

Köpeklerde Propofol Anestezisinin Beyin Kan Akımı ve Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyellere Etkisi

EFFECTS OF PROPOFOL ANAESTHESIA ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS IN DOGS

Uğur EROL*, Ülkü AYPAR**, Kemal ERDEM**,
Kadir TAHTA***, Tülin ARAS****, Meral TOPÇU*****

* Uz.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
*** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi AD,
**** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD,
***** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Bu çalışma propofolün beyin kan akımı (BKA) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyellere (SEP) olan etkisini incelemek amacıyla planlandı. Yedi köpek çalışma kapsamına alındı. Köpeklerde immobilizasyon ve anestezi oluşturmak için ketamin 10 mg/kg ve ksilazin 2 mg/kg im olarak uygulandı. BKA ve SEP ölçümleri yapılarak bazal değer alındı. Daha sonra bir saat süresince propofol 16 mg/kg/st olacak şekilde infüze edildi ve ölçümler tekrarlandı.

Femoral arter kateterize edilerek invaziv metotla kan basıncı ve kan gazı takipleri yapıldı. Kalp atım hızı kaydedildi. BKA internal karotid artere yerleştirilen kateterden Xenon 133 verilerek ölçüldü. Bu ölçümle eşzamanlı olarak SEP'de kaydedildi.

BKA'nın normal sınırlar içinde kaldığı saptandı. SEP'in değerlendirilmesinde amplitüdde anlamlı bir değişiklik tesbit edilmedi ve latansda uzama gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç olarak; propofolün serebral kan akımını fizyolojik sınırlar içinde tuttuğu ve serebral fonksiyonları etkilemediği kamsına vardır.

Anahtar Kelimeler: Propofol, Beyin kan akımı,
Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:44-49

Summary

Effects of propofol anaesthesia on cerebral blood flow and somatosensory evoked potentials in dogs were investigated. Seven mongrel dogs were included in the study. Cerebral blood flows were measured following the use of ketamine 10 mg/kg and xylazine 2 mg/kg im for immobilization and anaesthesia of the dogs and were considered as basal values. Anaesthesia was maintained with propofol infusion in a dose of 16 mg/kg/hr and the measurements were repeated after one hour.

Arterial blood pressure and blood gas values were monitored via a femoral catheter. Xenon 133 was given to measure cerebral blood flow via a catheter introduced into internal carotid artery and somatosensory evoked potentials were noted simultaneously.

Cerebral blood flow was found to be in the normal range throughout the study. There was no significant change in the amplitude of the somatosensory evoked potentials and latency period was not prolonged ($p>0.05$).

In conclusion; cerebral blood flow was not adversely affected and maintained in the normal physiological range during propofol anesthesia.

Key Words: Propofol, Cerebral blood flow,
Somatosensory evoked potentials

T Klin J Med Sci 1998, 18:44-49

Serebral fonksiyonların sürdürülebilmesi için sabit bir kan akımına ve oksijene ihtiyaç vardır.

Geliş Tarihi: 04.10.1996

Yazışma Adresi: Dr.Uğur EROL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
ANKARA

Serebral kan akımı (SKA), 50-55 ml/100 g/dk olup kardiyak outputun %15'ini (750 ml) alır (1). Genel anestezi altında SKA %30 oranında azaldığı halde EEG'de patolojik bir değişiklik olmaz (2).

SKA, 18-20 ml/100 g/dk olduğu zaman nöronların elektrikselsel aktivitesi ve sinaptik ileti bozulur. 15 ml/100 g/dk'da potasyum hücre dışına çıkar, 10 ml/100 g/dk'da ise kalsiyum hücre içine girer.

Böylece, iskemi ve intrasellüler ödem oluşumu ile birlikte irreverzibl, destrüktif olaylar başlar (3-6).

EEG'de major değişiklikler SKA 10-15 ml/100 g/dk olduğu zaman görülür. Ancak oluşan iskeminin nasıl tolere edildiği bilinmemektedir (7,8). Yapılan deneysel çalışmalarda SKA'daki azalma ancak kritik seviyenin altına indiğinde (10-13 ml/100 g/dk) iskemik beyin hasarı yani infarkt gelişir. Bununla beraber serebral dokunun fizyolojik paralizisi her zaman enfarktla eşdeğer değildir (9). Bu nedenle somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) serebral dokunun fonksiyonel durumunu ortaya koyan bir metod olarak önerilmektedir.

Propofol laringoskopiye stress yanıtı azaltması (10), etki başlama ve sonlanma zamanı ile derlenme süresinin hızlı olması (11,12) ve kafa içi basıncını düşürmesi (13,14) nedeni ile nöroanesteziye yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu deneysel çalışmayı propofolün beyin kan akımı ve somatosensoryel uyarılmış potansiyellere olan etkisini incelemek amacı ile planladık.

Materyel ve Metod

Fakülte Etik Kurul onayı alındıktan sonra yedi köpek çalışma kapsamına alındı. Girişimden önce sekiz saat aç bırakılan köpeklerde immobilizasyon ve anestezi oluşturmak amacıyla ketamin 10 mg/kg ve ksilazin (rompun) 2 mg/kg im olarak uygulandı. Gerekli kateterizasyonlar bu dönemde yapılarak beyin kan akımı (BKA) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) ölçüldü ve bazal değer olarak kaydedildi. Daha sonra bir saat süresince propofol infüzyonu 16 mg/kg/st olacak şekilde uygulanarak yukarıda sözü edilen ölçümler tekrarlandı.

Venöz kateterizasyon sefalik venden 18 G'luk bir kateter yerleştirilerek gerçekleştirildi. Entübasyon için gerekli kas gevşekliği atrakuryum basilat 0.5 mg/kg İV ile sağlanarak 10.5 nolu tüp ile entübe edildi. %100 oksijen ile yarı kapalı sistemde kontrole ventilasyon uygulandı.

Köpeklerin femoral arterleri kateterize edilerek invaziv metoduyla kan basıncı ve kan gazları takipleri yapıldı, kalp atım hızı kaydedildi. Sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı (SAB, DAB, OAB) ile kalp atım hızı (KAH) 10 dk'lık aralıklarla, kan gazı takibi ise 30 dk aralıkla iki kez

kaydedildi. Sağ boyun disseksiyonu ile internal karotid arter bulundu ve Xenon enjeksiyonu için kateterize edildi.

BKA ve SEP kayıtları propofol infüzyonundan 60 dk sonra yapıldı. İnternal karotid arterden 3-5 mCi Xenon 133 süratle verilerek bölgesel kortikal beyin kan akımı 2 kompartmanlı metod ile hesaplandı. BKA değerlendirmesi 32X32 matrix kullanılarak 15 dk süresince yaklaşık 6 sn'lik ölçümler halinde yapıldı (Gama kamera). İki kompartmanlı metodda logaritmik Xenon 133 klirens eğrisi hızlı (gri cevherdeki kan akımı) ve yavaş (beyaz cevherdeki kan akımı) komponentlerden oluşur. Ölçüm yavaş ve hızlı komponentlerin özeti olarak yapıldı.

BKA tayınları ile eşzamanlı SEP kayıtları için epidural kayıt elektrodu orta hattın 1 cm lateralinde koronal sütün üzerine, referans elektrodu kulak kepçesine, nötral elektrod köpeğin ön bacağına tesbit edildi. Ön bacakta hafif kasılma elde edilen motor eşğin iki misli şiddetinde beş frekanslı stimulus ile uyarıldı. Akım süresi 0.1 dk, amplifikasyon 7 milivolt, analiz süresi 50 milisaniye idi. Cevaplar 100000 defa amplifiye edilerek 1-6000 Hz arası dalgalar kaydedildi (Medelec ST10 ER94A). 256 uyarıdan elde edilen uyarılmış potansiyel cevapların ortalaması alındı. Kortikal SEP yanıtının ilk pozitif dalga tepe noktası N19 alındı. N19-P22 iki tepe noktası arası amplitüd mV değeri üzerinden hesaplandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapılarak anlamlılık derecesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Köpeklerin ortalama ağırlıkları 16.71 ± 1.5 kg (11-23 kg) idi.

Bir saat süren propofol anestezisi esnasında 7 köpeğin hemodinamik parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama sistolik arter basıncının 124.28 ± 4.7 mmHg, ortalama diyastolik arter basıncının 73.2 ± 1.8 mmHg, ortalama arter basıncının 98.2 ± 2.6 mmHg ve ortalama kalp atım hızının 136.6 ± 4.1 atım/dk olduğu saptandı.

30'ar dk aralıklar ile iki kez alınan kan gazı ortalamaları pH: 7.40 ± 0.02 , PO_2 : 103.6 ± 3.6 , PCO_2 : 24.01 ± 0.7 , BE: 3.85 ± 0.2 idi (Tablo 2).

Beyin kan akımının propofol verilmeden önceye oranla (96.84 ± 22.56 ml/100 gr/dk) propofol

Tablo 1. Köpeklerin ortalama kan basıncı ve kalp atım hızları

Köpek	SAB	DAB	OAB	KAH
1	125.9±7.4	75.3±0.2	100.4±1.5	138.8±7.8
2	130.8±5.7	80.3±1.3	105.6±2.0	135.9±8.4
3	120.2±4.8	70.2±0.5	95.1±1.6	143.6±9.0
4	140.7±6.6	75.5±1.0	105.3±2.0	152.9±6.9
5	100.8±2.9	65.6±0.1	85.2±0.5	120.3±4.7
6	130.6±3.5	75.1±0.9	100.7±1.4	139.6±2.8
7	125.5±5.3	70.5±0.4	95.7±1.2	125.7±1.3

Tablo 2. Köpeklerin ortalama kan değerleri

Köpek	pH	PO2	PCO2	BE
1	7.39±0.009	97.7±3.4	27.2±1.3	5.2±0.7
2	7.41±0.009	124.6±9.5	28.8±1.5	3.5±0.9
3	7.42±0.013	102.3±2.3	25.6±1.5	3.3±0.8
4	7.31±0.017	98.3±1.9	24.3±1.4	4.3±0.7
5	7.48±0.022	101.2±5.7	26.1±1.4	3.3±0.8
6	7.37±0.006	98.6±3.8	18.8±1.6	3.6±0.6
7	7.45±0.020	103.1±4.2	25.4±2.1	3.8±0.7

Tablo 3. Köpeklerde propofol öncesi ve sonrası beyin kan akımı (BKA) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) değerleri

Köpek	SKA	SEP Amplitüd (mV)	SEP Latans (msn)
1	80-79.9	16.8-15.2	27.5-26.4
2	72-56	15.7-14.2	24.2-22.8
3	80.9-80.5	17.3-14.7	25.8-26.4
4	85-69.8	8.3-9.4	24.3-23.4
5	130-129	12.4-10.6	24.8-22.4
6	115-105	10.4-11.2	22.8-26.9
7	115-106	12.7-10.1	28.4-26.9

verildikten sonra (89.32±25.08 ml/100 gr/dk) düştüğü saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.05$) (Tablo 3) (Grafik 1). Beyin kan akımı normal sınırlar içinde kaldı ve bu ölçümler esnasında kaydedilen yavaş ve hızlı komponentlerin trasesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

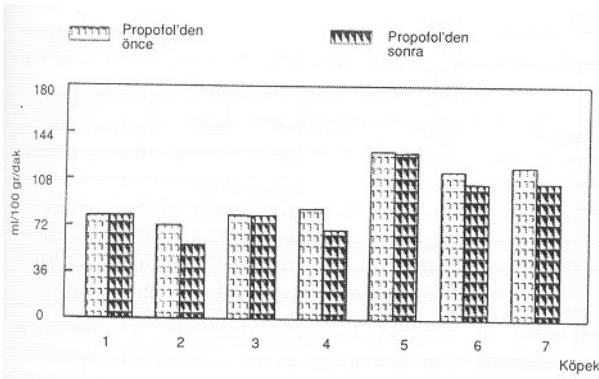
Somatosensoryel uyarılmış potansiyellerde propofol verilmeden önce (13.37±3.38 mV, 25.40±1.97 msn) ve verildikten sonra (12.20±2.41 mV ve 25.02±2.05 msn) N19-P22 amplütünde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ve latansta uzama gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 3). (Grafik 2 ve 3). SEP kaydı esnasında kaydedilen trase Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

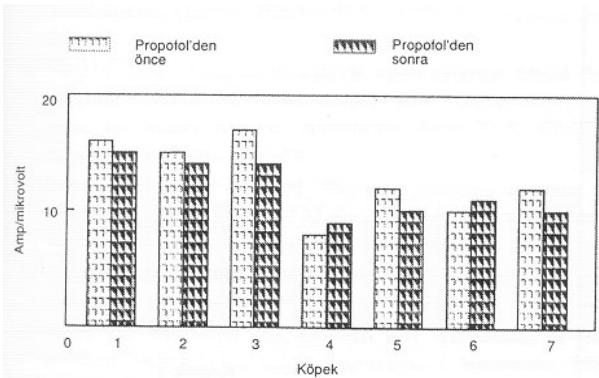
Serebral kan akımının azalması sonucu gelişen hipoperfüzyon hemen düzeltilmez ise irreversibl hasarla sonlanan sellüler değişikliklere neden olur.

Hatta çok kısa süreli iskemiye hemen reperfüzyon takip etse bile sekonder değişiklikler meydana gelebilir (15). Serebral perfüzyon basıncının azalması gri cevhere oranla kan akımı daha az olan beyaz cevherde daha fazla metabolik değişikliklere neden olur (16). Çünkü beyaz cevherde arteriyel dolaşım sonlanır ve interkapiller mesafe daha fazladır.

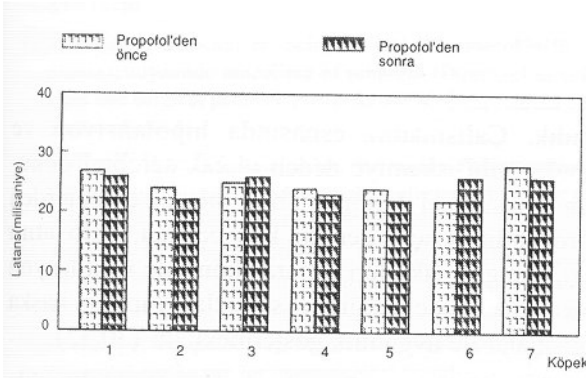
Van Hemelrijc ve ark. (17), maymunlarda yaptıkları bir çalışmada propofolün 3,6,12 mg/kg/st gibi üç farklı infüzyon dozunun, BKA'nı sırasıyla %7, %28 ve %39 oranında azalttığını saptamışlardır. 12 mg/kg/st infüzyon hızında serebral oksijen ve glikoz metabolizmasında sırasıyla %22 ve %36'lık bir azalma olduğunu, ancak serebral otheregülasyonun bozulmadığını ifade etmişlerdir (17,18). Tavşanlarda, ratlarda ve köpeklerde propofolün doza bağlı olarak BKA'nı azalttığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır (19-21).



Grafik 1. Beyin kan akımı değişimleri.



Grafik 2. SEP amplitüdlерinin değişimi.



Grafik 3. SEP latanstaki değişimler.

Koroner arter hastalarında propofolün indüksiyonda 2 mg/kg, idamede 12 mg/kg kullanımına bağlı olarak SKA'nın otoregüasyon sınırları içinde kalmakla beraber %28-51 azaldığı, serebral vasküler rezistansın %55 arttığı, serebral damarların CO₂'e reaktivitesinin korunduğu, EEG'deki nöronal aktivitenin deprese olduğu ve serebral oksijen tüketiminin %36 azaldığı gözlenmiştir (22,23). Propofol beyin kan akım hızını düşürmekle birlikte serebral oksijenizasyonun ve dinamik

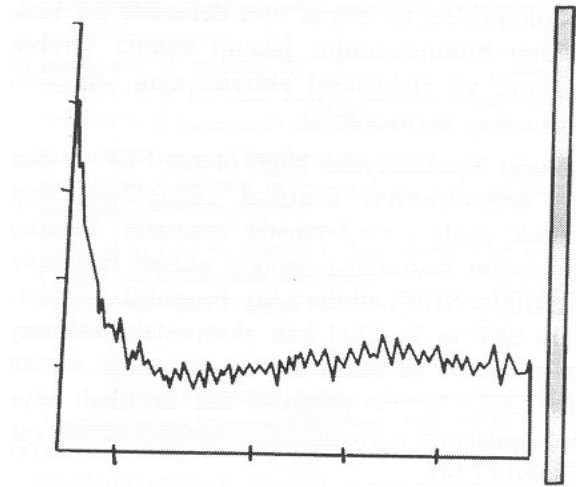
otoregüasyonun devamlılığını sağlar (24).

Ratlarla iskemik beyin hasarı sonucunda oluşan infarkt alanının propofol ile artmadığı tesbit edilmiştir (25).

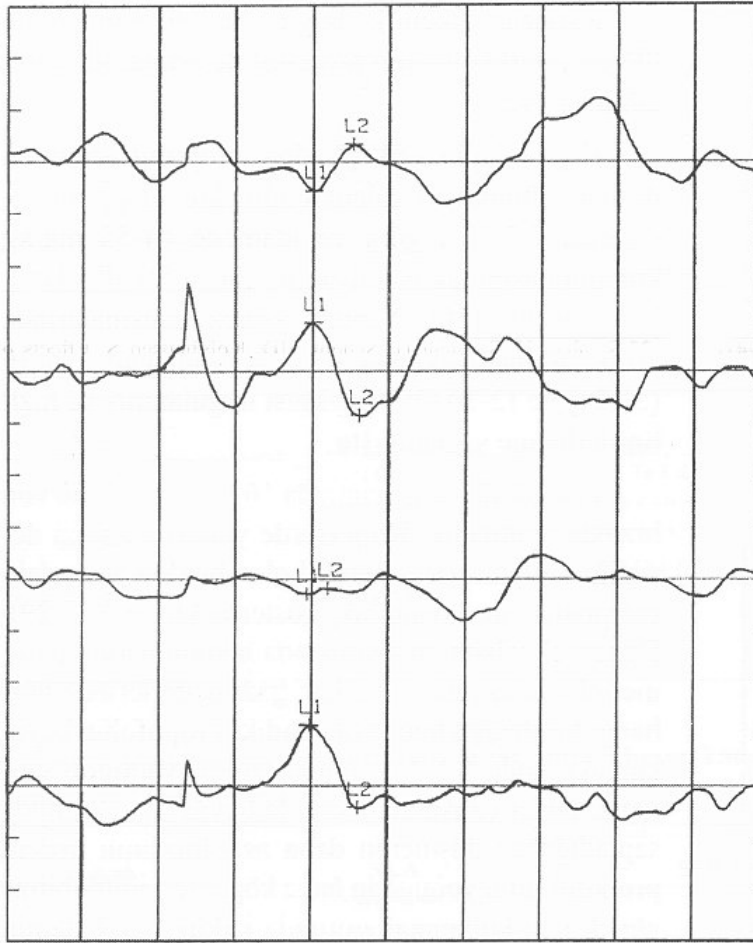
Hayvanlarda yüksek doz propofol solunum desteği altında iyi tolere edilmekte olup, indüksiyonda 7.5-10 mg/kg ve idamede 44-55 mg/kg kullanılmasını takiben uyanma süresi 5-8 dk olarak bulunmuştur (26). Yapılan köpek çalışmalarında propofol indüksiyonda 4 mg/kg, idamede 24-36 (27,28) ve 12-30 (29) mg/kg/st uygulanmış ve hızlı bir derlenme sağlanmıştır.

Propofolü, çalışmamızda 16 mg/kg/st infüzyon hızında uyguladık. Köpeklerde yeterli anestezi derinliği sağlamak için gerekli olan bu doz yukardaki çalışmalar ile uygunluk göstermektedir (27-29). Deneysel çalışmamız sırasında hemodinamik parametrelerde azalmaya ve kan gazı değerlerinde herhangi bir değişikliğe rastlamadık. Propofolün beyin kan akımında %1-2 oranında azalma yaptığını saptadık. Diğer çalışmalara oranla beyin kan akımında saptadığımız düşmenin daha az olmasının nedeni propofol infüzyonundan önce köpekleri immobilize etmek için kullanmak zorunda kaldığımız ketamin ksilazin kombinasyonuna bağlı olabilir.

SEP dalgaları santral sinir sisteminin spesifik yapılarından kaynaklanır. Bunlar; erken pozitif voltaj defleksiyonunun erb noktasından, geç pozitif defleksiyonun talamusdan (P1), pozitif negatif kompleksin somatosensor korteksden (P2-MN), diğer pikler (P3, P4) de assosiyasyon korteksinden kaynaklanır (30,31).



Şekil 1. Beyin kan akımının yavaş ve hızlı komponentlerinin trasesi.



Date:	NCV 8			
ID:	STID Current			
Test:	1	2	3	4
V/div	2uV	2uV	2uV	2uV
Time	100ms	100ms	100ms	100ms
	Latencies ms			
L1	16.8	16.8	16.0	16.4
L2	22.0	22.8	18.8	22.8
L1-L2	5.20	6.00	2.80	6.40
Distance. mm	0	0	0	0
Cond. vl. m/s				

TA-130 mmHg

Basınç 70 mmHg

Kontrol St: 14

Köpek 2

Medelec Sensor

Şekil 2. SEP kaydı sırasında kaydedilen trase.

Meyer ve ark. (32), SEP latansındaki değişiklikler ile infarktın lokalizasyonu ve büyüklüğü arasında korelasyon olduğunu, Coyer ve ark. (30), ise latans ve serebral kan akımı arasında korelasyon bulunmadığını, ancak orta derecede bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. İskemi anında serebral kan akımı ve elektriksel aktivite aynı stimulusa benzer cevap vermeyebilir.

Derin hipotansiyona bağlı olarak SEP'de gözlenen değişiklikler; kortikal cevapların amplitüdünde azalma ve latansda uzamadır. Serebral perfüzyonun bozulması sonucu oluşan metabolik değişiklikler SEP'i etkiler (32). Propofol anestezisi altında SEP'in kortikal kan akımındaki azalmayı daha güvenilir ve etkili olarak gösterdiği saptanmıştır (33). Ayrıca propofol üst kortikal beyin fonksiyonlarının performansını artırıcı yönde etki etmektedir (34).

BKA ile birlikte yaptığımız SEP ölçümlerinde amplitüdde değişiklik ve latansda uzama saptadık.

Çalışmamız esnasında hipotansiyon ve hipoksi gibi iskemiye neden olarak serebral dokunun fonksiyonel durumunu bozabilecek etkenlerden korunabilmek için gerekli kan basıncı, kalp atım hızı, kan gazı takipleri yaparak kontrole ventilasyon uyguladık. Elde ettiğimiz sonuçlar yapılan başka çalışmalar ile uygunluk göstermektedir (30,32).

Propofolün serebral kan akımını azaltmakla birlikte fizyolojik sınırlar içinde tuttuğunu ve somatosensoryel uyarılmış potansiyellerin etkilenmediğini, dolayısıyla serebral dokunun fonksiyonunu bozmadığını tesbit ettik. Ludbrook ve ark. (34) propofolün beyin kan akımı ve metabolizma hızında yaptığı değişikliklerin birbirine paralel olmasından dolayı nöroanestezi için uygun bir anestezi olduğunu ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak; propofol, serebral perfüzyonu ve fonksiyonu bozmadığı için serebrovasküler atakları olan ve aterosklerozlu hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Carter LP, Erspamer R, White WL. Cortical blood flow during craniotomy for aneurysms. *Surg Neurol* 1982; 17:204-8.
2. Mc Kay RD, Sundt TM, Michenfelder JD. Internal carotid artery stump pressure and cerebral blood flow during carotid endarterectomy: modification by halothane, enflurane and innovar. *Anesthesiology* 1976; 45:390-9.
3. Shapiro HM. Neurosurgical anesthesia and intracranial hypertension. In: Miller RD ed, 2nd ed. *Anesthesia*: New York: Churchill Livingstone, 1986: 1563-620.
4. Levitt JD. Increased intracranial pressure. In: Orkin FK, Cooperman LH eds, 3rd ed. *Complications in anesthesiology*: Philadelphia: JB Lippincott Company, 1983: 314-30.
5. Jenkinson JL. Neuroanesthesia. In: Nimmo WS ed, 2nd ed. *Anaesthesia*: Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1989: 576-93.
6. Shapiro HM. Anaesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism, electroencephalogram, and evoked potentials. In: Miller RD ed. *Anesthesia*: New York: Churchill Livingstone, 1986: 1249-88.
7. Briery JB, Excell BJ. The effects of profound systemic hypotension upon the brain of M. Rhesus. *Physiological and pathological observations*. *Brain* 1966; 89:269-98.
8. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; 14:329-31.
9. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54:773-82.
10. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988; 43:638-40.
11. Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61(Suppl):53-5.
12. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:348-56.
13. Herregods L, Verbeke J, Rolly G, Colardyn F. Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. *Anaesthesia* 1988; 43:107-9.
14. Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Mente M. Propofol vs. thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1991; 2:85-95.
15. Okada Y, Shima T, Oki S. Experimental microsurgical embolectomy after middle cerebral artery embolization in the dog. *J Neurosurg* 1983; 58:259-66.
16. Ginsberg MD, Budd WW, Welsh FA. Diffuse cerebral ischemia in the cat. Local blood flow during severe ischemia and recirculation. *Ann Neurol* 1978; 2:482-92.
17. Van Hemelrijck J, Fitch W, Mattheussen M, Van Aken H, Plets C, Lauwers T. Effects of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. *Anesth Analg* 1990; 71:49-54.
18. Lagerkranser M, Staange K, Sollevi A. Effects of propofol on cerebral blood flow, metabolism, and cerebral autoregulation in the anesthetized pig. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1997; 9(2):188-93.
19. Ramani R, Todd MM, Warner DS. Dose related changes in CBF and CMRO2 during propofol infusions in rabbits. *Anesthesiology* 1990; 73:703.
20. Werner C, Hoffman WE, Segil LJ, Miletich DJ, Albrecht RF. Effects of propofol on cerebral and spinal cord blood flow autoregulation in rats. *Anesthesiology* 1990; 73:556.
21. Werner C, Hoffman WE, Kochs E, Albrecht RF, Schulte EJ. The effects of propofol on cerebral blood flow in correlation to cerebral blood flow velocities in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:556.
22. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987; 36:60-5.
23. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43:42-3.
24. Ederberg S, Ricksten SE, Svensson SE, Westerlind A. The effects of propofol on cerebral blood flow velocity and oxygenation during cardio pulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1996; 76(Suppl 1):9.
25. Tsai YC, Huang SJ, Lai YY, Chang CL, Cheng JT. Propofol does not reduce infarct volume in rats undergoing permanent middle cerebral artery occlusion. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994; 32(2):99-104.
26. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35.868. *Br J Anaesth* 1980; 52:731-46.
27. Nolan A, Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1993; 70(5):546-51.
28. Hall LW, Lagerweij E, Nolan AM, Sear JW. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(1):116-20.
29. Sear JW, Diedericks J, Foex P. Continuous infusions of propofol administered to dogs: effect on ICG and propofol disposition. *Br J Anaesth* 1994; 72(4):451-5.
30. Coyer CM, Bernstein DD, Sarr J. Measurement of regional cerebral blood flow and somatosensory evoked potentials in canine model of hemispheric ischemia. *Neurosurgery* 1987; 21:503-8.
31. Matsumiya N, Koehler RC, Traystman RJ. Consistency of cerebral blood flow and evoked potential alterations with reversible focal ischemia in cats. *Stroke* 1990; 21:908-16.
32. Meyer KL, Dempsey RJ, Roy MW. Somatosensory evoked potentials as a measure of experimental cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1985; 62:269-175.
33. Albrecht S, Fels K, Bremer F. Total intravenous anaesthesia (TIVA) versus balanced anaesthesia in neurosurgical patients. 11th Annual Word Congress of Anaesthesiologists 1996 Apr; 277, 289.
34. Ludbrook GL, Upton RN, Grant C, Gray EC. Cerebral effects of propofol following bolus administration in sheep. *Anaesthesia and Intensive Care* 1996; 24(1):26-31.
35. Özyar B, Erhan E, Uyar M, Aşkar F, Özyiğit H, Uğur G. Günübirlık olgularında propofol ve metohexitalin üst kortikal beyin fonksiyonu ve derlenme üzerine etkileri. *Anestezi Dergisi* 1995; 3(4):194-7.