



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Monitoring anesthesia: Optimizing monitoring strategies to reduce adverse effects of anesthetic drugs on ventilation

Broens, S.J.L.

Citation

Broens, S. J. L. (2020, December 2). *Monitoring anesthesia: Optimizing monitoring strategies to reduce adverse effects of anesthetic drugs on ventilation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138479>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138479>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138479> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Broens, S.J.L.

Title: Monitoring anesthesia: Optimizing monitoring strategies to reduce adverse effects of anesthetic drugs on ventilation

Issue Date: 2020-12-01

CHAPTER 9



Samenvatting en Conclusies

Samenvatting

In **Deel 1** werden twee nieuwe nociceptie monitors gepresenteerd. Beide gebruiken parameters die activatie van het autonome zenuwstelsel weergeven om tot een maat voor nociceptie te komen. Het vermogen van deze monitors om onderscheid te maken tussen momenten van nociceptie en niet-nociceptie werd beoordeeld.

Hoofdstuk 2 introduceerde een nieuwe methode voor de detectie van nociceptie door fluctuaties in de bloeddorstroming van de huid te kwantificeren met behulp van een geminiaturiseerde 'dynamic light scattering' (mDLS) sensor. Bij deze technologie wordt het licht van een laserstraal verstrooit door passerende rode bloedcellen in de microcirculatie van de huid. Uit het resulterende 'speckle' patroon kan een hemodynamische index (HI) worden afgeleid die informatie bevat over de grootte, de pulsatiliteit en de stroomsnelheid van het bloed in deze vaten. HI's zijn direct gerelateerd aan autonome activiteit. Om de relatie tussen HI's en nociceptie te testen, werden 17 gezonde vrijwilligers (10 vrouwen/7 mannen) onderworpen aan vier elektrische en warmte pijnprikkels van 30 seconden, met twee mDLS sensoren gepositioneerd op de palmaire zijde van elke wijsvinger. De pijnprikkels werden in willekeurige volgorde gegeven en berekend om te corresponderen met geschatte 'numerical rating scores' (NRS) van 1, 4, 6 en 9. Het verschil tussen respons en uitgang-HI waarden werd berekend. Bij alle stimulus intensiteiten werd tijdens de pijn prikkel een toename gezien van de relatieve doorstroming van de kleinere niet-pulsatiele bloedvaten (SVR) en een afname van de relatieve doorstroming van de grotere pulsatiele bloedvaten (LVR), met een snelle terugkeer naar de uitgangssituatie zodra de stimulus eindigde. Pijnprikkels van een maximale intensiteit leidden niet tot een significante verandering in de hartfrequentie.

Deze bevindingen geven aan dat aan de doorbloeding van de huid gerelateerde parameters kunnen worden gebruikt om nociceptieve gebeurtenissen te detecteren. Ook lijken er aanwijzingen te bestaan dat deze parameters beter presteren dan klinisch gebruikte parameters zoals hartslag. De afname van de huidperfusie en herverdeling van de bloedstroom van pulsatiele naar niet-pulsatiele bloedvaten is waarschijnlijk gerelateerd aan vasoconstrictie van de arteriolen van de huid secundair aan autonome activatie van het zenuwstelsel.

De mDLS-sensor beschreven in hoofdstuk 2 werd getest in een experimentele omgeving met behulp van gezonde vrijwilligers en zonder het gebruik van anesthetica. **Hoofdstuk 3**, daarentegen, beschreef de validatie van een nieuwe nociceptieve index bij patiënten die totale intraveneuze propofol-remifentanyl anesthesie ondergingen en met het gebruik van klinisch relevante pijnprikkels. De Nociception Level (NoL) is een multiparameter, niet-lineaire combinatie van hartslag (HR); hartslagvariabiliteit (HRV); amplitude van het vinger

photoplethysmogram (AP); mate van huidgeleiding; schommelingen in huidgeleiding; en de tijdderivaten van deze parameters, afgeleid door middel van random forest regressie analyse en geschaald van 0 tot 100 om een dimensieloze waarde te produceren. 72 patiënten (39 vrouwen/33 mannen) werden gerandomiseerd naar één van de zes mogelijke remifentanil-targetconcentraties (0/1/2/3/4/5 ng/ml). Gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP), HR, Bispectral Index (BIS) en NoL waarden werden gemeten voor en na drie verschillende pijnlijkprikkel (niet-pijnlijk; matig/incisie; ernstig/intubatie). Δ NoL presteerde beter dan alle andere variabelen wat betreft het vermogen onderscheid te maken tussen nociceptieve en niet-nociceptieve gebeurtenissen (AUC 0,95; 0,91 – 0,99, $p = 0,0003$ vs. Δ HR; $P < 0,0001$ vs. Δ MAP; $p < 0,0001$ vs. HR; $p = 0,00004$ vs. MAP). Een afkapwaarde van 16 leverde een specificiteit en sensitiviteit van 80% en 73%. Bij afwezigheid van pijnlijke stimuli was NoL niet gecorreleerd aan de remifentanil concentratie, terwijl MAP en HR significant daalden bij toenemende remifentanil concentraties onder alle omstandigheden.

Deze bevindingen suggereren dat het gebruik van meerdere signalen van autonome activiteit voor de detectie van nociceptie een grotere sensitiviteit en specificiteit kan opleveren dan het gebruik van afzonderlijke parameters. Indices gebaseerd op meerdere parameters lijken ook minder te worden beïnvloed door de hemodynamische effecten van anesthetica.

Deel 2 bevestigde eerder werk naar het effect van niet-depolariserende spierverslappers op de door de carotis lichaampjes gemedieerde ventilatoire respons op hypoxie en ging in op de implicaties van dit effect voor neuromusculaire monitoring en antagonist strategieën.

In **Hoofdstuk 4** werd rocuronium, een niet-depolariserende spierverslapper (NMBD) die fungeert als een acetylcholinereceptor antagonist op de neuromusculaire overgang, toegediend aan 40 gezonde en wakkere vrijwilligers en getitreerd om een Train-of-Four (TOF) ratio van 0.7 aan de m. adductor pollicis te verkrijgen. De ventilatoire respons op hypoxie (Acute Hypoxic Response of AHR) en hypercapnie (Hypercapnic Ventilatory Response of HCVR) werd vervolgens verkregen door de proefpersonen afwisselend hypoxische of hypercapnisch gasmengsels te laten inademen. Deze metingen werden op gerandomiseerde wijze vergeleken met de uitgangs- AHR en HCVR en na omkering van het neuromusculaire blok door placebo, neostigmine / atropine of sugammadex. Hieruit hebben we de carotid body index (F) afgeleid. Deze vertegenwoordigt het effect van NMBD's op de ventilatoire respons op hypoxie die uitsluitend door de carotis lichaampjes wordt gemedieerd. Bij een TOF-ratio van 0.7 was de isocapische hypoxische respons met 42% verminderd, terwijl hypercapische ventilatie met slechts 11% verminderde ($F = 0.67$). Omkering van het neuromusculaire blok naar een TOF van 1.0, wat duidt op volledig antagonisme van het NMBD effect

op het niveau van de neuromusculaire overgang, resulteerde niet in een volledige terugkeer van de AHR naar de uitgangswaarden, ongeacht de omkeringsstrategie.

Deze bevindingen bevestigen het antagonistisch effect van niet-depolariserende spierverslappers op de acetylcholinereceptoren in de glomuscellen van de carotis lichaampjes bij klinisch relevante plasmaconcentraties. Bovendien suggereren deze bevindingen dat het opheffen van de activiteit van niet-depolariserende spierverslappers op acetylcholinereceptoren langzamer verloopt in de glomus cellen dan bij de neuromusculaire overgang. Monitoring van het herstel van de neuromusculaire functie door middel van het meten van de TOF ratio aan de m. adductor pollicis kan daarom het vermogen van een patiënt om de ventilatie in hypoxische omstandigheden te verhogen overschatten.

Deel 3 introduceerde twee non-invasieve ademhalingsmonitors. Deze werden gebruikt in verschillende patiëntpopulaties om de incidentie van respiratoire events (adverse respiratory events (ARE)) in de postoperatieve periode te beoordelen. Daarnaast werd het effect van het gebruik van een op een kunstmatig intelligent algoritme gebaseerde ademhalingsmonitor op de incidentie van en de respons op respiratoire events bij postoperatieve patiënten geëvalueerd. **Hoofdstuk 5** beschreef een multicenter observationele studie waarbij de Respi8, een continue respiratoire monitor ontwikkeld om ademhalingsfrequentie (RR) te meten op basis van de vochtigheid van de uitgeademde lucht, werd gebruikt om het optreden van postoperatieve respiratoire events te kwantificeren. Bij 80 postoperatieve patiënten van 60 jaar of ouder werd in de eerste 6 postoperatieve uren de Respi8 aangesloten, zowel op de verkoever (Post Anesthesia Care Unit of PACU) (gemiddelde opnametijd van 120 min) als op de chirurgische afdeling. 78% van de patiënten maakte op zijn minst een episode van bradypnoe mee (gedefinieerd als een RR van 1-6 ademhalingen/min), met een mediaan van 10 bradypneu's per patiënt en een mediane duur van 1,4 minuten. Bij 57% van de patiënten werd ten minste één apneu, gedefinieerd als een afwezigheid van een inspiratoire luchtstroom bij de mond gedurende ten minste 1 minuut, met een mediaan van 3 apneu's per patiënt en een mediane duur per apneu van 1,6 minuten. Geen van deze events vereiste een interventie. Het optreden van apneu's en bradypneu's op de PACU was voorspellend voor respiratoire events op de afdeling ($r^2=0,4$, $p < 0,001$ voor bradypneu's en $r^2=0,2$, $p < 0,001$ voor apneu's). Er was een zwakke correlatie tussen de totale morfinedosis en het aantal events op de PACU, maar niet op de afdeling ($r^2=0,2$, $p < 0,05$ voor bradypnea en $r^2=0,3$, $p < 0,05$ voor apneu). De totale toediening van opioïden was echter laag, waarbij slechts 51% van de patiënten intraveneuze morfine kregen voor pijnbestrijding op de PACU (gemiddelde dosis 9,3 mg) en slechts 5,9% van de patiënten op de afdeling opioïden toegediend kregen.

Deze bevindingen geven aan dat vroege respiratoire events bij een oudere postoperatieve patiëntpopulatie frequent voorkomen, hoewel de ernst van de voorvallen meeviel in deze studie, mogelijk vanwege het minimale gebruik van opioïden bij patiënten op de afdeling. Bovendien geeft deze studie aan dat wanneer patiënten respiratoire problemen in de PACU vertonen, ze na ontslag een verhoogd risico op verdere events kunnen hebben, waarvoor verdere bewaking raadzaam lijkt.

Waar de in Hoofdstuk 5 beschreven Respi8-monitor een monitor is die slechts één aan de ademhaling gerelateerde parameter meet, presenteerde **Hoofdstuk 6** een ademhalingsmonitor die gebruik maakt van een kunstmatig intelligent algoritme op basis van real-time metingen van vier parameters: end-tidal CO₂ (etCO₂), RR, pols frequentie (PR) en arteriële zuurstofsaturatie (SpO₂). De resulterende Integrated Pulmonary Index™ (IPI) vertaalt de ademhalingstoestand van een patiënt naar één waarde op een schaal van 1 tot 10. Om de incidentie van postoperatieve respiratoire events te bepalen, werden IPI-metingen in de PACU continu en blind geregistreerd bij 40 postoperatieve patiënten gedurende een opname van gemiddeld 17 uur per patiënt (13 -22 uur). 5,8% van de metingen ontbrak (als gevolg van foutmetingen). Bij 39 van de 40 patiënten (97,5%) werd ten minste één kritieke IPI-gebeurtenis (gedefinieerd als een IPI van 1 – 4, waarvoor interventie nodig is) geregistreerd. Bij 3 patiënten rapporteerde de IPI-monitor IPI-waarden ≤ 4 gedurende meer dan 15% van de meet tijd. Een meerderheid van de patiënten (77,5%) ontving intraveneuze opioïden voor pijnbestrijding, er werd echter geen correlatie gevonden tussen opiaattoediening en het optreden van respiratoire events. Vanwege het observationele karakter van de studie werden het aantal en de aard van de interventies om de respiratoire conditie te verbeteren niet geregistreerd. Er deden zich geen ernstige complicaties voor.

Deze bevindingen geven aan dat respiratoire events optreden bij een meerderheid van de postoperatieve patiënten die algemene anesthesie met opioïde analgesie ontvangen, hoewel ook nu weer de ernst van deze voorvallen beperkt bleef.

Hoofdstuk 5 en Hoofdstuk 6 beschreven twee observationele studies die niet-invasieve ademhalingsmonitoren gebruikten om vroege respiratoire events bij postoperatieve patiënten te identificeren. Hoewel respiratoire events vaak voorkwamen, waren ze niet ernstig van aard. In beide hoofdstukken werden de monitors alleen gebruikt om respiratoire events met terugwerkende kracht te identificeren en niet om interventies ter verbetering van de respiratoire conditie van de patiënt te initiëren. Daarom werden in **Hoofdstuk 7** de in Hoofdstuk 6 vergaarde data gebruikt voor het ontwerp van een interventionele studie, waarbij het effect van IPI-monitoring op de incidentie van en de reactie op respiratoire events te evalueren. In deze studie werden 80 postoperatieve PACU-patiënten gerandomiseerd naar standaardzorg (die bestond uit continue monitoring van

de ademhalingsfrequentie en de zuurstofsaturatie) versus respiratoire bewaking door middel van continue IPI-metingen. In de IPI-groep voerden verpleegkundigen interventies uit om de respiratoire conditie te verbeteren wanneer de IPI minimaal 30 seconden 1 was. De standaard zorg groep kreeg, zoals gebruikelijk, interventies op basis van RR en SpO₂. Alle patiënten werden bewaakt tot 08.00 uur op de eerste postoperatieve dag. Respiratoire events (ARE's) werden gedefinieerd als een IPI van 1 gedurende meer dan 30 seconden als gevolg van 1) hypoxie of 2) bradypneu of apneu en met bijbehorende tekenen van sympathische activiteit (verhoogde PR) of hypoxie. ARE's traden op bij 47% van alle patiënten (40% in de IPI-groep vs. 53% in de standaard zorggroep, $p = 0,218$). Over het geheel genomen leidde het gebruik van de IPI-monitor tot een toename van het aantal respiratoire interventies (13 interventies per 265 events in de standaardzorggroep versus 39 interventies per 72 events in de IPI-groep, $p < 0,00001$). Hoewel dit niet leidde tot een vermindering van het aantal patiënten bij wie een ARE optrad, leidde dit wel tot een significante vermindering van het aantal en de duur van de events per patiënt. In de standaard zorggroep slaagden verpleegkundigen er niet goed in om patiënten met tekenen van ademhalingsdepressie te identificeren wanneer de patiënten zuurstof kregen toegediend. Opmerkelijk was dat 61% van de IPI-alarmen bestond uit artefacten, wat onder verpleegkundigen een aanzienlijke alarmmoeheid veroorzaakte.

Deze bevindingen tonen aan dat het gebruik van een respiratoire monitor in de vroege postoperatieve periode kan leiden tot gewijzigde besluitvorming door verpleegkundigen, waardoor de tijd die patiënten doorbrengen in een potentieel respiratoir bedreigde toestand verminderd is. Echter, wanneer het aantal vals-positieve alarmen hoog is, kan dit de implementatie in de klinische praktijk aanzienlijk beïnvloeden.

Implicaties voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek

De in **Deel 1** beschreven studies laten zien dat er een breed scala aan parameters bestaat die activatie van het autonome zenuwstelsel reflecteren en die kunnen worden gebruikt om onderscheid te maken tussen nociceptieve en niet-nociceptieve momenten. Monitoringsmodaliteiten die meerdere van deze parameters combineren hebben een grotere sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met klassiek gebruikte afzonderlijke parameters zoals hartfrequentie en bloeddruk. Multiparameter indices, zoals de NoL, worden mogelijk ook minder beïnvloed door de hemodynamische effecten van anesthetica en vasoactieve middelen.

Het blijft de vraag of het gebruik van nociceptie monitors leidt tot veranderingen in het intra-operatief gebruik van opioïden en, via geoptimaliseerde opioïd titratie, tot een verbetering van klinische uitkomsten. Een recente systematische review(1) van gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarin nociceptie-geleide anesthesie werd vergeleken met de standaard praktijk was niet conclusief, met name vanwege de schaarste

aan data. De meest onderzochte nociceptie monitor was de 'surgical plethysmographic index' (SPI), een multiparameter index gebaseerd op de photoplethysmografische analyse van de polsgolf en het hartslaginterval. Een analyse van samengevoegde data van deze studies toonde een afname van 8% van het intra-operatief opioïd gebruik. Een andere studie(2) wees uit dat het gebruik van de NoL voor nociceptie-gestuurde opioïdtoediening resulteerde in een vermindering van 28% van de remifentanil consumptie en een trend naar meer hemodynamische stabiliteit. Het lijkt waarschijnlijk dat nociceptie monitors niet leiden naar een afname van de intra-operatieve opioïd consumptie op zich, maar dat ze de toediening van de juiste hoeveelheid opioïd op het juiste moment faciliteren. Toekomstige, grotere studies zijn nodig om iets te kunnen concluderen over de eventuele effecten op relevante postoperatieve uitkomsten, zoals pijn, respiratoire events, het optreden van 'acute kidney injury' (AKI) of het optreden van myocardiale schade.

Het in **Deel 2** beschreven onderzoek is het eerste dat aantoonde dat antagonisme van het effect van NMBD's op de perifere chemoceptoren langzamer verloopt dan antagonisme van het effect op de neuromusculaire overgang. Hoewel de reden hiervoor onbekend is, kan een mogelijke verklaring worden gevonden in de verschillende dosis-responsrelaties voor neuronale of spier-type nicotinerge acetylcholinereceptoren. Waar de spiertype receptoren van de neuromusculaire overgang tot 75% bezetting vereisen voor een waarneembare vermindering van spiertrekkingen, worden neuronale receptoren op een dosisafhankelijke wijze geblokkeerd(3). In de klinische praktijk wordt het effect van NMBD-effect gemonitord door de TOF te meten, hetgeen alleen het effect van NMBD's op de neuromusculaire overgang vertegenwoordigt. De huidige monitoringstrategieën kunnen daarom het vermogen van een patiënt overschatten om zijn ventilatie te doen toenemen in reactie op hypoxie, zelfs als de ventilatie onder normale omstandigheden adequaat lijkt. Onderdrukking van de hypoxische ventilatoire respons kan verder worden verergerd door de resterende effecten van andere intra-operatief toegediende middelen waarvan is aangetoond dat zij allen de perifere chemoreflex kunnen onderdrukken, zoals opioïden, dampvormige of intraveneuze anesthetica(4). Volledig herstel van de neuromusculaire functie, gedefinieerd als een TOF-ratio van 1.0, moet worden beschouwd als een '*sine qua non* - een absolute noodzaak, maar op zichzelf niet een toereikend criterium'(5) voor het beëindigen van de anesthesie. Toekomstige studies moeten gericht zijn op het bepalen van het tijdsbeloop van antagonisme van het NMBD-effect op de perifere chemoceptoren, evenals op de mate van mogelijke interacties met andere anesthetica. De ontwikkeling van nieuwe spierverslappers moet gericht zijn op antagonisten die een specifieke affiniteit hebben voor spier-type nicotinerge acetylcholinereceptoren.

In **Deel 3** werd aangetoond dat verstoringen in ventilatie en oxygenatie die kunnen worden gedetecteerd door een niet-invasieve respiratoire monitor vaak voorkomen bij postoperatieve patiënten. De klinische relevantie van deze gebeurtenissen blijft

twijfelachtig. Hoewel er vaak aanwijzingen waren voor het optreden van ventilatoire depressie, ondervond geen enkele patiënt ernstige schade. We weten echter uit de literatuur dat bij sommige patiënten de aanwezigheid van ventilatoire depressie kan leiden tot een cascade van gebeurtenissen met ernstig hersenletsel en overlijden tot gevolg(6). De risicofactoren hiervoor zijn talrijk en niet altijd aanwezig bij patiënten met een slechte uitkomst. Omgekeerd maken sommige patiënten met meerdere risicofactoren helemaal geen respiratoire events door. Dit zien we ook in de studies in sectie 3, waarin bij grofweg de helft van de patiëntenpopulatie geen respiratoire verstoringen optrad, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren of het gebruik van opioïden. Zodra er bij een patiënt echter sprake is van een respiratoir event, lijkt de kans op een volgend event toe te nemen. Een verklaring hiervoor kan mogelijk gevonden worden in de aanzienlijke interindividuele variabiliteit van de perifere chemoreflex. De genetische basis hiervoor is nog niet opgehelderd(7).

We moeten daarom accepteren dat het identificeren van patiënten die risico lopen op respiratoire events *voorafgaand* aan een operatie, om hen de eerste 24 postoperatieve uren, zoals nu gebruikelijk is, op een bewaakte afdeling op te nemen, geen nuttige strategie is. Het leidt tot de inzet van schaarse middelen bij patiënten die ze misschien niet nodig hebben, terwijl tegelijkertijd het risico wordt gelopen patiënten te missen die ernstig letsel kunnen oplopen. Een meer pragmatische benadering zou zijn om patiënten bij wie respiratoire events optreden postoperatief te identificeren wanneer ze op de verkoeverkamer zijn. Deze patiënten kunnen vervolgens worden overgeplaatst naar een bewaakte afdeling of, idealiter, naar de chirurgische verpleegafdeling met een vorm van continue respiratoire monitoring. Op basis van onze ervaringen bij het uitvoeren van de studies in sectie 3 zouden we een monitoringmodaliteit voorstellen die gebruik maakt van meerdere parameters. Ook raden we aan om niet uitsluitend te vertrouwen op het monitoring middels een polsoximeter, vooral bij patiënten die zuurstof toegediend krijgen. We hebben echter gezien dat zelfs algoritmen met meerdere parameters momenteel geneigd zijn om een onaanvaardbaar hoog aantal valse positieve alarmen te produceren. Met verdere technologische ontwikkelingen zouden kunstmatig intelligente systemen kunnen worden ontworpen, die ademhalingspatronen herkennen die na verloop van tijd kunnen ontaarden in ernstig letsel. Als alternatief kunnen 'closed loop' monitors ontworpen worden die ingrijpen zonder tussenkomst van een verpleegkundige. Toekomstig onderzoek moet de veiligheid en kosteneffectiviteit van dergelijke monitoringstrategieën evalueren.

Conclusies

Uit de gegevens die in dit proefschrift gepresenteerd worden kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. Parameters gerelateerd aan de bloedflow in de huid kunnen worden gebruikt om nociceptieve events te detecteren en presteren mogelijk beter dan klinisch gebruikte parameters zoals hartslag.
2. Het gebruik van multiële signalen van autonome activiteit voor de detectie van nociceptie levert een grotere sensitiviteit en specificiteit op dan het gebruik van een enkele parameter en wordt mogelijk minder beïnvloed door de hemodynamische effecten van anesthetica.
3. Rocuronium vertoont antagonistische activiteit ter plaatse van de acetylcholinereceptoren in de glomuscellen van de carotislichaampjes bij klinisch relevante plasmaconcentraties.
4. Antagonisme van het door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blok door placebo, neostigmine of sugammadex verloopt langzamer in de glomuscel dan aan de neuromusculaire overgang.
5. Het monitoren van de terugkeer van de neuromusculaire functie door een 'train-of-four' ratio te meten aan de m. adductor pollicis kan leiden tot een overschatting van het vermogen van een patiënt om de ventilatie te doen toenemen in respons op hypoxie.
6. Verstoringen van de ventilatie en / of oxygenatie die kunnen worden geïdentificeerd door een non-invasieve respiratoire monitor komen frequent voor bij postoperatieve patiënten.
7. Het gebruik van een non-invasieve respiratoire monitor bij postoperatieve patiënten kan leiden tot veranderde besluitvorming door verpleegkundigen, wat vervolgens de frequentie en duur van deze respiratoire verstoringen kan beïnvloeden.

Referenties

1. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2019.
2. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanyl-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745-55.
3. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology*. 2006;105(3):521-33.
4. Dahan A, Teppema LJ. Influence of anaesthesia and analgesia on the control of breathing. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(1):40-9.
5. Pandit JJ, Eriksson LI. Reversing Neuromuscular Blockade: Not Just the Diaphragm, but Carotid Body Function Too. *Anesthesiology*. 2019;131(3):453-5.
6. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2015;122(3):659-65.
7. Powell FL. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2007;157(1):154-61.