

Variaciones en la supresión de la banda de frecuencia beta (13-30 Hz) producidas por administración de tiopental-isofluorano, propofol y clorhidrato de xilacina en perros (*canis familiaris*) sanos

Rodríguez C¹, Ocampo L², López D², Solís H³, Caballero S²

RESUMEN

El valor diagnóstico de registros electroencefalográficos (EEG) en animales es controversial. Porque los efectos producidos por la contención química alteran la actividad cerebral y esto disminuye el valor diagnóstico e incrementa factores en protocolos de investigación. *Objetivo:* reconocer los efectos en el análisis visual y cuantitativo de la contención química en el registro EEG. *Material y métodos:* se utilizaron para este estudio clorhidrato de xilacina vía intramuscular, propofol vía endovenosa y una combinación de tiopental como inductor e isofluorano para mantenimiento. Se trabajaron tres grupos, quince animales cada grupo (n=15) y se analizaron seis tiempos (t0, t1, t5, t10, t15, t30) en cada tiempo fueron analizadas cuatro bandas de frecuencia (delta 0.5-3.5 Hz, theta 4-7.5 Hz, alfa 8-11.5 Hz y beta 12-30 Hz). Los efectos de cada fármaco fueron descritos de manera visual y cuantitativa a través del poder relativo de frecuencia. *Resultados:* cada grupo presentó alteraciones particulares en el registro electroencefalográfico; presencia intermitente de frecuencia beta en los electrodos prefrontales para el grupo propofol. Espigas de gran amplitud en el grupo xilacina y supresión de la amplitud en todos los electrodos para el grupo tiopental-isofluorano. En el tiempo seis (t30) la potencia relativa tuvo una supresión beta estadísticamente similar en todos los grupos ($P>0.05$). *Conclusión:* estos resultados aportan que la contención química tiene un efecto directo sobre los registros EEG y que éstos deben ser considerados como un factor constante en estudios EEG para investigación o diagnóstico en animales.

Palabras clave: electroencefalografía, perros, propofol, isofluorano.

Variations on the suppression in Beta (13-30 Hz) frequency band for tiopental –isofluorane, propofol and hydrochloride xylazine administration on healthy dogs (*canis familiaris*)

The diagnostic value of electroencephalography (EEG) in clinical or experimental models are controversial. Because the effects produced by chemical contention will alter its in diagnostic and investigative results. *Objective:* this essay was directed towards to recognize the effects of chemical contention on the EEG tracings and the background activity. *Material and methods:* two drugs and a drug combination were chosen for this study: hydrochloride of xylazine, propofol, and thiopental-isoflurane. We work with three groups (n-15), at six times (t0, t1, t5, t10, t15, t30) particular graphic artifacts of each drug were described and the relative power was quantified. *Results:* each group presents particular graphic artifacts on EEG record, we seems; in thiopental-isofluorano group, all channels amplitude suppression when the isofluorano concentration was high. In propofol group we observe intermittent fast activity in frontal electrodes, and xylazine group we describe acute spike on occipital electrodes. Finally, quantitative analyses show that at t30 (thirty minutes) an equal BETA suppression was observed between the xylazine vs.

propofol, and xylazine vs. thiopental-isoflurane groups (P<0.05). *Conclusions:* each drug make a different EEG graphic effect. Apparently the drug – receptor relationship make a particularly graphic artifact, but also we can observe across these results that the BETA relative power in dogs is indistinguishable among these drugs, forward about thirty minutes. This findings show that chemical contention for experimental or diagnostic EEG studies in dogs is a limited factor, but with this, if we know the EEG drugs effects, we have better quality diagnostics or experimental results.

Key words: electroencephalography, dogs, propofol, isoflurane.

Los registros electroencefalográficos (EEG) son una herramienta de diagnóstico e investigación no invasiva usada en pacientes con enfermedades neurológicas cerebrales. El análisis visual de los trazos EEG permiten observar alteraciones en el comportamiento de la corteza cerebral. El análisis cuantitativo de la actividad representa la distribución y magnitud de las bandas de frecuencia (delta; 0.5-3 Hz, theta; 3.5-7.5 Hz, alfa; 8-12.5 Hz, y beta; 13-30 Hz). La información obtenida en este tipo de estudios permite correlacionar hallazgos, con aspectos patológicos y/o experimentales a los cuales está sometido el paciente o modelo experimental. La interpretación requiere de una cuidadosa inspección y cuantificación de los registros, porque la inspección visual puede no presentar alteraciones significativas, pero la cuantificación de la actividad de fondo puede poner de manifiesto alteraciones en las bandas de frecuencia (Jasper, 2002).

En los estudios EEG clínicos y experimentales en humanos, el investigador y paciente interactúan para modificar y registrar las variaciones de la carga eléctrica mediante ejercicios de activación cortical. En animales de experimentación los EEG son realizados mediante electrodos implantados o entrenamiento para desarrollar conductas condicionadas o en la mayoría de los casos los registros se realizan con los animales sedados o anestesiados (Preobrazhenskaia LA, 2002). En la contención química, los sedantes o anestésicos modifican la función cerebral al disminuir estado de alerta. Esto sugiere que los registros EEG realizados en animales deben analizarse teniendo en cuenta que la contención química ejercerá un efecto y deberá tomarse en cuenta éste efecto como un factor conocido. Los registros EEG son una herramienta muy sensible de obtención de información y la metodología de registro hace que los resultados varíen, siendo los principales; técnica de montaje, la temperatura ambiental, estado fisiológico del paciente, resistencia eléctrica de los electrodos, concentración de oxígeno sanguíneo y en su caso, al tipo de fármaco utilizado en la contención química (Steiss, 1988). En los registros en animales existe una ausencia de protocolos de montaje, de un consenso sobre el uso de agentes para la contención química. Por lo precedente, este estudio fue diseñado para describir el

efecto y las principales diferencias en los trazados EEG realizados en perros adultos sanos después de la administración de los fármacos; propofol, tiopental-isoflurano y clorhidrato de xilacina. El análisis y la interpretación de los registros EEG se realizará a través de una interpretación visual y un análisis cuantitativo de la potencia relativa de las bandas de frecuencia con el objetivo de describir los principales eventos particulares inducidos por su acción farmacológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se utilizaron quince perros adultos machos sanos que fueron manejados acorde a los lineamientos estipulados por el Subcomité para el Uso y Cuidado de los Animales Experimentales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (SICUAE, FMVZ-UNAM). Las características de los animales fueron las siguientes, edad $3 \pm \frac{1}{2}$ años, peso corporal 12.05 ± 5 kg (media y desviación estándar). Todos los perros fueron evaluados a través de una inspección clínica y análisis de sangre para determinar su estado de salud. Los perros fueron alimentados convencional. El alimento pero no el agua fue removida 12 hs antes del que registro EEG fuera realizado. Cada perro fue registrado tres veces en diferentes tiempos, cada tiempo con un fármaco distinto. La administración consecutiva fue la siguiente: **1.** Tiopental-isoflurano, **2.** Propofol y **3.** Clorhidrato de xilacina. El intervalo de tiempo en la administración entre cada fármaco fue de dos semanas.

Recibido: 3 mayo 2012. Aceptado: 24 mayo 2012.

¹Departamento de Bioterio. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14269. México, D.F. ²Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. ³Departamento de Anatomía, Laboratorio de Neurofisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Correspondencia: Rodríguez C. Departamento de Bioterio. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: jefaturabioterio.innn@gmail.com

Todos los perros fueron canalizados a través de una sonda endovenosa colocada en la vena cefálica con el objetivo de tener una vía sistémica de administración. A cada perro le fue colocado un par de electrodos en el área torácica para registrar la actividad cardíaca y uno más en la lengua para registrar la saturación de oxígeno y bioóxido de carbono (AKONIC Bio-PC, Buenos Aires, Ar). Los parámetros fisiológicos de todos los perros fueron registrados cada cinco minutos.

Grupo 1: se realizaron quince registros EEG bajo la inducción con tiopental (endovenoso, EV), (sodipental 1000 vet, Pisa Agropecuaria, SA de CV. México) a una dosis de 15 mg/kg. Los perros fueron posicionados de cúbito-ventral y le fue colocada una sonda endotraqueal para administración de isofluorano (Soloram, Lab. PISA SA de CV. México) a través de una máquina de anestesia inhalada (vapor 19.1, Dräger AG. Lübeck, Germany). La concentración inicial del isofluorano fue del 4% de la concentración mínima alveolar (MAC) por cinco minutos, después fueron mantenidos en un nivel anestésico con una concentración de 2.5% durante diez minutos seguidos de una concentración de 1.5% durante los siguientes 10 min y 0.5 MAC en los últimos 10 min del registro. El flujo de solución salina endovenosa durante todo el procedimiento fue de 10 mL/kg/h.

Grupo 2: se realizaron quince registros EEG con la administración endovenosa de propofol (Recofol, Pisa Agropecuaria, SA de CV. México) a una dosis de 6 mg/kg. El nivel anestésico fue mantenido usando una infusión de propofol a una dosis de 24 mg/kg/h.

Grupo 3: se realizaron quince registros EEG bajo sedación con clorhidrato de xilacina (Procin, Pisa Agropecuaria, S.A. de C.V. México) con una administración intramuscular (IM) en el músculo semimembranoso en el miembro posterior derecho a una dosis de 2.5 mg/kg.

Registros EEG

Se utilizó un sistema de adquisición y registró EEG (AKONIC Bio-PC Neurotrace; Buenos Aires Ar), se utilizaron catorce electrodos de aguja (Disposable Low Profile Needle Electrodes 12mm x 28 ga, Chalgren Enterprises Inc. E.U.A.). La adquisición del registro EEG se configuró con filtros de señal de baja frecuencia (0.5 Hz), de alta frecuencia (50 Hz) y un filtro de frecuencias alternas (NOTCH filter). Se comprobó que la impedancia de los electrodos fuera igual o menor a 10 kilo-ohms (KOHM). Se realizó un registro EEG con el animal consciente con una duración de cinco minutos en un sólo canal (Cz) con el objetivo de obtener un registro control (t0). Después de la administración farmacológica fue colocado un montaje modificado referencial de doce canales desarrollado para perros (Pellegrino et al, 2004) (cuadro 1). El regis-

tro EEG fue realizado de manera ininterrumpida durante cuarenta minutos.

Cuadro 1. Montaje de electrodos acorde con lo descrito por Pellegrino (2004) con modificación de los electrodos temporales t3 y t4.

Fp1 y Fp2 (electrodos fronto-polares izquierdo y derecho)	- Plano transverso: canto lateral del ojo - Plano sagital: en línea con los electrodos frontales
F3 y F4 (electrodos frontales izquierdo y derecho)	- Plano transverso: craneal ala unión de las fisuras temporales y frontales - Plano sagital: 25% de la distancia entre la línea media y hueso cigomático
P3 y P4 (electrodos parietales izquierdo y derecho)	- Plano transverso: la mitad de la estancia entre el electrodo frontal y occipital - Plano sagital: en línea con los electrodos frontales
O1 y O2 (electrodos occipitales izquierdo y derecho)	- Plano transverso: a nivel del proceso mastoideo, en la base de la porción auricular del hueso temporal - Plano sagital: en línea de los electrodos frontales y parietales
T3 y T4 (electrodos temporales izquierdo y derecho)	Insertado en el borde dorsal de la porción temporal del arco cigomático
Cz (electrodo central, vertex)	En la línea media dorsal, a nivel de electrodos parietales
Oz (electrodo occipital central)	En la línea media a nivel de los electrodos occipitales
Reference (electrodo)	En la trufa de la nariz sin tocar hueso

Análisis visual: se eliminaron los artefactos asociados al movimiento muscular espontáneo y/o a interferencias eléctricas. Se describió la distribución y el gradiente espacial de la amplitud de ondas EEG presentes sobre la cobertura del montaje, presencia de eventos y/o artefactos aislados, focalizados, agrupados y asociados a la acción de los distintos fármacos.

En el **análisis cuantitativo** se seleccionaron segmentos (EPOCAS) libres de artefactos con una longitud de dos segundos cada uno, se realizó la transformación rápida de Fourier para obtener la potencia relativa de bandas de frecuencia. Para realizar el análisis y comparación de la variación en las bandas de frecuencia se seleccionaron seis tiempos diferentes dentro de la longitud total del registro del electrodo central (Cz, vertex), los tiempos fueron; tiempo uno (t0) (control) sin procedimiento sedante o anestésico, tiempo dos (t1) al minuto de iniciado el procedimiento anestésico, tiempo tres (t5) a los cinco minutos de haber iniciado el procedimiento anestésico, tiempo cuatro (t10) a los diez minutos de haber iniciado el procedimiento anestésico, tiempo cinco (t15) a los quince de haber iniciado el procedimiento anestésico, tiempo seis (t30) a los treinta minutos de haber iniciado el procedimiento anestésico.

En cada tiempo se hizo una recolección de treinta épocas para generar una base de datos. La información por cada grupo se ordeno de la siguiente manera;

Grupo 1. Tiopental-isofluorano (ISO. t0, t1, t5, t10, t15, t30).

Grupo 2. Propofol (PROP. t0, t1, t5, t10, t15, t30).

Grupo 3. Clorhidrato de xilacina (XIL. t0, t1, t5, t10, t15, t30).

Análisis estadístico

El diseño experimental puede resumirse como un estudio de tipo factorial de seis tiempos (3*6). Todos los perros fueron su propio control. Para el análisis de la información se utilizó un paquete estadístico (SPSS, *Statistical Product and Service Solutions* 10.0 for Windows SPSS Inc, Chicago USA, 2000) con el cual se determinó la distribución normal de la información (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.05$) después se realizó el análisis comparativo paramétrico.

Análisis uno; control contra tiempos (t0 vs t's)

Se realizó comparación de la potencia relativa de las bandas de frecuencia en el tiempo control contra los tiempos posteriores por cada grupo. Se utilizó una análisis de varianza (ANDEVA) de dos colas con un análisis posterior de Dunnet considerando significativo si el resultado fuera $p < 0.05$.

Análisis dos; cada tiempo entre los diferentes grupos.

Se utilizó un análisis de varianza (ANDEVA) con análisis posterior de Tukey. Con el objetivo de identificar cualquier diferencia estadística en cada (t1, t5, t10, t15 and t30) entre los diferentes grupos. La diferencia estadística se considera sí el resultado fuera $P < 0.05$.

RESULTADOS

Análisis cualitativo

El análisis visual de los registros EEG revela una actividad cerebral lenta dominante en todos los canales, con un gradiente de amplitud antero-posterior, se observan de manera espontánea la presencia de ondas rápidas sobre ondas lentas (complejos K) y ondas agudas transitorias.

Grupo 1: (tiopental-isofluorano) se observo una depresión generalizada de la amplitud de hasta 2 μV en todos los canales (figura 1-a) cuando las concentraciones del anestésico se encontraban a 3.5 MAC por más de cinco minutos.

Grupo 2: (propofol) se observó un incremento de frecuencia de baja amplitud en los lóbulos fronto-polares (Fp1-Fp2) en el momento en el que se reducía la infusión de la concentración anestésica a 2 mg/kg/h (figura 1-b).

Grupo 3: (clorhidrato de xilacina) se observó de manera espontanea la presencia asimétrica de ondas agudas en los lóbulos occipitales (O3 y O4) sobrepuestas en una actividad lenta (figura 1-c).

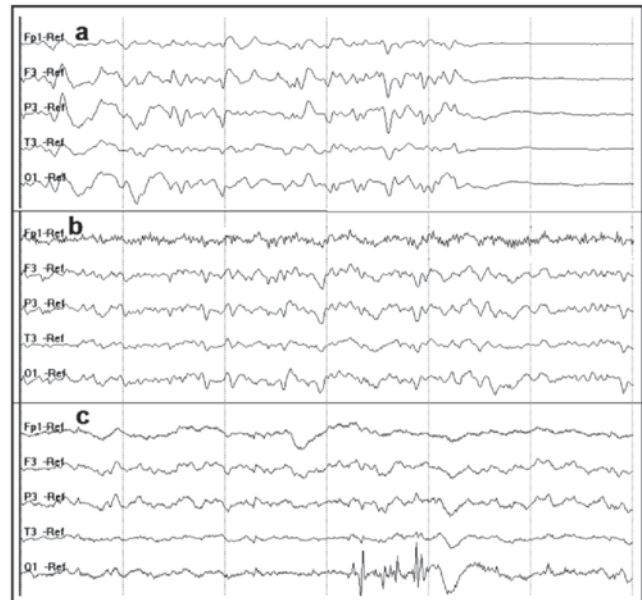


Figura 1. Registro EEG con ejemplos de los artefactos observados durante el experimento; **a.** Grupo tiopental-isofluorano reducción generalizada de la amplitud. **b.** Grupo propofol con un incremento de frecuencia en los lóbulos frontales, **c.** Grupo clorhidrato de xilacina espigas y ondas agudas en el lóbulo occipital izquierdo.

Análisis cuantitativo

Análisis uno: control contra tiempos

Grupo 1: (tiopental-isofluorano) (figura 2-a) se encontró incremento significativo de la banda de frecuencia delta y theta en todos los tiempos en comparación al tiempo cero. La banda de frecuencia ALFA tuvo un incremento significativo en los tiempos t1, t5 y t30. En BETA se observo una disminución significativa en todos los tiempos ($p < 0.05$).

Grupo 2: (propofol) (figura 2-b) se encontró un incremento significativo de la banda de frecuencia delta y theta en todos los tiempos en comparación al tiempo cero. La banda de frecuencia alfa tuvo un incremento significativo en el tiempo t15. En beta se observo una disminución significativa en todos los tiempos ($p < 0.05$).

Grupo 3: (clorhidrato de xilacina) (figura 2-c) se

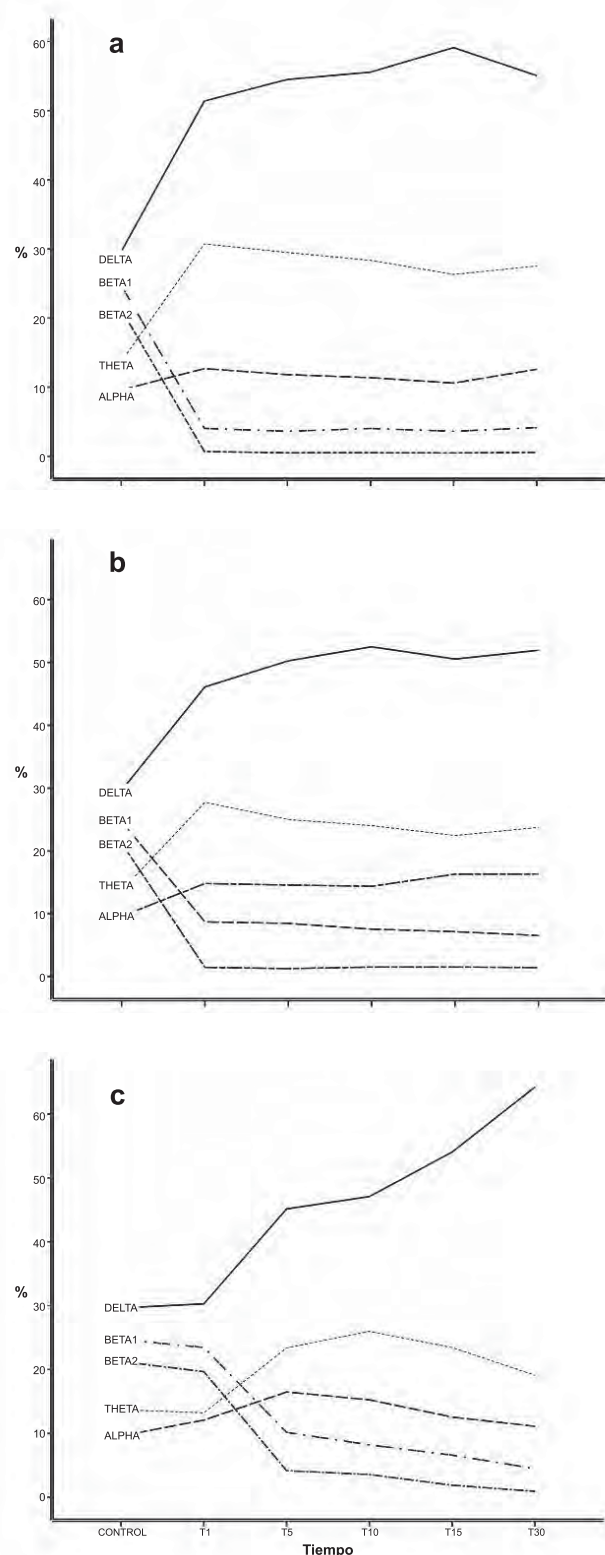


Figura 2. Distribución de las bandas de frecuencia a través del tiempo en cada grupo **a.** Grupo tiopental-isoflurano, **b.** Grupo propofol y **c.** Grupo clorhidrato de xilacina.

encontró un incremento significativo de la banda de frecuencia delta y theta en los tiempos t5, t10, t15 y t30 en comparación al tiempo cero. En beta se observó una disminución significativa en los tiempos t5, t10, t15 y t30, ($p < 0.05$).

Análisis 2: comparación de cada tiempo entre los diferentes grupos.

El análisis mostró que en el tiempo t30, BETA del grupo clorhidrato de xilacina tuvo un comportamiento estadísticamente similar a los grupos tiopental - isoflurano y propofol, ($p < 0.05$) (cuadro 2).

Cuadro 2. Comparación de la potencia relativa de la banda de frecuencia BETA (13 - 30 Hz) en cada uno de los diferentes tiempos. Los literales muestran las diferencias significativas presentes en cada tiempo analizado en el experimento. (ANDEVA, dos vías, pos Tukey. $P < 0.05$).

Tiempo (después de la administración)	t1 (1 minuto)	t5 (5 minutos)	t10 (10 minutos)	t15 (15 minutos)	t30 (30 minutos)
Clorhidrato de xilacina	24,460 _a	10,153 _a	8,206 _a	6,586 _a	4,481 _{ab}
Propofol	8,713 _b	8,475 _a	7,553 _a	7,157 _a	6,541 _a
Tiopental- isoflurano	4,038 _c	3,619 _b	4,029 _b	3,617 _b	4,158 _b

DISCUSIÓN

Los registros EEG son una herramienta de elección para el diagnóstico de enfermedades encefálicas y es de confirmación en el caso de epilepsia. Ésta evidencia la localización y extensión de descargas paroxísticas en el encéfalo (Knowles, 1998). El valor diagnóstico del EEG reside principalmente en una buena interpretación visual y cuantitativa pero es fundamental realizar un control y manejo estricto de las variables que lo modifican.

La interacción fármaco-receptor de los agentes sedativos o anestésicos modifica la actividad cerebral normal (Bradford, 1986). Se ha descrito que la combinación tiopental-isoflurano mejora las oscilaciones asociadas a los canales ionotrópicos de calcio (Ca^{++}) en las neuronas del hipocampo por la activación de los receptores GABA_A (Xiang, et al 2009). De manera separada, el isoflurano tiene efectos tónicos gabaérgicos a través de los receptores presinápticos de Ca^{++} que contribuyen al efecto clínico de la anestesia general asociada a la inhibición por hiperpolarización de los núcleos talámicos (Gottschalk and Miotke, 2009). El efecto del isoflurano en este estudio fue asociado a una severa supresión de la amplitud en todos los canales del registro EEG en momentos en que la MAC se

encontraba en 3.5 mantenido en tiempos prolongados, similar a lo observado por Joksovik's (2009). La modificación de la potencia relativa de las bandas de frecuencia por el efecto del isoflurano se mostró rápida y constante. Las bandas de frecuencia alfa y beta disminuyeron de manera constante hasta casi desaparecer mientras que delta y theta incrementaron su potencia relativa mostrándose dominantes durante todo el registro.

El propofol es un agente agonista gabaérgico que incrementa la inhibición de la corteza cerebral y sustancia negra (Fiset, *et al* 1999). El propofol produce una rápida anestesia sin analgesia, es ampliamente utilizada en la práctica clínica para inducir y mantener la anestesia general (Hall y Chambers, 1987). La anestesia con propofol se caracteriza por una rápida inducción, un metabolismo rápido y una ausencia de la acumulación del fármaco por administraciones repetidas (Watkins, *et al* 1987). A parte de esto, Jaggy y Bernardini (1998) describen la presencia de descargas paroxísticas detectadas en el registro EEG de perros anestesiados con propofol similar a las descargas epileptiformes y sugieren que el propofol no suprime totalmente la actividad epileptiforme espontánea. En el presente estudio se observó una actividad recurrente de alta frecuencia y baja amplitud en los lóbulos frontales, estos resultados son similares a los que describe Bufalari, *et al* (1996) cuando éste realizó registros EEG con propofol. En apariencia estos hallazgos están relacionados al efecto de dosis respuesta del fármaco. De acuerdo con Leijten, *et al* (2001) las descargas eventuales paroxísticas pueden estar relacionadas con una baja concentración plasmática de propofol. El efecto observado en la potencia relativa de las bandas de frecuencia el presente estudio fue una abrupta disminución de la potencia relativa de la banda beta y una dominancia moderada de delta y theta, sin que existieran cambios en alfa.

El clorhidrato de xilacina es un fármaco clasificado como una agonista alfa 2 adrenérgico. Este actúa en los receptores pre y pos sinápticos de las raíces nerviosas del *locus ceruleus* (Iversen, *et al* 2000). En base a su mecanismo de acción la xilacina produce una activación de los receptores alfa 2 disminuyendo la liberación de noradrenalina hacia el espacio sináptico lo que a su vez disminuye la activación cortical provocando que el EEG muestre estados de actividad lenta similares a algunas fases de sueño lento (Tourai, *et al* 1985). En este estudio, en los animales sedados con xilacina se observaron registros con baja amplitud y ondas agudas presentes de manera periódica en los lóbulos occipitales similares a lo descrito por Jeserevics, *et al* (2007), quien reporta artefactos epileptiformes originados en las zonas

occipitales de perros sedados con medetomidina. Cuantitativamente, se observó una disminución progresiva de la potencia relativa de beta y alfa mientras que delta y theta se mantuvieron dominantes.

En el presente estudio se realizaron registros EEG usando tres diferentes fármacos con vías distintas de administración. Nuestros resultados muestran que cada fármaco produce un efecto distinto en el análisis visual. Más aún, considerando que la acción farmacológica de la contención química y su efecto en el estado de consciencia del paciente. Parece que la supresión de la banda de frecuencia beta en el estado de inconsciencia es independiente al fármaco y vía de administración utilizada. En este trabajo al minuto treinta posadministración (t30) el efecto del clorhidrato de xilacina en la potencia relativa de beta fue estadísticamente similar al efecto producido por propofol y a tiopental-isoflurano.

CONCLUSIÓN

Creemos que la utilidad de los estudios de EEG en modelos experimentales se encuentra reducida a aquellos protocolos que provocan afectaciones estructurales como tumores o procesos isquémicos del encéfalo porque al anular el estado de consciencia del paciente con la contención química podemos enmascarar alteraciones en los trazados del EEG. Nosotros proponemos que el registro EEG en perros con el montaje anatómico desarrollado por Pellegrino (2004) en combinación con el procedimiento anestésico utilizando propofol es una buena opción en comparación con los otros dos fármacos utilizados, porque es fácil de aplicar, es seguro para el paciente y produce una contención química completa. Pero pensamos que es necesario desarrollar mayor cantidad de información sobre éste, otros fármacos su efecto en el EEG en pacientes caninos sanos para conocer las implicaciones corticales producidas.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor José Pedro Ciriaco Tista Olmos responsable de la sección de educación de cirugía del Departamento de Medicina en Pequeños Animales, Cirugía y Zootecnia, FMVZ-UNAM, por facilitar la utilización del material biológico. Este trabajo fue financiado por el programa UNAM PAPIIT 222906.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Bradford HF. *Chemical neurobiology*. WH. Freeman and company, New York. EUA. 1986.
2. Bufalari A, Short CE, Giannoni C, Vainio O. Comparative response to propofol anaesthesia alone and with α 2-adrenergic medications in a canine model. *Acta Veterinaria Scandinavia* 1996;37, 187-201.

3. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Haji-Ali N, et al. Brain mechanism of Propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 1999;19:5506-13.
4. Hall LW, Chambers JP. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J Small An Prac* 1987;28:623-38.
5. Itamoto K, Taura Y, Wada N, Takuma T, Matsumura H, et al. Effect of medetomidine on electroencephalography and use of a quantitative electroencephalograph for evaluating sedation levels in dog. *J Vet Med* 2001;48:525-35.
6. Iversen S, Iversen L, Saper CB. Sistema nervioso autónomo e hipotálamo. en Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de neurociencia. Cuarta edición, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. España. 2000;960-81.
7. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small An Prac* 1998;39:23-9.
8. Jasper RD. Clinical Neurophysiology. 2nd edition. Oxford University Press. NY. U.S.A. 2002.
9. Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, et al. Electroencephalography findings in healthy and finnish spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative análisis. *J Vet Intern Med* 2007;21 (6):1299-306.
10. Joksovic PM, Weiergräber M, Lee W, Struck H, Schneider T, et al. Isoflurane-sensitive R-type calcium channels contribute to inhibitory synaptic transmission in the rat thalamus. *J Neurosci* 2009;4; 29 (5): 1434-45.
11. Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1998;13, 144-51.
12. Lejtien FSS, Teunissen NW, Wieneke GH, Knape JTA, Schobeen. Activation of interictal spiking in mesiotemporal lobe epilepsy by Propofol induced sleep. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:291-8.
13. Moore MP, Greene SA, Keegan RD, Gallagher L. Quantitative electroencephalography in dogs anesthetized with 2.0% end-tidal concentration of isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 1991;52(4):551-60.
14. Pellegrino FC, Sica RE. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):477-87.
15. Preobrazhenskaia LA. EEG dynamics during conditioning in symmetrical neocortical regions in dogs. *Zh Vyssh Nerv Dejat Im Ip Pavlova* 2002;52(4):441-9.
16. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990;65(3):388-92.
17. Steiss JE. A survey of current techniques in veterinary electrodiagnostics: EEG, spinal evoked and brainstem auditory evoked potential recording. *Vet Res Communications* 1988;124-5,281-8.
18. Tourai K, Senba H, Sasaki N, Tokuriki M. Developmental EEG of the Beagle Dog under Xylazine sedation. *Jpn J Vet Sci* 1985;47(3):459-63.
19. Watkins SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet Record* 1987;120,326-9.
20. Xiang Q, Tan L, Zhao YL, Wang JT. Isoflurane enhances spontaneous Ca²⁺ oscillations in developing rat hippocampal neurons *in vitro*. *Act Anaesthesiol Scand* 2009;14.