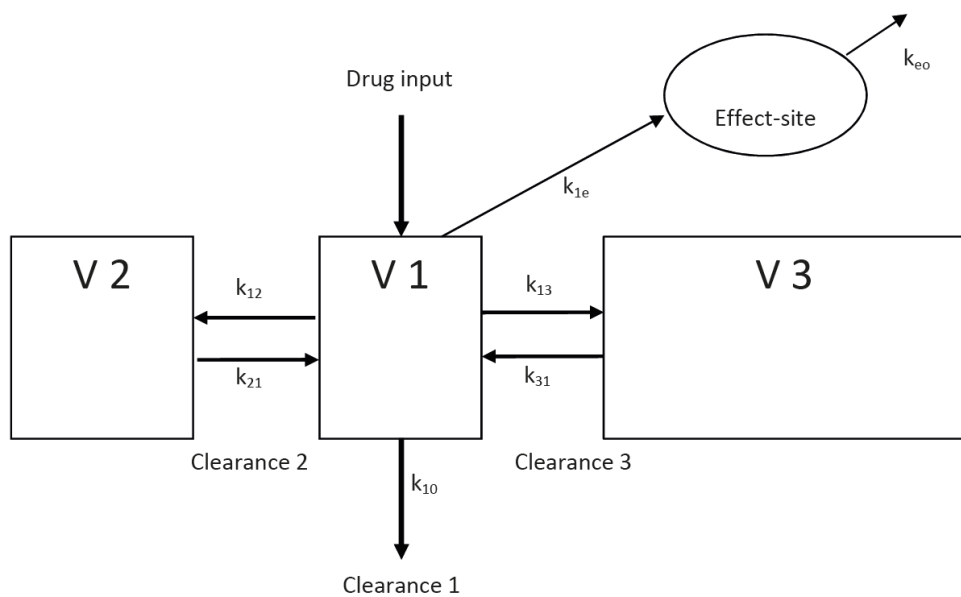


Figura 1: Modello tricompartmentale. Tratta da: Absalom A.R., Struys R.F. An Overview of TCI and TIVA. 3. Ed. Gent: Academia Press, 2019

È noto che gli effetti clinici di un farmaco dipendono dalla sua concentrazione al sito effetore; il valore di k_{e0} risulta quindi fondamentale proprio perché descrive il tempo necessario per giungere ad un equilibrio tra plasma e sito effetore.

Per questo motivo può essere preferibile considerare il tempo di decremento al sito effetore come indicatore del recupero della coscienza dei pazienti dall'anestesia, piuttosto che valutare la sola emivita dei farmaci (12). Diversi farmaci, tra cui propofol e remifentanil, hanno un'emivita contesto-sensibile, ossia la loro emivita di eliminazione plasmatica a termine di un'infusione continua dipende dalla durata dell'infusione stessa; tale parametro risulta fondamentale per definire l'utilità del farmaco nel mantenimento dell'anestesia (8).

L'equilibrio tra plasma e sito effettore dipende anche da fattori come il trasporto del farmaco (es. gittata cardiaca e flusso ematico cerebrale), il gradiente di concentrazione tra i due compartimenti e le proprietà farmacologiche che determinano il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica (3).

1.1.2 Utilizzo dei modelli farmacocinetici nelle pompe TCI

I modelli farmacocinetici dei diversi farmaci sono inseriti all'interno dei microprocessori delle pompe TCI. Come prima cosa l'anestesista deve selezionare il farmaco da iniettare, il modello farmacocinetico e le caratteristiche del paziente richieste; successivamente va selezionato il target: plasma o sito effettore. Frequentemente la scelta ricade sul secondo in quanto la concentrazione al sito effettore è maggiormente correlata all'effetto farmacologico (12).

Scegliendo come target il sito effettore, il sistema manipola la concentrazione plasmatica di farmaco in modo da generare un gradiente che porti all'aumento più rapido possibile della concentrazione al sito effettore, senza che però vi sia un superamento del target. Una volta raggiunto il valore corretto l'infusione si interrompe e viene successivamente ripresa per mantenere adeguate le concentrazioni (3).

I modelli farmacocinetici sono però spesso stati ricavati da studi su popolazioni sane, giovani e non obese; per questo motivo deve essere posta particolare accortezza in pazienti anziani, obesi e pluripatologici.

1.2 Propofol

Il propofol, o 2,6-diisopropilfenolo, è un agente anestetico generale endovenoso con proprietà sedativo-ipnotiche; a temperatura ambiente si presenta come un olio insolubile in acqua ed è formulato come emulsione lattescente all'1% (10 mg/mL) o al 2% (20 mg/mL) (9).

Si tratta di un farmaco che porta ad una rapida perdita di coscienza ma, a differenza di altri anestetici generali, si associa ad un recupero più facile e veloce (13).

L'emivita sensibile al contesto del propofol è molto breve, pari a circa 10 minuti per infusioni di durata inferiore a 3 ore e 40 minuti per infusioni fino a 8 ore (14).

Le caratteristiche sopraelencate, in associazione alla bassa incidenza di nausea e vomito postoperatorio (PONV), rendono il propofol il farmaco più utilizzato per l'induzione e per il mantenimento dell'anestesia in diversi Paesi. Altri utilizzi clinici possono essere la sedazione prolungata di pazienti ricoverati in terapia intensiva (15) e la sedazione cosciente durante brevi procedure diagnostiche e chirurgiche (13).

1.2.1 Farmacocinetica

Il propofol viene somministrato esclusivamente per via endovenosa a causa delle sue caratteristiche organolettiche e della scarsa biodisponibilità orale, determinata da un primo passaggio ed elevata estrazione epatica.

La distribuzione avviene rapidamente, tuttavia la quota di farmaco libero risulta essere solamente pari all'1,2-1,7% in quanto circa il 50% si lega agli eritrociti e il 48% a proteine sieriche, quasi esclusivamente albumina. Da alcuni studi sembra che l'ipoalbuminemia si associ ad un'aumentata frazione libera di propofol e quindi anche ad alterazioni nell'effetto clinico (16).

Il propofol attraversa velocemente la barriera ematoencefalica e di conseguenza causa una rapida perdita di coscienza, anche se in realtà le tempistiche sono influenzate da altri fattori come la velocità d'infusione e le caratteristiche del paziente, prima tra tutte la gittata cardiaca (17). La redistribuzione al

compartimento a equilibrio lento avviene grazie alla sua liposolubilità, che fa aumentare quindi l'accumulo nei tessuti adiposi anche di soggetti non obesi. Per questo motivo il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è 3-4 volte superiore al volume corporeo totale (18). Come già accennato, gli effetti clinici svaniscono abbastanza rapidamente rispetto agli altri ipnotici intravenosi perché la redistribuzione del farmaco da e per il compartimento a lento equilibrio avviene a velocità inferiore rispetto al tasso di metabolismo ed escrezione.

Il metabolismo del propofol ha luogo principalmente a livello del fegato, la percentuale di estrazione ematica è del 90% e per questo motivo assume molta importanza la pressione di perfusione epatica: la riduzione del flusso epatico porta inevitabilmente alla diminuzione del metabolismo del farmaco. Dal punto di vista dei processi metabolici circa il 70% del propofol va incontro a glucuronazione, mentre il 29% viene idrossilato da CYP2B6 e CYP2C9, entrambi appartenenti al sistema del citocromo p450. I metaboliti non hanno attività ipnotica residua (18). Studi sulla fase anepatica del trapianto di fegato hanno confermato come il 40% della clearance totale del propofol si realizzi in altri organi (19): i reni hanno un tasso di estrazione del 60-70% (20,21) e il piccolo intestino del 24% (19).

L'88% del propofol viene eliminato con le urine in circa 5 giorni dopo essere stato metabolizzato, mentre solo lo 0.3% è escreto nella sua forma intatta. Una minima quota viene eliminata anche per via respiratoria e le concentrazioni nell'espriro variano in base a quelle plasmatiche (17).

1.2.2 Farmacodinamica

Il propofol ha come bersaglio principale i recettori del GABA, in particolare un sito di legame diverso da quello delle benzodiazepine, tuttavia alcuni studi hanno dimostrato la presenza di altri bersagli molecolari, come i canali ionici pentamerici ligando-dipendenti di tipo cationico e il recettore della glicina (22).

Gli effetti del propofol vanno a coinvolgere diversi sistemi anatomici.

1.2.2.1 Sistema nervoso centrale

- **Ipnosi** – Il propofol sopprime l'attività del SNC potenziando gli effetti inibitori del neurotrasmettitore GABA (23) grazie al suo legame con la subunità β del recettore GABA_A postsinaptico, che porta quindi ad un'iperpolarizzazione della membrana postsinaptica e all'inibizione della depolarizzazione neuronale. L'effetto del farmaco è diverso in base alla dose: a basse concentrazioni potenzia le correnti entranti di cloro, mentre a concentrazioni più elevate attiva direttamente l'apertura del canale (24). Non è ancora certo in che modo le funzioni cognitive complesse come la coscienza si sviluppino a partire dalle interazioni tra le varie reti neurali e di conseguenza non lo sono nemmeno i meccanismi mediante i quali il propofol sopprime tale attività (25). Si pensa che gli ipnotici endovenosi inducano perdita di coscienza riducendo l'efficienza delle integrazioni tra le informazioni di siti essenziali (26) come proiezioni talamo-corticali, cortico-corticali e corteccia prefrontale.
- **Amnesia** - Il propofol ha senza dubbio delle proprietà amnesiche, indipendentemente dalle sue caratteristiche sedative (27), anche se i meccanismi alla base non sono pienamente conosciuti. Questo effetto farmacologico, tuttavia, risulta essere molto meno marcato rispetto all'amnesia indotta dalle benzodiazepine (28).
- **Ansiolisi** – Si è notata l'attività ansiolitica del propofol a dosi subipnotiche in pazienti sottoposti a sedazione durante un'anestesia regionale (29). Tra i meccanismi coinvolti in questo processo potrebbe esserci l'inibizione dell'attività serotoninergica dell'ippocampo (30) e della sintesi di ossido nitrico da parte di ipotalamo, amigdala ed ippocampo (31).
- **Analgesia** – Il propofol non presenta grande attività analgesica. Alcuni studi hanno dimostrato un blando effetto a dosi sub-ipnotiche (32), mentre una metanalisi non ha rilevato differenze significative confrontando il dolore post-operatorio dopo la somministrazione di propofol o di anestetici inalatori (33).

- Antiemesi – L'azione antiemetica del propofol è ben riconosciuta e presente indipendentemente dall'assunzione di altri farmaci e dalle caratteristiche del paziente. Alla base di questo effetto sembrerebbe esserci l'interazione del farmaco con i recettori dopaminergici D2 (34), l'inibizione dei recettori 5-HT₃ e del sistema limbico (35), tutti coinvolti nel riflesso del vomito.
- Effetti neurofisiologici – L'utilizzo del propofol durante interventi neurochirurgici viene considerato in modo favorevole grazie alla sua capacità di ridurre il flusso ematico cerebrale, il consumo metabolico cerebrale di O₂ e la pressione endocranica, mantenendo tuttavia la capacità di autoregolazione del flusso (36) e la reattività vascolare alla CO₂ (37).

L'effetto del propofol sullo sviluppo e sul trattamento delle convulsioni è poco chiaro. Durante l'induzione o il termine dell'anestesia sono stati riportati episodi di convulsioni, mioclonie e tremori (38), forse dovuti alla depressione preferenziale delle regioni sottocorticali. D'altro canto l'utilizzo di questo farmaco per il trattamento dello stato epilettico è ben consolidato (39).

1.2.2.2 Sistema cardiovascolare

Dal punto di vista cardiovascolare il propofol induce un'importante riduzione della pressione sanguigna sistemica come conseguenza della marcata vasodilatazione arteriosa e venosa, che porta a calo del precarico e del postcarico (9). Questo effetto è mediato in prima battuta da una diminuzione sia del tono simpatico che delle resistenze vascolari e in secondo luogo dall'inibizione dei fisiologici riflessi barocettori (40). Generalmente il propofol non ha effetto inotropo negativo diretto a dosaggi clinici.

Rispetto agli effetti ipnotici, quelli emodinamici hanno una latenza di circa 5 minuti nei soggetti giovani e 10 minuti nei pazienti più anziani (41). L'incidenza di ipotensione è più alta in pazienti che possiedono come caratteristiche l'anzianità,

il sesso femminile, l'etnia caucasica e la somministrazione combinata del propofol con oppioidi, benzodiazepine o propanololo (42).

Sulla base di alcuni studi sembra che il propofol abbia anche degli effetti cardioprotettivi nei confronti del danno da ischemia/riperfusionazione grazie alla sua attività di scavenger e di riduzione della perossidazione lipidica (43).

1.2.2.3 Sistema respiratorio

La somministrazione di propofol porta ad un'importante depressione respiratoria dose-dipendente andando ad agire sia sul volume corrente che sulla frequenza respiratoria. A dosaggi elevati l'effetto che si ottiene è l'apnea. Dal punto di vista dei meccanismi d'azione questo farmaco va ad interferire con la sensibilità dei chemocettori centrali (44), riducendo i riflessi di risposta all'ipossia e all'ipercapnia. Il propofol è anche in grado di modificare la dinamica respiratoria, come conseguenza del maggiore rilassamento e della perdita della reattività faringea e laringea (45), e di potenziare la vasocostrizione polmonare ipossica (46).

1.2.2.4 Sistema epatorenale

Il propofol non sembra avere effetti particolari sul sistema epatorenale, nonostante l'importanza assunta da questi organi nel suo metabolismo. Alcuni studi su modelli animali hanno mostrato come questo ipnotico tenda ad aumentare la perfusione epatica (47), sia il flusso arterioso che portale, se la gittata cardiaca viene mantenuta.

Dopo l'infusione di propofol le urine possono diventare verdi, a causa della produzione di un cromoforo fenolico verde, e più opache a causa dell'aumentata escrezione renale di acido urico (48,49).

1.2.3 Effetti avversi ed indesiderati

- Dolore al sito di iniezione - Tra il 25 e il 74% dei pazienti riferisce di aver provato un dolore urente durante la fase di induzione (13), soprattutto se il propofol era stato iniettato nelle vene della superficie dorsale della mano

(50). Nel tentativo di ridurre questo effetto indesiderato sono state proposte alcune soluzioni come l'utilizzo di una vena di calibro maggiore, la premedicazione con lidocaina, ketamina ed eventualmente oppioidi (51).

- Anafilassi – Data la composizione dell'emulsione, le reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono possibili in soggetti allergici a uova, prodotti dell'uovo e soia (52). L'attuale formulazione del farmaco presenta un'incidenza di reazione anafilattica di 1 ogni 60000 pazienti (53).
- Propofol-Related Infusion Syndrome (PRIS) – Si tratta di una complicanza rara ma molto severa che si osserva soprattutto nelle somministrazioni di propofol ad alte dosi per tempi prolungati in pazienti giovani o con trauma cranico (14).

Clinicamente è caratterizzata dalla presenza di bradicardia acuta refrattaria (54) associata a:

- Acidosi metabolica
- Rabbdomiolisi o mioglobinuria
- Iperlipidemia
- Ingrossamento del fegato

Altre manifestazioni possono essere: aritmie, ipotensione, multi-organ failure, oliguria, iperkaliemia, iperuricemia, chetonuria (55).

La sedazione non dovrebbe eccedere i 4mg/kg/h per più di 48 h ed è consigliato il monitoraggio di CK, lattati e trigliceridi; più a rischio sono i pazienti con sepsi, ustioni, traumi, pancreatiti e lesioni neurologiche (54). Dal punto di vista fisiopatologico il propofol sembra indurre un disaccoppiamento della catena respiratoria mitocondriale nelle cellule cardiache e muscolari (56).

1.2.4 Modelli farmacocinetici del propofol

Esistono diversi modelli farmacocinetici per il propofol, ma il modello Schnider con target al sito effettore risulta essere uno dei più diffusi e quello specificamente utilizzato in questo studio. Altri modelli farmacocinetici molto utilizzati per il propofol sono quelli pediatrici (Kataria, Paedfusor).

1.2.4.1 Modello Schnider

Il modello Schnider presenta un valore fisso di V_1 , V_3 e quindi delle loro costanti di equilibrio, mentre V_2 e relative costanti vengono calcolate in base all'età del soggetto. L'altezza, il peso e la massa magra, invece, influenzano la clearance metabolica (57) e vengono utilizzati per calcolare la costante di eliminazione k_{10} .

La massa magra (LBM) viene calcolata grazie all'equazione di James sulla base di altezza e peso, tuttavia quando il BMI arriva a 37 kg/m² per le donne e 42 kg/m² per gli uomini la massa magra tende paradossalmente a calare (3). Per questo motivo nei pazienti obesi la k_{10} calcolata tende ad aumentare e di conseguenza anche la velocità d'infusione del farmaco (58). Negli anni sono stati sviluppati modelli farmacocinetici specifici per pazienti obesi, come ad esempio Cortinez e van Kralingen.

La k_{e0} del modello Schnider è pari a 0.456 min⁻¹ ed è stata derivata da studi combinati di farmacocinetica e farmacodinamica che hanno valutato parametri elettroencefalografici come misura dell'effetto clinico (58).

1.2.4.2 Modello Eleveld

Il modello Eleveld è un modello farmacocinetico tricompartmentale del propofol che è stato sviluppato con lo scopo di riuscire ad adattarsi a molti pazienti diversi. Inizialmente gli autori si erano basati su dati esclusivamente farmacocinetici di 660 individui con un range d'età compreso tra 0.25 e 88 anni e un peso tra 5.2 e 160 kg. Le variabili del paziente utilizzate per calcolare i diversi parametri erano state età, peso, genere e stato della persona (volontario sano vs paziente). Questo

modello sembra essere utilizzabile anche in pazienti obesi e con patologie tumorali (59).

Successivamente Eleveld et al. hanno sviluppato un modello farmacocinetico/farmacodinamico basandosi anche sui dati elettroencefalografici (BIS - Bispectral Index). Rispetto al precedente modello è stata eliminata la distinzione tra paziente e volontario sano e in questo caso le variabili prese in considerazione sono: età, peso, altezza, sesso e BMI. Dal risultato delle simulazioni il modello Eleveld può essere utilizzato per somministrare propofol mediante TCI durante l'anestesia generale, ma anche per la sedazione, in un vasto gruppo di pazienti con caratteristiche diverse (60). Sono state riscontrate però delle differenze nell'uso contemporaneo di oppioidi o anestetici locali e per questo motivo è stato poi sviluppato il modello Eleveld+ oppioidi, che considera il sinergismo tra i due diversi farmaci.

1.2.5 Effetto dell'età sulla farmacocinetica e farmacodinamica del propofol

L'incremento della speranza di vita e di conseguenza del numero di anziani sottoposti a interventi chirurgici con anestesia generale ha portato negli anni ad un aumento dell'interesse nel definire le relazioni tra l'età, la farmacocinetica e la farmacodinamica del propofol.

Nei pazienti con età maggiore di 70 anni è presente un normale declino della riserva funzionale, che si manifesta come riduzione della compensazione all'ipovolemia, diminuzione della resistenza vascolare periferica, aumento del decadimento cognitivo, riduzione della capacità di risposta a stimoli di ipossia/ipercapnia e della funzionalità di diversi organi, come reni e fegato (61).

La tendenza del paziente anziano a presentare concentrazioni medie di propofol più alte dopo l'induzione può essere spiegata dalla frequente riduzione del volume del compartimento centrale e della clearance (62).

Alcuni studi basati su parametri elettroencefalografici hanno evidenziato negli anziani una maggiore sensibilità agli ipnotici e questo comporta la necessità di

dosare in modo accurato il quantitativo di farmaco durante l'anestesia generale. Infatti la concentrazione di propofol utile ad ottenere perdita di coscienza nel 50% dei pazienti giovani è doppia rispetto a quella necessaria per raggiungere lo stesso effetto nei soggetti anziani (63). In quest'ultimo gruppo, inoltre, risulta allungato sia il tempo necessario al farmaco per raggiungere il massimo effetto, sia il tempo di recupero dopo l'infusione (64).

1.3 Remifentanil

Il remifentanil è un oppioide sintetico, agonista dei recettori μ con potenza e proprietà farmacologiche simili a quelle del fentanil e del sufentanil (65), ma 20-40 volte più potente dell'alfentanil (66). Questo farmaco ha sia un'azione analgesica a rapida insorgenza, circa 1-1,5 minuti dalla somministrazione, sia una breve emivita sensibile al contesto, circa 3-5 minuti (67).

Per le sue caratteristiche sopraelencate il remifentanil risulta essere facilmente titolabile e quindi utilizzabile in diversi contesti. In primis si tratta di un farmaco frequentemente associato al propofol durante l'anestesia generale con TIVA-TCI (1), ma può essere utilizzato con successo anche nelle terapie intensive (68). Infine è stata verificata anche la sua utilità durante procedure chirurgiche brevi e dolorose che richiedono intensa analgesia, ma rapido recupero (65).

1.3.1 Farmacocinetica

Il remifentanil viene somministrato esclusivamente per via endovenosa continua perché la somministrazione a boli non si adatta alla sua breve durata d'azione (65). Dal punto di vista farmacocinetico ha un piccolo volume di distribuzione e l'equilibrio tra plasma e sito effetto viene raggiunto velocemente (69), tanto da dare effetti clinici già dopo qualche minuto.

La particolarità del remifentanil è rappresentata sicuramente dalla sua rapida distribuzione e dal suo metabolismo ad opera di esterasi non specifiche plasmatiche e tissutali, motivo per cui l'emivita di eliminazione varia tra circa 8-40 minuti (67,69). La farmacocinetica risulta quindi inalterata anche in pazienti con insufficienza epatica (70) e renale (71).

Il suo principale metabolita è l'acido remifentanilico (GI90291) che viene escreto per via renale e ha una potenza di 1:300, 1:1000 rispetto a quella del remifentanil, quindi probabilmente contribuisce solamente in minima quantità all'effetto analgesico finale (72).

La farmacocinetica di questo oppioide non varia sensibilmente in base al peso corporeo dell'individuo, ma è maggiormente correlata alla massa magra; di

conseguenza il dosaggio dovrebbe essere calcolato tenendo conto di quest'ultimo parametro (73).

L'utilizzo di farmaci in grado di inibire le esterasi non sembra modificare l'idrolisi e la quindi farmacocinetica del remifentanil (74).

1.3.2 Farmacodinamica

Il remifentanil è un agonista puro del recettore μ , un recettore accoppiato a proteine G (GPCR), la cui attivazione comporta:

- La chiusura dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti a livello delle terminazioni nervose presinaptiche, con conseguente riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori;
- L'apertura dei canali del K^+ con successiva iperpolarizzazione e inibizione dei neuroni postsinaptici (75).

Come altri μ -agonisti viene antagonizzato dal naloxone.

1.3.2.1 Sistema nervoso centrale

I principali effetti dei μ -agonisti si sviluppano a livello del sistema nervoso centrale.

- Analgesia – Il controllo analgesico degli oppioidi è piuttosto complesso. A livello sopraspinale essi vanno a bloccare l'insorgenza del dolore agendo soprattutto sulla sostanza grigia periacqueduttale (65) e in secondo luogo sopprimendo anche la componente emotiva del dolore (75). A livello delle corna dorsali del midollo spinale, invece, gli oppioidi sono in grado di deprimere le scariche delle fibre nervose afferenti. Infine si pensa che questi farmaci abbiano un'azione aspecifica locale anche a livello periferico (65).
- Sedazione
- Riduzione della pressione intracranica e del metabolismo cerebrale, riduzione dose dipendente del flusso ematico cerebrale nelle zone deputate alla processazione dello stimolo doloroso (76).

- Soppressione dell'EEG dose dipendente – La somministrazione di remifentanil porta ad un abbassamento delle frequenze e ad un aumento dell'ampiezza della forma d'onda dell'EEG. Quando si raggiunge il massimo effetto farmacologico si può notare una marcata attività delle onde delta (77).

1.3.2.2 Sistema respiratorio

Il remifentanil produce una depressione respiratoria dose dipendente, similmente agli altri oppioidi μ -agonisti. La breve emivita di questo farmaco permette però il ritorno alla respirazione spontanea anche dopo una depressione respiratoria più avanzata; in casi estremi è sempre possibile l'utilizzo del naloxone (78).

Dal punto di vista fisiopatologico la depressione respiratoria si sviluppa come risposta all'alterazione di diversi meccanismi:

- Depressione diretta del ritmo respiratorio, quindi di pattern e frequenza, per azione a livello del bulbo ventrolaterale;
- Depressione della risposta ventilatoria all'ipercapnia per inibizione dei chemocettori del tronco;
- Depressione della risposta ventilatoria all'ipossia per azione sui chemocettori carotidei e aortici;
- Aumento della rigidità della gabbia toracica e diminuzione della pervietà delle vie aeree superiori (65).

La gravità della depressione respiratoria dipende dalla dose somministrata, ma anche da fattori come età, comorbidità e presenza di dolore o altri stimoli (67).

1.3.2.3 Sistema cardiovascolare

Il remifentanil, come altri oppioidi, non è caratterizzato da importanti effetti cardiovascolari, infatti con dosi inferiori a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ le alterazioni di pressione sanguigna e frequenza cardiaca sono minime (79). In alcuni studi sono state riscontrate variazioni più marcate, soprattutto in caso di co-somministrazione con

altri farmaci. Il rilascio di istamina non sembra essere implicato nel meccanismo ipotensivo del remifentanil (80).

1.3.3 Effetti avversi ed indesiderati

- Nausea e vomito, dovuti a stimolazione diretta dei chemocettori del centro del vomito nell'area postrema del bulbo (65); in realtà sembra che anche una componente vestibolare possa essere coinvolta (75).
- Prurito, sudorazione e orticaria sono effetti collaterali molto frequenti, che possono essere conseguenti al rilascio di istamina o agli effetti centrali degli oppioidi su specifici circuiti (81).
- Rigidità muscolare dose dipendente – È un effetto che si sviluppa soprattutto se gli oppioidi vengono somministrati per via endovenosa rapidamente e a dosi elevate. La rigidità della parete toracica riduce la compliance e di conseguenza la ventilazione (75).
- Iperalgesia – Questo effetto sembra essere legato all'azione della dinorfina a livello spinale e all'attivazione dei recettori per bradichinina e NMDA (73). Alcuni studi hanno denotato la capacità degli oppioidi di interagire con la microglia, che potrebbe quindi essere coinvolta nello sviluppo di iperalgesia (82).
- Tolleranza – Per tolleranza si intende una diminuita risposta analgesica alle ripetute somministrazioni di oppioidi. Il remifentanil può dare tolleranza nel giro di ore soprattutto se somministrato ad alte dosi in breve tempo (75).

1.3.4. Modelli farmacocinetici del remifentanil

Per la somministrazione del remifentanil mediante TIVA-TCI nell'adulto viene utilizzato il modello Minto.

Si tratta di un modello farmacocinetico tricompartimentale con V_3 fisso, mentre le variabili che vengono tenute in considerazione per il calcolo di V_1 , V_2 e delle altre costanti sono:

- Età
- Peso
- Genere
- Altezza
- Massa magra, sempre calcolata mediante la formula di James

Durante lo sviluppo del modello Minto l'effetto clinico del remifentanil è stato studiato sulla base di parametri elettroencefalografici (11).

Come già visto per altri modelli farmacocinetici, l'utilizzo della massa magra come variabile di calcolo raggiunge dei limiti se si impostano BMI elevati: in questo caso la pompa TCI tende a diminuire la dose del bolo e la velocità di infusione, non riuscendo quindi a garantire un'analgesia sufficiente (1). Al momento però non sono stati sviluppati modelli farmacocinetici del remifentanil specifici per la popolazione obesa (3).

Quando si utilizza il modello Minto con target al sito effectore viene somministrato un bolo di importante quantità che può portare più facilmente a rigidità muscolare e bradicardia severa, soprattutto in pazienti più anziani e fragili (1).

1.3.5 Effetto dell'età sulla farmacocinetica e farmacodinamica del remifentanil

L'età si è dimostrata essere un'importante variabile nella farmacocinetica del remifentanil, in particolare negli anziani si associa ad una riduzione del volume centrale di distribuzione e di conseguenza all'aumento delle concentrazioni ematiche iniziali dopo somministrazione in bolo (11).

Vari studi hanno riscontrato una maggiore sensibilità agli oppioidi negli anziani, con necessità quindi di porre attenzione al dosaggio dei suddetti farmaci. Schnider e Minto suggeriscono di utilizzare nel paziente senile metà della dose bolo e un terzo della velocità di infusione, a causa della riduzione in questi soggetti della clearance e dell' EC_{50} , ovvero la concentrazione di farmaco in grado di dare il 50% dell'effetto massimo all'EEG. In conclusione anche il tempo necessario perché la concentrazione al sito effettore diminuisca sembrerebbe essere più variabile negli anziani, portando quindi ad un recupero più lento dall'anestesia (83).

1.4 Sinergia propofol – remifentanil

Propofol e remifentanil sono due farmaci spesso utilizzati nell'induzione e nel mantenimento dell'anestesia generale grazie ai loro profili farmacodinamici complementari. La loro azione sinergica permette di ridurre i quantitativi di farmaco somministrato complessivamente e di mantenere contemporaneamente dei pattern elettroencefalografici e una profondità di anestesia adeguati (84).

Si è evidenziato come il propofol riesca a diminuire la quantità di remifentanil necessario per ottenere la soppressione delle reazioni alla laringoscopia, all'intubazione e allo stimolo chirurgico intraddominale. Il remifentanil, invece, sembra essere in grado di ridurre le concentrazioni di propofol al recupero della coscienza (85).

Alcune simulazioni hanno indicato una concentrazione di propofol pari a 2.0 µg/mL e di remifentanil pari a 6.3 ng/mL come concentrazioni ottimali per una buona anestesia e una buona velocità di recupero (85).

1.5 La coscienza durante l'anestesia generale

La relazione tra coscienza e anestesia non è di semplice identificazione, in quanto la definizione stessa di coscienza risulta a volte complicata da descrivere. La coscienza può oscillare tra uno stato di allerta e comprensione, di disorientamento, delirio, perdita di comunicazione fino ad arrivare a uno stato di incoscienza con perdita di movimenti in risposta agli stimoli dolorosi (86). È stata discussa infatti la possibilità che la coscienza subisca delle fluttuazioni anche durante l'anestesia generale (87).

Gli obiettivi principali dell'anestesia generale possono essere riassunti in questa triade (88):

- Soppressione della coscienza connessa, in modo che il paziente non abbia esperienza dell'operazione chirurgica;
- Una buona analgesia, per evitare reazioni del sistema nervoso centrale e risposte neuromorali e cardiovascolari alla chirurgia;
- Immobilità, per facilitare le procedure chirurgiche.

Durante un intervento chirurgico non è sempre facile mantenere un livello di profondità dell'anestesia adeguato, ma non tutti i risvegli intraoperatori (Intraoperative Awakening) si associano all'elaborazione della memoria (86). È bene distinguere infatti coscienza, connessione e reattività poiché in anestesia questi tre concetti non sempre coincidono.

Con il termine risveglio (*awareness*) si intende la compresenza di coscienza e memoria, quindi uno stato di coscienza connessa all'ambiente circostante (86,88).

Durante la cosiddetta veglia (*wakefulness*) i processi di acquisizione, immagazzinamento e recupero delle informazioni riguardanti l'evento possono invece non andare a buon fine, prevenendo così la formazione della memoria.

La reattività, invece, può presentarsi come movimenti spontanei o finalizzati ad eseguire un ordine. Ciò che è emerso dagli studi è che la perdita della reattività non correla sempre con la perdita della coscienza (88).

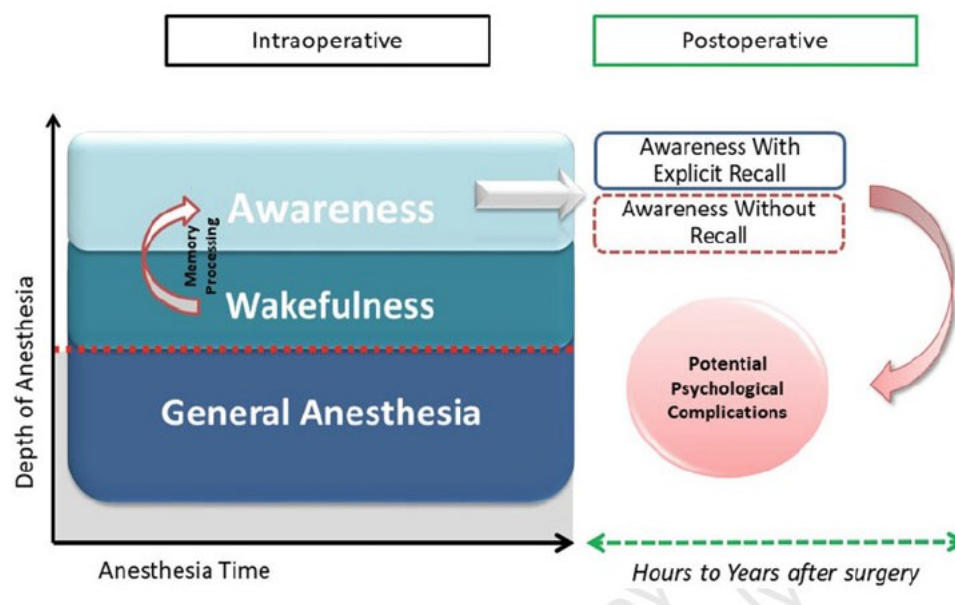


Figura 2: Intraoperative awareness. Tratto da: Cascella M, eds. *General Anesthesia Research*. New York: Humana; 2020

Non è ancora noto con certezza il processo mediante il quale i farmaci inducano l'anestesia generale, tuttavia si pensa che i loro meccanismi d'azione esitino nell'interruzione di circuiti talamo-corticali e cortico-corticali, provocando di conseguenza la perdita di coscienza (89).

Sono state studiate diverse aree dell'encefalo che tendono a promuovere il sonno oppure lo stato di veglia; i cambiamenti del livello di coscienza, infatti, portano a variazioni della loro attività e ad un'influenza reciproca (90).

Le regioni che promuovono lo stato di veglia sono ad esempio il locus coeruleus, il rafe dorsale e il talamo centromediale; al contrario l'area preottica ventrolaterale promuove il sonno. Lesioni o attivazioni delle diverse aree possono quindi modificare lo stato prodotto dall'anestesia (91).

1.5.1 Sottotipi di risveglio intraoperatorio

Per quanto riguarda il risveglio intraoperatorio, ne esistono due diversi sottotipi in base al tipo di memoria che viene attivata:

- Risveglio associato a ricordo (AWR- Awareness with recall), in cui si attiva la memoria esplicita/dichiarativa. Il paziente può quindi essere in grado di ricordare eventi accaduti durante l'anestesia, come ad esempio suoni di conversazioni, la sensazione di non essere in grado di respirare o di muoversi e la percezione del dolore (92).
- Risveglio senza ricordo specifico (AWER- Awareness without explicit recall), in cui si attiva la memoria implicita/ non dichiarativa. In questo caso il paziente non ha un ricordo specifico dell'intervento, ma mostra anche a distanza di tempo delle modifiche del comportamento (86). La premedicazione con benzodiazepine sembrerebbe ridurre la formazione della memoria implicita durante l'anestesia (93).

Si è osservato che mentre l'incidenza dei risvegli intraoperatori è di circa 0.1-0.2% (88), quella della coscienza connessa identificata mediante la IFT può arrivare fino al 34.8% (94).

Esistono diversi fattori di rischio per lo sviluppo di risveglio durante l'anestesia generale.

In primis possono avere un ruolo alcune caratteristiche proprie del paziente come:

- Età - I soggetti tra i 25 e i 45 anni sono maggiormente propensi a sviluppare episodi di risveglio (93), probabilmente per la migliore capacità cognitiva. Con l'avanzare dell'età, invece, i pazienti che mantengono una coscienza connessa durante l'anestesia tendono a diminuire (95);
- Genere femminile;
- Classe ASA >3;
- Precedenti risvegli intraoperatori, che comportano un rischio cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale (96);

- Resistenza agli anestetici generali a causa di alterazioni genetiche (97);
- Tolleranza agli anestetici generali – Questo effetto è dato dall'induzione metabolica degli anestetici causata dall'abuso di sostanze come cocaina, oppioidi, anfetamine, benzodiazepine, fumo e alcol (86).

L'utilizzo di β -bloccanti e alcune condizioni cliniche del paziente possono mascherare segni o risposte a stimoli che normalmente sarebbero indicativi di un'anestesia troppo leggera (86).

Esistono anche però dei fattori di rischio non legati al paziente, come ad esempio:

- L'utilizzo di bloccanti neuromuscolari, tanto che l'incidenza di risvegli intraoperatori sembra essere doppia nei pazienti in cui questi farmaci vengono somministrati (98);
- Il tipo di chirurgia, in particolare risultano essere più a rischio interventi ostetrici, bariatrici, cardiaci e di chirurgia toracica;
- La somministrazione durante l'intervento di anestetici generali endovenosi al posto di quelli inalatori (99,100).

I risvegli intraoperatori con coscienza connessa si associano ad un rischio aumentato di sviluppare disordini da stress post-traumatico (101).

1.6 Monitoraggio della profondità dell'anestesia

L'anestesia generale come molte pratiche mediche può portare allo sviluppo di eventi avversi anche fatali. Nonostante l'incidenza di tali situazioni sia notevolmente diminuita nel tempo (102), l'utilizzo di un monitoraggio che renda possibile diagnosticare precocemente o prevenire gli eventi avversi può portare ad un miglioramento dell'outcome (103).

In passato gli unici indicatori dell'effetto degli anestetici erano parametri come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, il pattern respiratorio e l'assenza di movimenti, tuttavia queste misurazioni non sono indicatori diretti dell'azione sedativa e ipnotica di tali farmaci. Per questo motivo negli anni si è andati alla ricerca di ulteriori metodi che permettessero di monitorare più precisamente l'effetto degli anestetici a livello cerebrale (104).

Il monitoraggio della profondità dell'anestesia ha diverse raccomandazioni (105, 106):

- Esecuzione di una TIVA;
- Utilizzo di bloccanti neuromuscolari;
- Pazienti con rischio elevato di risveglio intraoperatorio;
- Pazienti con rischio elevato di effetti avversi a causa di un'anestesia troppo profonda, come ad esempio pazienti anziani, obesi, con patologie epatiche o funzione cardiovascolare compromessa.

La misurazione della risposta del paziente all'anestesia ha una certa importanza poiché la risposta individuale ai farmaci può generare profondità di anestesia non adeguate. Come già visto in precedenza un'anestesia troppo leggera può portare a risvegli intraoperatori e a disordini da stress post-traumatico, mentre una sedazione troppo pesante si associa ad un ritardo nel recupero dall'anestesia, ma anche ad un aumentato rischio di sviluppare infarto del miocardio, ictus e deterioramento cognitivo (106).

I casi di risveglio intraoperatorio sono più comuni durante la somministrazione dell'anestesia totalmente intravenosa, soprattutto a causa dell'inesperienza del personale in quest'ambito e sono quindi parzialmente prevenibili (107).

I tipi di monitoraggio della profondità dell'anestesia si distinguono in diversi gruppi in base al fatto che utilizzino o meno l'analisi dell'elettroencefalogramma.

Dal punto di vista del monitoraggio esistono anche degli indici che non valutano direttamente l'attività cerebrale, ma si focalizzano ad esempio sul dolore. Il corpo umano, infatti, in seguito agli stimoli nocivi mette in atto delle risposte nervose autonome (108). Questo sistema di monitoraggio è detto Surgical Pleth Index e calcola l'attivazione del sistema nervoso simpatico in risposta al dolore sulla base delle variazioni emodinamiche (109).

In conclusione i sistemi di monitoraggio possono non rappresentare una soluzione definitiva per la prevenzione dei risvegli intraoperatori (110), in quanto determinati studi hanno affermato l'inefficacia di queste metodiche nel ridurre sensibilmente il rischio di complicazioni, se comparati ad un monitoraggio clinico e strumentale standard (111). In realtà le tecniche di monitoraggio della profondità dell'anestesia si sono rivelate molto utili nei casi di specifiche situazioni o pazienti a rischio; una revisione sistematica della Cochrane library ha dimostrato come l'utilizzo del BIS possa ridurre l'incidenza di risveglio nel 75% dei pazienti ad alto rischio (112).

1.6.1 Monitoraggio non-EEG

Le tecniche di monitoraggio della profondità dell'anestesia che non sfruttano l'EEG sono il PRST score e l'Isolated Forearm Technique (IFT).

Il PRST score si basa sulla valutazione di:

- Pressione sistolica
- Frequenza cardiaca
- Sudorazione

- Lacrimazione

Il punteggio massimo ottenibile in base alla risposta allo stimolo chirurgico è 8, mentre 3 rappresenta il valore di cutoff al di sopra del quale si ritiene inadeguata la profondità dell'anestesia (113).

Questa tecnica tuttavia si è dimostrata variabile e poco affidabile in quanto facilmente influenzabile dallo stato emodinamico del paziente e di conseguenza è stata sostituita nel tempo da altre metodiche più oggettive (114).

L'Isolated Forearm Technique, invece, viene considerata il gold standard durante le anestesi che prevedono l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari (115).

L'IFT è un metodo qualitativo che prevede innanzitutto l'isolamento di un avambraccio dalla circolazione sistemica attraverso l'applicazione di una cuffia tourniquet, che viene gonfiata prima della somministrazione dei miorilassanti. Il test viene considerato positivo se durante l'intervento il paziente muove l'avambraccio isolato in seguito ad un ordine (116).

Alcune cause di falsi negativi possono essere l'isolamento dell'avambraccio non dominante o la presenza di astenia severa. La positività all'IFT sembra essere più frequente durante il mantenimento dell'anestesia in pazienti giovani o senza premedicazione (94) e il risultato non è sempre di facile interpretazione.

1.6.2 Monitoraggio tramite EEG

I più recenti monitoraggi della profondità dell'anestesia si basano sull'elaborazione del pattern elettroencefalografico (processed electroencephalogram – pEEG).

Il rationale di utilizzo di queste metodiche è la capacità dei pattern EEG di riflettere l'attività elettrica cerebrale in maniera continua e non invasiva, grazie a segnali ricavati da diversi elettrodi che indagano specifiche porzioni di parenchima.

È oramai nota la capacità degli anestetici generali di influenzare l'attività elettrica cerebrale e di conseguenza l'elettroencefalogramma (117); ciò ha portato allo

studio di metodiche che potessero sfruttare questo meccanismo per misurare l'effetto clinico dei farmaci in maniera indiretta (118).

L'attività elettrica cerebrale durante l'anestesia varia in base agli anestetici utilizzati e allo stato dell'anestesia. Il paziente sveglio presenta un'elevata attività alfa, ma durante l'induzione c'è un aumento di attività beta fino al raggiungimento della perdita di coscienza. Durante il mantenimento dell'anestesia si può identificare una diminuzione progressiva della banda beta ed un aumento della prevalenza di onde alfa e delta (119,120).

L'EEG del soggetto sveglio, quindi, è caratterizzato da alte frequenze e ampiezze d'onda ridotte; al contrario nel paziente sotto anestesia si riscontrano frequenze più basse e ampiezze d'onda maggiori (121).

L'interpretazione dell'EEG grezzo richiede del personale specializzato e di conseguenza è poco utilizzabile come parametro direttamente in sala operatoria; per questo motivo a partire dall'analisi del segnale originale sono stati messi a punto dei valori numerici che risultassero maggiormente comprensibili (122).

Il NICE raccomanda agli anestesisti che fanno uso dei monitoraggi della profondità dell'anestesia basati su EEG di ottenere un'esperienza appropriata e soprattutto di considerarne le possibili limitazioni durante l'utilizzo clinico (106). Per fare un buon uso dei dati ricavati, infatti, bisogna ricordare che i diversi anestetici tendono ad avere effetti differenti sull'EEG (123).

1.6.2.1 Bispectral Index (BIS)

Tra i sistemi di monitoraggio del pEEG eccelle sicuramente il Bispectral Index, il cui utilizzo ha portato ad una rivoluzione in anestesia. Il sistema BIS si compone di sensori adesivi posti sulla fronte del paziente, un convertitore di segnale e un monitor con un microprocessore (124). I sensori possono essere mono o bilaterali e i segnali che vengono da essi ricavati vanno poi incontro ad una conversione verso un numero adimensionale compreso tra 0 e 100. Il valore 0 rappresenta

un'attività elettrica non rilevabile e 100 il massimo stato di coscienza, quindi una diminuzione del suo valore è indicativa di uno stato progressivamente maggiore di sedazione ed ipnosi (125).

Alcuni studi hanno identificato un'alta probabilità che il paziente non sia cosciente quando ha un BIS inferiore a 60 (126) e il target operatorio che si raccomanda di mantenere è tra 40 e 60 per l'ottimizzazione dell'anestesia generale (127,128).

Il monitor del sistema BIS non mostra solo il valore numerico, ma anche il suo trend, quindi una rappresentazione grafica della variazione nel tempo dei valori di BIS; il SQI (Signal Quality Index), che definisce la qualità e l'affidabilità del segnale, e infine viene calcolato anche il Suppression Rate (SR), il cui valore è indicativo della presenza nel tempo di soppressione dell'EEG, quindi di una linea piatta isoelettrica (124).

La diminuzione del BIS correla con una riduzione del metabolismo cerebrale visibile grazie ad una PET eseguita durante l'infusione di ipnotici (129).

In conclusione il BIS può essere considerato utile per il monitoraggio della profondità dell'anestesia durante la somministrazione di propofol, midazolam ed isoflurano (130,126), ma anche per quanto riguarda la somministrazione sinergica di propofol e remifentanil (84). Da alcuni studi risulta che l'utilizzo del BIS per misurare l'effetto farmacodinamico del propofol si associa a una riduzione della quantità e velocità d'infusione del farmaco e nel contempo ad un recupero più celere (125).

1.6.2.2 Entropia

Il sistema Entropia (GE Healthcare) è un'altra tecnica per il monitoraggio della profondità dell'anestesia associata all'analisi dell'EEG, l'origine dell'entropia spettrale risale al concetto descritto da Shannon nel 1948 (131). L'entropia è una grandezza matematica che descrive il grado di disordine di un sistema e in questo contesto evidenzia l'irregolarità, la complessità o l'imprevedibilità del segnale (132).

L'entropia del sistema nervoso può essere studiata analizzando le caratteristiche delle onde elettriche prodotte nei diversi stati di coscienza: un soggetto cosciente tende ad avere un quantitativo maggiore e variabile di onde cerebrali, quindi alta entropia; mentre nell'individuo non cosciente le onde tenderanno ad essere ridotte e più regolari, associandosi quindi a bassa entropia (133).

Il sistema Entropia è costituito dall'utilizzo di 3 elettrodi fronto-temporali che sono in grado di rilevare non solo i dati elettroencefalografici, ma anche quelli elettromiografici, caratterizzati da frequenze superiori a 30 Hz e indicativi di risposta muscolare agli stimoli chirurgici (132). L'insieme di questi dati viene analizzato da un algoritmo applicato al M-Entropy module of the S/5e Anaesthesia Monitor (GE Healthcare, former Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) per dare origine a due valori numerici distinti:

- Entropia di stato (SE / State Entropy) – è calcolata a partire dalle frequenze tra 0.8 e 32 Hz, tipiche dell'attività cerebrale e quindi indicative dello stato corticale del paziente. I valori della SE vanno da 0 (soppressione corticale/anestesia profonda) a 91 (stato di veglia completa).
- Entropia di risposta (RE / Response Entropy) – è calcolata su frequenze che vanno da 0.8 a 47 Hz e di conseguenza è in grado di valutare anche la componente elettromiografica. I valori vanno da 0 a 100 (paziente completamente sveglio).

L'entropia di risposta fornisce un'indicazione sulla reattività del soggetto agli stimoli esterni, quindi è utile per sospettare un'analgesia insufficiente ed un eventuale risveglio. L'entropia di stato, d'altra parte, è un parametro più stabile che può tenere monitorato l'effetto ipnotico degli anestetici generali (124).

Il sistema Entropia, inoltre, è in grado di distinguere le frequenze di interesse dagli artefatti imputabili all'attività chirurgica. Lo strumentario chirurgico, in particolare l'utilizzo di dispositivi elettrici quali le pinze bipolari o gli elettrobisturi, è in grado

di produrre correnti a livello corporeo. Per questo motivo l'entropia campiona continuamente le frequenze comprese tra i 200 Hz e i 1000 Hz, tipiche delle correnti chirurgiche e se si dovesse superare un determinato valore soglia, allora l'EEG verrebbe analizzato nel gruppo di frequenze tra 66 Hz e 86 Hz alla ricerca di eventuali influenze. Nel caso questa seconda analisi portasse a evidenziare artefatti chirurgici, il sistema escluderebbe l'ultimo campionamento non tenendone conto per la formulazione dei valori di RE e SE (132).

Per mantenere una profondità di anestesia ottimale i valori di RE e SE dovrebbero essere compresi in un range tra 40 e 60; valori vicini a 40 indicano una bassa probabilità di risveglio intraoperatorio (106).

La differenza RE-SE può essere considerata un indicatore della ripresa dell'attività muscolare e quindi nel caso di una risposta elettromiografica nulla i due valori di entropia dovrebbero equipararsi.

L'entropia è un sistema più recente rispetto al BIS per quanto riguarda il monitoraggio della profondità dell'anestesia. Al momento, nonostante alcune differenze, un sistema non sembra essere inferiore all'altro (134, 135).

1.6.2.3 Burst Suppression

Lo sviluppo di burst suppression è uno dei più frequenti e noti effetti avversi dell'anestesia generale. Questo termine viene utilizzato per descrivere un pattern elettroencefalografico caratterizzato da una continua alternanza tra onde lente ad ampio voltaggio e attività elettrica soppressa, quindi una linea isoelettrica (136).

Gli episodi di burst suppression sono spesso evidenziabili in condizioni come ad esempio il trauma cerebrale con anossia (137), i tumori infiltranti la corticale (138), lo stato di coma profondo, le intossicazioni (139), le encefalopatie (140) e l'ipotermia (141).

Da alcuni studi sembra che questa condizione sia in realtà associata ad uno stato di ipereccitabilità della corteccia, che a sua volta è causato da una riduzione dei

circuiti inibenti (142). Diversi farmaci, tra cui propofol, isoflurano e barbiturici possono indurre burst suppression, soprattutto se a dosi elevate (143).

Lo sviluppo di burst suppression sembra essere associato ad un aumentato rischio di eventi avversi, come ad esempio il delirium postoperatorio (144).

I sistemi di monitoraggio basati su EEG presentano un valore, il BSR (Burst suppression ratio) che esprime la percentuale di attività elettroencefalografica soppressa in un determinato periodo di tempo, ad esempio un minuto. È stata descritta una relazione lineare tra un BSR >40% e valori di BIS che vanno da 30 a 0 (145). Per quanto riguarda il sistema Entropia, invece, non sembra esserci una relazione tra i valori di BSR e quelli dell'entropia di stato (SE) dato che valori di BSR>0 sono stati riscontrati anche in pazienti con alta SE. In presenza di tali contraddizioni sarebbe utile analizzare l'EEG grezzo, in modo da ottenere informazioni più precise (146).

1.6.3 Effetto dell'età sull'EEG

È noto come l'avanzare dell'età porti allo sviluppo di svariate modificazioni della normale fisiologia del corpo umano e in particolare sono state rilevate delle variazioni anche nella traccia elettroencefalografica. L'EEG di un paziente anziano, infatti, è caratterizzato da aspetti di maggiore velocità, irregolarità e diversa potenza del segnale (147). A causa delle suddette modificazioni l'età ha un'influenza diretta anche sul monitoraggio della profondità dell'anestesia con BIS o entropia (148,149) e deve quindi essere tenuta in considerazione per riuscire a raggiungere un livello di anestesia ottimale (150).

1.6.4 Surgical Pleth Index – SPI

L'attivazione del sistema nervoso autonomo risulta importante da identificare nel contesto del monitoraggio intraoperatorio del paziente. A questo scopo viene frequentemente utilizzato l'Surgical Pleth Index (SPI), un indice derivato dalla frequenza cardiaca e dall'ampiezza dell'onda pulsatile valutata per via fotoplethimografica (151).

Dal punto di vista pratico viene espresso come valore numerico su una scala da 0 a 100 ed è indice di adeguata o inadeguata analgesia se il valore risulta rispettivamente <30 e >60 (152).

L'SPI è un indice dello stress chirurgico nocicettivo perché riflette i cambiamenti nell'equilibrio del sistema nervoso autonomo, aumentando di valore in base alla maggiore attività del sistema nervoso simpatico (153).

Sono stati effettuati diversi studi con lo scopo di verificare l'efficacia dell'SPI come guida dell'analgesia durante l'anestesia generale. Alcuni affermano che l'uso di quest'indice porti alla diminuzione del quantitativo di oppioidi somministrato a parità di analgesia (154), altri ne confermano l'efficacia clinica (155), ma mettono in dubbio la sua validità in presenza di fattori confondenti (156) o nella popolazione pediatrica (157).

In conclusione le informazioni sull'SPI sono molte e spesso discordanti, da qui nasce la necessità di future analisi per raggiungere maggiori livelli di evidenza.

1.7 Disfunzione cognitiva postoperatoria

La disfunzione cognitiva postoperatoria è riscontrabile tra gli effetti collaterali più frequenti dell'anestesia generale, soprattutto per quanto riguarda le popolazioni gerontiche (158). In realtà diverse forme di disfunzione cognitiva possono svilupparsi in un paziente: il delirium è la forma più precoce, mentre la disfunzione neurocognitiva postoperatoria tende ad emergere tra 7 giorni e un anno dopo la procedura chirurgica (159).

Questo tipo di eventi avversi si associa a un aumento della durata della degenza, dei costi per la Sanità e infine della mortalità (160).

La possibile relazione tra delirium, disfunzione cognitiva postoperatoria e demenza non è ancora definita con certezza. Alcuni studi suggeriscono che il delirium possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di entrambe le altre patologie, tuttavia non è chiaro se si tratti di entità distinte o se la disfunzione cognitiva postoperatoria possa essere considerata come un continuum del delirium che tende poi a esitare in demenza (159).

1.7.1 Emergenza Delirium

Il delirium è definito come un'alterazione acuta dello stato mentale del paziente caratterizzata da confusione, alterazione della capacità di concentrazione e dello stato di vigilanza (161). I criteri diagnostici sono descritti nel *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) V*.

Con il termine *Emergence delirium (ED)* si indica il delirium che insorge subito dopo il risveglio dall'anestesia. Questo disturbo si manifesta principalmente con confusione, disorganizzazione del pensiero e del linguaggio, deficit dell'attenzione, agitazione o comportamenti violenti (158). L'*emergence delirium*, tuttavia, è una condizione autolimitante che tende a risolversi nel giro di circa un'ora; il delirium postoperatorio vero e proprio, invece, tende a svilupparsi dopo qualche giorno dall'intervento e si associa ad un iniziale periodo di lucidità al termine dell'anestesia (162).

Esistono diversi fattori di rischio per lo sviluppo di delirium:

- Popolazione pediatrica (163)
- Età > 60-70 anni (164)
- Tipologia di chirurgia, in particolare senologica e addominale (158)
- Storia di disturbo da stress post-traumatico (165)
- Tipologia di anestetico generale utilizzato, in particolare ketamina (166) e anestetici volatili come sevoflurano e desflurano (167).
- Abuso di sostanze e alcol
- Deterioramento cognitivo preesistente
- Pluripatologia

Esistono dei sistemi che permettono di stratificare il rischio di sviluppare delirium per determinati pazienti (168), tuttavia non vengono utilizzati in modo diffuso e sistematico (159). Nell'ottica di prevenire questo tipo di eventi avversi potrebbe essere utile il coinvolgimento di specialisti in geriatria e la riduzione dei specifici fattori di rischio (159); dal punto di vista anestesiologicalo diversi studi affermano che l'utilizzo di un monitoraggio basato su p-EEG diminuisca l'incidenza di delirium e disfunzione cognitiva postoperatoria (169,170).

1.7.2 Relazione con le variabili laboratoristiche

Nel contesto del delirium è stata indagata anche la possibile relazione con alcuni parametri ematochimici preoperatori quali ematocrito, leucociti, albumina, bilirubina totale e diretta.

Il delirium sembra associarsi maggiormente al riscontro preoperatorio di bassi livelli di albumina ed ematocrito ed alti livelli di bilirubina, PCR e glucosio ematico (171,172). In base a questi risultati è possibile che alcune strategie nutrizionali e modificazioni dello stile di vita possano prevenire l'insorgenza di questa patologia (158).

I meccanismi fisiopatologici che legano le diverse variabili laboratoristiche allo sviluppo di delirium non sono ancora conosciute, si pensa che la spiegazione possa risiedere nell'alterata funzionalità dell'organismo e nelle comorbidità caratteristiche di pazienti anziani e fragili (173).

2. Scopo dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di descrivere le differenze di età e delle concentrazioni di propofol al sito effetore (CeP) tra i pazienti che hanno sviluppato o meno arousal reaction (AR) e valutare le stesse differenze tra coloro che hanno presentato o meno burst suppression (Bsupp). La CeP è stata valutata alla perdita di coscienza (LoR), durante il mantenimento dell'anestesia con TIVA-TCI (Mdm) e al risveglio (RoR).

Altri obiettivi secondari dello studio sono:

- Descrivere la relazione tra età e le CeP rispettivamente alla perdita di coscienza (LoR), durante l'anestesia e al risveglio (RoR);
- Comparare la CeP alla perdita di coscienza (LoR) e al risveglio (RoR) per valutare effetti di isteresi;
- Descrivere la relazione tra lo sviluppo di AR o Bsupp e i valori preoperatori di albumina sierica e di bilirubina totale;
- Descrivere l'effetto dell'età e della CeP sullo sviluppo di emergenza delirium (ED).

3. Materiali e metodi

3.1 Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico, monocentrico, coinvolgente 107 donne adulte sottoposte a interventi di chirurgia senologica. In particolare durante l'anestesia sono stati somministrati propofol e remifentanil tramite Total IntraVenous Anesthesia- Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) e il monitoraggio è stato effettuato controllando i valori dell'entropia.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Regionale di Treviso, Italia (N.681/CE Marca) e registrato su ClinicalTrials.gov (NCT04129112).

Tutte le procedure applicate all'interno dello studio hanno rispettato gli standard etici della commissione etica Nazionale e Internazionale, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1964.

Per questo studio sono state reclutate donne adulte (> 18 anni) sottoposte ad intervento di chirurgia oncologica senologica (quadrantectomia o mastectomia) presso l'Ospedale Regionale di Treviso, dopo aver ottenuto il consenso informato. Gli interventi sono stati eseguiti tra il 1 luglio 2019 e il 15 dicembre 2019.

3.2 Variabili considerate

Per lo studio sono state considerate le seguenti variabili demografiche:

- Età
- Altezza
- Peso
- BMI (kg/m²)
- ASA physical status classification

Le seguenti variabili laboratoristiche:

- Concentrazione di albumina sierica preoperatoria (g/dL)
- Concentrazione di bilirubina totale preoperatoria (mg/dL)

E infine le seguenti variabili intraoperatorie:

- Concentrazione di propofol alla perdita di coscienza (CeP al LoR), durante l'anestesia (CeP MdM) e al recupero di coscienza (CeP al RoR);
- Concentrazione di remifentanil alla perdita di coscienza (CeR al LoR), durante l'anestesia (CeR MdM) e al recupero di coscienza (CeR al RoR);
- Valori di Entropia di Stato (SE) e di Risposta (RE) mediani, minimi, massimi durante l'anestesia, alla perdita di coscienza e al recupero di coscienza;
- Surgical Pleth Index (SPI) mediano, minimo, massimo durante l'anestesia, alla perdita di coscienza e al recupero di coscienza.

La CeP durante il mantenimento dell'anestesia è stata calcolata come la CeP media registrata tra l'induzione e la fine dell'intervento chirurgico; è impostata dall'anestesista sulla base del monitoraggio elettroencefalografico del paziente.

Per definire la perdita di coscienza è stata considerata l'assenza di contattabilità verbale e di apertura spontanea degli occhi; mentre per definire il recupero di coscienza si è considerata l'apertura spontanea degli occhi e la capacità di eseguire semplici comandi.

Le variabili sono state registrate a livello intraoperatorio da una figura non coinvolta nella somministrazione dell'anestesia, la quale si è anche occupata della trascrizione dei valori puntuali in caso di eventuali eventi avversi, quali arousal reaction (AR) e burst suppression (Bsupp).

Per arousal reaction si è inteso qualsiasi:

- Movimento involontario non correlato a stimolazione elettrica muscolo-nervosa dovuta alla chirurgia;
- Disadattamento ventilatorio per chiusura delle corde vocali;
- Risposta emodinamica significativa >30 mmHg rispetto ai valori di base (88).

L'insorgenza di burst suppression, invece, è stata segnalata dal monitor come aumento valore percentuale di Burst Suppression Ratio (BSR). Il valore target dell'anestesia dovrebbe essere 0%, tuttavia per evitare l'identificazione di possibili falsi positivi è stato scelto come valore soglia un $BSR \geq 5\%$ (174). Un $BSR > 5\%$ rappresenta la presenza di almeno 3 secondi di attività cerebrale soppressa durante un minuto.

3.3 Pazienti

3.3.1 Criteri di inclusione

- Età > 18 anni;
- Sesso femminile;
- Intervento di chirurgia oncologica senologica (quadrantectomia o mastectomia);
- Consenso informato scritto.

3.3.2 Criteri di esclusione

- American Society of Anesthesiologist (ASA) classification > 2;
- Anamnesi positiva per patologie neurologiche;
- Anamnesi positiva per patologie cerebrovascolari;
- Anamnesi positiva per patologie psichiatriche;
- Anamnesi positiva per severi disturbi respiratori;
- Anamnesi positiva per severi disturbi cardiovascolari;
- Anamnesi positiva per severi disturbi renali;
- Anamnesi positiva per severi disturbi epatici;
- Abuso di droghe o sostanze psicoattive;
- Terapia continuativa con ansiolitici o antidepressivi;
- Assunzione perioperatoria di ansiolitici
- Instabilità dinamica intraoperatoria, con conseguente utilizzo di farmaci vasoattivi;
- Utilizzo intraoperatorio di bloccanti neuromuscolari (curari);

- BMI > 35 kg/m²

3.4 Tecniche anestesilogiche

Le pazienti sono state condotte nella sala operatoria della Breast Unit dell'Ospedale "Ca' Foncello" di Treviso a digiuno dalla notte.

Come prima cosa è stato posizionato sul braccio un accesso venoso di 18 gauge di calibro per la somministrazione dell'anestesia e poi i sistemi di monitoraggio dei parametri vitali:

1. Bracciale per misurare la pressione arteriosa in maniera non invasiva (NIBP) mediamente ogni 5 minuti;
2. Pulsiossimetro per misurare la saturazione dell'emoglobina (SpO₂);
3. Elettrocardiogramma (ECG) continuo a 3 derivazioni.

L'attività elettrica cerebrale è stata monitorata attraverso l'Entropy Module (GE Entropy™ Module, GE Healthcare, Chicago, IL, USA) grazie a una serie di elettrodi posti sulla fronte delle pazienti, in modo da poter tenere sotto controllo in maniera continua:

- RE (Response Entropy) con un range da 0 a 100
- SE (State Entropy) con un range da 0 a 91

L'ultimo valore sottoposto monitoraggio continuo è stato l'SPI (Surgical Pleth Index), indice della risposta emodinamica agli stimoli chirurgici e quindi segno dello stress chirurgico.

Per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia sono stati somministrati propofol e remifentanil attraverso pompe TIVA-TCI (modello Orchestra® Base Primea Fresenius-Kiabi), utilizzando rispettivamente il modello Schnider e Minto. Sulla pompa sono state caricate simultaneamente siringhe di propofol all'1% e remifentanil (50 µg/mL) e sono state connesse al paziente.

Secondo gli standard delle buone pratiche cliniche è stata impostata una CeP iniziale di 2-3 µg/mL per pazienti con più di 50 anni o 3-4 µg/mL per pazienti con meno di 50 anni (1). La concentrazione di remifentanil (CeR) è stata aumentata di

0.5 mg/mL ogni 2 minuti fino ad ottenere il target di 2 ng/mL per pazienti con più di 50 anni o 3 ng/mL per pazienti con meno di 50 anni.

Dopo la perdita di coscienza è stata inserita una maschera laringea (LMA) adeguata al peso della paziente per proteggere le vie aeree e permettere la ventilazione. È stata utilizzata una ventilazione protettiva a volume controllato, impostando un volume di 6-8 mL/kg, un rapporto inspirio-espriro di 1:2, una pressione di fine espirazione (PeeP) di 5 cmH₂O e una frequenza respiratoria iniziale di 12 atti/min, da aggiustare successivamente per mantenere la pCO₂ tra 35 e 40 mmHg.

Dopo che la concentrazione del propofol al sito effettore si è equilibrata con la concentrazione plasmatica, si è modificato il target in modo da raggiungere un valore di SE compreso tra 40 e 60. In caso di deviazione da questi valori è stata poi modificata la CeP di 0.5 µg/mL ad intervalli di circa 1 minuto fino al nuovo raggiungimento del target.

Durante gli interventi anche il remifentanil è stato tarato per mantenere un valore di SPI tra 20 e 50 (85), aggiustando eventualmente la CeR di 0.5 ng/mL ad intervalli di almeno un minuto tra una modificazione e l'altra fino al ritorno in range.

Alla fine dell'intervento chirurgico le pompe sono state impostate con un target di CeP di 0 µg/mL e CeR di 0 ng/mL.

La maschera laringea è stata rimossa con il ritorno alla ventilazione spontanea e al risveglio (RoR), definito come apertura spontanea degli occhi ed esecuzione di comandi semplici. La paziente è poi stata monitorata attraverso il Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) 15 e 45 minuti dopo il risveglio per verificare la presenza di disfunzione cognitiva postoperatoria.

Come già accennato i valori di tutte le variabili, quali CeP, CeR, RE, SE, SPI e NIBP, sono stati registrati alla perdita di coscienza, durante l'intervento chirurgico, in fase di risveglio e infine durante ogni evento avverso insorto.

3.5 Analisi statistica

Trattandosi di uno studio osservazionale, la dimensione del campione è stata calcolata sulla base di dati precedentemente pubblicati (138). Sono stati supposti i seguenti parametri: 0.24 come valore di incidenza di arousal reaction e -0.21 come larghezza dell'intervallo di confidenza al 95%. Su queste basi il numero minimo di pazienti necessari per il campione è risultato di 64. L'obiettivo finale tuttavia è stato quello di reclutare almeno 100 pazienti, in quanto l'incremento del 50% nella numerosità del campione può ridurre l'incidenza di arousal reaction fino al 50%.

Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per testare la normalità dei dati. Le variabili continue normalmente distribuite sono state riportate come media \pm deviazione standard; mentre le variabili continue non normalmente distribuite sono state espresse come mediana e range interquartile (IQR).

Le differenze tra i gruppi sono state testate mediante l'utilizzo del test t di Student a due code per le variabili normalmente distribuite e mediante l'utilizzo del test U di Mann-Whitney a due code per le variabili non normalmente distribuite. Le variabili qualitative sono state riportate come numero (percentuale) e le differenze sono state testate mediante il test Chi-quadro. Per la valutazione delle variabili anestesiofisiologiche e delle concentrazioni dei farmaci sono stati usati modelli lineari e test non parametrici (U di Mann-Whitney). Per il confronto tra i dati appaiati è stata calcolata l'area sotto la curva (AUC) come misura della forza della relazione tra le due variabili. L'AUC deve essere >0.7 o <0.3 per poter essere considerata clinicamente rilevante.

Per stabilire la relazione tra la CeP o la durata dell'infusione di propofol e le variabili selezionate è stato usato un modello di regressione lineare. È stata calcolata la k di Cohen che ha grossolanamente classificato la forza dell'effetto come piccola se $k \geq 0.02$, media se $k \geq 0.15$ e grande se $k \geq 0.35$.

Per l'analisi statistica è stata utilizzata la versione R 3.4.0 (2017-04-21) e MATLAB R2019a (MathWorks, Natick, MA). È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

4. Risultati

4.1 Pazienti

Durante il periodo dello studio sono state arruolate 119 donne sottoposte a interventi di quadrantectomia o mastectomia presso la Breast Unit dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Le pazienti hanno firmato il modulo del consenso informato.

Per i fini dello studio solamente 107 pazienti sono state considerate in quanto le restanti 12 sono state escluse:

- 5 pazienti per contrasto con i criteri di inclusione
- 4 pazienti per rifiuto all'arruolamento
- 3 pazienti per non completezza di alcuni dati

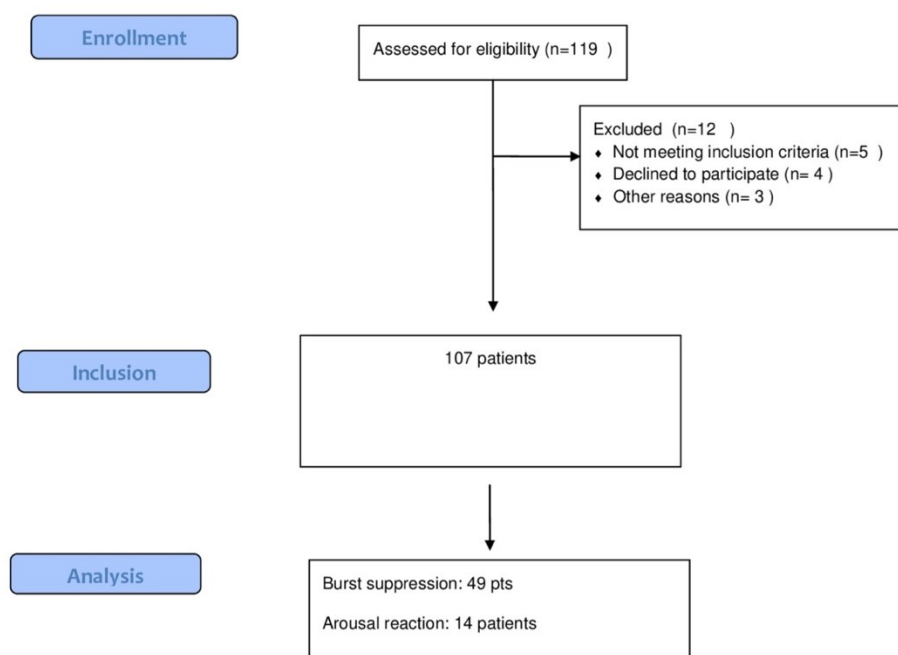


Figura 3: Flow chart dell'arruolamento

Le variabili che sono risultate essere normalmente distribuite sono: età, peso, altezza, BMI, livelli preoperatori di albumina, concentrazioni di propofol al sito effettore alla perdita di coscienza (CeP al LoR), durante il mantenimento

dell'anestesia (CeP MDM) e al recupero di coscienza (CeP al RoR), durata dell'infusione di propofol.

Al contrario non sono risultate normalmente distribuite ASA physical status e livelli preoperatori di bilirubina totale (Tabella II, III, IV).

Tabella II - Variabili demografiche

Variabile	Media \pm SD	Mediana [I-III quartile]	Range (Min-Max)
Età (anni)	61.4 \pm 12.4	61.5 [52.75-69]	37-94
Peso (kg)	66.8 \pm 11.6	66 [59-73]	45-100
Altezza (cm)	160 \pm 10	165 [160-167.5]	150-170
BMI (kg/m ²)	24.8 \pm 4	24.4 [21.6-27.1]	17.21-34.72
Variabile	Frequenza	Percentuale	
ASA status 1	49/107	45.8%	
ASA status 2	58/107	54.2%	

Tabella III - Variabili laboratoristiche preoperatorie

Variabile	Media \pm SD	Mediana [I-III quartile]	Range (Min-Max)
Albumina (g/dL)	4.43 \pm 0.30	4.5 [4.3-4.6]	3.1-5
Bilirubina totale (mg/dL)	0.5 \pm 0.21	0.5 [0.3-0.6]	0.2-1.1

Tabella IV - Variabili intraoperatorie

Variabile	Media \pm SD	Mediana [I-III quartile]	Range (Min-Max)
CeP al LoR ($\mu\text{g/mL}$)	4.04 \pm 1.21	3.85 [3.2-4.7]	1.8-8.99
CeP MdM ($\mu\text{g/mL}$)	2.83 \pm 0.73	2.9 [2.3-3.4]	1-5
CeP al RoR ($\mu\text{g/mL}$)	0.75 \pm 0.29	0.7 [0.5-1]	0.2-1.9
Durata di infusione del propofol (min)	62.23 \pm 28.46	53 [43.75-79.75]	21-156

4.2 Le variabili demografiche, laboratoristiche e intraoperatorie in relazione allo sviluppo di arousal reaction

Durante l'anestesia generale il 13.1% delle pazienti, quindi 14 su 107, hanno presentato arousal reaction (AR). Le suddette pazienti erano caratterizzate da un'età inferiore (55 [49-62] vs 62 [53-69.5], $p=0.018$) (Tabella V, Figura 4) e una CeP al RoR significativamente superiore (1 [0.8-1.2] vs 0.7 [0.5-0.9], $p=0.003$) (Tabella VII, Figura 4).

Tabella V - Relazione tra variabili demografiche e AR

Variabile	Arousal Reaction		<i>P value</i>
	Presente (n=14)	Assente (n=93)	
Età (anni)	55 [49-62]	62 [53-69.5]	<u>0.018</u>
Peso (kg)	64.6 [56.6-72.6]	67.2 [55.2-79.2]	0.514
Altezza (cm)	163 [157-169]	163 [157-169]	0.745
BMI (kg/m ²)	24.5 [20.4-28.6]	24.9 [20.7-29.1]	0.753
ASA status (I/II)	8/6	42/51	0.42

Tabella VI - Relazione tra variabili laboratoristiche e AR

Variabile	Arousal Reaction		<i>P value</i>
	Presente (n=14)	Assente (n=93)	
Albumina (g/dL)	4.6 [4.45-4.75]	4.4 [4.2-4.6]	0.338
Bilirubina totale (mg/dL)	0.4 [0.3-0.6]	0.5 [0.3-0.6]	0.267

Tabella VII - Relazione tra variabili intraoperatorie e AR

Variabile	Arousal Reaction		P value
	Presente (n=14)	Assente (n=93)	
CeP al LoR ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.6 [2.5-4.7]	3.9 [2.9-4.9]	0.548
CeP MdM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3 [2.5-3.5]	2.8 [2.3-3.3]	0.475
CeP al RoR ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1 [0.8-1.2]	0.7 [0.5-0.9]	<u>0.003</u>
Durata di infusione del propofol (min)	89 [45-103]	52 [42-70]	0.121

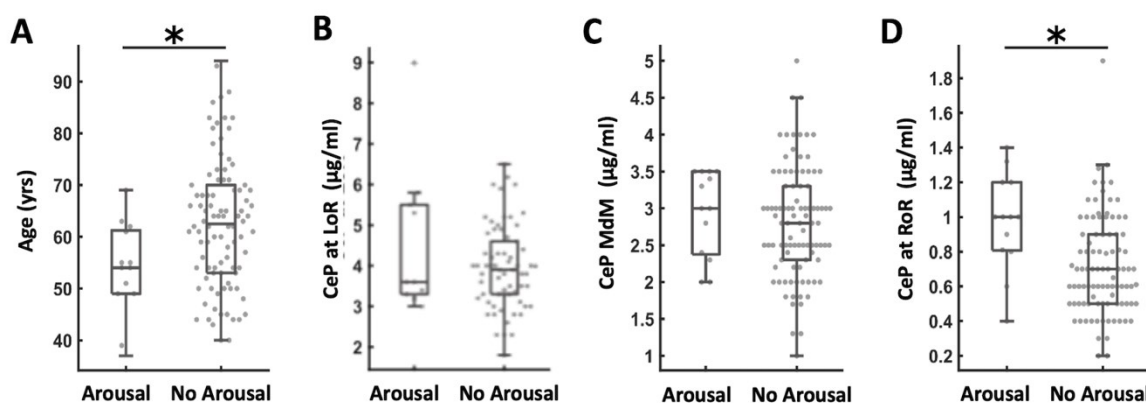


Figura 4: Diagrammi box-plot che descrivono la distribuzione dell'età, CeP al LoR, CeP MdM, CeP al RoR in base alla presenza o assenza di AR

- A- Le pazienti con AR erano significativamente più giovani ($p=0.018$)
- B- Non è stata riscontrata differenza significativa tra le CeP al LoR delle pazienti con e senza AR ($p=0.548$)
- C- Non è stata riscontrata differenza significativa tra le CeP MdM delle pazienti con e senza AR ($p=0.475$)
- D- Le pazienti con AR presentavano una CeP al RoR significativamente più elevata ($p=0.003$)

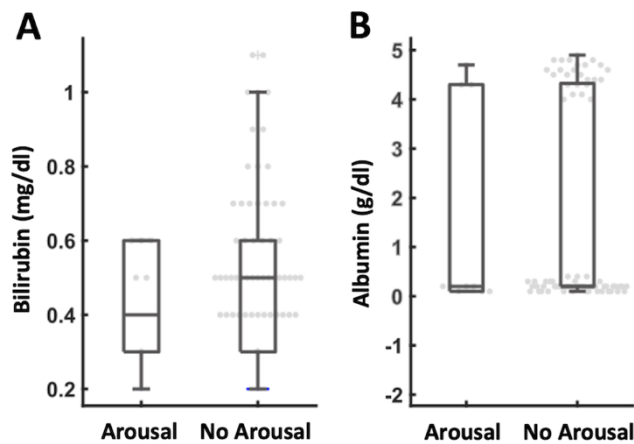


Figura 5: Diagrammi box-plot che descrivono i livelli preoperatori di albumina e bilirubina totale in base alla presenza o assenza di AR

- A- I livelli di bilirubina sierica totale non differivano significativamente tra le pazienti con e senza AR ($p=0.267$)
- B- I livelli di albumina sierica non differivano significativamente tra le pazienti con e senza AR ($p=0.338$)

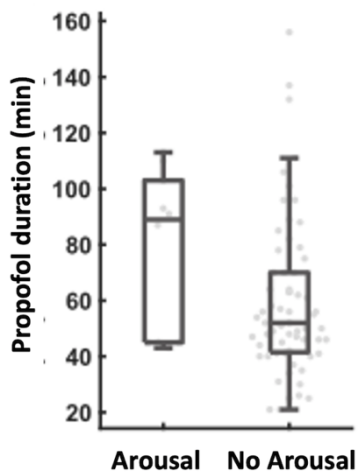


Figura 6: Diagramma box-plot che descrive la durata dell'infusione di propofol in base alla presenza o assenza di AR

Non è stata riscontrata differenza significativa tra la durata dell'infusione di propofol nelle pazienti con arousal reaction e in quelle senza ($p=0.121$).

4.3 Le variabili demografiche, laboratoristiche e intraoperatorie in relazione allo sviluppo di burst suppression

Durante l'anestesia generale il 45.8% delle pazienti (49/107) ha sviluppato episodi di burst suppression (Bsupp). Le CeP MdM e CeP al RoR rilevate in queste pazienti erano significativamente più basse (2.5 [2.0-3.0] vs 3.0 [2.5-3.5], $p=0.001$) (0.6 [0.3-0.9] vs 0.8 [0.6-1.0], $p=0.012$) (Tabella X, Figura 7); inoltre è stata riscontrata anche una differenza significativa dei livelli di bilirubina totale (0.54 [0.4-0.7] vs 0.4 [0.3-0.5], $p=0.049$) (Tabella IX, Figura 8).

Tabella VIII - Relazione tra variabili demografiche e Bsupp

Variabile	Burst Suppression		P value
	Presente (n=49)	Assente (n=58)	
Età (anni)	63 [55-71]	59 [50-68]	0.120
Peso (kg)	66.8 [53.3-80.3]	66.9 [56.9-76.8]	0.989
Altezza (cm)	163 [157-169]	163 [157-169]	0.881
BMI (kg/m ²)	24.7 [20.2-29.2]	25 [21.0-29.0]	0.709
ASA status I/II	23/26	31/27	0.87

Tabella IX - Relazione tra variabili laboratoristiche e Bsupp

Variabile	Burst Suppression		P value
	Presente (n=49)	Assente (n=58)	
Albumina (g/dL)	4.5 [4.3-4.7]	4.4 [4.3-4.6]	0.075
Bilirubina totale (mg/dL)	0.54 [0.4-0.7]	0.4 [0.3-0.5]	<u>0.049</u>

Tabella X - Relazione tra variabili intraoperatorie e Bsupp

Variabile	Burst Suppression		P value
	Presente (n=49)	Assente (n=58)	
CeP al LoR ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.0 [3.0-5.0]	4.0 [2.7-5.3]	0.666
CeP MdM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5 [2.0-3.0]	3.0 [2.5-3.5]	<u>0.001</u>
CeP al RoR ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.6 [0.3-0.9]	0.8 [0.6-1.0]	<u>0.012</u>
Durata di infusione del propofol (min)	49 [42-70]	56 [45-87]	0.166

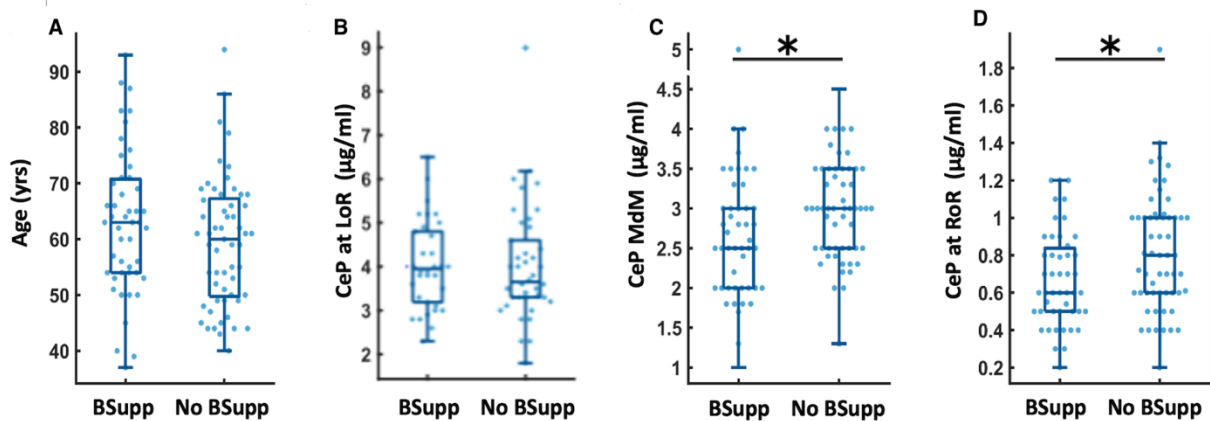


Figura 7: Diagrammi box-plot che descrivono la distribuzione dell'età, CeP al LoR, CeP MdM, CeP al RoR in base alla presenza o assenza di Bsupp

- A- Non è stata rilevata una differenza significativa tra l'età delle pazienti con e senza Bsupp ($p=0.120$)
- B- La CeP al LoR non mostrava differenze significative tra i due gruppi ($p=0.666$)
- C- Le pazienti con Bsupp presentavano una CeP MdM significativamente inferiore ($p=0.001$)
- D- Le pazienti con Bsupp presentavano una CeP al RoR significativamente inferiore ($p=0.012$).

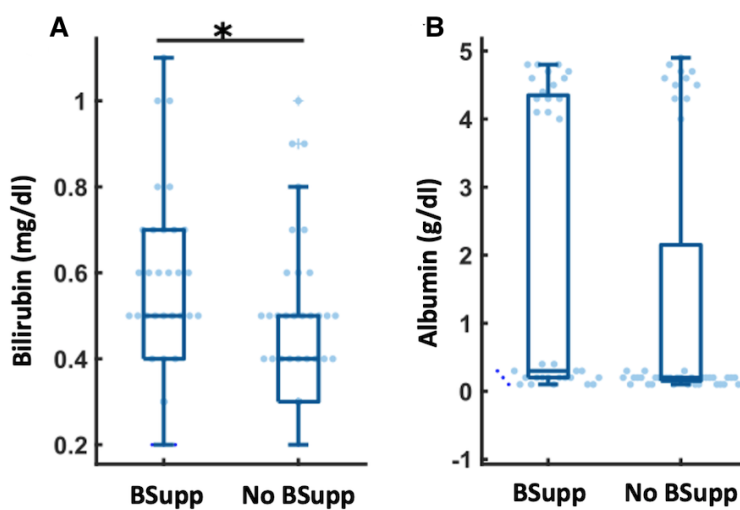


Figura 8: Diagrammi box-plot che descrivono i livelli preoperatori di albumina e bilirubina totale in base alla presenza o assenza di Bsupp

- A- I livelli di bilirubina totale erano significativamente superiori nelle pazienti con Bsupp ($p=0.049$)
- B- I livelli di albumina sierica non mostravano differenze significative tra i due gruppi ($p=0.075$)

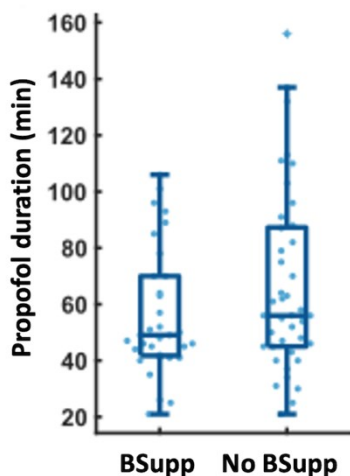


Figura 9: Diagramma box-plot che descrive la durata dell'infusione di propofol in base alla presenza o assenza di Bsupp

La differenza nella durata dell'infusione di propofol tra le pazienti con e senza Bsupp non è risultata significativa ($p=0.166$).

4.4 Relazione tra età e CeP

L'associazione tra l'età e le varie CeP alla perdita di coscienza (LoR), durante l'anestesia (MdM) e al risveglio (RoR) è stata studiata con una regressione lineare. Tuttavia, a causa di problemi tecnici nella registrazione del valore all'induzione, la CeP at LoR è stata valutata solamente in un sottogruppo di pazienti (n=75).

Tabella XI – Regressione lineare CeP vs età

Modello di regressione lineare	t-stat	p-value	R2	f^2	n
CeP al LoR=-0.011*età+4.663	-0.98	0.331	0.00	0.00	75
CeP MdM=-0.014*età+3.720	-2.60	<u>0.010</u>	0.05	0.05	107
CeP al RoR=-0.013*età+1.560	-6.89	<u><0.001</u>	0.31	0.44	107
CeP LoR-RoR=-0.003*età-0.593	-4.43	<u><0.001</u>	0.20	0.25	75

4.4.1 CeP al LoR ed età

La regressione lineare tra età e CeP al LoR non ha mostrato un'associazione significativa tra questi due valori (p=0.331) (Tabella XI, Figura 10).

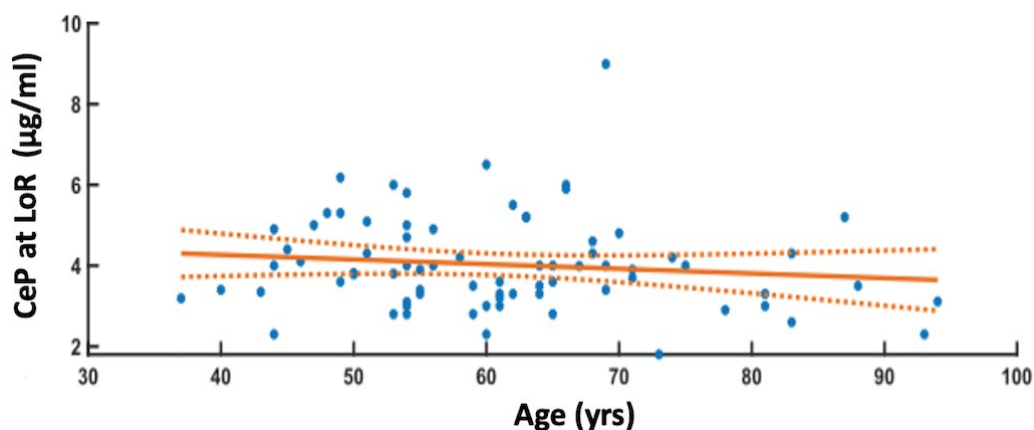


Figura 10: Grafico a dispersione della relazione tra età e CeP al LoR

4.4.2 CeP MdM ed età

L'analisi statistica ha invece mostrato come all'aumentare dell'età si associasse una diminuzione significativa del valore adottato di CeP MdM ($p=0.010$) (Tabella XI, Figura 11).

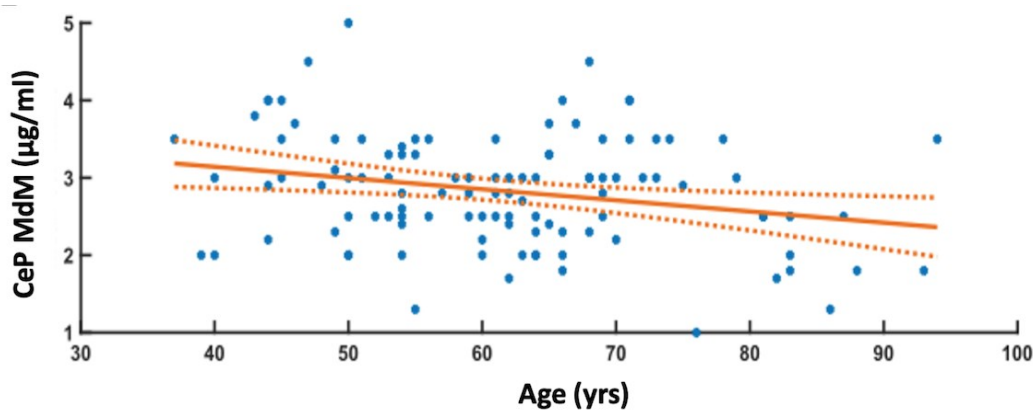


Figura 11: Grafico a dispersione della relazione tra età e CeP MdM

4.4.3 CeP al RoR ed età

È stata eseguita una regressione lineare anche per confrontare età e CeP al RoR che ha mostrato come all'aumentare dell'età fosse associata una diminuzione significativa del valore di CeP al RoR ($p<0.001$) (Tabella XI, Figura 12).

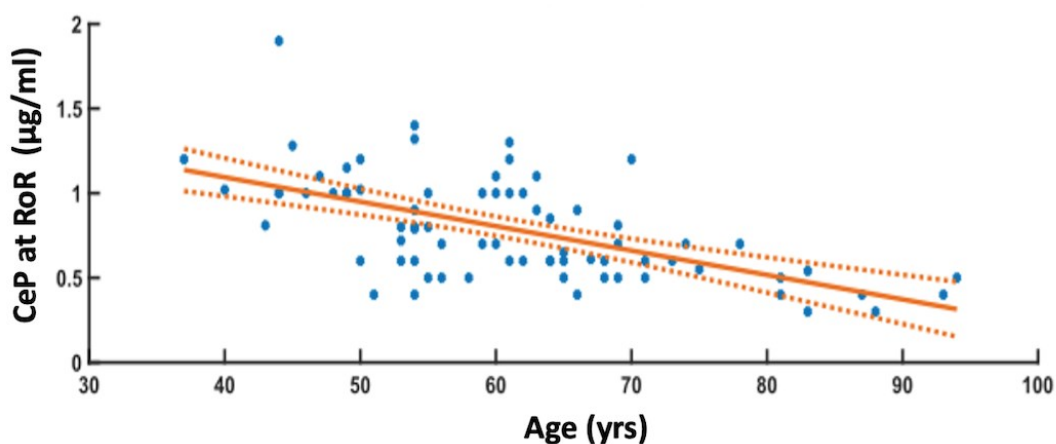


Figura 12: Grafico a dispersione della relazione tra età e CeP al RoR

4.4.4 CeP LoR-RoR ed età

In generale nelle pazienti dello studio la CeP al LoR è risultata significativamente superiore della CeP al RoR (4.0 vs 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ – $p < 0.001$) (Figura 13).

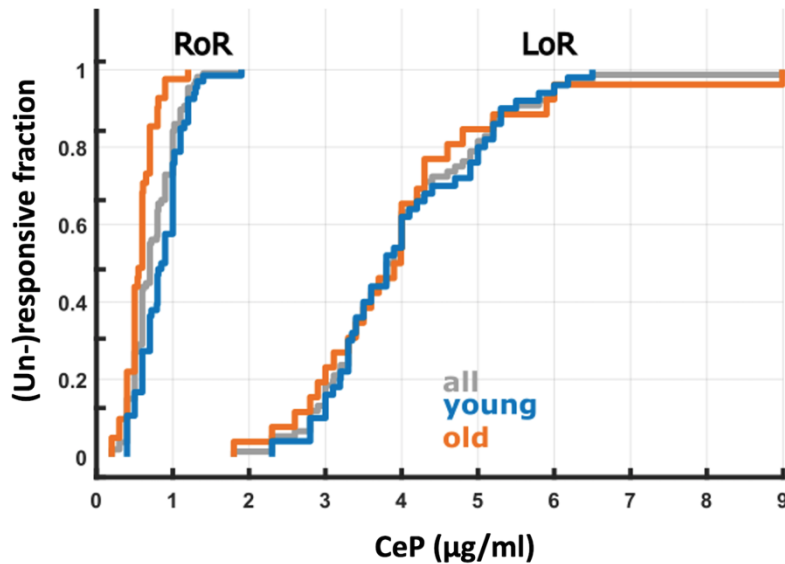


Figura 13: Funzione cumulativa che mostra la differenza tra CeP al LoR e CeP al RoR

Nel sottogruppo ($n=75$) in cui è stato registrato correttamente il valore di CeP al LoR, è stata valutata anche la differenza CeP LoR- CeP RoR. La regressione lineare tra questo valore e l'età ha mostrato come all'aumentare dell'età tenda ad aumentare anche questa differenza ($p < 0.001$) (Tabella XI, Figura 14).

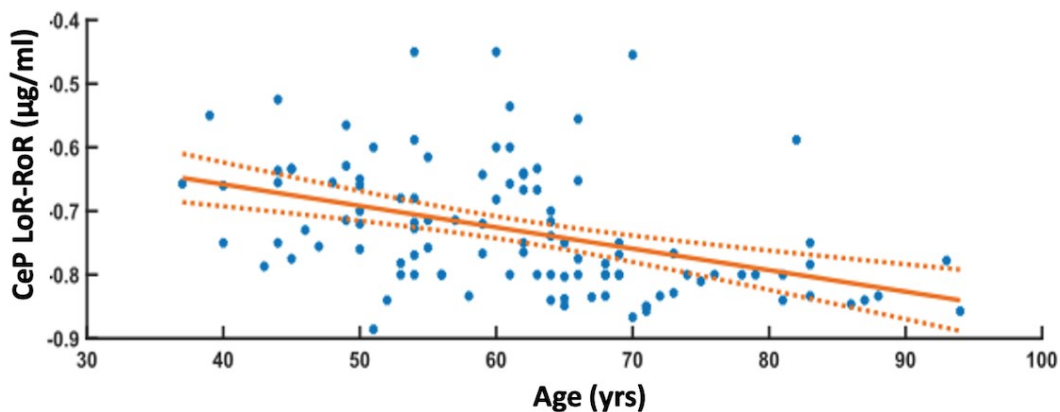


Figura 14: Grafico a dispersione della relazione tra età e differenza CeP LoR-RoR

4.5 Relazione tra età, CeP e durata dell'infusione di propofol

4.5.1 Età e durata dell'infusione di propofol

La relazione tra l'età e la durata dell'infusione di propofol è stata studiata con una regressione lineare e dai risultati non sembra esserci un'associazione significativa ($p=0.215$) (Tabella XII, Figura 15).

Tabella XII – Regressione lineare età vs durata dell'infusione di propofol

Modello di regressione lineare	t-stat	p-value	R2	f^2	n
Propofol infusion duration= $-0.34 \cdot \text{age} + 82.70$	-1.25	0.215	0.001	0.01	107

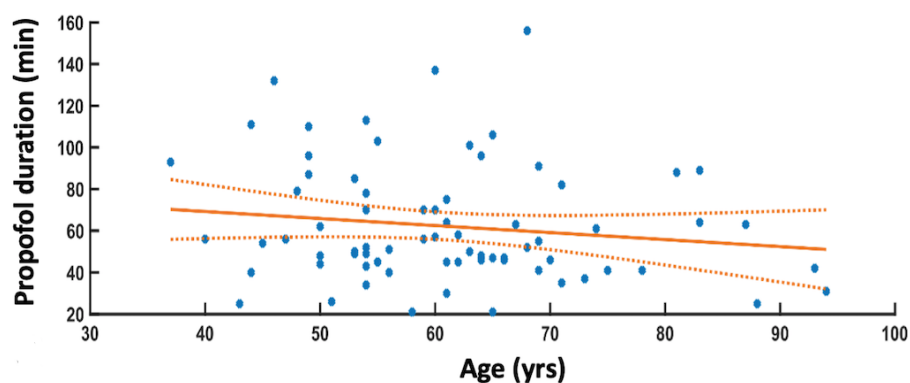


Figura 15: Grafico a dispersione della relazione tra età e durata dell'infusione di propofol

4.5.2 CeP e durata dell'infusione di propofol

Dall'analisi statistica non sono risultate associazioni significative tra la durata dell'infusione di propofol e la CeP MdM ($p=0.537$) (Tabella XIII, Figura 16) e nemmeno tra la durata dell'infusione di propofol e la differenza CeP LoR-RoR (0.075) (Tabella XIII, Figura 17).

La regressione lineare ha mostrato invece una relazione significativa tra la durata dell'infusione di propofol e la CeP al RoR ($p=0.011$) (Tabella XIII, Figura 18).

Tabella XIII– Regressione lineare CeP vs durata dell'infusione di propofol

Modello di regressione lineare	t-stat	p-value	R2	f^2	n
CeP MdM=0.002*propofol infusion duration+2.845	0.62	0.537	-0.01	0.00	74
CeP al RoR=0.003*propofol infusion duration+0.597	2.62	<u>0.011</u>	0.07	0.08	74
CeP LoR-RoR=0.001*propofol infusion duration-0.773	1.81	0.075	0.03	0.03	74

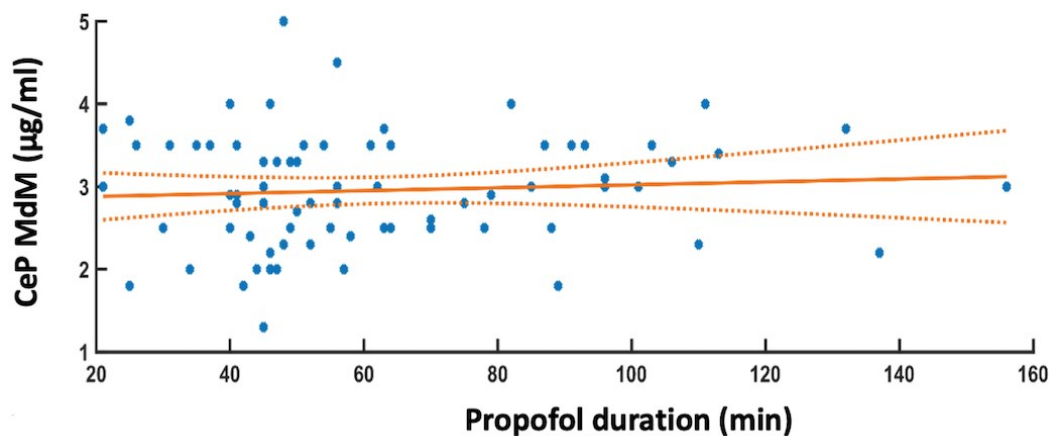


Figura 16: Grafico a dispersione della relazione tra CeP MdM e durata dell'infusione di propofol

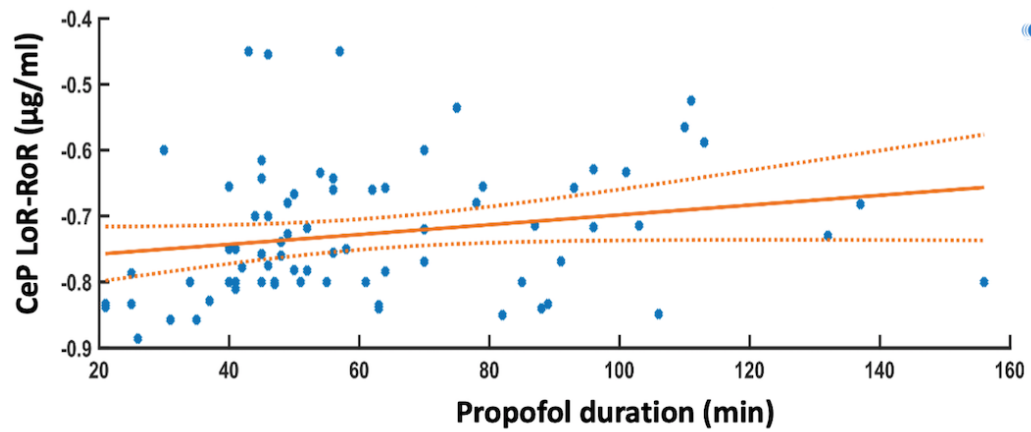


Figura 17: Grafico a dispersione della relazione tra CeP LoR-RoR e durata dell'infusione di propofol

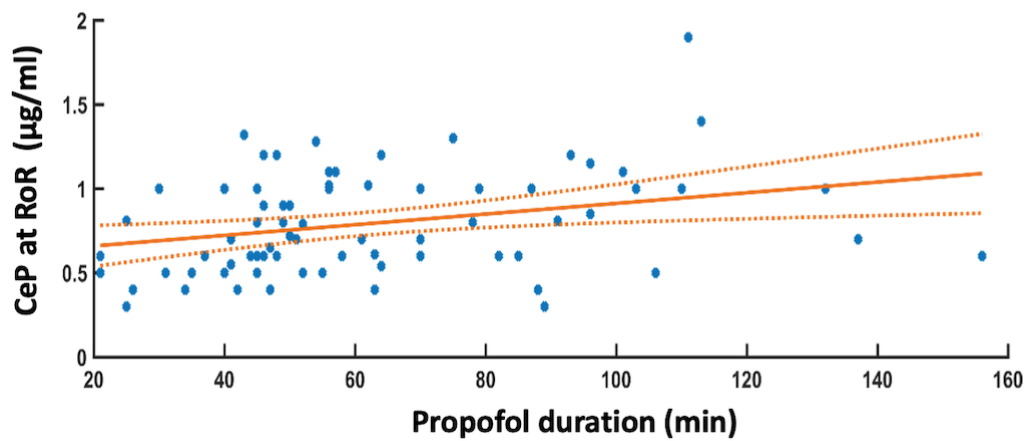


Figura 18: Grafico a dispersione della relazione tra CeP al RoR e durata dell'infusione di propofol

4.6 Relazione tra età, CeP ed Emergence Delirium

Dopo l'anestesia generale il 12.2% delle pazienti (13/107) ha sviluppato segni di Emergence Delirium (ED). L'analisi statistica non ha mostrato differenze significative nei pazienti con e senza ED per quanto riguarda l'età (62 [50-75.5] vs 61.5 [53-69], $p=0.997$), la CeP al LoR (3.8 [2.975-4.15] vs 3.9 [3.2-4.9], $p=0.660$), la CeP MdM (2.5 [1.8-3.15] vs 2.9 [2.4-3.5], $p=0.067$), la CeP al RoR (0.6 [0.4-0.805] vs 0.7 [0.5-1], $p=0.162$) (Tabella XIV, XV, XVI; Figura 19).

Non è stata riscontrata una differenza significativa di ED tra i pazienti che hanno presentato o meno AR (7.1% vs 12.9%, $p=0.86$) e nemmeno tra quelli con o senza Bsupp (14.3% vs 10.4%, $p=0.74$) (Tabella XVII).

Tabella XIV - Relazione tra ED e variabili demografiche

Variabile	ED		P value
	Presente (n=13)	Assente (n=94)	
Età (anni)	62 [50-75.5]	61.5 [53-69]	0.997
Peso (kg)	70 [57-79.5]	66 [59-72]	0.53
Altezza (cm)	165 [155.75-166.75]	164 [160-168]	0.47
BMI (kg/m ²)	26 [20.25-47]	26 [22-47.75]	0.68

Tabella XV - Relazione tra ED e variabili laboratoristiche

Variabile	ED		P value
	Presente (n=13)	Assente (n=94)	
Albumina (g/dL)	4.2 [3.9-4.55]	4.5 [4.3-4.6]	0.002
Bilirubina totale (mg/dL)	0.35 [0.3-0.525]	0.5 [0.3-0.6]	0.197

Tabella XVI - Relazione tra ED e variabili intraoperatorie

Variabile	ED		<i>P value</i>
	Presente (n=13)	Assente (n=94)	
CeP al LoR ($\mu\text{g/mL}$)	3.8 [2.975-4.15]	3.9 [3.2-4.9]	0.660
CeP MdM ($\mu\text{g/mL}$)	2.5 [1.8-3.15]	2.9 [2.4-3.5]	0.067
CeP al RoR ($\mu\text{g/mL}$)	0.6 [0.4-0.805]	0.7 [0.5-1]	0.162
Durata di infusione del propofol (min)	78 [44.5-88]	52 [43.5-72.5]	0.189

Tabella XVII - Relazione tra ED e AR/Bsupp

Variabile	Arousal Reaction		<i>P value</i>
	Presente (n=14)	Assente (n=93)	
Emergence Delirium	1/14 7.1%	12/93 12.9%	0.86

Variabile	Burst Suppression		<i>P value</i>
	Presente (n=49)	Assente (n=58)	
Emergence Delirium	7/49 14.3%	6/58 10.4%	0.74

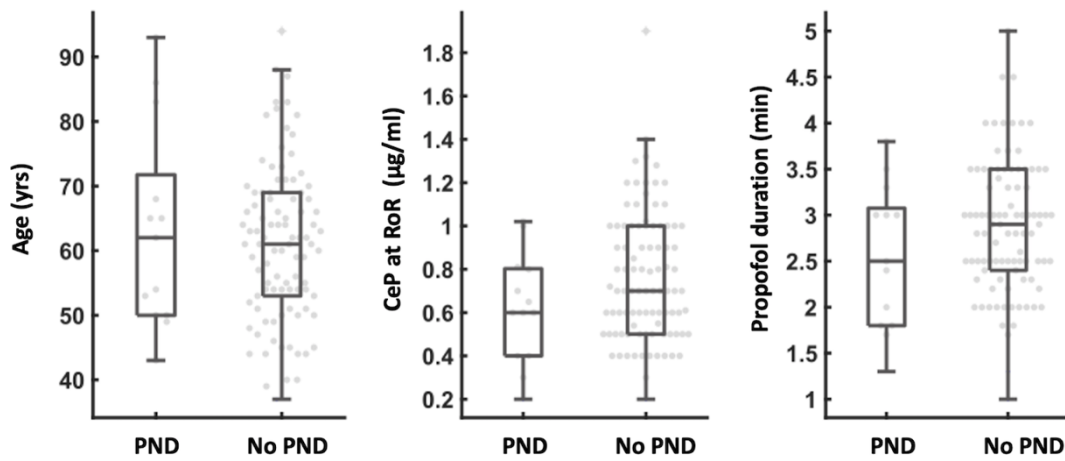


Figura 19: Diagrammi box-plot che descrivono la distribuzione dell'età, della CeP al RoR e della durata dell'infusione di propofol in base alla presenza o assenza di ED

5. Discussione

5.1 Arousal reaction e burst suppression

5.1.1 Relazione di arousal reaction e burst suppression con età e CeP

Durante lo studio su 107 pazienti, 14 (13.1%) hanno presentato arousal reaction (AR) e 49 (45.8%) hanno sviluppato burst suppression (Bsupp). Per quanto riguarda la relazione con l'età è stato evidenziato che i pazienti con arousal reaction erano significativamente più giovani, mentre non è risultato significativo il ruolo dell'età nell'insorgenza di BSupp.

Dallo studio è emerso inoltre che i pazienti con AR possedevano una CeP al RoR maggiore, mentre i pazienti con episodi di Bsupp presentavano dei valori di CeP MdM e CeP al RoR minori. Le differenze riscontrate tra pazienti sottoposti allo stesso regime anestesiológico con propofol e remifentanil fanno propendere per una diversa sensibilità agli ipnoinduttori e i risultati suggeriscono che la CeP al RoR potrebbe essere quindi utilizzata come marker di suscettibilità al propofol.

Diversi studi hanno affermato che i pazienti più anziani necessitano di un quantitativo minore di propofol per l'anestesia rispetto ai pazienti giovani (62, 138, 175) e hanno un rischio aumentato di burst suppression (139).

Il fatto che dai risultati dello studio l'età non sembri essere correlata significativamente con lo sviluppo di burst suppression può essere dovuto dalla presenza di altri meccanismi responsabili di una diversa sensibilità al propofol, ma non strettamente legati all'età. La variabilità nel dosaggio di questo farmaco, infatti, può essere dovuta a differenze individuali sia dal punto di vista genetico (polimorfismi di geni coinvolti nella farmacocinetica e farmacodinamica) che non genetico (sesso, peso, altezza). Il GABA-A è tra i recettori target più importanti per il propofol e ad esempio è stato dimostrato come l'alterazione di un suo singolo aminoacido possa alterare la sensibilità agli anestetici (176,177). Altri fattori che potrebbero essere coinvolti nella regolazione della risposta agli anestetici generali sono la diversa attività delle popolazioni di neuroni modulanti il sonno e la veglia (178) ed eventualmente un metabolismo accelerato dei suddetti farmaci (179).

L'idea di dover aumentare la CeP Mdm in pazienti giovani per evitare AR e di doverla diminuire nei soggetti anziani per evitare Bsupp potrebbe quindi non essere completamente corretta, in quanto sarebbe meglio considerare altre variabili preoperatorie legate alla suscettibilità agli ipnoinduttori.

5.1.2 Relazione di arousal reaction e burst suppression con le variabili laboratoristiche

Per quanto riguarda questo obiettivo, l'unica associazione significativa ha identificato la presenza di livelli preoperatori più elevati di bilirubina totale nei pazienti che hanno sviluppato burst suppression.

La bilirubina possiede delle caratteristiche sia neuroprotettive che neurotossiche (180) e alcuni studi hanno dimostrato come in pazienti con ittero ostruttivo dovesse essere ridotta la concentrazione di anestetici generali, come ad esempio l'etomidato (181) o gli anestetici volatili (182,183). Non è però ancora stata definita la relazione tra livelli preoperatori di bilirubina ed aumentata sensibilità al propofol, quindi saranno necessari ulteriori studi per confermare questi dati.

5.2 Relazione tra età e CeP

Un altro obiettivo dello studio è stato valutare la relazione tra età e la CeP durante i diversi momenti dell'anestesia. Dai risultati non è emersa un'associazione significativa tra età e CeP al LoR, anche se a questo riguardo esistono studi con esiti discordanti. Alcuni, infatti, affermano che la concentrazione di propofol necessaria a dare perdita di coscienza tenda a diminuire significativamente all'aumentare dell'età (184), mentre in base ad altri studi non sembra esserci questa correlazione (185). L'ambivalenza di questi risultati è probabilmente espressione di una conoscenza ancora incompleta dei meccanismi mediante i quali gli anestetici generali inducono la perdita di coscienza. Il valore di CeP al LoR, inoltre, non è sempre facile da identificare, soprattutto in caso di induzione rapida, e quindi anche questo fatto potrebbe essere responsabile della variabilità dei risultati dei molteplici studi.

Per quanto riguarda la CeP MdM e la CeP al RoR, l'analisi statistica ha mostrato una diminuzione significativa di entrambi i valori all'aumentare dell'età. Questo risultato si dimostra coerente con la riduzione del quantitativo di propofol necessario per un paziente anziano a causa della sua aumentata sensibilità agli anestetici generali (63).

In realtà alcuni studi hanno messo in relazione la diminuita necessità di propofol durante l'anestesia non tanto con l'aumentare dell'età, quanto piuttosto con il deterioramento cognitivo del paziente (186,187); un recente studio suggerisce di utilizzare il decadimento cognitivo preoperatorio e il numero di precedenti anestesie come marker per identificare un cervello più fragile e quindi più suscettibile agli anestetici (188). Di conseguenza l'utilizzo di basse concentrazioni di propofol potrebbe rappresentare un marker di fragilità cerebrale (138, 189) e se correlato con episodi di burst suppression potrebbe essere indicativo di un eventuale decadimento cognitivo postoperatorio e quindi suggerire l'attuazione di un follow-up dello stato cognitivo del paziente (190).

La tendenza della CeP al RoR a diminuire significativamente con l'aumentare dell'età è stata riscontrata anche in altri studi (185, 191).

In conclusione, di tutte le variabili valutate la CeP al RoR sembra essere quella più interessante in quanto tende ad essere più elevata in pazienti resistenti al propofol, come i giovani e coloro che presentano arousal reaction, mentre è risultata significativamente inferiore in soggetti sensibili al propofol, come anziani e pazienti con episodi di burst suppression. Per questo motivo la CeP al RoR potrebbe essere utilizzata come indicatore a posteriori della sensibilità individuale al propofol.

Confrontando i valori di CeP nei diversi momenti dell'anestesia si è notato come la CeP al LoR sia significativamente superiore rispetto alla CeP al RoR. Questo effetto di isteresi (192) è già stato evidenziato in letteratura e sembra attribuibile all'inerzia neurale (193,194). Tuttavia è utile ricordare che la coscienza può subire delle fluttuazioni a determinate concentrazioni di anestetico e di conseguenza la perdita e il recupero della stessa potrebbero non avvenire a concentrazioni precise (195).

Dai risultati dello studio sembra che la differenza tra CeP al LoR e CeP al RoR aumenti significativamente con l'età.

5.3 Relazione tra età, CeP ed emergence delirium

Sulla base dei 13 casi di emergence delirium (ED) registrati non è stata riscontrata nessuna associazione significativa tra questo evento e le altre variabili.

L'età avanzata è riconosciuta come fattore di rischio per lo sviluppo di delirium (196,197) tuttavia da questo studio, come da altri precedenti (198), non è emersa una differenza significativa di età tra i due gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda la relazione tra delirium e le caratteristiche dell'anestesia generale non esistono versioni univoche: alcuni studi suggeriscono che un'anestesia più leggera controllata tramite monitoraggio EEG possa ridurre il rischio di ED (199), mentre altri non hanno riscontrato una grande utilità nell'utilizzo di questa tecnica (200), altri ancora identificano nella percezione del dolore un fattore di rischio più importante (198, 201). I risultati dello studio non hanno mostrato correlazioni significative tra lo sviluppo di ED, i valori di CeP al LoR, CeP MdM o CeP al RoR e la durata dell'infusione di propofol; di conseguenza questo sembra suggerire che i pazienti con delirium possedessero una sensibilità maggiore a parità di somministrazione di anestetico.

L'assenza di associazioni significative può essere riconducibile alla nota multifattorialità che caratterizza l'eziologia dell'emergence delirium (171,173).

5.4 Limiti dello studio

Lo studio presenta sicuramente dei limiti, in primis il campione di pazienti è costituito esclusivamente da donne adulte sottoposte a interventi di chirurgia senologica e inoltre non è stato preso in considerazione il possibile ruolo degli ormoni, anche se tutte le pazienti si trovavano in uno stato di menopausa. Per questo motivo sarà utile effettuare nuovi studi che includano il sesso maschile e pazienti sottoposti ad altri tipi di chirurgia, in modo da diversificare il campione e confermare eventualmente le nostre osservazioni.

In secondo luogo gli episodi di burst suppression sono stati identificati basandosi esclusivamente sul pEEG, in particolare sul valore di Burst Suppression Ratio (BSR), mentre in futuro si potrebbe considerare di analizzare l'EEG grezzo, in modo da ricavarne informazioni più precise.

In conclusione lo sviluppo di emergence delirium è stato valutato a 15 e a 45 minuti di distanza dal risveglio dall'anestesia, mentre potrebbe essere utile una valutazione completa dello stato cognitivo del paziente sia nel pre che nel postoperatorio.

6. Conclusioni

I risultati dello studio hanno mostrato un'incidenza di arousal reaction (AR) superiore in pazienti più giovani e con una concentrazione di propofol al sito effettore al risveglio (CeP al RoR) significativamente più elevata.

Gli episodi di burst suppression (Bsupp), invece, si sono sviluppati in pazienti non significativamente più anziani, ma con concentrazioni di propofol al sito effettore significativamente ridotte durante l'anestesia (CeP MDM) e al risveglio (CeP al RoR).

Inoltre la valutazione della relazione tra età e CeP ha mostrato come all'aumentare dell'età si sia verificata una diminuzione significativa dei valori di CeP MDM e di CeP al RoR.

La riduzione della CeP al RoR in soggetti sensibili e il suo aumento in pazienti resistenti al propofol suggerisce che questa variabile possa essere considerata un indicatore di suscettibilità cerebrale agli anestetici generali. Ovviamente questo è un valore che viene identificato a posteriori e di conseguenza potrebbe essere utile nel caso il paziente dovesse sottoporsi ad altre anestesi generali.

Futuri studi saranno utili per confermare le nostre supposizioni e per verificare se questa suscettibilità agli ipnoinduttori si associa a differenze nello sviluppo di disfunzioni neurocognitive postoperatorie.

7. Bibliografia

1. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. *BJA Educ.* agosto 2016;16(8):276–80.
2. Struys MMRF, De Smet T, Glen J (Iain) B, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg.* gennaio 2016;122(1):56–69.
3. Absalom A.R., Struys R.F. *An Overview of TCI and TIVA.* 3 ed. Gent: Academia Press; 2019
4. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Droni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML. Target Controlled Infusion: TCI. *Minerva Anestesiologica.* giugno 2005; 71(6):335-7.
5. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, et al. The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol: A Comparison Using Bolus, Continuous, and Target-Controlled Infusion Data. *Anesth Analg.* agosto 2010;111(2):368–79.
6. Doze VA, Westphal LM, White PF. Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg.* novembre 1986;65(11):1189-95.
7. Lim BL, Low TC. Total intravenous anaesthesia versus inhalational anaesthesia for dental day surgery. *Anaesth intensive Care.* novembre 1992;20(4):475-8.
8. Fan J, de Lannoy IAM. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol.* 1 gennaio 2014;87(1):93–120.
9. Eilers H, Yost S. Anestetici generali. In: *Farmacologia generale e clinica.* 10. ed. it. condotta sulla 13. ed. americana. Padova: Piccin; 2017. pag. 478-481.
10. Schüttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol: A Multicenter Study. *Anesthesiology.* 1 marzo 2000;92(3):727–38.
11. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: I. Model Development. *Anesthesiology.* 1 gennaio 1997;86(1):10–23.

12. Schnider TW, Shafer SL. Evolving Clinically Useful Predictors of Recovery from Intravenous Anesthetics. *Anesthesiology*. 1 novembre 1995;83(5):902–5.
13. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs*. settembre 1995;50(3):513–59.
14. Patel PM, Patel HH, Roth DM. Anestetici generali e gas terapeutici. In: Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia. 12 ed. it. Bologna: Zanichelli; 2012. pag. 308-309.
15. Fulton BR, 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.
16. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. gennaio 1999;47(1):35–42.
17. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1539–58.
18. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon E a, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica*. 1988;18:429–40.
19. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. 2005;95:643–7.
20. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:176–82.
21. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*. 2005;102:327–30.
22. Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Research*. 29 gennaio 2018;7:123.
23. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:709–20.

24. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* 1995;47:181–234.
25. Baldassarre D, Oliva F, Piazza O. Intravenous hypnotic agents: From binding sites to loss of consciousness. In: *General Anesthesia Research*. New York: Humana; 2020. pag. 125-126.
26. Monti MM, Lutkenhoff ES, Rubinov M et al. Dynamic change of global and local information processing in propofol-induced loss and recovery of consciousness. *PLoS Comput Biol.* 2013; 9(10):e1003271.
27. Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, et al. EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth* 1992;69: 246-54.
28. Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, et al. Comparison of the sedative and anmesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1993; 70: 612-6.
29. Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnesic, and anxiolytic properties. *Anesth Analg.* 1994;79:313–9.
30. Matsuo M, Ayuse T, Oi K, Kataoka Y. Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5-HT release in rat dorsal hippocampus. *NeuroReport.* 1997;8:3087–90.
31. Volke V, Köks S, Vasar E, Bourin M, Bradwejn J, Männistö PT. Inhibition of nitric oxide synthase causes anxiolytic-like behaviour in an elevated plus-maze. *NeuroReport.* 1995;6:1413–6.
32. Zacny JP, Coalson DW, Young CJ, Klawns JM, Lichtor JL, Rupani G, et al. Propofol at conscious sedation doses produces mild analgesia to cold pressor-induced pain in healthy volunteers. *J Clin Anesth.* 1996;8:469–74.
33. Peng K, Liu H-Y, Wu S-R, Liu H, Zhang Z-C, Ji F-H. Does propofol anesthesia lead to less postoperative pain compared with inhalational anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;123:846–58.
34. Reddi KK. Nature and possible origin of human serum ribonuclease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;67:110–8.
35. Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991;66:490–5.

36. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;83:66–76.
37. 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*. 1992;77:453–6.
38. Sneyd JR. Excitatory events associated with propofol anaesthesia: a review. *J R Soc Med*. 1992;85:288–91.
39. Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, Henry TR. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology*. 1995;82:843–51.
40. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology*. 2005;103:20–4.
41. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site $k_{(eO)}$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*. 1999;90:1517–27.
42. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. 1993;77:S21–9.
43. 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*. 2004;82:919–26.
44. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema LJ, Kruyt E, Olievier I, van Kleef J, et al. Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. *Anesthesiology*. 2001;95:889–95.
45. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*. 1988;43:638–40.
46. Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1999;91:760–71.
47. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M, et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia*. 2010;65:1085–93.

48. Masuda A, Asahi T, Sakamaki M, Nakamaru K, Hirota K, Ito Y. Uric acid excretion increases during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* luglio 1997;85(1):144–8.
49. Baumgarten A, Newton M. Propofol-induced uric acid crystals: A case of cloudy urine. *Paediatr Anaesth.* ottobre 2021;31(10):1132-1133.
50. Sanderson JH, Blades JE Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia* 1988; 43 Suppl.: 70-3.
51. Jalota L, Kalira V, George E, Shi Y-Y, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 15 marzo 2011;342:d1110.
52. Hardman JG, Hopkins PM, Struys MMR, editors. *Oxford text- book of anaesthesia.* Oxford: Oxford University Press; 2017.
53. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis During the Perioperative Period. *Anesth Analg.* novembre 2003;97(5):1381–95.
54. Peck T, Harris B. *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care.* Cambridge: Cambridge University Press; 2021.
55. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol.* maggio 2009;75(5):339–44.
56. Branca D, Roberti MS, Vincenti E, Scutari G. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys.* 1991;290:517-21.
57. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* maggio 1998;88(5):1170-82.
58. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth.* luglio 2009;103(1):26–37.
59. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MM. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg.* 2014;118(6):1221–37.

60. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth.* maggio 2018;120(5):942-959.
61. Ekstein M, Gavish D, Ezri T, Weinbroum AA. Monitored anaesthesia care in the elderly: Guidelines and Recommendations. *Drugs Aging.* 2008;25(6):477-500.
62. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1 febbraio 1988;60(2):146-50.
63. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999;90:1502-16.
64. Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, et al. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:123-8.
65. Yaksh TL, Wallace MS. Oppioidi, analgesia e trattamento del dolore. In: Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia. 12 ed. it. Bologna: Zanichelli; 2012. pag. 271-284.
66. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9.
67. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anaesth Analg.* ottobre 1999;89(4 suppl):7.
68. Cevik F, Celik M, Clark PM, Macit C. Sedation and Analgesia in Intensive Care: A Comparison of Fentanyl and Remifentanil. *Pain Res Treat.* 2011;2011:650320.
69. 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.
70. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.
71. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 531-41.

72. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of 93 remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. novembre 1993;79(5):893–903.
73. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil Pharmacokinetics in Obese versus Lean Patients. *Anesthesiology*. 1 settembre 1998;89(3):562-573.
74. Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanil. *J Clin Anesth*. 1 dicembre 1996;8(8):679–82.
75. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Analgesici oppioidi e loro antagonisti. In: *Farmacologia generale e clinica*. 10. ed. it. condotta sulla 13. ed. americana. Padova: Piccin; 2017. pag 591-597.
76. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tölle TR, Schwaiger M, et al. Dose-dependent Regional Cerebral Blood Flow Changes during Remifentanil Infusion in Humans: A Positron Emission Tomography Study. *Anesthesiology*. 1 maggio 2001;94(5):732–9.
77. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. aprile 1996;84(4):821–33.
78. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274: 34–9.
79. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993; 77: 1031–40.
80. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg*. 1995; 80: 990–3.
81. Schmelz M. Itch-mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci*. febbraio 2002;28(2):91-6.
82. Ferrini F, Trang T, Mattioli T-AM, Laffray S, Del’Guidice T, Lorenzo L-E, et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis. *Nat Neurosci*. febbraio 2013;16(2):183–92.

83. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: II. Model Application. *Anesthesiology*. 1 gennaio 1997;86(1):24–33.
84. Röpcke H, Könen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A. Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. *J Clin Anesth*. maggio 2001;13(3):198–207.
85. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Propofol Reduces Perioperative Remifentanyl Requirements in a Synergistic Manner: Response Surface Modeling of Perioperative Remifentanyl–Propofol Interactions. *Anesthesiology*. 1 agosto 2003;99(2):347–59.
86. Cascella M. The challenge of accidental awareness during general anesthesia. In: *General Anesthesia Research*. New York: Humana; 2020. pag 1-28.
87. Cascella M, Schiavone V, Muzio MR, Cuomo A. Consciousness fluctuation during general anesthesia: a theoretical approach to anesthesia awareness and memory modulation. *Curr Med Res Opin*. aprile 2016;32(8):1351–1359.
88. Sanders DR, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness≠Unconsciousness. *Anesthesiology*. aprile 2012;116:946-59.
89. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*. 2000;9:370–86.
90. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neu- rosci*. 2001;24:726–31.
91. Leung LS, Luo T, Ma J, Herrick I. Brain areas that influence general anesthesia. *Prog Neurobiol*. 2014;122:24–44.
92. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter united states study. *Anesth Analg*. 2004;99:833–839.
93. Linassi F, Obert DP, Maran E et al. Implicit memory and anesthesia: a sistematic review and meta-analysis. *Life*. agosto 2021;11(8):850.

94. 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.* 2018, 121, 198–209.
95. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *BrJ Anaesth.* 2014;113(4):549–559.
96. Aranake A, Gradwohl S, Ben-Abdallah A et al. Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness. *Anesthesiology.* 2013;119:1275.
97. Al-Hasan YM, Krishnan HR, Ghezzi A et al. Tolerance to anesthesia depends on synaptic proteins. *Behav Genet.* 2011;41(5):734-745.
98. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, LennmarkennC. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000; 355:707–711.
99. Yu H, Wu D. Effects of different methods of general anesthesia on intraoperative awareness in surgical patients. *Medicine (Baltimore).*2017; 96(42):e6428.
100. Morimoto Y, Nogami Y, Harada K et al. Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anest.* 2011; 25:72.
101. Osterman, J.E.; Hopper, J.; Heran, W.J.; Keane, T.M.; van der Kolk, B.A. Awareness under anesthesia and the development of post-traumatic stress disorder. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2001, 23, 198–204.
102. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* dicembre 2006;105(6):1087–97.
103. Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, Maier WR, Philip JH, Seeman RG. Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA.* 22 agosto 1986;256(8):1017–20.
104. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiology clin.* dicembre 2006;24(4):793-822.
105. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* gennaio 2016;71(1):85–93.

106. Overview | Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), Entropy and Narcotrend-Compact M | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citato 13 agosto 2021]. Disponibile su: [NICE Guidance](#)
107. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors†‡. *Br J Anaesth*. 1 ottobre 2014;113(4):549–59.
108. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *BJA Br J Anaesth*. 1 maggio 2012;108(5):838–44.
109. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyært NBK, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanyl infusion. *Br J Anaesth*. 1 settembre 2007;99(3):359–67.
110. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;365(7):591-600.
111. Messina AG, Wang M, Ward MJ et al. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. 2016. *Cochrane Database Syst Rev* 10(10):CD007272. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007272>
112. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. 2014. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD003843.
113. Evans JM, Davies WL. Monitoring Anaesthesia. *Clin Anesth*. 1984;(2):243-262.
114. Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, et al. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh*. 2011;65(4):216–20.
115. Jessop J, Jones JG. Conscious awareness during anesthesia what are we attempting to monitor?. *Br J Anaesth* 1991; 66: 635-7.
116. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J*. 1977; 1: 1321.

117. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937;60(1):154-156.
118. Hagihira S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth.* 1 luglio 2015;115:27–31.
119. McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. *J Neurosci.* 2008;28(50):13488–13504.
120. Hight D, Voss LJ, Garcia PS, Sleight J. Changes in alpha frequency and power of the electroencephalogram during volatile-based general anaesthesia. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:36.
121. Voss L, Sleight J. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1 settembre 2007;21(3):313–25.
122. Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anaesthesia. *Anesthesiology.* 1 ottobre 1998;89(4):980–1002.
123. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anaesthesia. *Anesth Analg.* aprile 1995;80(4):780–5.
124. Cascella M. Impact of anaesthetics on brain electrical activity and principles of pEEG-based monitoring during general anaesthesia. In: *General anaesthesia research.* New York: Humana. 2020. pag 35-53.
125. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anaesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology.* ottobre 1997;87(4):808–15.
126. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* aprile 1997;86(4):836–47.
127. Kerssens C & Sebel P. BIS and memory during anaesthesia. In Ghoneim MM (ed.). *Awareness during anaesthesia.* Oxford: Butterworth-Heinmann, 2001, pp. 103–116.

128. Singh H: Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:31–6.
129. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;89(2):323–33.
130. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg.* dicembre 1995;81(6):1269–74.
131. Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *Bell Syst Tech J.* 1948;27(4):623–56.
132. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä 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.* 2004;48(2):154–61.
133. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):145–53.
134. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004;100:1353–72.
135. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of “anesthetic depth” during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98(3):621–7.
136. Amzica F. What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav.* 2015; 49:234–237.
137. Stockard JJ, Bickford RG, Aung MH. The electroencephalogram in traumatic brain injury. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology.* Amsterdam: North Holland; 1975. p. 217–367.
138. Fischer-Williams M. Burst-suppression activity as indication of undercut cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:723–4.

139. Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann E, Degen PH. Burst suppression EEG with baclofen overdose. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:77–80.
140. Niedermeyer E, Sherman DL, Geocadin RJ, Hansen HC, Hanley DF. The burst-suppression electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr* 1999;30:99–105.
141. Pagni CA, Courjon J. Electroencephalographic modifications induced by moderate and deep hypothermia in man. *Acta Neurochir Suppl* 1964;14(Suppl. 13):35–49.
142. Kroeger D, Amzica F. Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose brain. *J Neurosci*. 2007;27:10597–607.
143. Illievich UM, Petricek W, Schramm W, et al. Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: hemodynamic consequences. *Anesth Analg* 1993; 77: 155-60.
144. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, et al. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:61.
145. Bruhn J, Bouillon T, Shafer S. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 2000; 16:593–596.
146. Georgii MT, Pilge S, Schneider G, Kreuzer M. State entropy and burst suppression ratio can show contradictory information. A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37:1084-1092.
147. Kreuzer M, Stern M, Hight D, Berger S, Schneider G, Sleigh J, et al. Spectral and entropic features are altered by age in the electroencephalogram in patients under sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. maggio 2020;132(5):1003–16.
148. Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. gennaio 2004;48(1):27–34.
149. Linassi F, Kreuzer M, Maran E, Farnia A, Zanatta P, Navalesi P, et al. Age influences on Propofol estimated brain concentration and entropy during maintenance and at return of consciousness during total intravenous anesthesia with target-controlled infusion in unparalyzed patients: An observational prospective trial. *PLoS ONE*. 22 dicembre 2020;15(12):e0244145.

150. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth.* luglio 2015;115 Suppl 1:i46–57.
151. Aslanidis T. Perioperative monitoring of autonomic nervous activity. In: *General anesthesia research.* New York: Humana. 2020. pag 57-64.
152. Aslanidis T. Perspectives of autonomic nervous system perioperative monitoring—focus on selected tools. *Int Arch Med.* 2015; 8(22):1–22):9
153. Haiku M, Kamppari L, Viertiö-Oja H. Surgical pletysmographic index (SPI) in anesthesia practice, GE Healthcare White paper JB21042XX, 2014. Available from: <http://www3.gehealthcare.co.uk/~media/documents/us-global/products/clinicalconsumables/brochures/general/spi%20whitepaperjb21042xx1nov191.pdf?Parent.%7B24E8DD90-59E0-4C23-B15C-1EFA3C7655A1%7D>.
154. 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.
155. 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.
156. Kang H. Intraoperative nociception monitoring. *Anesth Pain Med.* 2015;10:227-234.
157. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS. Comparison of Surgical Pleth Index-guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 1 giugno 2015;122(6):1280–7.
158. Umholtz M, Nader ND. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. In: *General Anesthesia Research.* New York: Humana. 2020. pag 239-244.
159. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *British Journal of Anesthesia.* 2017;119(suppl_1):i115-i125.
160. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth.* ottobre 2020;125(4):492–504.

161. Oh S-T, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* febbraio 2019;72(1):4–12.
162. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2009;103(Suppl 1):i41–i46.
163. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in pediatric critical care. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(5):1117-1132.
164. Drews T, Franck M, Radtke F.M et al. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32: 147-151.
165. Umholtz M, Cilnyk J, Wang CK et al. Postanesthesia emergence in patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Anesth.* 2016;34:3–10.
166. Lilburn JK, Dundee JW, Nair SG et al. Ketamine sequelae. Evaluation of the ability of various premedicants to attenuate its psychic actions. *Anaesthesia.* 1978; 33:307–311.
167. Aono J, Ueda W, Mamiya K et al. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology.* 1997;87:1298–1300.
168. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective non cardiac surgery. *JAMA.* 1994; 271: 134–9.
169. Palanca BJA, Avidan MS, Wildes TS, Ju Y-E, Ching S. Electroencephalography and delirium in the postoperative period *Br J Anaesth.* 2017; 119: 294–307.
170. Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and perioperative outcomes. *Anaesthesia.* 2014; 69: 899–910.
171. Guo Y, Jia P, Zhang J, Wang X, Jiang H, Jiang W. Prevalence and risk factors of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Int Med Res.* aprile 2016;44(2):317–27.
172. Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clin Spine Surg.* aprile 2017;30(3):112–9.

173. Lee JK, Park Y-S. Delirium after spinal surgery in Korean population. *Spine*. 15 agosto 2010;35(18):1729–32.
174. Georgii MT, Pilge S, Schneider G, Kreuzer M. State entropy and burst suppression ratio can show contradictory information: A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37:1084-1092.
175. Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N et al. Propofol sedation for endoscopic procedures in patients 90 years of age and older. *Digestion*. 2008;78(1):20-3.
176. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes with Propofol Susceptibility. *Sci Rep*. 2017; 7:3343.
177. Jonsson Fagerlund M, Sjödin J, Krupp J, Dabrowski MA. Reduced effect of propofol at human $\alpha_1\beta_2(N289M)\gamma_2$ and $\alpha_2\beta_3(N290M)\gamma_2$ mutant GABA(A) receptors. *Br J Anaesth*. 2010;104:472-81.
178. Reitz SL, Kelz MB. Preoptic Area Modulation of Arousal in Natural and Drug Induced Unconscious States. *Front Neurosci*. 2021;15:644330.
179. Fujita A, Hayamizu K, Yoshihara T, Zaitzu M, Shiraishi F, Arima H, Matsuo K, Shiokawa K, Setoguchi H, Sasaguri T. Effect of sex and polymorphisms of CYP2B6 and UGT1A9 on the difference between the target-controlled infusion predicted and measured plasma propofol concentration. *JA Clin Rep*. 2018;4:59.
180. Dennery PA. Evaluating the beneficial and detrimental effects of bile pigments in early and later life. *Front Pharmacol*. 2012; 3:115.
181. Song JC, Sun YM, Zhang MZ, Yang LQ, Tao TZ, Yu WF. The etomidate requirement is decreased in patients with obstructive jaundice. *Anesth Analg*. 2011;113:1028-32.
182. Song JC, Sun YM, Zhang MZ, Yang LQ, Tao TZ, Yu WF. The etomidate requirement is decreased in patients with obstructive jaundice. *Anesth Analg*. 2011;113:1028-32.
183. Yang LQ, Song JC, Irwin MG, Song JG, Sun YM, Yu WF. A clinical prospective comparison of anesthetics sensitivity and hemodynamic effect among patients with or without obstructive jaundice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:871-7.

184. Yang H, Deng H, Chen H et al. The impact of age on propofol requirement for inducing loss of consciousness in elderly surgical patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:739552.
185. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Lobo F, Santos IA, Amorim P. Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentrations at loss of consciousness and age in neurosurgical patients. *J Clin Anesth.* 2009;21(1):3-8.
186. Laalou FZ, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G, Pain L. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth.* 2010;105:342-6.
187. Touchard C, Cartailier J, Levé C, Serrano J, Sabbagh D, Manquat E, Joachim J, Mateo J, Gayat E, Engemann D, Vallée F. Propofol Requirement and EEG Alpha Band Power During General Anesthesia Provide Complementary Views on Preoperative Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:593320.
188. Linassi F, De Laurenzis A, Maran E et al. Influence of previous general anesthesia on cognitive impairment: an observational study among 151 patients. *Front Hum Neurosci.* 2022.
189. Linassi F, Maran E, Kreuzer M, Zanatta P, Carron M. Intraoperative electroencephalographic burst suppression may help to identify patients at risk for long-term adverse outcome: Findings from a case of homozygous twins. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39:629-630.
190. Fritz BA, King CR et al. Preoperative Cognitive Abnormality, Intraoperative Electroencephalogram Suppression, and Postoperative Delirium: A Mediation Analysis. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1458-1468.
191. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Amorim P. Clinical variables related to propofol effect-site concentrations at recovery of consciousness after neurosurgical procedures. *J Neurosurg Anesthesiol.* aprile 2005;17(2):110-4.
192. Sepúlveda PO, Carrasco E, Tapia LF, Ramos M, Cruz F, Conget P, Olivares QFB, Cortínez I. Evidence of Hysteresis in Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesia.* 2018;73:40–48.
193. [46] Proekt A, Kelz MB. Explaining anaesthetic hysteresis with effect-site equilibration. *Br J Anaesth.* 2021;126:265-278.

194. Friedman EB, Sun Y, Moore JT, Hung HT, Meng QC, Perera P, Joiner WJ, Thomas SA, Eckenhoff RG, Sehgal A, Kelz MB. A conserved behavioral state barrier impedes transitions between anesthetic-induced unconsciousness and wakefulness: evidence for neural inertia. *PLoS One*. 2010;5:e11903.
195. McKinstry-Wu AR, Wasilczuk AZ, Harrison BA, Bedell VM, Sridharan MJ, Breig JJ, Pack M, Kelz MB, Proekt A. Analysis of stochastic fluctuations in responsiveness is a critical step toward personalized anesthesia. *Elife*. 2019;8:e50143.
196. Kukreja D, Günther U, Popp J. Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age. *Indian J Med Res*. 2015; 142(6):655-662.
197. Radtke FM, Franck M, Hagemann L et al. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:394–403.
198. Xará D, Acácio S, Mendonça J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the postanesthesia care unit. *J Clin Anesth*. 2013;25(6):439-46.
199. Evered LA, Chan MTV, Han R et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. novembre 2021;127(5):704-712.
200. Yang Y, Song C, Song C, Li C. Comparison of Bispectral Index-Guided Individualized Anesthesia with Standard General Anesthesia on Inadequate Emergence and Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Esophagectomy: A Retrospective Study at a Single Center. *Med Sci Monit*. ottobre 2020;26:e925314.
201. Lepoussé C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 2006;96:747-53.