

Gestione anestesiológica efficace della fase di risveglio per la prevenzione dell'*emergence awareness*

Marco Cascella¹, Laura Cascella²

¹UOC di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica. Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli; ²Scuola di Medicina, Università degli Studi Federico II di Napoli

Introduzione - Il problema *awareness* in anestesia

Lo stato di incoscienza e l'amnesia di eventi che si verificano durante l'intervento chirurgico rappresentano i principali obiettivi dell'anestesia generale. Nonostante tali obiettivi siano raggiunti nella pressoché maggioranza dei casi, raramente si può verificare una memorizzazione di eventi che accadono in corso di anestesia⁽¹⁾ e che vengono riferiti dal paziente (in termini di *self-reporting* o come racconto "indotto" grazie all'ausilio di specifici tools) subito dopo la fine dell'intervento chirurgico o a distanza variabile da esso⁽²⁾. È questa una temibile e sottostimata complicanza dell'anestesia generale definita generalmente come *awareness* (consapevolezza), o più propriamente *anesthesia awareness with recall*, dove la presenza del *recalling* (la rievocazione dell'episodio) dell'evento presuppone l'attivazione della memoria dichiarativa a lungo termine (*explicit memory*), che include la memoria episodica e semantica⁽³⁾.

Un altro sottogruppo di *awareness* si realizza bypassando la memoria esplicita e presuppone l'attivazione della memoria "nascosta", un tipo di memoria che, secondo Veselis, "esiste ma che non sappiamo di possedere"⁽¹⁾ e che è più propriamente definita memoria non dichiarativa o implicita⁽⁴⁾.

Per tale motivo, questo sottotipo di *awareness* è indicato come *awareness without explicit recall*.

Nonostante la rarità della complicanza, le caratteristiche cliniche sono indicative di un fallimento dell'anestesia e le potenziali complicanze psicologiche

possono essere devastanti, passando per il disturbo da stress acuto e potendo sfociare in quadri sub-sindromici e in conclamate sindromi post-traumatiche da stress⁽⁵⁾. In termini medico-legali, inoltre, è stato calcolato che circa il 2% delle richieste di risarcimento nei confronti degli anestesisti riguarda episodi di *awareness*⁽⁶⁾. In termini di dimensione del fenomeno, è difficile fare riferimento a dati certi, in quanto la reale incidenza di *awareness* con *recall* dipende dal metodo di indagine utilizzato⁽⁷⁾. I risultati ottenuti dal 5th *National Audit Project* (NAP5) indicano un'incidenza complessiva di circa 1:19.000 anestesie generali (0.005%)⁽⁸⁾. Tuttavia, la metodologia dello studio, che prevedeva l'assenza di interviste strutturate, è stata ampiamente criticata⁽⁹⁾.

Studi successivi (*SNAP-1 Study*), condotti a mezzo di specifici *tools* per la diagnosi dell'*awareness* (come, ad esempio, il questionario di Brice modificato), hanno confermato un'incidenza variabile tra lo 0,1 e lo 0,2%, cioè 1 caso ogni 1.000-2.000 anestesie⁽¹⁰⁾.

Sintetizzando per praticità le principali caratteristiche del fenomeno *awareness*, e senza avere la pretesa di trattare in modo esaustivo una materia quanto mai complessa, è possibile affermare che un potenziale episodio di coscienza in corso di anestesia può seguire diversi *pathways* di *memory processing* ed essere consolidato in differenti modalità di memoria a lungo termine. Il percorso del consolidamento via memoria dichiarativa configura l'*awareness* con *recall* e si manifesta clinicamente come *report* spontaneo, o indotto, al termine dell'anestesia o dopo un intervallo di tempo che può essere particolarmente variabile, di un episodio reale (non una suggestione o un episodio di *intraoperative dreaming*⁽¹¹⁾ avvenuto durante l'anestesia.

In alternativa, non tutti gli episodi di coscienza intraoperatoria seguono la via della memoria esplicita e si possono consolidare in termini di memoria inconscia o implicita⁽¹²⁾. Tali episodi, numericamente più significativi degli episodi espliciti, non sono riportati spontaneamente o in forma indotta, al termine dell'anestesia e si manifestano clinicamente come cambiamenti di comportamenti o di *performances*^(13,14). In questa sede, si farà riferimento esclusivamente all'*awareness* con *recall* e alle modalità cliniche e preventive riferite alla fase di risveglio dell'anestesia, indicata anche come "*emergence from anesthesia*" o semplicemente "*emergence*".

Per un approfondimento della materia, si rimanda a trattazioni maggiormente dettagliate^(1,15).

Caratteristiche dell'*awareness* nella fase di risveglio

Considerando il collocamento temporale riferito alle fasi dell'anestesia, circa il 20% dei casi di *awareness* si verifica nella fase di risveglio⁽⁸⁾. In termini pratici, essendo la quasi totalità di questi eventi efficacemente prevedibile, un'accorta strategia di anestesia focalizzata ad una *emergence* sicura può contribuire a prevenire circa 1/5 degli episodi di *awareness*. Questo dato è quanto mai significativo, in quanto episodi di *awareness* riconducibili alla fase di risveglio sono molto spesso associati ad un angosciante (*distress*) senso di paralisi che, a sua volta, rappresenta un importante fattore predittivo per lo sviluppo di complicanze psicologiche⁽¹⁶⁾ (Tab.I).

Incidenza	Circa 20% dei casi totali di <i>awareness</i> con <i>recall</i> .
Presentazione clinica	Soprattutto paralisi. Il <i>distress</i> è frequentemente riportato.
Cause	Inappropriato management anestesiológico (mancato uso o uso improprio del monitoraggio neuromuscolare; <i>awake extubation</i>). Deficit di butirrilcolinesterasi (per succinilcolina e mivacurio). Errore umano o malfunzionamento di macchinari. Fattori predisponenti (resistenza geneticamente determinata agli anestetici, farmaco-induzione da alcool, tabacco o farmaci ad azione centrale).
Conseguenze psicologiche	Comuni e di entità variabile a seconda di <i>distress</i> , durata e tipologia dell'evento.
Terapia	Approccio multidisciplinare e interventi specializzati da parte di personale adeguatamente formato (psichiatra/psicologo). È mandatorio accettare il resoconto del paziente come veritiero, caratterizzarlo ed effettuare un <i>root case analysis</i> con tutto il personale medico, e non, coinvolto nel teatro operatorio.

Tab. I - Caratteristiche dell'*awareness* nella fase di risveglio.

Cause

Il mancato utilizzo, o un uso improprio, del monitoraggio neuromuscolare rappresenta il principale fattore di rischio per il verificarsi dell'*awareness* al risveglio⁽⁸⁾. In uno studio di Thomsen *et al.*, condotto sul fenomeno *awareness* nella fase di risveglio, è emerso che l'80% delle complicanze si è verificato in pazienti non monitorizzati con neurostimolatore⁽¹⁷⁾. L'effetto di un mancato o erroneo utilizzo del monitoraggio neuromuscolare è soprattutto evidente in alcune evenienze cliniche, dove il metabolismo del curaro subisce significative alterazioni. Il deficit di butirrilcolinesterasi (BChE) (precedentemente conosciuta come pseudocolinesterasi), nell'utilizzo di succinillcolina e mivacurio, rappresenta un caso tipico in cui si assiste ad un allungamento considerevole dell'emivita del bloccante neuromuscolare⁽¹⁷⁾. In tema di *awareness*, circa la metà dei pazienti affetti da un grado variabile di carenza enzimatica ha riportato esperienze di *awareness* intraoperatorie⁽¹⁷⁾.

La carenza enzimatica riconosce una genesi multifattoriale e, per esempio, diverse sostanze e farmaci come caffeina, teofillina, chinidina, barbiturici, morfina, codeina, atropina, epinefrina, fenotiazine, acido folico e vitamina K possono diminuire l'attività e i livelli di BChE. La forma ereditaria di deficit di BChE è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta a mutazioni nel gene BChE, localizzato nel locus E1 del cromosoma 3 (3q26.1-q26.2). La prevalenza del difetto è più alta nella popolazione caucasica, nella quale circa il 4% della popolazione presenta un difetto parziale. Di contro, il deficit completo ha una prevalenza di 1/100.000 individui.

Un errore umano legato ad un'impropria tecnica di anestesia è un'ulteriore causa di *awareness* in fase di risveglio. Una precoce superficializzazione del piano di anestesia, associata o meno ad un errato calcolo dei tempi chirurgici (ad esempio, ritardo nella sutura chirurgica), può esporre il paziente al rischio *awareness*. È anche da menzionare il possibile malfunzionamento di apparecchiature e *devices* che possono offrire un eccessivo senso di sicurezza e mascherare il manifestarsi della complicanza.

In una limitata percentuale di casi, la causa dell'*awareness* non è identificabile. Infatti, è stato calcolato che circa il 15% degli episodi di *awareness* (in tutte le fasi dell'anestesia) ha una genesi non determinabile⁽¹⁸⁾.

La spiegazione di questi eventi appare oltremodo complessa. A parte certe condizioni come il fumo di tabacco, il consumo eccessivo di alcool e farmaci ad azione centrale, responsabili della cosiddetta "resistenza fisiologica" agli anestetici, probabilmente attraverso un meccanismo di farmacodinamica, ci potrebbe essere una sorta di possibile resistenza genetica ai farmaci dell'anestesia. Questo aspetto farmacodinamico rappresenta un affascinante e poco conosciuto fenomeno.

Ad esempio, dati sperimentali preclinici, ottenuti dall'analisi di ceppi mutanti di *Drosophila*, hanno dimostrato che un'ampia gamma di geni (implicati, ad esempio, nella codifica per secondi passeggeri, substrati di formazione della memoria, canali ionici e proteine sinaptiche) e le relative isoforme sono implicate nella normale risposta agli anestetici⁽¹⁹⁾. Tuttavia, la questione sembra essere più complessa. In effetti, l'emergenza dall'anestesia non è semplicemente il processo in senso opposto dell'induzione, ma è soggetta al controllo di percorsi neurali diversi⁽²⁰⁾.

In altre parole, induzione e risveglio seguono percorsi non speculari e sono soggetti a meccanismi di controllo che solo in parte collimano⁽²¹⁾. Tale contraddizione è definita "isteresi dell'anestesia"⁽²²⁾. Un'alterazione di tali processi, con una repentina fase di risveglio, potrebbe spiegare quei casi di *awareness* al risveglio che non trovano altra spiegazione plausibile.

Prevenzione dell'*emergence awareness*

La prevenzione degli episodi di *awareness* all'*emergence* è di fondamentale importanza, sia per il significato clinico della complicità in questa fase dell'anestesia, sia per il dato statistico che indica come un'attenta profilassi possa consentire la prevenzione di oltre il 90% di questi eventi⁽⁸⁾. Come precedentemente illustrato, infatti, solo in casi molto rari l'*awareness* al risveglio non ha una causa identificabile e non può essere, almeno teoricamente, prevenuta. Diversi suggerimenti pratici possono essere forniti per la prevenzione dell'*awareness* all'*emergence*. Questi accorgimenti si applicano alla fase prechirurgica e al *management* intraoperatorio (Tab.II).

Fase preoperatoria	Identificazione dei pazienti a rischio e correzione dei fattori di rischio modificabili
Gestione intraoperatoria	Utilizzo di un monitoraggio neuromuscolare Mantenimento di uno stato anestesia adeguato fino al completo recupero del blocco neuromuscolare Utilizzo di antagonista/antidoto (sugammadex) del curaro Evitare, se possibile, estubazione con paziente pienamente cosciente Utilizzo di <i>pEEG-based devices</i> (In pazienti ad alto rischio e in caso di TIVA) Comunicare con il paziente rassicurandolo Pianificare l'analgia post-operatoria

Tab. II - Strategie profilattiche per la prevenzione dell'awareness nella fase di risveglio.

Identificazione dei pazienti a rischio

I fattori di rischio legati al paziente si dividono in fattori di rischio non modificabili (come età, 24-45 anni, e sesso, femminile) e fattori di rischio modificabili. Tra questi ultimi, si annoverano un elevato *American Society of Anesthesiologists (ASA) status* (ASA>III) e una limitata riserva emodinamica. I pazienti a rischio di *awareness* sono soprattutto individui con storia di abuso di droghe (oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, cocaina) o in trattamento con farmaci ad azione centrale (antidepressivi triciclici o I-MAO). Il diabete mellito e l'uso di farmaci beta-bloccanti possono rappresentare fattori di rischio in quanto potenzialmente capaci di mascherare stimoli. Infine, un episodio di *awareness* in corso di una precedente operazione rappresenta un significativo fattore di rischio⁽²³⁾.

La *Task Force* sull'*awareness* guida dell'ASA raccomanda di informare il paziente ad alto rischio circa l'eventualità dell'*awareness*. Questa strategia, infatti, sembra non incrementare lo stato di ansia e il rischio attuale della complicità⁽²⁴⁾.

Monitoraggio neuromuscolare e gestione dei tempi di recupero

In merito alla gestione del blocco neuromuscolare e del suo recupero, se il recupero dal blocco indotto da rocuronio o vecuronio ha raggiunto un valore di almeno 1-2 PTC (*Post-Tetanic Count*), è opportuno utilizzare sugammadex al dosaggio di 4 mg/kg di peso corporeo (tempo mediano al ripristino di un valore di 0,9 del rapporto T4/T1 di circa 3 minuti).

In presenza di un recupero spontaneo giunto sino alla ricomparsa di T2, la dose raccomandata dell'antidoto è di 2 mg/kg di peso corporeo (tempo mediano al ripristino di un valore di 0,9 del rapporto T4/T1 di circa 2 minuti). Questo approccio consente il recupero del blocco neuromuscolare quando il piano di narcosi si sta repentinamente superficializzando, evitando che il paziente cosciente sia impossibilitato a comunicare con gli operatori per la persistenza della paralisi⁽²⁵⁾.

Razionale dell'uso del monitoraggio neuromuscolare

A. Guida la somministrazione di antagonisti (es. neostigmina metilsolfato per curari non depolarizzanti) o antidoti (es. sugammadex per i curari non depolarizzanti rocuronio o vecuronio), evitando che il paziente in fase di ripresa della coscienza sia impossibilitato a comunicare con gli operatori per la persistenza del blocco.

B. Circa il 90% degli episodi di *awareness all'emergence* è dovuto ad un non corretto uso del curaro

- **Mantenimento di un piano di anestesia adeguato fino al completo recupero del blocco neuromuscolare.** Per le stesse ragioni indicate a proposito del blocco neuromuscolare, sarebbe opportuno non superficializzare il piano di narcosi, prima di aver ottenuto il completo recupero neuromuscolare.
- **Evitare l'estubazione con paziente pienamente cosciente.** Questo suggerimento non è ovviamente applicabile a tutti i *setting* chirurgici e/o anestesiológicos. Nella chirurgia bariatrica, per esempio, e nella gestione anestesiológica del paziente gravemente obeso, è raccomandata l'estubazione quando vi è completa ripresa della coscienza e recupero del respiro spontaneo^(26,27).

- **Utilizzo di pEEG-based devices.** Come ampiamente dimostrato da studi clinici e analisi di *evidence-based medicine*, questi dispositivi, anche definiti *Depth of Anesthesia (DoA) monitors*, certamente non riducono il rischio della complicità⁽²⁸⁾. Tuttavia, diverse società scientifiche come l'ASA24, l'*Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA)*⁽²⁹⁾ e l'*Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*⁽³⁰⁾ hanno specificato che l'impiego del monitoraggio cerebrale dell'anestesia deve essere effettuato in pazienti ad elevato rischio per la complicità, inclusi i pazienti sottoposti ad anestesia totalmente intravenosa (TIVA o TCI) e pazienti in *deep sedation*⁽³¹⁾. A riprova dell'efficacia della raccomandazione, una recente analisi Cochrane ha dimostrato che in pazienti ad alto rischio l'uso del BIS può ridurre l'incidenza di awareness del 75%⁽³²⁾.
- **Comunicare con il paziente durante il risveglio.** Durante la fase di *emergence*, la comunicazione continua con il paziente e la rassicurazione verbale possono mitigare eventuali episodi di *recall*⁽³³⁾.
- **Analgesia post-operatoria.** La pianificazione dell'analgesia post-operatoria attraverso l'uso di analgesici per via parenterale o tecniche locali (infiltrazione della ferita) o loco-regionali (blocchi singoli o continui) ha un ruolo importante nella prevenzione dell'awareness, in quanto un tipo di esperienza riferita dai pazienti riguarda proprio il dolore. La percezione intraoperatoria del dolore, cioè, è espressione di awareness. Altre strategie profilattiche, come l'uso di benzodiazepine⁽³⁴⁾, sono meno efficaci nella prevenzione dell'awareness all'*emergence* rispetto all'awareness nella fase di induzione e mantenimento.

Conclusioni

La migliore strategia per la prevenzione dell'awareness nella fase di risveglio sembra essere una dinamica combinazione di elementi. Rispetto alle fasi di induzione e mantenimento, infatti, l'*emergence* offre meno approcci profilattici (ad esempio, uso di benzodiazepine in premedicazione per prevenire l'awareness all'induzione).

Tuttavia, pochi accorgimenti pratici possono essere particolarmente efficaci per la prevenzione della complicità, anche nella fase di risveglio.

L'approccio ottimale dovrebbe prevedere l'identificazione dei pazienti a rischio e la messa in pratica di opportune strategie di condotta dell'anestesia. Tali strategie profilattiche si sostanziano nell'attenta amministrazione di farmaci e nell'uso di un monitoraggio strumentale adeguato.

Poiché la maggior parte dei casi di *awareness all'emergence* è riconducibile ad un mancato recupero neuromuscolare con paziente in piena fase di risveglio, il monitoraggio neuromuscolare è di fondamentale importanza per guidare la somministrazione di antagonisti (es. neostigmina metilsolfato per curari non depolarizzanti) o antidoti (es. sugammadex per i curari non depolarizzanti rocuronio o vecuronio).

È opportuno sottolineare, tuttavia, che nonostante tutti gli accorgimenti che possano essere messi in atto, una limitata percentuale di episodi di *awareness* non può essere prevenuta. Questo assioma vale soprattutto nella fase di *emergence*, che rappresenta un processo neurofisiologico molto complesso e con molti aspetti ancora da delucidare.

Bibliografia

- 1 Veselis RA. Memory formation during anaesthesia: plausibility of a neurophysiological basis. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 1:i13-i19.
- 2 Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*. 2011;114(5):1218-33.
- 3 Takamiya S, Yuki S, Hirokawa J, Manabe H, Sakurai Y. Dynamics of memory engrams. *Neurosci Res*. 2020 Apr;153:22-6.
- 4 Cascella M. What about Memory, Consciousness, Recall, and Awareness in Anesthesia? *Iran J Med Sci*. 2014;39(3):311-2.
- 5 Vulser H, Lebeau G. (2020) Post-Traumatic Stress Disorder Following Intraoperative Awareness. In: Cascella M. (eds) *General Anesthesia Research*. Neuromethods, vol 150. Humana, New York, NY, pp. 97-107.
- 6 Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1999;90(4):1053-61.
- 7 Cascella M, Viscardi D, Schiavone V, Mehrabmi-Kermani F, Muzio MR, Forte CA, De Falco F, Barberio D, Cuomo A. A 7-year retrospective multisource analysis on the incidence of anesthesia awareness with recall in cancer patients: a chance of collaboration between anesthesiologists and psycho-oncologists for awareness detection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2757.

- 8 Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torvell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM; Royal College of Anaesthetists; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth.* 2014;113(4):549-59.
- 9 Bischoff P, Rundshagen I, Schneider G. [Undesired awareness phenomena during general anesthesia: Evidence-based state of knowledge, current discussions and strategies for prevention and management]. *Anaesthesist.* 2015;64(10):732-9.
- 10 Walker EMK, Bell M, Cook TM, Grocott MPW, Moonesinghe SR; Central SNAP-1 Organisation; National Study Groups. Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: a cross-sectional observational study. *Br J Anaesth.* 2016;117(6):758-66.
- 11 Cascella M, Fusco R, Caliendo D, Granata V, Carbone D, Muzio MR, Laurelli G, Greggi S, Falcone F, Forte CA, Cuomo A. Anesthetic dreaming, anesthesia awareness and patient satisfaction after deep sedation with propofol target controlled infusion: A prospective cohort study of patients undergoing day case breast surgery. *Oncotarget.* 2017;8(45):79248-256.
- 12 Cascella M. The Impact of Anesthetics Drugs on Memory and Memory Modulation under General Anesthesia. *Journal of In Silico & In Vitro Pharmacology.* 2015;1(1):1-5.
- 13 Newell BR, Shanks DR. Unconscious influences on decision making: a critical review. *Behav Brain Sci.* 2014;37(1):1-19.
- 14 Cascella M, Muzio MR. Awareness without explicit recall. Features and research perspective. *Biomed Res Clin Prac.* 2018;3(2):1-4.
- 15 Cascella M. (2020) The Challenge of Accidental Awareness During General Anesthesia. In: Cascella M. (eds) *General Anesthesia Research.* Neuromethods, vol 150. Humana, New York, NY, pp. 1-33.
- 16 Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(3):229-31.
- 17 Thomsen JL, Nielsen CV, Eskildsen KZ, Demant MN, Gätke MR. Awareness during emergence from anaesthesia: significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl 1:i78-i88.
- 18 Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Awareness during general anaesthesia: a review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. *Anaesthesia.* 2002;57(6):549-56.
- 19 Al-Hasan YM, Krishnan HR, Ghezzi A, Prado FJ 3rd, Robles RB, Atkinson NS. Tolerance to anesthesia depends on synaptic proteins. *Behav Genet.* 2011;41(5):734-45.
- 20 Kushikata T, Hirota K. Mechanisms of Anesthetic Emergence: Evidence for Active Reanimation. *Curr Anesthesiol Rep.* 2014;4:49-56.
- 21 Cascella M. Emergence from anesthesia: a winding way back. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(2):168-9.
- 22 Cascella M, Bimonte S, Muzio MR. Towards a better understanding of anesthesia emergence mechanisms: Research and clinical implications. *World J Methodol.* 2018;8(2):9-16.
- 23 Aranake A, Gradwohl S, Ben-Abdallah A, Lin N, Shanks A, Helsten DL, Glick DB, Jacobsohn E, Villafranca AJ, Evers AS, Avidan MS, Mashour GA. Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1275-83.
- 24 American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology.* 2006;104(4):847-64.
- 25 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.* 2016;32(8):1351-9.
- 26 Leykin Y, Pellis T, Del Mestro E, Marzano B, Fanti G, Brodsky JB. Anesthetic management of morbidly obese and super-morbidly obese

- patients undergoing bariatric operations: hospital course and outcomes. *Obes Surg.* 2006; 16(12):1563-9.
- 27 De Baeremaeker L, Margaron M. Best anaesthetic drug strategy for morbidly obese patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29(1): 119-28.
- 28 Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, Pace NL. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD007272.
- 29 Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) Guidelines on monitoring during anaesthesia. Available at: <http://www.anzca.edu.au/documents/ps18-2015-guidelines-on-monitoring-during-anaesthe.pdf>. Updated December 2015. Accessed 8 June 2019.
- 30 Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, Love NJ, Misra U, Morris C, Nathanson MH, Rodney GE, Verma R, Pandit JJ; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2016;71(1):85-93.
- 31 Cascella M. (2020) Impact of Anesthetics on Brain Electrical Activity and Principles of pEEG-Based Monitoring During General Anesthesia. In: Cascella M. (eds) *General Anesthesia Research*. *NeuroMethods*, vol 150. Humana, New York, NY, pp. 35-56.
- 32 Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD003843.
- 33 Difficult Airway Society Extubation Guidelines Group, Popat M, Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia.* 2012;67(3):318-40.
- 34 Cascella M. Anesthesia awareness. Can midazolam attenuate or prevent memory consolidation on intraoperative awakening during general anesthesia without increasing the risk of postoperative delirium? *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(2):200-2.