어린이에서 뇌파와 심전도를 이용한 마취 깊이의 측정

서울대학교 의과대학 마취통증의학교실, *한양대학교 의과대학 소아과학교실

김지은 · 염명걸* · 김희수 · 김진태 · 김종성 · 김성덕

Measuring depth of anesthesia with EEG and ECG in children

Jieun Kim, Myung-Kul Yum*, Hee-Soo Kim, Jin-Tae Kim, Chong Sung Kim, and Seong Deok Kim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Seoul National University, *Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background: Heart rate is tightly controlled by brain. If activity of brain and electroencephalograph (EEG) are changed by anesthetics, electrocardiograph (ECG) might be changed. We investigated whether there is a correlation between EEG and ECG, ECG could replace EEG as a monitor for depth of anesthesia.

Methods: We recruited 50 patients, aged 2–8 years. Inspired and expired end-tidal sevoflurane concentrations were held constant at 1.0 or 2.5 vol%, after which ECG and EEG were obtained for 15 minutes. Total power (TP), low-frequency power (LFP), high-frequency power (HFP), approximate entropy (ApEn), and Hurst exponent (H) were calculated from the ECG. The relationship between EEG and ECG indices at the two sevoflurane concentrations was measured by Pearson's correlation coefficient.

Results: As anesthesia deepened, ApEn, H of ECG and beta wave decreased and those of delta and theta increased in 4 channels. In FP2, changes of beta and theta wave were negatively correlated with ApEn and H of ECG ($P < 0.05$), and changes of delta wave was positively correlated with ApEn ($P < 0.05$) and H ($P < 0.01$). In F8, changes of beta and theta wave were negatively correlated with ApEn ($P < 0.05$) and only theta wave was negatively correlated with H ($P < 0.05$). In C4, change of delta wave was positively correlated with ApEn ($P < 0.001$) and H ($P < 0.05$).

Conclusions: EEG and ECG indices are correlated during sevoflurane anesthesia in children, and ECG-derived indices could possibly be used to monitor depth of anesthesia. (Korean J Anesthesiol 2009; 57: 56~61)

Key Words: Children, Depth of anesthesia, Electrocardiograph, Electroencephalograph.

서론

마취 깊이의 측정은 전신마취에서 논란의 여지가 많은 부분으로 이 중 뇌파는 마취 깊이나 진정의 정도를 측정하는 감시장치로 알려져 있다[1-4]. 어린이에서도 나이에 따라 다르지만 뇌파를 이용한 마취 깊이 측정이 적절함이 보고

된 바 있다[3]. 그러나 이런 뇌파가 마취 깊이를 측정할 수 있는 감시장치라 하더라도 두경부를 수술하는 경우 제한적으로 사용되거나 비싼 뇌파 감시장치가 비치되어 있어야 한다는 점, 또 전기적 간섭이 많은 수술장에서 사용하기에는 어려운 점이 있다. 반면 심전도는 환자의 나이나 수술의 경중, 수술 부위와 상관없이 시행되는 가장 기본적인 감시장치로 거의 대부분의 경우 감시하는데 예외가 없다. 이런 심전도를 이용한 이 전의 연구에 의하면 심박수 변이는 뇌의 활성화에 의해 엄격하게 조절되고 있고[5-7], 전신마취에 의해 변화된다는 보고가 있다[8,9]. 또한 뇌파의 변이와 심박수 변이와 상관관계가 있다는 보고도 있다[10-12]. 이런 일련의 연구에 의하면 뇌의 활성화나 자율신경계의 변화를 연관된 신체의 신호를 이용하여 측정할 수 있음을 예견할 수 있게 해준다. 즉 심박수 변이를 이용하여 마취심도의 변화를 나타내는 뇌파의 변화를 대신할 수 있는 가능성을 제시한다.

Received: April 14, 2009.

Accepted: June 16, 2009.

Corresponding author: Hee-Soo Kim, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Seoul National University, 28, Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. Tel: 82-2-2072-3659, Fax: 82-2-745-5587, E-mail: dami0605@snu.ac.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 임상연구에서는 어린이에서 서로 다른 농도의 sevoflurane으로 전신마취 시 심전도와 4 채널의 뇌파를 측정하여 농도 변화에 따른 측정된 신체 신호사이에 상관관계가 있는지 알아보고 심전도로 뇌파의 변화를 대신할 수 있는지 가능성이 있는지 알아보려고 한다.

대상 및 방법

병원 임상시험심사위원회(Institutional review board, IRB)의 허가를 얻은 후 보호자에게 연구에 대해 설명하고 동의서를 얻었다. 두경부가 노출되어 수술을 받게 되는 2-8세 사이의 어린이 50명을 대상으로 하였다. 수술의 종류나 환자에게 주는 자극에 따라 뇌파의 영향을 최소한으로 하기 위해 정형외과 수술 중 대퇴부를 수술하는 환자만으로 국한하였고 수술 전 검사에서 심전도에 이상이 있거나 심혈관계 이상이나 간질의 경험이나 뇌파에 이상을 줄 수 있는 약제를 복용하고 있는 경우는 제외하였다.

대상이 되는 어린이(평균나이 5.2세)는 수술 전 나이에 맞게 음식을 하고 음식을 하는 동안 수액을 투여하였다. 수술장에 도착한 후 심전도(ECG)와 비침습적 혈압계(noninvasive blood pressure)와 말초산소포화도 측정기(SpO₂)를 부착하고 호기말 이산화탄소 농도(EtCO₂) (Solar 8000M, GE, Milwaukee, WI)를 측정하였다. Atropine 0.02 mg/kg과 thiopental 5 mg/kg을 정주하여 의식소실을 확인하고 8 vol% sevoflurane과 100% 산소로 마스크 환기를 시작하고 기도확보가 확인되면 기관내 삽관을 위해 rocuronium 0.06 mg/kg을 정주하였다. 마스크 환기를 하는 동안 자료 수집용 lead II 심전도와 4 채널 뇌파(MP-100A, Biopac Inc, Santa Barbara, CA)를 부착하였다. 뇌파의 위치는 Fp2, F8, C4, Tp10의 위치에 전극을 부착하였다(Fig. 1). 근이완이 충분히 된 것을 확인하고 적절한 크기의 기관튜브를 삽관하고 호기말 이산화탄소 농도가 35-40 mmHg가 되도록 일회호흡량(7-10 mg/kg)과 호흡수를 조절하였다. 기관 삽관 후 sevoflurane 흡입 농도를 낮추어 의료용 산소를 첨가하여 흡입산소농도 35%를 포함한 2 L/min의 신선한 가스를 투여하였다. 수술이 진행되는 동안 2.5%의 동일한 농도의 sevoflurane을 유지하고 흡입 sevoflurane 농도와 호기말 sevoflurane 농도가 각각 변화 없이 15분 이상 유지될 때 유지되는 것을 확인하고 15분 동안 심전도와 뇌파자료를 수집하였다. 동시에 5분 간격의 혈압과 심박수, 호기말 이산화탄소 농도를 측정하여 기록하였으며 근이완제의 투여는 하지 않았다. 수술에 지장을 주지 않을 시기에 sevoflurane 농도를 1 vol%로 줄이고 흡기와 호기말 sevoflurane 농도가 15분 이상 평형을 유지하도록 둔 후 심전도와 뇌파 자료를 15분간 다시 수집하여 컴퓨터에 저장하였다. 이때에도 혈압과 심박수, 호기말 이산화탄소

Fig. 1. Nomenclature of electrode position in EEG tracing.

농도를 측정하여 기록하였다.

각 농도에서 측정된 4채널의 뇌파를 알파(α)파와 베타(β)파와 델타(δ)파와 세타(θ)파의 각각의 4개의 파형으로 분리하였고 서로 다른 sevoflurane 농도에서의 파형의 변화를 구하였고 동시에 측정된 심전도 자료를 분석하여 지수를 구한 후 뇌파 파형의 변화와 지수의 변화와의 상관관계를 구하였다.

서로 다른 농도의 sevoflurane 전신마취하에서 수집한 심전도는 Matlab 7.0.1 (Mathwork Inc., MA, USA) 프로그램을 이용하여 off-line으로 파워스펙트럼 분석을 하였고[13], 근사 엔트로피(ApEn) [14]와 허스트 지수(H) [15]를 계산하였다.

통계는 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 이용하였고 Pearson's coefficient of correlation (R)을 이용하여 뇌파의 각 파의 변화와 상관관계를 구하고 P value가 0.05 미만인 것을 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

Sevoflurane의 농도가 증가함에 따라 평균 수축기혈압과 이완기 혈압과 평균동맥압의 차이가 없었고 심박수 역시 서로 농도에 따른 차이가 없었다(Table 1). 호기말 이산화탄소농도는 평균 36 mmHg를 유지하였다.

심박수변이도의 파워스펙트럼 분석지수는 마취가 깊어짐에 따른 차이가 없었다. 그러나 마취가 깊어짐에 따라 심박

Table 1. Heart Rate, Blood Pressure and Indices of Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability during Two Different Concentrations of Sevoflurane

		Sevoflurane 1 vol%	Sevoflurane 2.5 vol%
Heart rate (beats/min)		113 ± 16	118 ± 15
Blood pressure (mmHg)	Systolic	111.9 ± 17.2	107.9 ± 17.3
	Mean	62.9 ± 16.4	56.9 ± 12.5
	diastolic	81.4 ± 14.8	76.4 ± 15.1
Total power (msec ²)		465 ± 132	447 ± 124
High power (msec ²)		38.8 ± 23.8	40.5 ± 21.6
Low power (msec ²)		41.7 ± 25.4	34.1 ± 22.3
Approximate entropy		4.97 ± 1.32	3.72 ± 1.41 ^{a)}
Hurst exponent		0.33 ± 0.19	0.29 ± 0.15 ^{a)}

Values are mean ± SD. ^{a)}P < 0.05 compared to 1 vol% of sevoflurane.

Table 2. Power of Alpha, Beta, Delta and Theta Frequencies in Each Channel

		Sevoflurane 1 vol%	Sevoflurane 2.5 vol%
FP2	Alpha	11.79 ± 4.82	10.36 ± 5.09
	Beta	40.0 ± 18.11	17.41 ± 11.04 ^{a)}
	Delta	23.84 ± 18.27	47.02 ± 17.83 ^{a)}
	Theta	13.51 ± 7.38	18.76 ± 6.01 ^{a)}
F8	Alpha	11.20 ± 5.41	10.00 ± 5.26
	Beta	29.90 ± 18.13	13.86 ± 9.70 ^{a)}
	Delta	32.52 ± 18.48	48.99 ± 17.46 ^{a)}
	Theta	15.38 ± 7.42	18.28 ± 6.59 ^{a)}
C4	Alpha	13.06 ± 4.97	12.69 ± 5.76
	Beta	38.77 ± 17.48	13.72 ± 9.18 ^{a)}
	Delta	27.24 ± 16.38	51.73 ± 14.37 ^{a)}
	Theta	14.48 ± 5.99	17.34 ± 4.74 ^{a)}
TP10	Alpha	10.64 ± 4.14	11.81 ± 5.03
	Beta	31.48 ± 16.53	14.42 ± 10.58 ^{a)}
	Delta	30.98 ± 16.05	48.59 ± 14.89 ^{a)}
	Theta	16.77 ± 6.93	18.48 ± 5.39 ^{a)}

Values are mean ± SD. ^{a)}P < 0.05 compared to 1 vol% of sevoflurane.

수 번의 복잡성을 나타내는 ApEn과 H지수는 차이가 있었다(Table 1). 뇌파의 경우 4개의 모든 채널에서 sevoflurane의 농도가 증가하여 마취가 깊어질 때 β 파의 주파수가 감소하였고 δ 파와 θ 파는 증가하였다(Table 2). α 파의 경우는 3개의 채널에서 약간 감소하였지만 통계적인 의미는 없었다. 고주파의 특징을 가진 α 파나 β 파의 활성감소로 인해 마취제의 농도가 깊어지면 저주파의 특성이 두드러지므로 뇌파의 크기가 커보이게 된다(Fig. 2). 마취제의 농도 변화에 따른 각 파의 변화량과 심전도의 분석지수 중 파워스펙트럼 파워(전체파워, 고주파수영역파워, 저주파수영역파워)는 서로 상관관계가 없었다. 그러나 심전도의 ApEn과 H지수와 뇌파의 변화사이에 상관관계가 있었다(Table 3). FP2의 β 파와 θ 파와 심전도의 ApEn과 H지수와는 음의 상관관계가 있었고 δ 파와는 양의 상관관계가 있었다(P < 0.05). F8 채널에서는 θ 파는 ApEn과 H지수와는 음의 상관관계가 있었고 β 파와 ApEn만 음의 상관관계가 있었다. C4는 δ 파만이 ApEn과 H지수와 양의 상관관계가 있었다. 그러나 TP10의 4채널의 뇌파와 심박수변이도의 분석지수와는 상관관계가 없었다.

고 찰

이 연구는 마취 깊이에 따른 뇌파와 심전도의 변화를 관찰하고, 이를 마취심도의 객관적 평가도구로서의 가능성을 알아 보고자 하였다. 이번 연구는 sevoflurane 마취 중 마취 농도의 변화에 따라 어린이의 뇌파의 변화가 심전도변화의 분석지수와 상관관계가 있었고 따라서 심전도를 이용하여 마취깊이를 예측할 수 있는 가능성을 보여주었다. 즉 마취 깊이에 따른 심전도의 변화를 적절히 분석하면, 수술장에서 뇌파를 대체하는 유용한 도구로서의 가능성을 알려주었다.

마취 깊이와는 조금 다르지만 진정의 정도를 수치화하여 상용화된 감시장치로는 bispectral index (BIS)나[16,17] audi-

Fig. 2. EEG raw data during 1vol% of sevoflurane (A) and 2.5 vol% sevoflurane anesthesia (B) in a child. Note that in high sevoflurane concentration, the EEG wave seems more fluctuated because of loss of high frequency characteristics.

Table 3. Correlation between Changes of Indices of Analysis of ECG and EEG during Different Concentrations of Sevoflurane

		Total power	High power	Lower power	Approximate entropy	Hurst exponent
FP2	Alpha	0.21	0.21	0.17	0.04	-0.13
	Beta	-0.23	-0.10	-0.13	-0.33 ^{a)}	-0.33 ^{a)}
	Delta	0.28	-0.02	0.18	0.37 ^{a)}	0.43 ^{b)}
	Theta	-0.10	0.35	0.10	-0.31 ^{a)}	-0.37 ^{a)}
F8	Alpha	-0.17	-0.07	0.13	-0.23	-0.26
	Beta	-0.20	-0.10	-0.05	-0.34 ^{a)}	-0.32
	Delta	-0.02	0.01	-0.08	0.28	0.25
	Theta	-0.16	0.11	0.05	-0.39 ^{a)}	-0.40 ^{a)}
C4	Alpha	0.20	0.03	0.26	0.10	0.01
	Beta	-0.20	-0.24	0.05	-0.23	-0.28
	Delta	0.23	0.06	0.14	0.44 ^{b)}	0.39 ^{a)}
	Theta	-0.07	0.13	0.07	-0.18	-0.32
TP10	Alpha	-0.02	0.05	0.07	-0.04	-0.16
	Beta	0.01	-0.01	-0.06	-0.18	-0.23
	Delta	-0.03	-0.05	-0.02	0.19	0.29
	Theta	-0.25	-0.14	-0.22	-0.13	-0.26

Pearson's coefficient of correlation ^{a)}P < 0.05, ^{b)}P < 0.01.

tory evoked potential index (AAI) 등이 있고[18] 어린이에서도 적절하게 사용되고 있다[19]. 그러나 두경부가 노출되지 않는 상황에서는 사용할 수 없다는 단점이 있고 기본적으로 진정의 정도를 표현한다는 점이 문제이다.

Sleigh와 Donovan은 성인에서 마취 유도도와 각성 기간 동안에 BIS, approximate entropy와 95% spectral edge frequency와 심박수변이에 대해 비교 연구하였다[20]. 이 연구에서는 각성상태와 마취 유도 전후의 뇌파의 다양한 지표와 심박수변이를 비교하였는데 BIS가 가장 예측성이 높았으며 심박수변이도 함께 변하지만 BIS와 함께 사용하더라도 그 예측성이 증가되지는 않는다고 보고하였다. 즉 각성상태에서 마취상태로 변화할 때 뇌파의 변화와 함께 심박수변이의 변화도 시사하였다. 또 다른 연구에서는 마취상태에서 각성할 때 심박수변이도만을 이용하여 마취상태와 각성의 상태를 구분하고자 시도하였다[21]. 이 연구에서는 similarity index라는 지표를 이용하여 거의 완벽하게 각성상태와 마취상태를 구분하여 이 지표의 예측성이 상당히 높다고 보고하고 심박수 변이를 적절하게 처리하면 마취깊이의 감시장치로 이용될 수 있는 가능성이 있다고 하였다.

서로 다른 농도의 전신마취제에서의 심박수 변이를 비교한 논문에서 sevoflurane 마취제의 농도가 증가하더라도 파워스펙트럼 분석지수의 변화는 없고 ApEn은 변화함을 보고하였다[22]. 이는 각성상태에서 마취상태로 변화하면서 파워스펙트럼분석으로 표현되는 심박수변이는 상당히 변하지만 마취제의 농도 변화를 민감하게 반영하지 못하는 반면 비

선형역학분석 지표의 하나인 ApEn은 마취제의 농도변화를 반영함을 알려주었고 이는 이번 연구의 결과와도 일치하는 점이다. 이번 연구에서도 서로 다른 농도의 sevoflurane 전신마취하에서의 파워스펙트럼 분석지수의 차이는 없었고 따라서 뇌파와의 상관관계를 찾을 수 없었을 뿐만 아니라 심전도를 이용한 마취 심도측정에 이용할 만한 지표가 될 수 없었다. 그러나 마취 심도의 변화에 따른 비선형역학 지표인 ApEn이나 H지수 변화와 뇌파의 변화사이의 양 또는 음의 상관관계를 보여줌으로써 심전도를 이용한 마취 깊이 측정을 위해서는 이런 지표를 사용하는 것이 유용할 수도 있음을 보여주었다. 즉 마취제의 농도가 높을수록 뇌파의 4 채널의 β 파의 크기는 감소하고 ApEn이나 H 지수값은 증가하고 δ 파가 증가할 때 ApEn과 H 지수도 증가하고 θ 파가 증가할 때 ApEn과 H 지수는 감소하였다. 이는 뇌파의 어떤 파형을 선택하는가에 따라 사용되는 비선형역학의 지표의 변화양상이 다를 수 있음을 보여준다.

어린이는 출생 이후 꾸준히 뇌 발달이 이루어지고 있고 나이에 따라 뇌파 자체도 다양한 스펙트럼을 보이며 나이 자체가 흡입마취제의 약력학에 영향을 줄 수 있다. 이 전의 연구에 의하면 나이에 따라 sevoflurane의 농도와 BIS값 사이의 상관관계에 영향을 주는 것으로 보고하였다[23]. 따라서 동일한 농도의 sevoflurane이라도 나이에 따라서 다른 BIS값을 보일 수 있으며 이는 다른 뇌파를 나타내며 심전도에도 비슷한 영향을 미칠 수 있다고 생각해 볼 수 있다. 그러므로 유사한 뇌파를 보이는 나이에 따라 구분하면 좀 더 뇌파와 심전도와의 상관관계를 증가하지 않을까 예상된다.

이전의 연구에서는 sevoflurane의 농도가 일정 농도 이상 상승하면 BIS와의 상관관계가 역설적으로 나온다고 보고하였다[24]. 즉 6개월에서 12세 사이의 어린이에서 sevoflurane의 농도가 3 vol%에서 4 vol%로 증가할 때 BIS값이 오히려 증가하였고 이런 결과는 1 vol%와 2.5 vol%만을 대상으로 하였던 이 연구에 문제점을 안겨주었다. 그러나 실제 임상에서 마취 유도시 이외에는 3 vol% 이상으로 마취를 유지하는 경우는 흔하지 않기 때문에 실제 임상에 적용하기에는 큰 무리가 없으리라 판단된다.

근이완제가 BIS에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 있기 때문에[25-27], 뇌파와 심전도의 자료 수집시 근이완제의 사용유무가 결과에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 이 연구 대상이 되었던 환자들은 모두 정형외과 수술을 받는 환자들로 자료를 받는 동안에는 추가의 근이완제가 투여되지는 않았고 수술을 하기에도 무리가 없는 정도의 근이완이 유지되었지만 모든 환자에서 근이완 감시장치를 사용하지는 않았기 때문에 근이완의 정도가 다를 수 있고 이로 인한 bias가 작용할 수도 있었을 것으로 예상된다. 그러나 근이완제를 사용하는 경우 근이완의 정도를 측정하고

이를 유사하게 유지할 수 있다면 임상에 이번 연구의 결과를 적용하는데는 무리가 없을 것으로 생각된다.

본 연구는 어린이에서 뇌파와 심전도를 동시에 모니터링 후, 마취심도와 연관성을 찾은 첫 번째 연구라는 데 의의가 있지만 제한점으로 몇 가지가 지적될 수 있겠다. 첫째, 이 연구의 대상이 되었던 환자는 심혈관계 질환이 없는 환자로 만일 수술이나 마취 중 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 약제를 사용하는 경우 이 연구 결과를 적용하여 확대시킬 수 없다는 점이다. 특히 근래에는 수술방법의 발달과 의료기술의 발달로 인해 과거 심장수술을 받았거나 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용하면서 마취나 수술을 받게 되는 경우가 증가하였으므로 이런 많은 환자들에게 사용할 수 없다면 향후 심전도를 이용한 마취 깊이 측정에 심전도 사용에 제한이 될 가능성이 있다. 또 다른 제한점으로는 전신 마취제로 sevoflurane을 사용하였으므로 다른 정맥마취제나 다른 종류의 흡입마취제를 사용하여 전신마취를 하는 경우로 이 연구 결과를 확대시키기에는 무리가 있다는 점이다. 그러나 향후 동일한 연구를 다양한 마취제를 사용하였을 때로 확대하여 시행하여 공통점을 찾는다면 이런 제한점은 극복될 수 있을 것이다. 또한 수술 중 전기 조작술 시 뇌파나 심전도의 왜곡으로 인해 자료의 오류를 발생시킬 수 있으므로 잘못된 정보를 줄 수 있다는 점이다. 이런 문제점은 전기적인 격리 등을 적절하게 사용할 수 있다면 극복될 수 있을 것으로 생각된다. 마지막으로 이 연구는 오프라인으로 분석하였고 상당히 긴 시간 자료를 얻은 것으로 만일 심전도를 이용한 마취 깊이 측정을 하고자 하는 경우 제한점이 될 수 있을 것으로 판단된다. 또한 이 연구는 뇌파 감시장치를 대체할 감시장치로서의 심전도의 가능성을 보여주었지만 심전도만을 이용하여 실제 임상에 적용하기 위해서는 어떤 변수를 사용할 것이며 나이에 따른 보정이나 혹은 마취제의 종류에 따른 보정 등을 어떻게 시행되어야 하는가는 향후 좀 더 공학적이거나 수학적 분석을 통해 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 약간의 제한점은 있지만 어린이에서 sevoflurane을 이용한 전신마취시 심전도 자료를 비선형적으로 분석하여 ApEn이나 H 지수를 표준화하여 마취 심도측정의 지표로 사용하면 뇌파를 이용한 마취심도 측정을 대신하여 임상에 이용할 수 있으리라 가능성을 보여주었으며 향후 임상적용을 위한 추가의 연구노력이 필요하다고 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This is supported with Fund of Seoul National University (800-20050313).

REFERENCES

1. Blusse van Oud-Alblas HJ, Peters JW, de Leeuw TG, Tibboel D, Klein J, Weber F. Comparison of bispectral index and composite auditory evoked potential index for monitoring depth of hypnosis in children. *Anesthesiology* 2008; 108: 851-7.
2. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiol Clin* 2006; 24: 793-822.
3. Davidson AJ, Sale SM, Wong C, McKeever S, Sheppard S, Chan Z, et al. The electroencephalograph during anesthesia and emergence in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 60-70.
4. Disma N, Lauretta D, Palermo F, Sapienza D, Ingelmo PM, Astuto M. Level of sedation evaluation with Cerebral State Index and A-Line Arx in children undergoing diagnostic procedures. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 445-51.
5. Lorsomradee S, Punjasawadwong Y. Cerebral electrical activity as a tool in evaluating anesthetic effect during balanced anesthesia with sevoflurane. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1574-81.
6. Morimoto Y, Hagihira S, Yamashita S, Iida Y, Matsumoto M, Tsuruta S, et al. Changes in electroencephalographic bicoherence during sevoflurane anesthesia combined with intravenous fentanyl. *Anesth Analg* 2006; 103: 641-5.
7. O'Brien LM, Gozal D. Potential usefulness of noninvasive autonomic monitoring in recognition of arousals in normal healthy children. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 41-7.
8. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992; 4: 265-76.
9. Yum MK, Kim JT, Kim HS. Increased non-stationarity of heart rate during general anaesthesia with sevoflurane or desflurane in children. *Br J Anaesth* 2008; 100: 772-9.
10. Kuo TB, Lai CJ, Shaw FZ, Lai CW, Yang CC. Sleep-related sympathovagal imbalance in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H 1170-6.
11. Li JY, Kuo TB, Hsieh SS, Yang CC. Changes in electroencephalogram and heart rate during treadmill exercise in the rat. *Neurosci Lett* 2008; 434: 175-8.
12. Streitberger K, Steppan J, Maier C, Hill H, Backs J, Plaschke K. Effects of verum acupuncture compared to placebo acupuncture on quantitative EEG and heart rate variability in healthy volunteers. *J Altern Complement Med* 2008; 14: 505-13.
13. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
14. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 954: 245-67.
15. Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puukka P, Skytta J, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999; 100: 393-9.

16. Cote CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006; 118: 2587-602.
17. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* 2006; 102: 383-8.
18. Huang YY, Chu YC, Chang KY, Wang YC, Chan KH, Tsou MY. Performance of AEP Monitor/2-derived composite index as an indicator for depth of sedation with midazolam and alfentanil during gastrointestinal endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 252-7.
19. Ironfield CM, Davidson AJ. AEP-monitor/2 derived, composite auditory evoked potential index (AAI-1.6) and bispectral index as predictors of sevoflurane concentration in children. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 452-9.
20. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-71.
21. Huang HH, Lee YH, Chan HL, Wang YP, Huang CH, Fan SZ. Using a short-term parameter of heart rate variability to distinguish awake from isoflurane anesthetic states. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46: 977-84.
22. Maenpää M, Penttilä J, Laitio T, Kaisti K, Kuusela T, Hinkka S, et al. The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 626-33.
23. Cortinez LI, Troconiz IF, Fuentes R, Gambus P, Hsu YW, Altermatt F, et al. The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and bispectral index. *Anesth Analg* 2008; 107: 1566-72.
24. Kim HS, Oh AY, Kim CS, Kim SD, Seo KS, Kim JH. Correlation of bispectral index with end-tidal sevoflurane concentration and age in infants and children. *Br J Anaesth* 2005; 95: 362-6.
25. Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A, Zenz W, Rehak PH, List WF, et al. The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl/propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 781-7.
26. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17.
27. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488-91.