

# MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ANÁLISIS DE FLUCTUACIONES SIN TENDENCIAS DE LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA

M. Jospin

Dept. ESAIL, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona,  
mjospin@creb.upc.es

P. Caminal

Dept. ESAIL, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona

E.W. Jensen

Danmeter A/S, Dinamarca

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

H. Litvan

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

M. Vallverdú

Dept. ESAIL, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona

H.E.M. Vereecke

Department of Anesthesia, Ghent University Hospital, Bélgica

M.M.R.F. Struys

Department of Anesthesia, Ghent University Hospital, Bélgica

## Resumen

*En los últimos años, la investigación en el campo de la anestesia se ha centrado en la monitorización fiable y no invasiva del nivel de profundidad anestésica. En este trabajo se emplea el Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias para estudiar el comportamiento de escala del electroencefalograma como medida del nivel de conciencia. Se encuentran dos zonas con un claro comportamiento de escala que conducen a plantear cuatro posibles índices que caractericen el estado del paciente. El estudio estadístico muestra que existen dos índices que permiten discriminar de forma significativa los estados despierto, sedado y anestesiado.*

**Palabras Clave:** EEG, Fluctuaciones sin Tendencias, Profundidad Anestésica.

## 1 INTRODUCCIÓN

Durante la cirugía resulta muy importante administrar la cantidad mínima de fármacos necesaria para el mantenimiento de una anestesia adecuada. El objetivo principal del anestesista es

conseguir un nivel de anestesia suficiente, limitando el riesgo de complicaciones postoperatorias, facilitando y acelerando la fase de recuperación del paciente.

Para evaluar la profundidad de anestesia (PDA) se dispone de indicadores clínicos tales como la presión sanguínea, el ritmo cardíaco, los movimientos de los miembros, etc. Así la presencia o la ausencia de movimientos del paciente durante la operación puede servir para detectar el nivel de anestesia. La presencia del dolor implica un incremento de la presión sanguínea, lloriqueos, sudoración, taquicardia, dilatación de la pupila, etc. Estos elementos traducen también un nivel de anestesia inadecuado.

En la práctica moderna de la anestesia se emplean otros tipos de fármacos (relajantes musculares, vasodilatadores...) que oscurecen estos signos y dificultan su interpretación. Así ocurren un 0.2% de casos de pérdida incompleta de conciencia [9] que van del simple recuerdo de conversaciones hasta muy excepcionalmente la percepción del dolor provocado por las maniobras quirúrgicas. La incapacidad de moverse para avisar de su estado constituye una experiencia de impotencia especialmente traumática para esos pacientes, y posteriormente suelen padecer secuelas psicológicas tales como ansiedad y

pesadillas. Existe entonces un interés considerable para encontrar una técnica fiable y preferentemente no invasiva de monitorización de la PDA.

Ya que la acción de los agentes anestésicos generales se realiza principalmente a nivel del cerebro, es razonable monitorizar la actividad del cerebro examinando el electroencefalograma (EEG) a fin de evaluar la PDA. En la última década muchas investigaciones se centraron en el tema y actualmente se destacan dos sistemas empleados a nivel clínico: el monitor BIS y el monitor A-line. El primero proporciona un índice (BIS) a partir del análisis bispectral del EEG pasivamente registrado [8,13,16]. El segundo calcula el índice AAI analizando la respuesta del EEG a un estímulo auditivo [4,6]. Aunque resultan una ayuda considerable para el anestesta, los dos sistemas presentan en la transición despierto-dormido una zona de indeterminación en la que no se conoce exactamente el estado del paciente, y debido a ello las investigaciones siguen para mejorarlos.

La vía explorada en este trabajo es distinta. Las series temporales fisiológicas presentan una dinámica compleja caracterizada por unas fluctuaciones erráticas. Se asocia comúnmente este comportamiento al de un sistema constantemente solicitado por perturbaciones externas que lo alejan de su punto de equilibrio. Sin embargo, se puede también atribuir estas fluctuaciones, al menos en parte, a la dinámica subyacente del sistema. En este caso se consigue información del sistema analizando sus fluctuaciones. Tal planteamiento ya se ha aplicado previamente en varios campos. En cardiología, el estudio de las fluctuaciones del intervalo interlatido cardíaco (RR) reveló una inesperada estructura de escala que cambia bajo diferentes condiciones patológicas [2,14]. En el caso del EEG también se pudieron observar correlaciones a larga escala describiendo una ley de potencia [1,3]. Incluso se mostró que el exponente de escala permitía discriminar los distintos niveles de sueño [5]. En base a estas consideraciones, se propone en este trabajo el estudio de las fluctuaciones del EEG para la determinación de la PDA

## 2 MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 MATERIALES

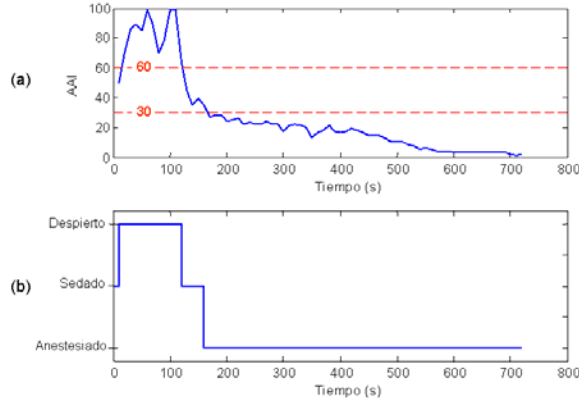
Con la aprobación del Comité Ético Institucional y el consentimiento de las pacientes se registró la señal EEG a 17 mujeres, de 18 a 60 años, durante cirugía ginecológica ambulatoria en el Ghent University Hospital, Bélgica. Las pacientes se encuentran en estado físico ASA 1, que corresponde al nivel de riesgo anestésico menor de la escala de 1 a 5 (riesgo

creciente) fijada por la American Society of Anesthesiology (ASA). Los criterios de exclusión eran un peso inferior al 70% o superior al 130% del peso corporal ideal, desórdenes neurológicos, problemas de sordera, y el uso reciente de medicaciones psico-activas, incluyendo alcohol.

Se administró el fármaco anestésico propofol mediante una bomba de inyección continua asistida por ordenador, usando un software específico para fijar la concentración “effect-site” que modeliza el efecto del anestésico sobre el cerebro. La concentración “effect-site” de propofol deseada fue calculada para obtener un tiempo hasta el efecto máximo [12] de 1.6 minutos después de la inyección del bolo, según el trabajo de Schnider y al. [3,11] y confirmado clínicamente por Struys et al. [15]. La inyección de propofol fue administrada empleando una bomba Fresenius Modular DPS Infusion Pump, conectada a la Fresenius Base A (Fresenius Vial Infusion Systems, Francia). El ordenador controla la bomba con una velocidad de inyección entre 0 y 1200 ml/hora.

El estudio corresponde a la inyección de un bolo de anestésico y los aproximadamente siguientes 15 minutos, antes de que empezaran las maniobras quirúrgicas. Se dispone para cada paciente de la señal EEG muestreada a 900Hz con una resolución de 16 bits. La base de datos proporciona también cada 10 segundos los valores de los índices AAI y BIS. Para distinguir los niveles de sedación se suele emplear la escala MOAA/SS (Modified Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale) que constituye una valoración objetiva del estado del paciente por el anestesta. En ausencia de tal valoración, se tuvo que utilizar la información disponible en los datos. Para tener una cierta coherencia, se eligieron los índices derivados de una sola técnica, la de los potenciales evocados auditivos. A partir de conclusiones de otros estudios [6], se decidió considerar los estados siguientes: despierto si el índice AAI era superior a 60, anestesiado si AAI era inferior a 30 y sedado si AAI estaba entre estos dos valores (figura 1).

En lo que se refiere a la señal EEG, la situación a la que corresponden los registros es muy favorable. De hecho corresponden al inicio de la operación y no hay perturbaciones debidas al uso de instrumentos quirúrgicos, ni componentes del electromiograma resultado de estímulos dolorosos provocados por las maniobras quirúrgicas. Se decidió limitar la fase de pre-tratamiento de la señal para alterar los datos lo menos posible. Así se realizó únicamente una detección de los valores fuera de rango (saturación del amplificador del sistema de adquisición) y se eliminaron los 30 segundos siguientes,



**Figura 1 (a) :** Registro de la evolución del índice de potenciales evocados auditivos AAI de un paciente de la base de datos. Se indican también los umbrales que sirven para determinar el estado del paciente. En los primeros momentos de la inyección, estímulos exteriores pueden cambiar muy rápidamente el nivel de conciencia del paciente, lo que se traduce por unas fluctuaciones importantes del AAI. Después el efecto del fármaco predomina y el nivel de anestesia del paciente aumenta progresivamente. **(b) :** Evolución del estado de este paciente según las reglas propuestas de clasificación de la profundidad anestésica.

potencialmente afectados por el efecto de la saturación.

## 2.2 ANÁLISIS DE ESCALA DE LA SEÑAL EEG

La problemática planteada es distinguir las sutiles fluctuaciones de la señal EEG debidas al control fisiológico intrínseco de las demás tendencias no estacionarias asociadas a los estímulos exteriores. Con ese propósito se utiliza una técnica llamada Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias (DFA, Detrended Fluctuation Analysis). El análisis DFA considera únicamente las fluctuaciones a partir de las tendencias lineales locales, lo que la vuelve insensible a las correlaciones erróneas introducidas por tendencias externas no estacionarias. Esta técnica ya fue aplicada con éxito al análisis de las secuencias de nucleótidos de ADN [7], del intervalo interlatido cardiaco [2,14] y en estudios de la señal EEG con enfoques distintos al del presente trabajo [1,3,5].

Sea  $x(t)$  la serie temporal de longitud  $N$  en la que se desea estudiar las fluctuaciones. En la primera etapa del algoritmo se procede a la integración de la serie. Si  $x_{media}$  representa el valor medio de  $x(t)$ , la serie integrada es:

$$y(k) = \sum_{t=1}^k (x(t) - x_{media}) \quad k = 1, \dots, N. \quad (1)$$

Luego se divide la serie de los  $y(k)$  en subsecuencias

de longitud  $n$ , sin solapamiento. En cada subventana de longitud  $n$  se procede a una regresión lineal y así se obtienen los  $y_n(k)$  que constituyen la tendencia local de la ventana considerada (figura 2). Se define entonces  $F_n$ , la fluctuación media en función del tamaño  $n$  de las subventanas, según:

$$F_n = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2}. \quad (2)$$

El estudio de la evolución de  $F_n$  según el valor de  $n$  es la base del DFA. Si la fluctuación presenta un comportamiento describiendo una ley de potencia

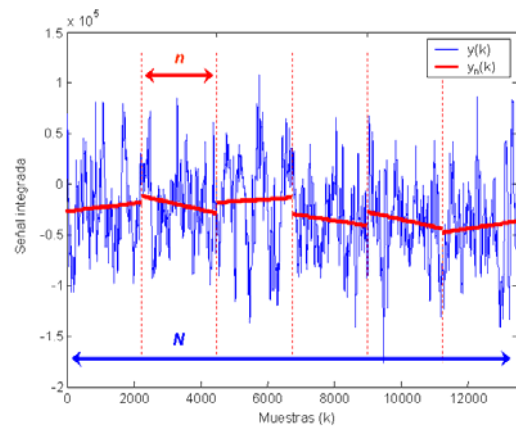
$$F_n \propto n^\alpha, \quad (3)$$

el exponente de escala  $\alpha$  es un indicador de correlaciones de ley potencial en las fluctuaciones del EEG, independientemente de la amplitud de la señal y de las tendencias erróneas introducidas externamente. En este caso  $\alpha$  es la pendiente de la recta observada en la representación log-log de  $F_n$  en función de  $n$ .

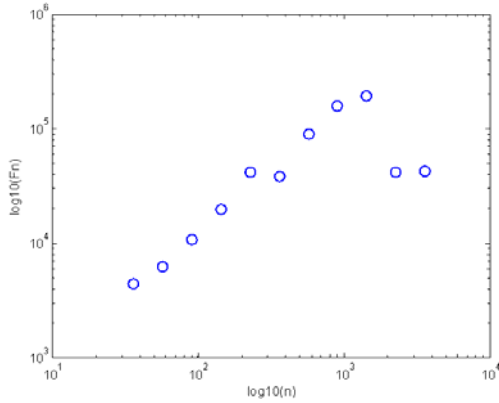
El valor  $\alpha = 0.5$  corresponde a un proceso aleatorio sin correlación entre los distintos valores temporales. Con otros valores de  $\alpha$  existen correlaciones.

## 2.3 METODOLOGÍA DE CÁLCULO

Algunas precauciones se revelan necesarias al elegir el tamaño de las subventanas que intervienen en el cálculo de la DFA. En caso contrario pueden ocurrir situaciones como la de la figura 3, donde el paso de una  $n$  a otra superior se acompaña a veces de una disminución del valor de la fluctuación, cuando lo lógico sería observar siempre un aumento. De hecho, un tamaño de subventana mayor significa una peor discretización de la señal con unas desviaciones entre la señal y la tendencia local crecientes, lo que implica



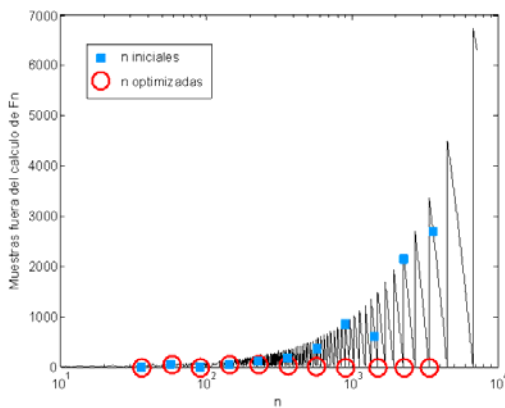
**Figura 2 :** Se divide la señal EEG integrada en subventanas de longitud  $n$ , y para cada subventana se ajusta una regresión lineal que constituye la tendencia local.



**Figura 3 :** Representación log-log del resultado del análisis DFA de un segmento de 15 segundos de señal, para unas  $n$  fijadas a fin de presentar intervalos logarítmicos exactamente idénticos. Se notan las disminuciones de  $F_n$ : leve del punto 5 al 6, y mucho más importante para los dos últimos puntos. Es el indicio de una subestimación de  $F_n$ .

un valor de  $F_n$  mayor (eq.(2)).

Este fenómeno se explica a continuación de forma sencilla. Cuando el tamaño de las subventanas ( $n$ ) no es un submúltiplo del tamaño de la ventana de análisis ( $N$ ), el valor de  $F_n$  no se calcula sobre  $N$  muestras sino sobre un múltiplo de  $n$  inferior a  $N$ . Así quedan unas muestras fuera del cálculo de las fluctuaciones y existe un riesgo real de subestimar el valor de  $F_n$ . La figura 4 representa la evolución del número de muestras omitidas según el tamaño de la subventana, en el caso de una ventana de análisis de  $N = 13500$  muestras (lo que representa 15 segundos con los datos analizados). Esta evolución presenta



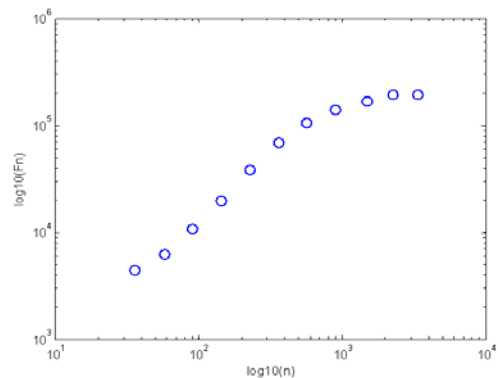
**Figura 4 :** Evolución del número de muestras no empleadas en el cálculo de  $F_n$  en función del tamaño de subventana  $n$ , en el caso de una ventana de análisis de 13500 muestras o 15 segundos (curva continua). Sin precauciones, una parte no despreciable de las muestras es omitida (cuadrados), sobretodo para  $n$  elevadas (en el último punto se ignoran casi 3000 muestras). Con un poco más de flexibilidad en la elección de  $n$  se puede reducir fuertemente este fenómeno, colocándose en los mínimos de la función en diente de sierra (círculos).

una estructura en diente de sierra, con sus mínimos en los submúltiplos de  $N$  y sus máximos en el valor de  $n$  siguiente. El problema se soluciona sustituyendo el valor de  $n$ , elegido para conseguir intervalos logarítmicos iguales, por el mínimo más cercano. La figura 5 representa el resultado del análisis DFA del mismo segmento de señal, después de aplicar esta modificación. Se puede observar la evolución de  $F_n$  en este caso mucho más regular.

### 3 RESULTADOS

Se estudiaron los registros EEG de las 17 pacientes de la base de datos mediante el análisis DFA, considerando ventanas de 30 segundos y de 15 segundos. Se ha obtenido, respectivamente, 407 y 849 segmentos de análisis, cuya repartición según el paciente y el estado se muestra en las tablas 1 y 2. Además de los tres estados mencionados anteriormente figura en estas tablas un cuarto estado llamado indeterminado, correspondiente a una ventana temporal en la que el paciente pasa por varios estados. No se tienen en cuenta los segmentos correspondientes a este cuarto estado en el análisis de los resultados. Por la situación a la que corresponden los datos (registro del cuarto de hora consecutivo a la inyección preoperatoria de un anestésico), las pacientes se encuentran en la mayor parte del registro en estado anestesiado y este tipo de segmentos predomina fuertemente en la base de datos. Cabe destacar también la escasez de segmentos válidos para las pacientes 13 y 18, debido a la presencia importante de valores fuera de escala en las señales de EEG correspondientes.

Frente a las disparidades de los anteriores estudios



**Figura 5 :** Representación log-log del resultado del análisis DFA del mismo segmento de 15 segundos que el representado en la figura 3, pero con las  $n$  modificadas según la optimización del número de muestras que intervienen realmente en el cálculo de  $F_n$ . El cambio de posición horizontal casi no se nota, pero sí la desaparición de las irregularidades en la evolución del valor de las fluctuaciones.

**Tabla 1 :** Distribución de los exponentes de escala calculados considerando segmentos de 30 segundos.

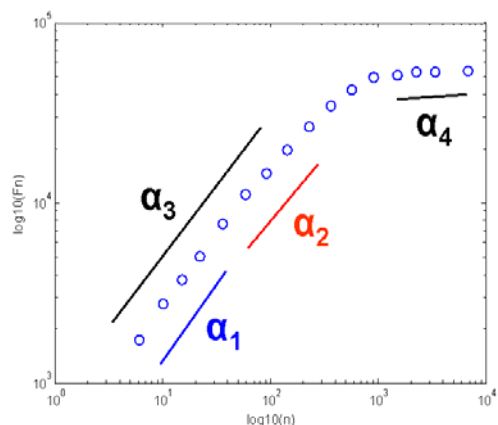
30s	Despierto	Sedado	Anestesiado	Indeterminado	Total
Pac. 01	2	1	18	1	22
Pac. 02	0	4	20	2	26
Pac. 04	2	1	22	8	33
Pac. 05	1	0	16	0	17
Pac. 06	1	3	25	4	33
Pac. 07	1	2	20	7	30
Pac. 08	1	0	24	3	28
Pac. 09	2	2	16	2	22
Pac. 10	0	2	20	3	25
Pac. 11	2	2	16	1	21
Pac. 12	2	2	27	2	33
Pac. 13	0	0	1	0	1
Pac. 14	3	0	31	0	34
Pac. 15	1	3	15	2	21
Pac. 16	3	0	23	1	27
Pac. 17	0	1	19	4	24
Pac. 18	0	0	9	1	10
Total	21	23	322	41	407

dedicados al análisis DFA de la señal EEG [1,3,5], se decidió que para cada segmento se evaluarían las fluctuaciones para 16 valores de  $n$ , obtenidos según el procedimiento de optimización de  $F_n$  explicado en la sección precedente, y cubriendo una gama amplia de tamaños de subventanas, de 6 a 5706 muestras (de 0.0067s a 6.34s). Los primeros resultados destacaron dos zonas lineales en la representación log-log de la evolución de  $F_n$  según  $n$  (figura 6). Por ser de extensión mayor, se decidió discretizar la primera en dos partes. Así se consideró para cada segmento analizado cuatro índices distintos, que corresponden a las pendientes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  y  $\alpha_4$ .

Los valores medios y desviaciones estándar de los 4 índices para cada estado se encuentran en la figura 7. Las medias de cada estado para los índices  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$

**Tabla 2 :** Distribución de los exponentes de escala calculados considerando segmentos de 15 segundos.

15s	Despierto	Sedado	Anestesiado	Indeterminado	Total
Pac. 01	5	2	37	1	45
Pac. 02	2	9	43	2	56
Pac. 04	7	6	45	9	67
Pac. 05	3	0	33	0	36
Pac. 06	5	6	51	4	66
Pac. 07	5	6	43	8	62
Pac. 08	2	2	48	4	56
Pac. 09	4	5	33	2	44
Pac. 10	2	4	41	3	50
Pac. 11	4	5	36	2	47
Pac. 12	6	4	55	4	69
Pac. 13	0	2	7	0	9
Pac. 14	6	0	64	0	70
Pac. 15	2	7	31	2	42
Pac. 16	6	1	48	2	57
Pac. 17	2	4	40	4	50
Pac. 18	2	1	18	2	23
Total	63	64	673	49	849

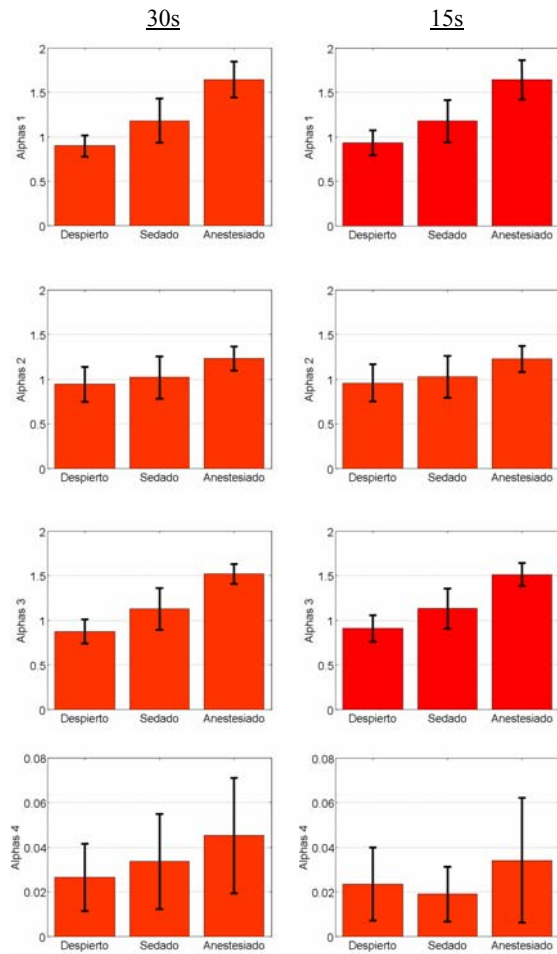


**Figura 6 :** Índices estudiados como medida de la profundidad anestésica. La primera zona lineal proporciona 3 índices:  $\alpha_1$  que representa los cuatro primeros puntos, de 6 a 23 muestras (de 6.7 ms a 25.6 ms);  $\alpha_2$  obtenido a partir de los cuatro siguientes, de 36 a 143 muestras (de 40 ms a 158.9 ms);  $\alpha_3$  que engloba estos 8 primeros puntos. Un solo índice,  $\alpha_4$ , representa la segunda zona lineal más pequeña.  $\alpha_4$  corresponde a valores de  $n$  de 1433 a 5706 muestras (de 1.5922 s a 6.34 s).

presentan un aumento muy claro con el nivel de anestesia, con unas desviaciones estándares menores en los casos de  $\alpha_1$  y  $\alpha_3$ . Esta tendencia es mucho menos evidente para  $\alpha_4$ , incluso desaparece en el análisis de segmentos de 15 segundos, y las desviaciones estándares son muy importantes. Las tablas 3 y 4 presentan las medias y desviaciones estándares de los índices  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  para cada estado, y el valor de la significación estadística. Se ha analizado con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney la significación estadística de la diferencia entre cada par de estados. El nivel de significación es de  $p < 0.0005$  para todas las diferencias, salvo para el índice  $\alpha_2$  (n.s) cuando se comparan los estados despierto y sedado. Los resultados son idénticos si se consideran segmentos de 30 segundos o 15 segundos.

## 4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran un incremento del valor del exponente de escala paralelamente al nivel de profundidad anestésica. La información relativa al nivel de conciencia del paciente se encuentra en la primera pendiente de la representación log-log de las fluctuaciones según el tamaño de la subventana de análisis. Los mejores resultados se obtuvieron con los índices  $\alpha_1$  y  $\alpha_3$ , calculados respectivamente sobre los 4 y 8 primeros puntos proporcionados por el análisis DFA. Estos puntos corresponden a tamaños de subventana muy pequeños: la subventana de mayor tamaño es de 25.6 ms en el caso de  $\alpha_1$  y 158.9 ms en el caso de  $\alpha_3$ . Estos valores llevan a pensar que se podría trabajar con ventanas de análisis mucho menores que las de 30 o 15 segundos, y poder aportar



**Figura 7 :** Medias y desviaciones estándares de cada índice para cada estado, considerando segmentos de 30 y de 15 segundos.

una determinación del nivel de profundidad anestésica en tiempo real, que será objetivo de investigaciones futuras.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la

**Tabla 3 :** Valores medios, desviaciones estándar y análisis estadístico del nivel de significación de las diferencias entre los estados despierto, sedado y anestesiado para los índices  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$ , en el caso de segmentos de 30 segundos. Prueba de Mann-Whitney. D: Despierto; S: Sedado; A: Anestesiado.

30s	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_3$
D	0.8957 ± 0.1196	0.9426 ± 0.1972	0.8758 ± 0.1346
S	1.178 ± 0.2485	1.018 ± 0.2382	1.126 ± 0.2322
A	1.642 ± 0.2010	1.231 ± 0.135	1.518 ± 0.1131
$p_{valor}(D,S)$	< 0,0005	n.s.	< 0.0005
$p_{valor}(S,A)$	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005
$p_{valor}(D,A)$	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005

**Tabla 4 :** Valores medios, desviaciones estándar y análisis estadístico del nivel de significación de las diferencias entre los estados despierto, sedado y anestesiado para los índices  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$ , en el caso de segmentos de 15 segundos. Prueba de Mann-Whitney. D: Despierto; S: Sedado; A: Anestesiado.

15s	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_3$
D	0.9304 ± 0.1404	0.9578 ± 0.2060	0.9073 ± 0.1484
S	1.177 ± 0.2374	1.025 ± 0.2351	1.1302 ± 0.2246
A	1.639 ± 0.2204	1.224 ± 0.1459	1.512 ± 0.1120
$p_{valor}(D,S)$	< 0.0005	n.s.	< 0.0005
$p_{valor}(S,A)$	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005
$p_{valor}(D,A)$	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005

ayuda TIC 2001-2167-C02-01 del Ministerio de Ciencia y Tecnología y la beca AP2003-1589 del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes.

### Referencias

- [1] Ferree, T.C., Hwa, R.C., (2003) "Power-law scaling in human EEG: relation to Fourier power spectrum", *Neurocomputing* 52-54, pp. 755-761.
- [2] Havlin, S., Amaral, L.A.N., Ashkenazy, Y., Goldberger, A.L., Ivanov, P.Ch., Peng, C.-K., Stanley, H.E., (1999) "Application of statistical physics to heartbeat diagnosis", *Physica A* 274, pp. 99-110.
- [3] Hwa, R.C., Ferree, T.C., (2002) "Fluctuation Analysis of Human Electroencephalogram", *Nonlinear Phenomena in Complex Systems* 5:3, pp. 302-307.
- [4] Jensen E.W., Lindholm, P., Henneberg, S., (1996) "Auto Regressive Modeling with Exogenous Input of Auditory Evoked Potentials to produce an on-line Depth of Anaesthesia Index", *Methods of Information in Medicine* 35, pp. 256-260.
- [5] Lee, J.-M., Kim, D.-J., Kim, I.-Y., Park, K.-S., Kim, S.I., (2002) "Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data", *Computers in Biology and Medicine* 32, pp. 37-47.
- [6] Litvan, H., Jensen, E.W., Galan, J., Lund, J., Rodriguez, B.E., Henneberg, S.W., Caminal, P., Villar Landeira, J.M., (2002) "Comparison of Conventional Averaged and Rapid Averaged, Autoregressive-based Extracted Auditory Evoked Potentials for Monitoring the Hypnotic

- Level during Propofol Induction”, *Anesthesiology* 97, pp. 351-358.
- [7] Peng, C.-K., Buldyrev, S.V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., (1994) “Mosaic organization of DNA nucleotides”, *Phys. Rev. E* 49, pp. 1685-1689.
- [8] Rampil, I.J., (1998) “A primer for EEG signal processing in anesthesia”, *Anesthesiology* 89, pp. 981-1001.
- [9] Sandin, R.H., Enlund, G., Samuelsson, P., Lennmarken, C., (2000) “Awareness during anaesthesia: a prospective case study”, *Lancet* 355, pp. 707-711.
- [10] Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L., Youngs, E.J., (1998) “The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers”, *Anesthesiology* 88, pp. 1170-1182.
- [11] Schnider, T.W., Minto, C.F., Shafer, S.L., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Youngs, E.J., (1999) “The influence of age on propofol pharmacodynamics”, *Anesthesiology* 90, pp. 1502-1516.
- [12] Shafer, S.L., Gregg, K.M., (1992) “Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump”, *J Pharmacokinet Biopharm* 20, pp. 147-169.
- [13] Sigl, J.C., Chamoun, N.G., (1994) “An introduction to bispectral analysis for the EEG”, *J Clin Monit* 10, pp. 392-404.
- [14] Stanley, H.E., Amaral, L.A.N., Goldberger, A.L., Havlin, S., Ivanov, P.Ch., Peng, C.-K., (1999) “Statistical physics and physiology: Monofractal and multifractal approaches”, *Physica A* 270, pp. 309-324.
- [15] Struys, M.M., De Smet, T., Depoorter, B., Versichelen, L.F., Mortier, E.P., Dumortier, F.J., Shafer, S.L., Rolly, G., (2000) “Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol”, *Anesthesiology* 92, pp. 399-406.
- [16] (1997) “Technology Overview. Bispectral Index”, Aspect Medical Systems, Natick, MA.