

UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET PANČEVO

**Evocirani potencijali orofacijalne regije u  
stanjima stresa i bola i njihova promena pod  
dejstvom analgetika i anksiolitika**

Doktorska disertacija

MENTOR

Prof. dr Desanka Cenić-Milošević

KANDIDAT

dr stom. Branislava Vuković

Pančevo, 2019.

UNIVERSITY BUSINESS AKADEMY NOVI SAD  
FACULTY OF DENTISTRY PANCEVO

**Evoked potentials of the orofacial region in the  
stress and pain states and their modulation by  
analgesics and anxiolytics**

Doctoral dissertation

MENTHOR

Professor Desanka Cenić-Milošević, PhD

DOCTORAL STUDENT

Branislava Vuković, DMD

Pancevo, 2019.

Zahvalnost za pomoć pri izradi ovog rada dugujem:

Svojoj mentorki, prof. dr Desanki Cenić-Milošević, na usmeravanju i stručnim savetima, kao i na beskrajnom strpljenju i nesebičnoj pomoći i podršci u toku svake faze izrade ovog rada. Hvala Vam za sve što ste učinili za mene.

Prof. dr Živoradu Nikoliću na konstruktivnim kritikama i savetima.

Prof. dr Jovi Kolaru na pomoći u izboru teme i podršci.

Prof. dr Zoranu Laziću na kritičkom sagledavanju i uloženom trudu prilikom pregleda rukopisa.

Prof. dr Stevanu Avramovu na pomoći i strpljenu u analizi podataka i tumačenju rezultata.

Kolegama i studentima koji su učestvovali kao dobrovoljni ispitanici u istraživačkom delu ovog rada.

Prijateljima i porodici na ljubavi, podršci, strpljenju i razumevanju tokom izrade ove doktorske disertacije.

UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU

NAZIV FAKULTETA: Stomatološki fakultet Pančevo

### KLJUČNI PODACI O ZAVRŠNOM RADU

Vrsta rada:	Doktorska disertacija
Ime i prezme autora:	Branislava Vuković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje, institucija)	dr Desanka Cenić-Milošević, redovni profesor, Stomatološki fakultet Pančevo
Naslov rada:	Evocirani potencijali orofacijalne regije u stanjima stresa i bola i njihova promena pod dejstvom analgetika i anksiolitika
Jezik publikacije (pismo):	Srpski (latinica)
Fizički opis rada:	Uneti broj: Stranica – 173 Poglavlja – 8 Referenci – 214 Tabela – 136 Slika – 40 Grafikona – 108 Priloga – 4
Naučna oblast:	Stomatološke nauke
Predmetna odrednica, ključne reči:	evocirani potencijali, stres, bol, trigeminalna neuralgija, Brufen, Bromazepam, analgetik, anksiolitik, kortizol, alfa amilaza
Izvod (apstrakt ili rezime) na jeziku završkog rada:	<b>Uvod.</b> Evocirani potencijali predstavljaju promene u električnoj aktivnosti nervnog sistema izazvane nekim stimulusom. Koriste se za dijagnozu patoloških lezija n. trigeminusa i za praćenje efikasnosti različitih tretmana trigeminalne neurlagije. Takođe su vredan istraživački alat za otkrivanje fundamentalnih aspekata

senzorne fiziologije. Dokazani su efekti širokog spektra opioidnih i neopiodnih analgetika na komponente evociranih potencijala u eksperimentalnom modelu bola. Isto tako evocirani potencijali su korisno neurofiziološko sredstvo za proučavanje emocija povezanih sa bolom. Poznato je da endogeni faktori kao što su stepen uznemirenosti osobe, stres, značenje i značaj stimulusa takođe određuju evocirane potencijale. Veza kasnih komponenti evociranih potencijala sa senzacijom bola je samo indirektna i predstavlja odraz emocionalnih procesa izazvanih primarnom senzacijom bola.

Stres je faktor koji izaziva i održava intenzitet bola. Psihološki stres može proizvesti efekte u različitim fiziološkim sistemima koji su slični onima nastalim fizičkim uzrokom zbog aktiviranja dva sistema stresnog odgovora: simpatiko-adrenomedularnog sistema i hipotalamo-hopofizno-adrenalne osovine. Hronično povišen nivo glukokortikoida ugrožava sinaptičku plastičnost i kogniciju, smanjuje neurogenezu i gustinu kičmene moždine, dovodi do morfoloških oštećenja, kao npr. demijelinizacije i atrofije dendrita, kao i funkcionalnih poremećaja, tipa hipersenzitivnosti neurona.

Bol je složeno iskustvo koje jednako podrazumeva nocicepciju kao i emocionalni i kognitivni aspekt koji mogu menjati njegovu percepciju. Bol nije jednostavna posledica aktivacije receptora za bol, već složen subjektivni doživljaj, na koga umnogome utiču psihološki, socijalni, emocionalni i mnogi spoljni faktori.

**Cilj istraživanja.** Osnovni cilj istraživanja je da se registrovanjem evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe uoče promene u prenošenju nervnih signala kod ispitanika pod stresom i pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom, kao i pod dejstvom analgetika, anksiolitika i placeba.

**Metod istraživanja.** Istraživanje je sprovedeno na klinici za Oralnu hirurgiju Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu, posle dobijanja saglasnosti Etičkog odbora ustanove. U istraživanju je učestvovalo 120 ispitanika, 59 muškog pola i 61 ženskog pola, podeljenih u šest grupa. Najveći deo uzorka formiran je od studenata, dobrovoljaca, Stomatološkog fakulteta u Pančevu. Pacijenti sa trigeminalnom neuralgijom dobijeni su sa Neurološkog odeljenja Opšte bolnice Pančevo, kao i sa Klinike za Maksilofacijalnu hirurgiju

Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu. Grupa ispitanika pod stresom bila je formirana iz zdrave mlade populacije na osnovu rezultata Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa. Nakon potpisivanja informisanog pristanka za učešće u istraživanju ispitanicima je uzeta anamneza i izvršen neurološki i stomatološki pregled, a zatim su sami popunjavali Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa, jedan od najpoznatijih instrumenata, konstruisan sa namerom da u sebi objedini procenu tri neprijatna emocionalna stanja: depresivnosti, anksioznosti i stresa. Pre otpočinjanja registrovanja evociranih potencijala svim ispitanicima je izmeren arterijski pritisak i puls i određen prag percepcije bola ispitivačem vitaliteta pulpe stimulacijom gornjih centralnih skutića strujom niskog intenziteta, koji će biti stimulisani i u cilju registrovanja evociranih potencijala. Posle postizanja praga percepcije bola ispitanici su davali subjektivan iskaz o jačini stimulusa na osnovu Wong-Bakerove vizuelno deskriptivne skale. Sve navedeno je ponovljeno i nakon registrovanja evociranih potencijala. Standardizovanje uslova i parametara stimulacije i registrovanja evociranih potencijala vršeno je na ispitanicima kontrolne grupe promenom jačine impulsa, perioda ponavljanja impulsa, broja usrednjenih uzoraka, pojačanja impulsa, propusne moći gornjeg filtera i dužine snimka. Na svakom ispitaniku je urađeno pet snimanja. Kod pacijenata sa neuralgijom trigeminalnog nerva snimanje je izvođeno na oba gornja centralna skutića. Grupama ispitanika koje su dobijale Brufen, Bromazepam ili placebo dva puta je vršeno snimanje evociranih potencijala, prvi put pre primene leka, a drugi put 45 minuta nakon primene leka. Nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze određivan je upotrebom aparata Nipro Salivary Amylase Monitor. Pljuvačku za određivanje nivoa kortizola sakupljali smo pomoću Salivette vaterolni. Nakon centrifugiranja iz supernatanta je određivana koncentracija kortizola ELISA imunoesej testom-Eclia.

**Rezultati istraživanja.** Dobijeni parametri stimulacije i registrovanja su: konstantna jačina struje od 1 mA, trajanje impulsa 1 ms, period ponavljanja impulsa 1 u sekundi, broj usrednjenih uzoraka 2, pojačanje impulsa 10  $\mu$ V, propusna moć gornjeg filtera 70 Hz, propusna moć donjeg filtera 0,5 Hz, dužina snimka u trajanju od 300 ms. Određene su standardne vrednosti perioda latence i amplitude

talasa evociranih potencijala: N60, P100, N145 i P195 za osobe muškog pola i N55, P95, N145 i P195 za osobe ženskog pola. Latence N1 talasa kod osoba ženskog pola su statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) od latence istog talasa muškog pola. Brufen i Bromazepam dovode do statistički značajnog produženja latenci evociranih potencijala kod oba pola ( $p < 0,05$ ). Brufen i Bromazepam dovode do statistički značajnog sniženja visine amplituda kod osoba ženskog pola ( $p < 0,05$ ). Bromazepam je kod osoba muškog pola doveo do statistički značajno većeg produžavanja latentnog perioda N2 i P2 talasa u odnosu na suprotan pol ( $p < 0,05$ ). Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom postoji veći broj talasa, sedam, čiji su latentni periodi na strani zahvaćenoj neuralgijom statistički značajno kraći ( $p < 0,05$ ) u odnosu na suprotnu stranu, kao i u odnosu na latence ispitanika iz kontrolne grupe. Ne postoje statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) za arterijski pritisak i puls ni u jednoj grupi. Svi ispitanici koji su imali povišen nivo salivarnog kortizola imali su i povišen nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze. Kod osoba pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola javlja se plato na negativnim talasima. Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom i sa povišenim nivoom salivarne  $\alpha$ -amilaze na strani zahvaćenoj neuralgijom latence svih talasa, osim prvog negativnog, su statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) u odnosu na pacijente čiji je nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze normalan. Nijedan pacijent sa trigeminalnom neuralgijom nije imao povišenu aktivnost salivarnog kortizola. Bromazepam ima snažniji efekat na povećanje praga percepcije bola u odnosu na Brufen, dok je samo nakon primene Brufena došlo do smanjenja subjektivnog doživljaja bolne osetljivosti kod oba pola, ali bez statističke značajnosti ( $p > 0,05$ ). Placebo nema efekat na ove parametre. Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom postoji razlika u pragu bolne osetljivosti zubne pulpe na strani neuralgije koji je niži u odnosu na suprotnu stranu, a viši u odnosu na standardne vrednosti, ali bez satističke značajnosti ( $p > 0,05$ ).

**Zaključak.** Registrovanjem evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe jasno i nedvosmisleno se uočavaju promene u brzini prenošenja bolnih signala kod pacijenata pod stresom i pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom, kao i pod dejstvom

	<p>analgetika i anksiolitika. Naime kod pacijenata pod stresom sa povećanom aktivnošću salivarnog kortizola dolazi do promene izgleda negativnih talasa (N1 i N2) u vidu platoa. Pacijenti sa trigeminalnom neuralgijom imaju veći broj talasa i veću brzinu prenošenja bolnih signala. Brufen i Bromazepam dovode do usporavanja, dok placebo nema uticaja na brzinu provođenja bolnih signala. Primenom metode registrovanja evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe moguće je kod osoba pod hroničnim stresom i kod pacijenata sa bolnim sindromima orofacijalne regije utvrditi na kom nivou prenošenja bolnih signala dolazi do poremećaja, te kod istih primeniti odgovarajuću terapiju kojom će se usporiti prenošenje nadražaja ili stabilizovati ćelijska membrana u cilju sprečavanja produžetka pražnjenja ili smanjiti prekomerna pražnjenja.</p>
<p>Datum odbrane: (popunjava naknadno odgovarajuća služba)</p>	
<p>Članovi komisije: (titula, ime, prezime, zvanje, institucija)</p>	<p>Predsednik: dr Živorad Nikolić, vanredni profesor, Stomatološki fakultet u Pančevu  Član: dr Jovo Kolar, redovni profesor, Stomatološki fakultet u Pančevu  Član: dr Zoran Lazić, redovni profesor, Medicinski fakultet Vojnomedicinska Akademija, Univerzitet odbrane, Beograd</p>
<p>Napomena:</p>	<p>Autor doktorske disertacije potpisao je sledece Izjave:  1. Izjava o autorstvu,  2. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i  3. Izjava o korišćenju.  Ove Izjave se čuvaju na fakultetu u štampanom i elektronskom obliku.</p>



**KEY WORD DOCUMENTATION**

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Branislava Vuković
Menthor (title, first name, last name, position, institution)	dr Desanka Cenić-Milošević, Full professor, Faculty of Dentistry Pancevo
Title:	Evoked potentials of the orofacial region in the stress and pain states and their modulation by analgesics and anxiolytics
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description::	Number of: Pages – 173 Chapters – 8 References – 214 Tables – 136 Illustrations – 40 Graphs – 108 Appendices – 4
Scientific field:	Dental sciences
Subject, Key words:	evoked potentials, stress, pain, trigeminal neuralgia, Brufen, Bromazepam, analgesic, anxiolytic, cortisol, alpha amylase
Abstract (or resume) in the language of the text:	<b>Introduction.</b> Evoked potentials reflect changes in the electrical activity that occur within the central nervous system due to sensory input stimulation. They are used for clinical diagnosis in patients

with lesions of trigeminal nerve and for monitoring various trigeminal neuralgia treatments efficacy. They are also valuable research tools for unraveling of fundamental aspects of sensory physiology. In the past the effects of a wide range of opioid and non-opioid analgesics on different components of the evoked potentials have been demonstrated in experimental pain models. Evoked potentials are also a useful neurophysiological tool for studying the emotions associated with pain. It is known that endogenous factors such as level of anxiety, stress, meaning and relevance of the stimulus also determine the evoked potentials. The relation of the late evoked potentials components to the sensation of pain is only indirect, and is a reflection of the emotional processes triggered by the primary pain sensation.

Stress is a factor that causes and maintains the pain intensity. Psychological stress can produce effects in a variety of physiological systems that are similar to those produced by physical challenges due to activation of two stress response systems: the sympathetic-adrenomedullary system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Chronic exposure to elevated corticosterone levels impairs synaptic plasticity and cognition, decreases neurogenesis and spinal cord density, leading to morphological damage, such as demyelination and dendritic atrophy, as well as functional disorders like neuronal hypersensitivity.

Pain is a multidimensional experience that involves nociception as well as emotional and cognitive aspects that can modulate its perception. Pain is not a simple result of activation of pain receptors, but a complex subjective experience, which is largely influenced by psychological, social, emotional and many extrinsic factors.

**The Aim.** The aim of this study was to analyze modifications in neurotransmission by registering tooth pulp evoked potentials in stressed participants and patients with trigeminal neuralgia, as well as in those influenced by analgesics, anxiolytics and placebo.

**Material and Methods.** The study was conducted at the Clinic for Oral Surgery at the Institute of the Faculty of Stomatology,

Pancevo, after obtaining its Ethics Committee approval. The study included 120 participants, 59 males and 61 females, divided into six groups. The largest part of the sample was formed from students, volunteers, from the Faculty of Stomatology, Pancevo. Patients with trigeminal neuralgia were obtained from the Neurological Department of the General Hospital in Pancevo, as well as from the Clinic for Maxillofacial Surgery of the Institute of the Faculty of Stomatology, Pancevo. A group of stressed participants was formed from a healthy young population based on the Scale of Depression, Anxiety and Stress. After signing the informed consent for participation in the research, the patients were taken anamnesis and neurological and dental examinations were performed. Then they filled out Scale of Depression, Anxiety and Stress, a well established instrument, designed to unify assessment of three unpleasant emotional states: depression, anxiety and stress. Before the start of evoked potentials registering arterial pressure and heart rate were measured. Pain threshold was determined on upper central incisor by electrical pulp tester. The same tooth was used for evoked potentials stimulation. After reaching pain threshold, participants gave subjective statement of the stimulus intensity based on Wong-Baker's visual descriptive scale. All of the above was repeated after the registering of evoked potentials. Standardization of the conditions and parameters of evoked potentials stimulation and registration was performed in the control group by changing the stimulus intensity. the pulse rate, the number of sweeps per average, the impulse amplification, the highpass filter, and the analysis time. Five recordings were performed for each participant. In patients with trigeminal neuralgia, recording was performed on both upper central incisors. The evoked potentials were recorded twice in participants that received Brufen, Bromazepam or placebo. First before administration, and then 45 minutes after administration of the drug. Salivary alpha amylase was measured using the Nipro Salivary Amylase Monitor, according to the manufacturer's protocol. Salivary cortisol was sampled using the Salivette collection device. After centrifugation

the concentration of cortisol was measured from the supernatant by ELISA assay – Eclia.

**Results.** The obtained parameters of evoked potentials stimulation and registration were: constant current intensity of 1 mA, pulse duration 1 ms, pulse rate 1 per second, average number of sweeps 2, impulse amplification 10  $\mu$ V, highpass filter 70 Hz, lowpass filter 0.5 Hz, analysis time 300 ms. The standard values of evoked potentials wave latency and amplitude were defined: N60, P100, N145 and P195 for males, and N55, P95, N145 and P195 for females. The latency of the N1 wave in females was statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) than the latency of the same wave in males. Brufen and Bromazepam led to a statistically significant increase of evoked potentials latencies in both sexes ( $p < 0.05$ ). Brufen and Bromazepam led to a statistically significant reduction of all waves amplitudes in female subjects ( $p < 0.05$ ). In males Bromazepam led to a statistically significant increase in latent period of N2 and P2 waves compared to the opposite sex ( $p < 0.05$ ). In patients with trigeminal neuralgia, there were more waves, seven, with latency periods on the side affected by neuralgia statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) compared to the other side, as well as compared to the latencies in the control group. There were no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) for arterial pressure and heart rate in either group. All subjects who had higher salivary cortisol level had higher salivary alpha amylase level, too. Stressed participants with higher salivary cortisol level showed a plateau phenomenon on negative waves. In patients with trigeminal neuralgia with an elevated salivary alpha amylase level at the side affected by neuralgia, latency of all waves, except N1, were statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) compared to patients whose salivary alpha amylase level was normal. No patient with trigeminal neuralgia had an elevated salivary cortisol activity. Bromazepam had a stronger effect on the increase in pain perception threshold compared to Brufen, whereas only after the application of Brufen there was a decrease in the subjective pain sensitivity in both sexes, but without statistical significance

	<p>(<math>p &gt; 0.05</math>). Placebo has no effect on these parameters. In patients with trigeminal neuralgia the affected side showed lower tooth pain threshold than on the other side, and higher pain threshold when compared to the control group, but without statistic significance (<math>p &gt; 0.05</math>).</p> <p><b>Conclusion.</b> Changes in pain transmission speed are clearly and unequivocally observed by registering tooth pulp evoked potentials in stressed participants and patients with trigeminal neuralgia, as well as in participants under the influence of analgesics and anxiolytics. Namely, stressed participants with increased salivary cortisol activity show a plateau phenomenon on negative waves (N1 and N2). Patients with trigeminal neuralgia show a higher number of waves and a higher pain transmission speed. Brufen and Bromazepam lead to a slowing down, while placebo has no effect on speed of pain signals. By using tooth pulp evoked potentials method it is possible to determine at what level of pain transmission disorder occurs in chronically stressed persons and in patients with orofacial pain syndromes. Thus, it is possible to apply appropriate therapy to slow the pain transmission or stabilize the cell membrane with the aim of preventing an extended discharge or to reduce excessive discharges.</p>
<p>Defended: (The faculty service fills later.)</p>	
<p>Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)</p>	<p>President: dr Živorad Nikolić, Associate professor, Faculty of Dentistry Pancevo  Member: dr Jovo Kolar, Full professor, Faculty of Dentistry Pancevo  Member: dr Zoran Lazić, Full professor, Medical Faculty, Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade</p>
<p>Note:</p>	<p>The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Statement on the authority,</li> <li>2. Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and</li> <li>3. Statement on copyright licenses.</li> </ol> <p>The paper and e-versions of Statements are held at the faculty.</p>

## SAŽETAK

**Uvod.** Evocirani potencijali predstavljaju promene u električnoj aktivnosti nervnog sistema izazvane nekim stimulusom. Koriste se za dijagnozu patoloških lezija n. trigeminusa i za praćenje efikasnosti različitih tretmana trigeminalne neurlagije. Takođe su vredan istraživački alat za otkrivanje fundamentalnih aspekata senzorne fiziologije. Dokazani su efekti širokog spektra opioidnih i neopiodnih analgetika na komponente evociranih potencijala u eksperimentalnom modelu bola. Isto tako evocirani potencijali su korisno neurofiziološko sredstvo za proučavanje emocija povezanih sa bolom. Poznato je da endogeni faktori kao što su stepen uznemirenosti osobe, stres, značenje i značaj stimulusa takođe određuju evocirane potencijale. Veza kasnih komponenti evociranih potencijala sa senzacijom bola je samo indirektna i predstavlja odraz emocionalnih procesa izazvanih primarnom senzacijom bola.

Stres je faktor koji izaziva i održava intenzitet bola. Psihološki stres može proizvesti efekte u različitim fiziološkim sistemima koji su slični onima nastalim fizičkim uzrokom zbog aktiviranja dva sistema stresnog odgovora: simpatiko-adrenomedularnog sistema i hipotalamo-hopofizno-adrenalne osovine. Hronično povišen nivo glukokortikoida ugrožava sinaptičku plastičnost i kogniciju, smanjuje neurogenezu i gustinu kičmene moždine, dovodi do morfoloških oštećenja, kao npr. demijelinizacije i atrofije dendrita, kao i funkcionalnih poremećaja, tipa hipersenzitivnosti neurona.

Bol je složeno iskustvo koje jednako podrazumeva nocicepciju kao i emocionalni i kognitivni aspekt koji mogu menjati njegovu percepciju. Bol nije jednostavna posledica aktivacije receptora za bol, već složen subjektivni doživljaj, na koga umnogome utiču psihološki, socijalni, emocionalni i mnogi spoljni faktori.

**Cilj istraživanja.** Osnovni cilj istraživanja je da se registrovanjem evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe uoče promene u prenošenju nervnih signala kod ispitanika pod stresom i pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom, kao i pod dejstvom analgetika, anksiolitika i placeba.

**Metod istraživanja.** Istraživanje je sprovedeno na klinici za Oralnu hirurgiju Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu, posle dobijanja saglasnosti Etičkog odbora ustanove. U istraživanju je učestvovalo 120 ispitanika, 59 muškog pola i 61 ženskog pola, podeljenih u šest grupa. Najveći deo uzorka formiran je od studenat, dobrovoljca, Stomatološkog fakuleta u Pančevu. Pacijenti sa trigeminalnom neuralgijom dobijeni su sa Neurološkog odeljenja Opšte bolnice Pančevo, kao i sa Klinike za Maksilofacijalnu hirurgiju

Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu. Grupa ispitanika pod stresom bila je formirana iz zdrave mlade populacije na osnovu rezultata Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa. Nakon potpisivanja informisanog pristanka za učešće u istraživanju ispitanicima je uzeta anamneza i izvršen neurološki i stomatološki pregled, a zatim su sami popunjavali Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa, jedan od najpoznatijih instrumenata, konstruisan sa namerom da u sebi objedini procenu tri neprijatna emocionalna stanja: depresivnosti, anksioznosti i stresa. Pre otpočinjanja registrovanja evociranih potencijala svim ispitanicima je izmeren arterijski pritisak i puls i određen prag percepcije bola ispitivačem vitaliteta pulpe stimulacijom gornjih centralnih skutića strujom niskog intenziteta, koji će biti stimulisani i u cilju registrovanja evociranih potencijala. Posle postizanja praga percepcije bola ispitanici su davali subjektivan iskaz o jačini stimulusa na osnovu Wong-Bakerove vizuelno deskriptivne skale. Sve navedeno je ponovljeno i nakon registrovanja evociranih potencijala. Standardizovanje uslova i parametara stimulacije i registrovanja evociranih potencijala vršeno je na ispitanicima kontrolne grupe promenom jačine impulsa, perioda ponavljanja impulsa, broja usrednjenih uzoraka, pojačanja impulsa, propusne moći gornjeg filtera i dužine snimka. Na svakom ispitaniku je urađeno pet snimanja. Kod pacijenata sa neuralgijom trigeminalnog nerva snimanje je izvođeno na oba gornja centralna sekutića. Grupama ispitanika koje su dobijale Brufen, Bromazepam ili placebo dva puta je vršeno snimanje evociranih potencijala, prvi put pre primene leka, a drugi put 45 minuta nakon primene leka. Nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze određivan je upotrebom aparata Nipro Salivary Amylase Monitor. Pljuvačku za određivanje nivoa kortizola sakupljali smo pomoću Salivette vaterolni. Nakon centrifugiranja iz supernatanta je određivana koncentracija kortizola ELISA imunoesej testom-Eclia.

**Rezultati istraživanja.** Dobijeni parametri stimulacije i registrovanja su: konstantna jačina struje od 1 mA, trajanje impulsa 1 ms, period ponavljanja impulsa 1 u sekundi, broj usrednjenih uzoraka 2, pojačanje impulsa 10  $\mu$ V, propusna moć gornjeg filtera 70 Hz, propusna moć donjeg filtera 0,5 Hz, dužina snimka u trajanju od 300 ms. Određene su standardne vrednosti perioda latence i amplitude talasa evociranih potencijala: N60, P100, N145 i P195 za osobe muškog pola i N55, P95, N145 i P195 za osobe ženskog pola. Latence N1 talasa kod osoba ženskog pola su statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) od latence istog talasa muškog pola. Brufen i Bromazepam dovode do statistički značajnog produženja latenci evociranih potencijala kod oba pola ( $p < 0,05$ ). Brufen i Bromazepam dovode do statistički značajnog sniženja visine amplituda kod osoba ženskog pola ( $p < 0,05$ ). Bromazepam je kod osoba muškog pola doveo do statistički značajno većeg produžavanja latentnog perioda N2 i P2 talasa u odnosu na suprotan pol ( $p < 0,05$ ). Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom postoji veći broj talasa, sedam, čiji su latentni periodi na strani zahvaćenoj neuralgijom statistički značajno kraći ( $p < 0,05$ ) u odnosu

na suprotnu stranu, kao i u odnosu na latence ispitanika iz kontrolne grupe. Ne postoje statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) za arterijski pritisak i puls ni u jednoj grupi. Svi ispitanici koji su imali povišen nivo salivarnog kortizola imali su i povišen nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze. Kod osoba pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola javlja se plato na negativnim talasima. Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom i sa povišenim nivoom salivarne  $\alpha$ -amilaze na strani zahvaćenoj neuralgijom latence svih talasa, osim prvog negativnog, su statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) u odnosu na pacijente čiji je nivo salivarne  $\alpha$ -amilaze normalan. Nijedan pacijent sa trigeminalnom neuralgijom nije imao povišenu aktivnost salivarnog kortizola. Bromazepam ima snažniji efekat na povećanje praga percepcije bola u odnosu na Brufen, dok je samo nakon primene Brufena došlo do smanjenja subjektivnog doživljaja bolne osetljivosti kod oba pola, ali bez statističke značajnosti ( $p > 0,05$ ). Placebo nema efekat na ove parametre. Kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom postoji razlika u pragu bolne osetljivosti zubne pulpe na strani neuralgije koji je niži u odnosu na suprotnu stranu, a viši u odnosu na standardne vrednosti, ali bez satističke značajnosti ( $p > 0,05$ ).

**Zaključak.** Registrovanjem evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe jasno i nedvosmisleno se uočavaju promene u brzini prenošenja bolnih signala kod pacijenata pod stresom i pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom, kao i pod dejstvom analgetika i anksiolitika. Naime kod pacijenata pod stresom sa povećanom aktivnošću salivarnog kortizola dolazi do promene izgleda negativnih talasa (N1 i N2) u vidu platoa. Pacijenti sa trigeminalnom neuralgijom imaju veći broj talasa i veću brzinu prenošenja bolnih signala. Brufen i Bromazepam dovode do usporavanja, dok placebo nema uticaja na brzinu provođenja bolnih signala. Primenom metode registrovanja evociranih potencijala nastalih stimulacijom zubne pulpe moguće je kod osoba pod hroničnim stresom i kod pacijenata sa bolnim sindromima orofacijalne regije utvrditi na kom nivou prenošenja bolnih signala dolazi do poremećaja, te kod istih primeniti odgovarajuću terapiju kojom će se usporiti prenošenje nadražaja ili stabilizovati ćelijska membrana u cilju sprečavanja produžetka pražnjenja ili smanjiti prekomerna pražnjenja.

**KLJUČNE REČI:** evocirani potencijali, stres, bol, trigeminalna neuralgija, Brufen, Bromazepam, analgetik, anksiolitik, kortizol, alfa amilaza

**NAUČNA OBLAST:** Stomatološke nauke

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Bazična i pretklinička stomatologija



## ABSTRACT

**Introduction.** Evoked potentials reflect changes in the electrical activity that occur within the central nervous system due to sensory input stimulation. They are used for clinical diagnosis in patients with lesions of trigeminal nerve and for monitoring various trigeminal neuralgia treatments efficacy. They are also valuable research tools for unraveling of fundamental aspects of sensory physiology. In the past the effects of a wide range of opioid and non-opioid analgesics on different components of the evoked potentials have been demonstrated in experimental pain models. Evoked potentials are also a useful neurophysiological tool for studying the emotions associated with pain. It is known that endogenous factors such as level of anxiety, stress, meaning and relevance of the stimulus also determine the evoked potentials. The relation of the late evoked potentials components to the sensation of pain is only indirect, and is a reflection of the emotional processes triggered by the primary pain sensation.

Stress is a factor that causes and maintains the pain intensity. Psychological stress can produce effects in a variety of physiological systems that are similar to those produced by physical challenges due to activation of two stress response systems: the sympathetic-adrenomedullary system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Chronic exposure to elevated corticosterone levels impairs synaptic plasticity and cognition, decreases neurogenesis and spinal cord density, leading to morphological damage, such as demyelination and dendritic atrophy, as well as functional disorders like neuronal hypersensitivity.

Pain is a multidimensional experience that involves nociception as well as emotional and cognitive aspects that can modulate its perception. Pain is not a simple result of activation of pain receptors, but a complex subjective experience, which is largely influenced by psychological, social, emotional and many extrinsic factors.

**The Aim.** The aim of this study was to analyze modifications in neurotransmission by registering tooth pulp evoked potentials in stressed participants and patients with trigeminal neuralgia, as well as in those influenced by analgesics, anxiolytics and placebo.

**Material and Methods.** The study was conducted at the Clinic for Oral Surgery at the Institute of the Faculty of Stomatology, Pancevo, after obtaining its Ethics Committee approval. The study included 120 participants, 59 males and 61 females, divided into six groups. The largest part of the sample was formed from students, volunteers, from the Faculty of Stomatology, Pancevo. Patients with trigeminal neuralgia were obtained from the Neurological Department of the General Hospital in Pancevo, as well as from the Clinic for Maxillofacial Surgery of the

Institute of the Faculty of Stomatology, Pancevo. A group of stressed participants was formed from a healthy young population based on the Scale of Depression, Anxiety and Stress. After signing the informed consent for participation in the research, the patients were taken anamnesis and neurological and dental examinations were performed. Then they filled out Scale of Depression, Anxiety and Stress, a well established instrument, designed to unify assessment of three unpleasant emotional states: depression, anxiety and stress. Before the start of evoked potentials registering arterial pressure and heart rate were measured. Pain threshold was determined on upper central incisor by electrical pulp tester. The same tooth was used for evoked potentials stimulation. After reaching pain threshold, participants gave subjective statement of the stimulus intensity based on Wong-Baker's visual descriptive scale. All of the above was repeated after the registering of evoked potentials. Standardization of the conditions and parameters of evoked potentials stimulation and registration was performed in the control group by changing the stimulus intensity, the pulse rate, the number of sweeps per average, the impulse amplification, the highpass filter, and the analysis time. Five recordings were performed for each participant. In patients with trigeminal neuralgia, recording was performed on both upper central incisors. The evoked potentials were recorded twice in participants that received Brufen, Bromazepam or placebo. First before administration, and then 45 minutes after administration of the drug. Salivary alpha amylase was measured using the Nipro Salivary Amylase Monitor, according to the manufacturer's protocol. Salivary cortisol was sampled using the Salivette collection device. After centrifugation the concentration of cortisol was measured from the supernatant by ELISA assay – Eclia.

**Results.** The obtained parameters of evoked potentials stimulation and registration were: constant current intensity of 1 mA, pulse duration 1 ms, pulse rate 1 per second, average number of sweeps 2, impulse amplification 10  $\mu$ V, highpass filter 70 Hz, lowpass filter 0.5 Hz, analysis time 300 ms. The standard values of evoked potentials wave latency and amplitude were defined: N60, P100, N145 and P195 for males, and N55, P95, N145 and P195 for females. The latency of the N1 wave in females was statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) than the latency of the same wave in males. Brufen and Bromazepam led to a statistically significant increase of evoked potentials latencies in both sexes ( $p < 0.05$ ). Brufen and Bromazepam led to a statistically significant reduction of all waves amplitudes in female subjects ( $p < 0.05$ ). In males Bromazepam led to a statistically significant increase in latent period of N2 and P2 waves compared to the opposite sex ( $p < 0.05$ ). In patients with trigeminal neuralgia, there were more waves, seven, with latency periods on the side affected by neuralgia statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) compared to the other side, as well as compared to the latencies in the control group. There were no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) for arterial pressure and heart

rate in either group. All subjects who had higher salivary cortisol level had higher salivary alpha amylase level, too. Stressed participants with higher salivary cortisol level showed a plateau phenomenon on negative waves. In patients with trigeminal neuralgia with an elevated salivary alpha amylase level at the side affected by neuralgia, latency of all waves, except N1, were statistically significantly shorter ( $p < 0.05$ ) compared to patients whose salivary alpha amylase level was normal. No patient with trigeminal neuralgia had an elevated salivary cortisol activity. Bromazepam had a stronger effect on the increase in pain perception threshold compared to Brufen, whereas only after the application of Brufen there was a decrease in the subjective pain sensitivity in both sexes, but without statistical significance ( $p > 0.05$ ). Placebo has no effect on these parameters. In patients with trigeminal neuralgia the affected side showed lower tooth pain threshold than on the other side, and higher pain threshold when compared to the control group, but without statistical significance ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Changes in pain transmission speed are clearly and unequivocally observed by registering tooth pulp evoked potentials in stressed participants and patients with trigeminal neuralgia, as well as in participants under the influence of analgesics and anxiolytics. Namely, stressed participants with increased salivary cortisol activity show a plateau phenomenon on negative waves (N1 and N2). Patients with trigeminal neuralgia show a higher number of waves and a higher pain transmission speed. Brufen and Bromazepam lead to a slowing down, while placebo has no effect on speed of pain signals. By using tooth pulp evoked potentials method it is possible to determine at what level of pain transmission disorder occurs in chronically stressed persons and in patients with orofacial pain syndromes. Thus, it is possible to apply appropriate therapy to slow the pain transmission or stabilize the cell membrane with the aim of preventing an extended discharge or to reduce excessive discharges.

**KEY WORDS:** Evoked potentials, stress, pain, trigeminal neuralgia, Brufen, Bromazepam, analgesic, anxiolytic, cortisol, alpha amylase

**SCIENTIFIC FIELD:** Dental science

**SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD:** Basic and preclinical dental science

## SKRAĆENICE

EP	evocirani potencijali
SEP	somatosenzorni evocirani potencijali
TN	trigeminalna neuralgija
EEG	elektroencefalogram
HHA osovina	hipotalamo-hopofizno adrenalna osovina
ACTH	adrenokortikotropni hormon
SAM sistem	simpatiko-adrenomedularni sistem
AA	$\alpha$ -amilaza
PVN	(paraventricular nucleus) paraventrikularno jedro
ANS	autonomni nervni sistem
sAA	salivarna $\alpha$ -amilaza
TA	(tensio arterialis) arterijski pritisak
CRF	kortikotropin rilizing faktor
OAS	opšti adaptacioni sindrom
PTSP	posttraumatski stresni poremećaj
CNS	centralni nervni sistem
DASS-21	(Depression Anxiety Stress Scale) Skala depresije, anksioznosti i stresa
VDS	vizuelno deskriptivna skala
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lekovi
COX	ciklooksigenaza
GABA	(gamma-Aminobutyric acid) gama aminobuterna kiselina
PAG	periakveduktalna siva masa
RVM	rostromedularna medula

# SADRŽAJ

<b>I. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>II. PREGLED LITERATURE.....</b>	<b>3</b>
1. EVOCIRANI POTENCIJALI.....	3
2. STRES.....	7
2.1. Definicija stresa.....	9
2.2. Stresori.....	10
2.3. Homeostaza i alostaza.....	11
2.4. Stresni odgovor.....	12
2.4.1. Stresni događaj.....	12
2.4.2. Kognitivna procena i afektivna integracija.....	13
2.4.3. Neurološki aktivirajući mehanizmi.....	14
2.4.4. Stresni odgovor.....	14
2.4.4.1. Neuronska osovina – Stresni odgovor putem inervacije ciljnih orgna	14
2.4.4.2. Neuroendokrina osovina – „Bori se ili beži“ odgovor.....	15
2.4.4.3. Endokrina osovina.....	16
2.4.4.3.1. Hipotalamo-hopofizno adrenalna osovina.....	16
2.4.4.3.2. Somatotropna osovina.....	17
2.4.4.3.3. Tireoidna osovina.....	17
2.4.4.3.4. Osovina zadnjeg režnja hipofize.....	18
2.4.4.4. Opšti adaptacioni sindrom.....	18
2.4.4.4.1. Faza alarma.....	18
2.4.4.4.2. Faza adaptacije .....	19
2.4.4.4.3. Faza iscrpljenja.....	19
2.4.4.4.4. Faza ozdravljenja.....	20
2.4.5. Aktivacija ciljnih organa.....	20
2.4.6. Prevladavajuće ponašanje (coping behavior).....	20
3. BOL.....	21
3.1. Definicija bola.....	22
3.2. Neuroanatomija bola.....	22
3.3. Percepcija bola.....	26
3.3.1. Transdukcija bolnih signala.....	26

3.3.2. Transmisija bolnih signala.....	26
3.3.3. Modulacija bola.....	26
3.3.4. Percepcija bola.....	28
3.4. Reakcija na bol.....	28
3.5. Neuromatriks teorija bola.....	29
<b>III. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>31</b>
<b>IV. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>33</b>
<b>V. REZULTATI.....</b>	<b>40</b>
1. PARAMETRI STIMULACIJE I REGISTROVANJA EVOCIRANIH POTENCIJALA.....	40
2. STANDARDIZOVANJE LATENCI I AMPLITUDA TALASA EVOCIRANIH POTENCIJALA.....	45
2.1. Dužina trajanja snimka 300 ms.....	45
2.2. Dužina trajanja snimka 500 ms.....	48
3. EVOCIRANI POTENCIJALI POSLE PRIMENE BRUFENA, BROMAZEPAMA I PLACEBA.....	51
3.1. Evocirani protencijali posle primene Brufena.....	51
3.2. Evocirani protencijali posle primene Bromazepama.....	59
3.3. Evocirani protencijali posle primene placeba.....	67
3.4. Upoređivanje komponenti evociranih potencijala posle primene Brufena, Bromazepama i placeba.....	75
4. EVOCIRANI POTENCIJALI PACIJENATA SA NEURALGIJOM TRIGEMINALNOG NERVA.....	87
5. PROCENA STANJA STRESA NA OSNOVU SKALE DASS-21.....	90
6. SISTEMSKI ARTERIJSKI PRITISAK I PULS.....	91
7. EVOCIRANI POTENCIJALI ISPITANIKA POD STRESOM I PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM NA OSNOVU NIVOVA KORTIZOLA I $\alpha$ – AMILAZE U PLJUVAČKI.....	92
7.1. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački.....	94
7.2. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa $\alpha$ – amilaze u pljuvački.....	98
7.3. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački.....	102

7.4. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa $\alpha$ – amilaze u pljuvački.....	103
8. ELEKTROMETRIJSKI TEST ISPITIVANJA PRAGA PERCEPCIJE BOLA ZUBNE PULPE I SUBJEKTIVNI ISKAZ O INTENZITETU BOLA.....	109
<b>VI. DISKUSIJA.....</b>	<b>123</b>
1. PARAMETRI STIMULACIJE I REGISTROVANJA EVOCIRANIH POTENCIJALA.....	123
2. STANDARDIZOVANJE LATENCI I AMPLITUDA TALASA EVOCIRANIH POTENCIJALA.....	125
2.1. Dužina trajanja snimka 300 ms.....	125
2.2. Dužina trajanja snimka 500 ms.....	126
3. EFEKTI PRIMENE BRUFENA, BROMAZEPAMA I PLACEBA NA EVOCIRANE POTENCIJALE.....	126
3.1. Efekti primene Brufena na evocirane potencijale.....	127
3.2. Efekti primene Bromazepama na evocirane potencijale.....	129
3.3. Efekti primene placeba na evocirane potencijale .....	130
3.4. Upoređivanje efekata primene Brufena, Bromazepama i placeba na evocirane potencijale.....	130
4. EVOCIRANI POTENCIJALI PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM.....	132
5. PROCENA STANJA STRESA NA OSNOVU SKALE DASS-21.....	135
6. SISTEMSKI ARTERIJSKI PRITISAK I PULS.....	135
7. EVOCIRANI POTENCIJALI ISPITANIKA POD STRESOM I PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM NA OSNOVU NIVOA KORTIZOLA I $\alpha$ – AMILAZE U PLJUVAČKI.....	136
7.1. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački.....	137
7.2. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa $\alpha$ – amilaze u pljuvački.....	140
7.3. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački.....	141
7.4. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa $\alpha$ – amilaze u pljuvački.....	142
8. ELEKTROOSETLJIVOST ZUBNE PULPE I SUBJEKTIVNI ISKAZ O INTENZITETU STIMULUSA.....	143

<b>VII.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>148</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>151</b>
	<b>PRILOZI.....</b>	<b>169</b>
	Prilog 1 – Informisani pristanak za učešće u istraživanju.....	169
	Prilog 2 – Anamneza.....	170
	Prilog 3 – Skala depresije, anksioznosti i stresa – DASS-21.....	171
	Prilog 4 – Wong-Bekerova vizuelno deskriptivna skala za procenu intenziteta bola	173
	<b>BIOGRAFIJA.....</b>	<b>174</b>



# I. UVOD

Evocirani potencijali (EP) su električni signali koje generiše nervni sistem kao odgovor na senzorne stimuluse. Auditivni, vizuelni i somatosenzivni stimulusi često se koriste za kliničke studije EP-a. Somatosenzorni EP (SEP) sastoje se od serije talasa koji odražavaju sukcesivno aktiviranje neuronskih struktura duž somatosenzornih puteva. Iako mehanička stimulacija može izazvati EP, u kliničkim studijama primenjuje se električna stimulaciju perifernih nerva, budući da daje bolji i snažniji odgovor (Legatt AD, 2014).

SEP služe za dijagnozu patoloških lezija trigeminalnog nerva, kao što su multipla skleroza, trigeminalna neuralgija (TN), ishemija moždanog stabla i trigeminalni neurinomi. Pored toga, primenjuju se u praćenju efikasnosti različitih tretmana TN (Barker i sar, 1987). Isto tako SEP se koriste u dijagnozi drugih neuroloških oboljenja, kod pacijenata sa psihogenim senzornim simptomima, za prognozu komatoznih pacijenata, kao i za intraoperativni nadzor tokom hirurških intervencija na somatosenzornim putevima. Abnormalni SEP mogu biti rezultat disfunkcije na nivou perifernog nerva, nervnog pleksusa, korena nerva, kičmene moždine, moždanog stabla, talamokortikalnih projekcija ili primarnog somatosenzornog korteksa. Ovakvi nalazi pokazuju da postoji disfunkcija unutar somatosenzornih puteva, obzirom da pacijent ne može voljno uticati na rezultate (Legatt AD, 2014).

Iz svega navedenog vid se da su SEP vredan dijagnostički test i prognostički alat, kao i da imaju značajnu ulogu u toku hirurških intervencija. Takođe postoji veliko interesovanje za SEP kao istraživački alat za otkrivanje fundamentalnih aspekata senzorne fiziologije.

Još od polovine prošlog veka primenjuje se registrovanje EP-a kao standardno sredstvo za procenu nociceptije (Lötsch i sar, 1995). Merenje intenziteta bola pomoću EP-a predstavlja utvrđenu metodu ispitivanja bola koja se koristi za testiranje i kvantifikaciju efekata analgetskih lekova kod čoveka i životinja. Postoje različite tehnike indukovanja bolova koji koriste električne, mehanička, termičke i hemijske stimuluse. U prošlosti su dokazani efekti širokog spektra opioidnih i neopiodnih analgetika na komponente EP-a u eksperimentalnom modelu bola. U različitim studijama pokazano je da analgetici dovode do produženja latentnog perioda i smanjenja visine amplituda EP-a (Granmo i sar, 2013; Logginidou i sar, 2003; Boisseau i sar, 2002; Roth i sar, 1996; Lötsch i sar, 1995; Kobal i sar, 1994; Hummel i sar, 1990; Cenić-Milošević, 1989; Chen i sar, 1980). Isto tako EP su korisno neurofiziološko sredstvo za proučavanje emocija povezanih sa bolom. Dokazano je da endogeni faktori kao što su stepen uznemirenosti osobe, stres, značenje i značaj stimulusa takođe određuju EP. Na osnovu ovih

otkrića u eksperimentalni model bola uvedeni su nezavisni parametri za kontrolu endogenih faktora kako bi se odvojili specifični analgetski efekti od nespecifičnih, ispitivanjem uticaja anksiolitika na specifične bolne komponente EP-a (Granmo i sar, 2013; Zaslansky i sar, 1996; Thürauf i sar, 1994). Nalazi ovih studija pokazuju da i anksiolitici dovode do produženja latentnog perioda i smanjenja visine amplituda EP-a.

Kao što je navedeno EP se koriste za dijagnozu patoloških lezija trigeminalnog nerva. Povećan broj talasa i produženje latentnog perioda su nalaz koji se sreće kod TN (Karaali-Savrun i sar, 2016; Cruccu i sar, 2001; Landi i sar, 1991; Dalessio i sar, 1990; Bennet i Jannetta, 1983; Stöhr i sar, 1981).

Bol je definisan kao prihološki stres (Tsuchiya i sar, 2014) i obrnuto stres je faktor koji izaziva i održava intenzitet bola (Fischer i sar, 2016). Ispitivana je uloga bioloških stres markera kao posrednika potencijalne povezanosti stresa i bola (Fischer i sar, 2016; Tasaka i sar, 2014; Kanegane i sar, 2009). Psihološki stres može proizvesti efekte u različitim fiziološkim sistemima koji su slični onima nastalim fizičkim uzrokom zbog aktiviranja dva sistema stresnog odgovora: simpatiko-adrenomedularnog (SAM) sistema i hipotalamo-hipofizno adrenalne (HHA) osovine (Kanegane i sar, 2009). Stres dovodi do smanjenja neurogeneze (Chetty i sar, 2014; Berchtold i sar, 2010; Bremner, 2006), atrofije dendrita (Gonzalez-Liencre i sar, 2016; Franin, 2014; Popoli i sar, 2011; Borodovitsyna i sar, 2018), kao i funkcionalnih poremećaja, tipa hipersenzitivnosti neurona (Chetty i sar, 2014; Hasler i sar, 2010; Seo i Lee, 2010; Bremner, 2006; Bromfield i sar, 2006; Kim i Diamond, 2002).

Naša pretpostavka je bila da ako stres utiče na prenošenje bolnih impulsa onda to može biti registrovano EP.

Na osnovu svega navedenog, ovo istraživanje je sprovedeno kako bi se razjašnjavanjem mehanizama nastanka, prenošenja i percepcije bolnih signala, kao i boljim poznavanjem uticaja stresa na prenos bolnih signala omogućila primena odgovarajućih farmakoloških i nefarmakoloških metoda za ublažavanje ili potpuno otklanjanje stresa i bola. Takođe istraživanje je omogućilo uspostavljanje kriterijuma za prepoznavanje minimalnih indikatora stresa i bola, kao i primenu i sprovođenje najprihvatljivijih analgezijskih postupaka.

## II. PREGLED LITERATURE

### 1. EVOCIRANI POTENCIJALI

Evocirani potencijali predstavljaju promene u električnoj aktivnosti nervnog sistema izazvane nekim stimulusom. Evocirana aktivnost je električna aktivnost koja je vremenski povezana sa stimulusom za razliku od od spontane aktivnosti, kao što je osnovna aktivnost u elektroencefalogramu (EEG). Obzirom da predstavljaju aktivnost senzornih puteva pružaju mogućnost detekcije i definisanja abnormalnosti i njene lokalizacije, koje se ne mogu ustanoviti standardnim tehnikama snimanja. EP nastaju pod dejstvom raznih senzornih nadražaja, a uz pomoć kompjuterske tehnike mogu se registrovati na skalpu. Oni su izazvani fizičkim stimulusima, npr. vizuelnim, auditivnim i električnom stimulacijom senzornih nerava. Otuda i njihova podela u kliničkoj praksi na osnovu modaliteta stimulusa na tri tipa: vizuelni EP (VEP), auditivni EP moždanog stabla (BAEP) i somatosenzorni EP (SEP). Svaki od ova tri modaliteta ima svoju karakterističnu „rigidnu“ formu koju sačinjava niz specifičnih komponenti. Komponente se prema latencama klasifikuju kao: komponente kratke latence (kraće od 30 ms), komponente srednje latence (35 – 75 ms) i komponente duge latence (110 – 120 ms). Na osnovu ove relativne „stalnosti“ komponenti, svaka laboratorija je obavezna da ustanovi svoje standarde za svaki modalitet EP-a (Savić i Belkić, 1998).

EP na površini mozga nastali bilo električnom stimulacijom aferentnih puteva, bilo nadražajem senzornih organa sastoje se od dve komponente, presinaptičke i postsinaptičke. Prva komponenta bi trebalo da odgovara impulsima u aksonima i njihovim završecima, dok bi druga komponenta odgovarala postsinaptičkim potencijalima nastalim ili u telu nervne ćelije ili dendritima. U slučaju da dođe do integracije više ekscitatornih postsinaptičkih potencijala u telu neurona i ako je taj potencijal pragovan, trebalo bi očekivati da će doći i do nastanka šiljak-potencijala u početnom delu aksona neurona koji je stimulisan preko presinaptičkih završetaka. To znači da prva komponenta treba da se sastoji od superponovanih šiljak-potencijala, a druga komponenta od superpozicije postsinaptičkih i akcionih potencijala. Ovo teoretsko razmatranje imalo bi primenu kada bi aksoni, odnosno njihovi završeci sprovodili impulse istom brzinom, kada bi sinapse bile lokalizovane u istoj ravni i ako bi sinaptičko zadržavanje za sve obuhvaćene sinapse bilo isto. U tom slučaju bilo bi moguće sa više sigurnosti raščlaniti presinaptičke od postsinaptičkih komponenti EP-a. U neurofiziološkim istraživanjima živih sistema situacija je znatno složenija. Presinaptička vlakna su različitog prečnika, što uslovljava različitu brzinu

provođenja impulsa, te dolazi do vremenskog rasipanja koje dovodi do preklapanja impulsa nastalih pre- i postsinaptičkom aktivnošću.

Pri stimulisanju preko čula, kada je izvor stimulusa prilično udaljen od mesta registrovanja, aferentni impulsi pristižu u koru asinhrono, dovodeći tako do još izrazitijeg mešanja ulaznih impulsa sa snažnim postsinaptičkim pražnjenjem kortikalnih neurona. Situaciju otežava i činjenica da je presinaptički put različite dužine, kao i da zadržavanje u sinapsama nije isto. U svim tim slučajevima može doći do mešanja pre- i postsinaptičke komponente. Mora se uzeti u obzir i činjenica da u mnogim sistemima postoje umetnuti neuroni koji sa svoje strane mogu da filtriraju ili potenciraju sa izvesnim kašnjenjem impulse, kako u presinaptičkom, tako i u postsinaptičkom delu, što dalje otežava razlikovanje raznih komponenti EP-a (Cenić, 1994).

EP se sastoje od niza komponenata povezanih sa različitom subkortikalnom i kortikalnom obradom senzornih informacija, a javljaju se u tačno određenom vremenu od primenjenog stimulusa i samo u jednom delu moždane kore. EP se snimaju pomoću EEG aparature na identičan način kao što se snima spontana kortikalna aktivnost, sa tom razlikom što se posmatraju samo signali sa elektroda postavljenih iznad regije od interesa. EP zubne pulpe pokazuju simetričnu bilateralnu distribuciju na skalpu sa maksimumom na verteksu (Baumgärtner i sar, 2012). EP se sastoje od serije voltažnih oscilacija koje su vremenski vezane za stimulus. Ove promene u voltaži su male (nekoliko  $\mu\text{V}$ ) u odnosu na osnovnu aktivnost u EEG-u (oko  $50 \mu\text{V}$ ) u okviru kojeg se javljaju. Može se reći da je evocirana električna aktivnost maskirana spontanom moždanom aktivnošću. Pri posmatranju i izdvajanju EP-a spontana aktivnost mozga se tretira kao pozadinski šum koji je potrebno eliminisati primenom odgovarajućih metoda obrade signala za povećanje odnosa signal-šum, kao što su: pojačavanje, filtriranje i usrednjavanje.

Pojačavanje je neophodno da bi se vrlo slabi signali, koje registruju elektrode, podigli na nivo pogodan za digitalizaciju pre usrednjavanja. Filteri se koriste za atenuaciju električnih aktivnosti koje ne potiču iz mozga, kao što su pokreti očiju, povišeni tonus mišića glave i vrata, ritmična električna aktivnost srca i dr. Pošto je frekvenca ove spoljne aktivnosti sasvim različita od komponenti EP-a, filtriranje se koristi za dobijanje pravih vrednosti EP-a. Izbor frekvencije filtera je veoma značajan, jer filtriranje frekvencija važnih za određenu komponentu može uzrokovati promenu oblika te komponente tj. može da iskrivi talase EP-a uvođenjem izmena faza i menjanjem latenci. Podešavanje pojačavanja signala EP-a mora da omogući širok izbor između filtera i na donjim i na gornjim područjima kako bi se ulazni signal podesio pre promene analognog u digitalni. Ovo filtriranje je važno pošto pažljiv izbor filtera može da smanji broj uzoraka potrebnih da se izdvoji pogodan EP. Kao i kod EEG-a potrebno je

eliminirati uticaj elektriciteta u mreži korišćenjem odgovarajućih tehnika postavljanja elektroda, da bi se postigli stabilni i mali otpori na elektrodama. Takođe treba obezbediti odgovarajuće postupke uzemljenja. Usrednjavanje signala („averiging“) je glavna strategija za izdvajanje signala evociranih odgovora, obzirom da se frekventni spektar signala EP-a preklapa sa frekventnim spektrom neželjenih signala. Signal EP-a je nekoliko puta niže amplitude nego slučajna sponatna EEG aktivnost u pozadini, električni šum i druge neželjene komponente. Sponatna EEG aktivnost je neželjeni signal visoke amplitude koji se smanjuje usrednjavanjem. Njihova amplituda i polaritet se menjaju slučajno u vremenu. Sukcesivno sabiranje pozitivnih i negativnih amplituda takvog signala u dužem vremenskom periodu rezultira nulom. Slučajan signal nema jednosmernu komponentu. Evocirani odgovor je željeni signal male amplitude koji se uvećava usrednjavanjem. Za razliku od EEG-a EP je u osnovi stalan pri svakom ponavljanju istog spoljnog stimulusa koji kontroliše ispitivač.

Procedura merenja zavisi od načina na koji su definisane komponente EP-a. Karakteristični parametri EP-a su amplituda, latenca (ponekad i relativne latence između komponenti EP-a) i prostorna distribucija na skalpu. Komponente su definisane kao pikovi, najviše i najniže tačke, sa određenim polaritetima (P – pozitivan pik, N – negativan pik) i brojem koji pokazuje latencu. Usvojeno je prikazivanje signala sa obrnutom ordinatom tako da su pozitivni pikovi najniže tačke, a negativni pikovi najviše tačke. Merne operacije uključuju procenu ili latence pika u milisekundama i/ili njegove amplitude u mikrovoltima. Amplituda se obično opisuje ili u odnosu na voltažu bazne linije pre događaja („base-to-peak“ amplitude) ili u odnosu na neki drugi pik u okviru kompleksa EP-a („peak-to-peak“ amplitude). Kada komponenta nema definitivan pik može se meriti celokupna aktivnost u toku određenog raspona latence kao integral voltaže („area“). Latenca je vremenski interval između početka stimulusa i pika EP-a, čije je fizičko značenje kašnjenje signala duž nervnog puta koji prenosi stimulus (Savić i Belkić, 1998).

EP čiji se pikovi javljaju sa latencama manjim od 100 ms nazivaju se senzorni ili egzogeni i zavise od fizičkih parametara stimulusa, tj. od amplitude, modaliteta i frekvencije, dok se EP čiji se pikovi javljaju sa latencom većom od 100 ms nazivaju kognitivni ili endogeni (de Weerd i Stegeman, 1990). Komponente ranih talasa odražavaju prenošenje energije, a kasne manifestuju moždanu aktivnost u percepciji bolnih informacija (Cheni sar, 1980). Endogni EP se razlikuju po latencama i amplitudama u zavisnosti od mentalne aktivnosti koja ih pokreće; zavise od konteksta u kojem se nadražaj javlja tj. povezani su sa pažnjom i evaluacijom stimulusa (Gonzalez-Liencrez i sar, 2016). Veza kasnih komponenti EP-a sa senzacijom bola je samo indirektna i predstavlja odraz emocionalnih procesa izazvanih primarnom senzacijom

bola (Zaslansky i sar, 1996). Po definiciji endogene komponente EP-a variraju sa stepenom uznemirenosti osobe, značenjem i značajem stimulusa. Svi ovi aspekte mogu biti pod uticajem opioida ili drugih lekova sa centralnim depresornim dejstvom. Nasuprot tome, egzogeni EP određeni su karakteristikama aferentnog ulaza tj. izazvanim stimulusom. U stvari ova dva fenomena ne mogu uvek biti jasno razdvojena (Thürauf i sar, 1994).

U dijagnostici se tri karakteristike evociranog potencijala, amplituda, latenca i prostorna distribucija, posmatraju sa različitim kriterijumima. Amplituda EP-a je obično promenljiva, te je njena apsolutna vrednost nepouzdan pokazatelj kliničke slike. Relativni odnosi amplituda EP-a koji predstavljaju odgovore na različite stimulse ili potpuno odsustvo očekivanog pika ukazuju na veličinu ili nedostatak neuronske aktivnosti. Znatno produženje latenci u odnosu na standardne vrednosti, kod zdravih osoba, obično je znak nekog oboljenja. Karakteristični parametri koji ukazuju na patologiju su: odsustvo talasa i pikova, produžene apsolutne latence, produžene relativne latence između pikova i produženje latenci posmatrano sa desna na levo. Prostorna distribucija signala EP-a na skalpu omogućava posmatranje prostiranja gradijenta napona. EP se posmatraju duž nervnog puta od perifernih nerava do kortikalnih struktura, pri čemu se posmatraju promene komponenti signala EP-a na više lokacija duž sprovodnog puta i na osnovu zabeleženih promena formira se klinička slika (de Weerd i Stegeman, 1990).

Zbog jednostavnosti tehnike primena EP-a je široka: u neurološkoj i audiološkoj dijagnostici, intraoperativnom hirurškom nadzoru bolesnika, kognitivnoj nauci, psihologiji itd. Postali su nezaobilazni dijagnostički metod za procenu fizioloških oštećenja usled niza neuroloških oboljenja kao što su: epilepsija, multiple skleroza, poremećaji sna, oštećenja nerava i mišića, itd. (Sinanović i Burina, 2006). Pomoću EP-a ispituje se funkcija pogođenih puteva, čime se može dokumentovati prostorna rasutost lezija i dobiti jasniji uvid u tok bolesti. EP su veoma korisni u dokumentovanju subkliničkih lezija, doprinoseći tako kliničkim kriterijumima bolesti diseminovane u vremenu i prostoru. Takođe su korisni u evaluaciji kliničkog toka tokom vremena i lečenja i mogu obezbediti ne samo dijagnostičke, nego i prognostičke informacije tokom praćenja pacijenata (Dziadkowiak et al. 2018; Cruccu et al. 2010; Squintani et al. 2015). Patološki nalaz EP-a može da pruži podršku dijagnozi posebno u slučajevima gde je malo promena na nalazu magnetne rezonance ili kada je specifičnost promena manja (Sinanović i Burina, 2006).

Trigemilani EP mogu biti abnormalni kod pacijenata obolelih od epilepsije, multiple skleroze TN, infarkta ili tumora mozga, posle termokoagulacije Gasserovog gangliona, obolelih od neurinoma acusticususa i sarkoidoze ispoljene na trigeminalnom nervu. Poremećaji senzibiliteta lica i oralne šupljine često se javljaju u kliničkoj praksi. Od posebnog interesa za orlne i

maksilofacijalne hirurge su lezije nerava nastale kao posledica raznih hirurških intervencija, kao što je ekstrakcija trećeg mandibularnog molara ili enukleacija ciste, osteotomija skeleta lica i maksilofacijalne traume. Registrovanje EP-a omogućava otkrivanje takvih lezija (Cenić-Milošević, 1989).

Još od polovine prošlog veka primenjuje se registrovanje EP-a kao standardno sredstvo za procenu nocicepcije (Lötsch i sar, 1995). Merenje intenziteta bola pomoću EP-a predstavlja utvrđenu metodu ispitivanja bola koja se koristi za testiranje i kvantifikaciju efekata analgetskih lekova kod čoveka i životinja. Postoje različite tehnike indukovanja bolova koje koriste električne, mehaničke, termičke i hemijske stimulacije. U prošlosti su dokazani efekti širokog spektra opioidnih i neopiodnih analgetika na različite komponente EP-a u eksperimentalnom modelu bola. Dokazano je i da endogeni faktori kao što su stepen uznemirenosti osobe, značenje i značaj stimulusa takođe određuju EP. Na osnovu ovih otkrića u eksperimentalni model bola uvedeni su nezavisni parametri za kontrolu endogenih faktora kako bi se odvojili specifični analgetski efekti od nespecifičnih, ispitivanjem uticaja anksiolitika na specifične bolne komponente EP-a (Thürauf, 1994). Na osnovu očiglednog odnosa između amplitude i intenziteta stimulacije, EP se konvencionalno tumače da odražavaju senzorno-diskriminativne aspekte bola. Kao takvi EP pružaju obektivnu meru za doživljaj bola. Alternativno tumačenje se odnosi na EP koji se sastoji od najmanje dve preklapajuće komponente, jedne specifične za bol i druge koja odražava emotivno-motivacioni aspekt. EP se mogu smatrati "specifičnim za modalitet", što odražava fiziološku obradu bolnih stimulusa koji se odnose na senzorno-diskriminativne aspekte bola npr. intenzitet, kvalitet, trajanje i mesto bola. Isto tkao EP su korisno neurofiziološko sredstvo za proučavanje emocija povezanih sa bolom (Zaslansky i sar, 1996).

## **2. STRES**

Stres nije fenomen savremene civilizacije, on je pratilac čoveka otkad postoji kao društveno biće. Istorija stresa može se indetifikovati sa čovekovom istorijom, jer je proizvedena onim što čovek jeste. On je trajno stanje čovekovog života. Svaka socijalna sredina i kulturni obrazac proizvodi uslove za stvaranje različitih oblika stresa. Iako su ljudi u prošlosti, ne znajući, umirali od posledica stresa, stres kao teorijski koncept je novijeg datuma. To je fenomen koji se dotiče suštine čovekovog postojanja. Šta je drugo život nego proces adaptacije na uslove u kojima živimo (Kosović, 2008).

I ako je reč stres relativno nova, iz 1936. godine, dokazi o negativnim posledicama sresa su dokumentovani u mnogim izvorima. U Homerovoj Ilijadi opisani su simptomi posttraumatskog stresa koji je pretrpeo Ahil. Hipokrat je pisao da bolest nije samo pathos (patnja), nego i ponos (borba), jer se telo bori da se vrati u prethodno normalno stanje. U Novom zavetu opisano je nešto što bi odgovaralo sindromu iznenadne smrti koji je zadesio Ananija i Sapphira, nakon što ih je Apostol Petar suočio sa prikrivanjem novca za misionarsku službu (Everly i Lating, 2013a).

Prekomerni stres je postao značajan izazov za javno zdravlje. Pre više od 30 godina Kancelarija za javno zdravlje SAD-a (Office of the US Surgeon General) dala je izjavu da kada stres dostigne previsoke razmere, psihološke promene mogu postati toliko dramatične da ozbiljno utiču i na mentalno i na fizičko zdravlje (U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1979). Novija studija otkrila je da stresom izazvane bolesti predstavljaju značajan doprinos globalnom opeterećenju bolestima bez obzira na materijalni status (Lopez, 2006). Prema novijim podacima bolesti uzrokovane stresom imaju najveći doprinos mentalnim bolestima kod osoba uzrasta od 18 do 54 godine (U.S. Department of Health and Human Services, 1999) i povećanom riziku za nastanak infarkta miokarda ili cerebralnog infarkta (Šupe i sar, 2011). Po navodima Finka (2016) stres je nazvan "epidemijom 21. veka" od strane Svetske zdravstvene organizacije. Za razliku od naših predaka kod kojih je stres i osećaj ugroženosti bio primarno telesne prirode, stres populacije 21. veka je pretežno psihološki (mentalni i emocionalni). Tako kod današnjeg čoveka, potiskivanje fizičke, telesne reakcije koja se javlja kao odgovor na savremene životne, naročito mentalne, emocionalne i socijalne izazove, a koje je istovetno reakcijama na osećaj telesne ugroženosti u pračoveka, dovodi do epidemije kardiovaskularnih i neurovaskularnih bolesti (Šupe i sar, 2011).

Hans Selye je termin „stres“ prvi put predstavio medicinskoj nauci 1936. godine. Kao student medicine primetio je da osobe koje pate od različitih bolesti imaju zajedničke simptome kao što su obložen jezik, gubitak apetita, mišićna slabost, generalizovani bolovi u telu, otok limfnih žlezda i gubitak elana. Pitajući se zašto se ovi simptomi često javljaju, bez obzira na prirodu somatske bolesti, Selye je ovo stanje nazvao „sindrom samo što nije bolestan“ (“the syndrome of just being sick“). U svojim ranim radovima, koristi termin stres da opiše zbir svih nespecifičnih promena u organizmu izazvanih funkcijom ili oštećenjem. Po poslednjoj definiciji Selyev koncept stresa je nespecifičan odgovor organizma na bilo koji zahtev (stresor) (McCarty, 2016).

Urednik časopisa Nature predložio je da termin „stres“, koji ukazuje na nervnu napetost i supstituisanu alarmnu reakciju, bude izbrisan jer je u fizici već bio u upotrebi da objasni



elastičnost. Ovaj termin je stvarao značajne poteškoće prilikom prevođenja Selyevog istraživanja, jer nije bilo odgovarajuće reči ili fraze koja bi izrazila šta je tačno mislio. Kada ni akademici sa francuskog univerziteta, odgovorni za očuvanje čistoće francuskog jezika, nisu mogli da pronađu rešenje, 1946. godine rođena je nova reč "le stress", zatim su usledile "el stress", "il stress", "lo stress", "der stress" na drugim evropskim jezicima i slični neologizmi na ruskom, japanskom, kineskom i arapskom jeziku. Reč „stress“ je jedna od retkih reči koja je ostala očuvana u izvornom obliku na engleskom jeziku i u jezicima koji ne koriste latinicu (Rosch, 2013).

## 2.1. Definicija stresa

Stres ima drugačije značenje za različite ljude pod različitim okolnostima. Radna definicija stresa koja odgovara mnogim životnim situacijama je stanje u kome je pojedinac uzbuđen i anksiozan zbog neprijatnih izazova koje ne može da kontroliše. Stres dovodi do osećaja straha i anksioznosti. U zavisnosti od okolnosti, odgovor na strah može dovesti bilo do borbe ili bega. Značaj stresa i fiziološke posledice su pod uticajem percepcije pojedinca o svojoj sposobnosti da se izbori sa stresorima. Stres je teško definisati. I sam Hans Selye, kojeg nazivaju „ocem stresa“, rekao je da svi znaju šta je stres, ali niko zapravo ne zna (Fink, 2016).

Prema Lazarusu stres je stanje poremećene psihofizičke ravnoteže, nastalo zbog fizičke, psihičke ili socijalne ugroženosti pojedinca ili njemu bliske osobe (Lazarus, 1993). Nastaje kada osoba ne može da udovolji prekomernim zahtevima, bilo ličnim ili iz okruženja, što utiče na fizičko i mentalno zdravlje (Baxy, 2015). Selye je definisao stres kao nespecifičan odgovor organizma na bilo koji zahtev (Selye, 1976). Neki smatraju da je ova deficijacija „suviše biološka“ jer zanemaruje kognitivne i psihološke faktore, dok je za druge suviše uopštena (Fink, 2010). Kovač i Gamulin (2011) kažu da je stres stanje pretnje homeostazi. Šupe i sar. (2011) u svom radu navode da je stres ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava u pretećoj situaciji i predstavlja mehanizam preživljavanja koji omogućava organizmu brzu reakciju i oslobađanje dodatne energije za suočavanje sa opasnošću ili za beg. Kao i da se stres može definisati kao stanje unutrašnje neravnoteže i narušene homeostaze organizma, odnosno ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava u pretećoj situaciji i njen odgovor na tu neočekivanu promenu i opasnost.

Fink je predložio sledeće definicije: "Stres je percepcija pretnje koja rezultira anksioznošću, nelagodnošću, emocionalnom napetošću i teškoćama u prilagođavanju"; "Stres se javlja kada

zahtevi iz životnog okruženja prevazilaze percepciju osobe o mogućnosti da prevlada stresor"; čisto biološka definicija je da je stres bilo koji stimulus koji aktivira (1) HHA osovinu, čime se stimuliše oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize i glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlezde i (2) SAM sistem koji oslobađa adrenalin i noradrenalin (Fink, 2016).

Kim i Diamond (2002) su predložili trokomponentnu definiciju stresa koja može biti sveobuhvatna. Prvo, stres dovodi do pojačane ekscitabilnosti ili uzbuđenja, koje objektivno mogu prikazati elektroencefalografija, bihevioralna (motorna) aktivnost ili nivo adrenalina i kortizola. Drugo, iskustvo mora biti doživljeno kao neprijatno. Treće, postoji nedostatak kontrole, jer osećaj kontrole nad neprijatnim iskustvom veoma olakšava njegov doživljaj. Element kontrole (i „predvidljivosti“) je varijabla koja na kraju određuje veličinu tog stresnog iskustva i podložnost pojedinca da razvije stresom indukovane bihevioralne i fiziološke posledice.

Pacak i Palkovits (2001) su osporili Selyevu doktrinu o nespecifičnosti stresnog odgovora. Oni su proučavali sličnosti i razlike između neuroendokrinih odgovora, naročito kod SAM sistema i HHA osovine, na pet različitih stresora. Našli su razlike u neuroendokrinim odgovorima na stres: svaki stresor ima svoj specifični neurohemijski „pečat“. Na osnovu ovih nalaza Selyeva definicija stresa bi glasila: „Stres je odgovor organizma na bilo koji zahtev.“

Kako Rosch (2013) objašnjava problem je što neki koriste termin „stres“ kada govore o uznemirujućim emocionalnim ili fizičkim stimulusima, dok ga drugi koriste da opišu biohemijski i fiziološki odgovor tela, a neki i da prikažu patološke posledice takvih interakcija. Na osnovu svega navedenog može se reći da stres, osim što je stres sam po sebi, takođe je uzrok stresa i rezultat stresa.

## **2.2. Stresori**

Faktori ili događaji koji indukuju nastanak stresa nazivaju se stresori ili stresogeni faktori. To su „zahtevi“ koje organizam treba da prevlada da bi održao homeostazu. Prema poreklu mogu biti endogeni i egzogeni, po svojoj prirodi: biološki, fizički, hemijski, socijalni i psihički (Šikić i Čupić, 1997), a prema uticaju na organizam pozitivni i negativni. Pozitivni, prijatni, stresori izazivaju „eustres“ koji je uglavnom pod kontrolom, a negativni, neprijatni, stresori izazivaju „distres“, tj. stres nad kojim osoba nema nikakvu kontrolu (Živančević-Simonović, 2002). Biološke promene su slične između eustresa i distresa, ali oštećenja telesnih sistema su mnogo veća kod distresa (McCarty, 2016). Zajedničko dejstvo svih stresora je emocionalna reakcija,

koja kao individualni doživljaj stresa utiče na intenzitet opštih odbrambenih reakcija izazvanih dejstvom stresora (Živančević-Simonović, 2002). Organizam je stalno izložen delovanju različitih stresora koji remete dinamičku ravnotežu organizma i podstiču homeostatske mehanizme da održavaju homeostazu (Kovač i Gamulin, 2011).

### **2.3. Homeostaza i alostaza**

Doprinos fiziologa Waltera Bradforda Cannona takođe je značajan za razumevanje odgovora na stres. Cannon je opisao fenomen koji je nazvao homeostaza, odnosno nastojanje fizioloških sistema u telu, koji se stalno suočavaju sa promenljivim uslovima, da aktivno održe nivo funkcionisanja u granicama tolerancije sistema (Everly i Lating, 2013b). Nju čine koordinisani fiziološki procesi koji omogućavaju organizmu da se nosi sa stresnim izazovima tako što održavaju ili brzo vraćaju organizam u stabilno stanje. Homeostaza, „stabilnost kroz stalnost“, u nekim slučajevima ustupa mesto alostazi tj. „stabilnost kroz promenu“ (Fink, 2010). Psihofizički integritet čoveka je rezultat sinhronizacije i ravnoteže između nervnog, endokrinog i imunog sistema organizma. Homeostaza je stanje unutrašnje dinamičke ravnoteže između stimulišućih i umirujućih neurohemisjskih potencijala neophodnih za održavanje života. Alostaza je adaptivna sposobnost organizma da pojačava odnosno smiruje pojedine vitalne funkcije kao odgovor na različite spoljašnje i unutrašnje zahteve, prilagođavajući se novonastalim uslovima. To je mogućnost postizanja satabilnosti putem stalnih promena, a njen primarni sistemi su HHA osovina, SAM sistem i imuni sistem (Šupe i sar, 2011). Homeostaza se održava samoograničavajućim sistemom negativne povratne sprege, dok se alostaza odnosi na dinamičko održavanje homeostaze pomoću centralne nervne regulacije, koja prilagođava fiziološke parametre prema različitim stresnim izazovima (Fink, 2010). Reakcija na stres je sastavni deo alostaze, jer svojim fiziološkim i bihevioralnim odgovorom omogućava preživljavanje u iznenadnoj opasnosti, a njeni glavni medijatori su isti oni koji učestvuju u održavanju dnevnih ciklusa aktivnosti i mirovanja: HHA osovina i SAM sistem (Šupe i sar, 2011). Princip alostaze u odgovoru pomenutih sistema na delovanje stresora obuhvata uključivanje procesa sinteze i/ili sekrecije fizioloških posrednika kao što su kateholamini i glukokortikoidi. Funkcionisanje mozga takođe potvrđuje princip alostaze, uključujući procese aktivacije nervnih ćelija i otpuštanja neurotransmitera što za posledicu ima lokalni efekat u smislu ili propagacije ili inhibiranja dalje neuronske aktivnosti. Neurotransmiteri i hormoni se, kao posrednici, po pravilu luče u određenom periodu po aktivaciji i zatim se isključuju, a sami posrednici se uklanjaju iz međucelijskog prostora procesom preuzimanja ili se metabolišu u

cilju završetka njihovog daljeg delovanja. Kada je organizam izložen ponovljenom delovanju stresora ili kada pomenuti sistemi koji su uključeni u proces alostaze ostanu aktivirani i kada to više nije potrebno, odnosno ukoliko ne dođe do isključenja ili uklanjanja ovih posrednika, njihovi efekti na ciljne ćelije se produžavaju i nastaje tzv. „alostatičko opterećenje“.

„Alostatičko opterećenje“ odnosno „cena adaptacije“ je glavni uzročnik brojnih oboljenja (McEwen, 2002). Model alostatičkog opterećenja ukazuje na to da veće kumulativno opterećenje stresom može uticati na fiziološki odgovor na stres i dovesti do različitih zdravstvenih problema. Indeks alostatičkog opterećenja kvantifikuje kumulativni multisistemski fiziološki odgovor na hronični svakodnevni stres i uključuje kardiovaskularne, metaboličke i inflamatorne mere. To je zbirna mera deset biomarkera uključujući i kortizol (Katz i sar, 2016).

## **2.4. Stresni odgovor**

Radna definiciju odgovora na stres glasi: "Stres je fiziološki odgovor koji služi kao posredni mehanizam koji povezuje bilo koji stresor sa njegovim dejstvom na ciljni organ". Posmatrajući stres kao mehanizam koji "povezuje", možemo dobiti odgovor na pitanje kojim mehanizmima stresori mogu dovesti do psihosomatskih oboljenja ili poremećaja. Stresni odgovor je interaktivni proces koji poseduje nekoliko ključnih elemenata: stresni događaj, kognitivna procena i afektivna integracija, neurološki aktivirajući mehanizmi, stresni odgovor, aktivacija ciljnih organa i prevladavajuće ponašanje (coping behavior) (Everly i Lating, 2013b).

### **2.4.1. Stresni događaj**

Stresni događaji (stresor) se dele u dve kategorije: psihosocijalne stresore i biološke stresore. Psihološki stresori mogu biti stvarni ili imaginarni događaji iz životnog okruženja koji stvaraju uslove za izazivanje stresnog odgovora. Oni sami ne mogu direktno „prouzrokovati“ stresni odgovor, već moraju proći kroz mehanizam kognitivne procene. Većina stresora su psihosocijalne prirode, dok biološki stresori direktno "prouzrokuju" izazivanje stresnog odgovora. Takvi stimulusi zaobilaze mehanizme više kognitivne procene i direktno utiču na afektivne i neurološke aktivirajuće centre. Tako na osnovu svojih biohemijskih osobina oni direktno iniciraju stresni odgovor bez uobičajene neophodne kognitivno-afektivne obrade. Primeri takvih stimulusa su: ginseng, ginko biloba, amfetamini, kofein, teobromin, teofilin,

nikotin, guarana i određeni psihički faktori kao što su evocirani bolni stimuli, ekstremna toplota i ekstremna hladnoća (Everly i Lating, 2013b).

#### **2.4.2. Kognitivna procena i afektivna integracija**

Kognitivna procena odnosi se na proces kognitivne interpretacije, odnosno značenja koje pripisujemo svetu koji se odvija pred nama. Afektivna integracija odnosi se na učešće osećanja u kognitivnoj interpretaciji nakon određivanja značaja tj. vrednosti stimulusa. Dobijeni kognitivno-afektivni kompleks je osnova doživljaja stresora (Everly i Lating, 2013b). U stvari ova integrisana percepcija procenjuje i upoređuje stresni izazov sa postojećim stanjem i prethodnim stresnim iskustvima organizma i određuje da li će psihosocijalni stimuli postati psihosocijalni stresori ili ne. Takav proces percepcije je individualan i pod uticajem biološke predispozicije, tipa ličnosti, prethodnog iskustva i raspoloživih sredstava za prevladavanje stresa (Fink, 2016).

Još je grčki filozof Epiktet rekao: „Ljude ne uznemiravaju događaji, već način na koji ih posmatraju.“ Hans Selye sumirao je preko 50 godina istraživanja stresa zaključkom: "Nije važno šta nam se događa, već kako ćemo to podneti.“ (Selye, 1976) U skorijim istraživanjima Everly i sar. su pokazali da stresori životnog okruženja samo indirektno ispoljavaju štetni efekat svojom sposobnošću da izazovu psihološki nesklad, jer psihološki nesklad ima najjači uticaj na maladaptivno prevladavanje stresa i bolesti povezane sa stresom (Everly i sar 2011).

Kognitivna procena je funkcija svih postojećih bioloških predispozicija, tipa ličnosti, prethodnog iskustva i raspoloživih sredstava za prevladavanje stresa. Kada je učinjena kognitivna procena eferentni impulsi se prenose do dva glavna efektorna sistema: (1) nazad do emocionalnog dela limbičkog sistema (Herman i sar, 1996) za doživljaj osećaja specifičnog za stimulus, koji je potencijalni aktivator vicerálnih efektornih mehanizama i (2) u delove neokorteksa za neuromuskularno ponašanje, gde se, preko piramidalnog i ekstrapiramidalnog sistema, povećava mišićni tonus i gde se namera za akcijom (planiranje pokreta) može potencijalno prevesti u stvarnu motornu aktivnost (Gellhorn, 1969). Psihosocijalni stimuli, jednom opaženi, izazivaju nepecifični nadražaj i mehanizam kognitivne procene. Ako je stimulus procenjen kao pretnja ili izazov doći će do emocionalnog uzbuđenja odnosno do doživljaja emocija. Kod većine ljudi aktivacija limbičkih centara za emocionalno uzbuđenje dovodi do ekspresije emocija u obliku visceralne aktivacije i neuromišićne aktivnosti. Takva visceralna i neuromišićna aktivacija predstavlja multiaksijalni fiziološki mehanizam za posredovanje koji je Selye nazvao "stresni odgovor." Dakle fiziološke reakcije na

psihosocijalne stimuluse proizlaze iz kognitivne interpretacije i emocionalne reakcije na te stimuluse, a ne iz samih stimulusa (Everly i Lating, 2013b).

### **2.4.3. Neurološki aktivirajući mehanizmi**

Neurološke aktivirajuće mehanizme čine lokus ceruleus, limbički sistem (hipokampus i septalno-hipokampalno-amigdaloidni kompleks) i prednja i zadnja jedara hipotalamusa koji su povezani preko ventralnih i dorzalnih adrenergičkih i serotonergičkih puteva (Zhang i sar, 2016). Ove strukture su anatomske centri za visceralna i somatska eferentna pražnjenja kao odgovor na emocionalni nadražaj, odnosno dovode do multiaksijalnog stresnog odgovora (Bubb i sar, 2018).

Stresori se opažaju i obrađuju u senzornom korteksu koji aktivira hipotalamus putem talamusa, limbičkog sistema i rombencefalona. Hipotalamus aktivira oslobađanje primarnih hormona stresa, glukokortikoida i kateholamina, putem paraventricularnih jedara (PVN) kod HHA osovine, a kod SAM sistema putem PVN, bočnog hipotalamusa, fascikulosa arkuatosa i jedara moždanog stabla. Amigdale, koje imaju ključnu ulogu u evaluaciji emocionalnih događaja i formiranja memorije u vezi sa strahom, su glavna meta neurohemijskih i hormonskih medijatora stresa. Stresori kao što su krvarenje, respiratorni distres ili sistemska zapaljenja, koji predstavljaju neposrednu opasnost za homeostazu, direktno aktiviraju PVN, zaobilazeći cerebralna i limbička područja, aktivirajući somatske, visceralne ili cirkumventrikularne senzorne puteve. Ekscitatorni ascedentni putevi poreklom iz moždanog stabla, koji prenose noradrenergičke signale iz nc. tractus solitarius, serotonergičke signale iz nc. raphe ili signale iz jedara hipotalamusa direktno primaju visceralne i autonomne signale tako da izazivaju brze neuroendokrine odgovore (Fink, 2016).

### **2.4.4. Stresni odgovor**

Stresnim odgovorom nazivaju se fiziološke i psihološke promene (biološki odgovor) kao i promene u ponašanju (bihejvioralni odgovor) koje se dešavaju nakon izlaganja stresoru. Fiziološki putevi koji učestvuju u stresnom odgovoru na psihosocijalne stimuluse su: neuronska, neuroendokrini i endokrini osovina.

#### **2.4.4.1. Neuronska osovina – Stresni odgovor putem inervacije ciljnih organa**

Tri neuronske osovine čine ovaj odgovor: simpatički, parasimpatički i neuromuskularni sistem, koji se prvi aktiviraju tokom stresnog nadražaja kod sve tri gore navedene osovine stresnog odgovora. Ovaj fenomen se zasniva na činjenici da je struktura ovih puteva, od mesta nastanka

do ciljnog organa, potpuno neuronska, a samim tim i najbrža. Poznato je da se autonomni nervni sistem (ANS) aktivira tokom emocionalnog uzbuđenja. Ove neuronske osovine su najdirektnije od svih stresnih puteva. Nervni impulsi iz neokorteksa i limbičkog sistema, gde se pojavljuje interpretacija „pretećeg“ stimulusa, spuštaju se do zadnjeg dela (u slučaju simaptičke aktivacije) ili do prednjeg dela hipotalamusa (u slučaju parasimaptičke aktivacije). Odavde se simpatički nervni putevi spuštaju kroz torakalne i lumbalne regione kičmene moždine i nakon prolaska kroz paravertebralni lanac simpatičkih ganglija inervišu ciljne organe. Parasimpatički nervni putevi spuštaju se kroz kranijalne i sakralne regiona kičmene moždine do ciljnih organa. Oslobađanje neurotransmitera noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka odgovorno je za promenu aktivnosti u većini ciljnih organa. Efekti simpatikusa su: midrijaza, pojačana snaga kontrakcije srca, povišena frekvencija rada srca, bronhodilatacija, smanjena crevna peristaltika, glikogenoliza, lipoliza, dilatacija krvnih sudova mišića, periferna vazokonstrikcija, smanjena diureza (Guyton i Hall, 1999a). Pojačanje neuromišićnog tonusa skeletnih mišića koje se javlja u uslovima stresa posledica je pojačane aktivnosti aktivnišće retikularne formacije moždanog stabla i njenih uticaja na gama-eferentni sistem i mišićno vreteno (Šikić i Čupić, 1997). Povećana simpatička neuronska aktivnost predstavlja glavni stimulator sekrecije  $\alpha$ -amilaze (AA) u pljuvačnim žlezdama. U SAM sistemu postoje dva regulatorna sistema – hormonalni i inervacioni. Hormonalna regulacija kao pokazatelj stresa nije adekvatna, s obzirom da je promena nivoa noradrenalina u serumu, kao odgovor na stres, odložena 20 – 30 minuta. Nasuprot tome kada je sekrecija salivarne AA (sAA) stimulirana direktno nervnim putem odgovor je vrlo brz, u okviru nekoliko minuta. Drugim rečima pljuvačne žlezde ne samo da se ponašaju kao pojačivači niskog nivoa noradrenalina, nego su i mnogo brži i osetljiviji pokazatelji psihološkog stresa. Dokazano je da aktivnost sAA opada tokom eustresa i raste tokom distresa (Yamaguchi i sar, 2004). U cilju održavanja visokog nivoa stresnog uzbuđenja za duži period, mora se aktivirati dodatna fiziološki stresna osovina tj . neuroendokrina osovina za „bori se ili beži“ odgovor.

#### **2.4.4.2. Neuroendokrina osovina – „Bori se ili beži“ odgovor**

„Bori se ili beži“ odgovor je mobilizacija tela da se pripremi za mišićnu aktivnost, kao odgovor na opaženu pretnju, omogućavajući organizmu da se bori ili da pobegne od pretnje. U situaciji „borbe“ pojačan je dotok krvi u gornje ekstremitete, a u reakciji „bega“ pojačan dotok krvi u donje ekstremitete (Šupe i sar, 2011). Istraživanje je pokazalo da se homeostatički, neuroendokrini "bori se ili beži" odgovor može aktivirati brojnim i raznovrsnim psihološkim uticajima uključujući i različite psihosocijalne stimulse. „Bori se ili beži“ odgovor je donekle preformulisao Schneiderman, koji je posamtrao ovaj sistem kao sistem "aktivnog

prevladavanja" stresa i nazivao ga je SAM sistem (Schneiderman, 2005). Dorzomedijalni amigdalni kompleks je mesto nastanku ovog odgovora. Odavde se silazni nervni impulsi prenose preko lateralnog i posteriornog dela hipotalamusa do torakalnog dela kičmene možine gde konvergiraju ka celijačnom ganglionu i završavaju se u srži nadbubrežne žlezde. Sistem aktivira brzo oslobađanje kateholamina. Kateholamini povećavaju minutni volumen srca i arterijski pritisak (TA – tensio arterialis), preraspoređuju krv iz kože, urinarnog i digestivnog sistema u skeletne mišiće i mozak, povećavaju nivo endogenih opioda, glukoze i masnih kiselina u krvi (Fink, 2016). Ovo nas dovodi do trećeg i polednjeg mehanizma za odgovor na stres – endokrine osovine.

#### **2.4.4.3. Endokrina osovina**

Najviše hroničnih somatskih reakcija na stres su ishod četiri endokrine osovine: HHA, somatotropne, tireodine osovine i osovine zadnjeg reznja hipofize. One mogu biti aktivirane brojnim i raznovrsnim psihološkim stimulusima uključujući i različite psihosocijalne stimulse.

##### **2.4.4.3.1. Hipotalamo-hipofizno adrenalna osovina**

Septalni hipokampalni kompleks je mesto nastanka HHA osovine. Odavde se nervni impulsi spuštaju preko eminencije medijane hipotalamusa, gde se oslobađa kortikotropin rilizing faktor (CRF) u hipotalamo-hipofizni portni sistem koji dovodi do oslobađanja ACTH u sistemsku cirkulaciju. Istovremeno, se oslobađaju prekursori različitih endogenih analgetičkih opioda (endorfina). ACTH stimuliše sekreciju glukokortikoida, kortizola i kortikosterona, u sistemsku cirkulaciju (Everly i Lating, 2013b). Kortizol koji se izluči iz kore nadbubrežne žlezde i distribuira u sve telesne tečnosti, može se otkriti u urinu, serumu i pljuvački. Salivarni kortizol predstavlja samo bioaktivnu frakciju: kortizol nije vezan za kortizol-vezujuće globuline ili druge proteine, a njegova koncentracija ne zavisi od protoka pljuvačke (Kanegane i sar, 2009). Povećan nivo kortizola povećava otpornost organizma i adaptaciju na stres. Kortizol sinergistički sa adrenalinom povećava nivo glukoze u krvi, čime osiguravaju energiju potrebnu za prevladavanje stresa putem „borbe ili bega“. Kortizol je takođe snažan inhibitor imunog odgovora i zapaljenja, smanjuje proizvodnju prostaglandina i inflamatornih citokina (Fink, 2016). Munck i sar. sugerišu da stresom indukovano akutno povećanje nivoa glukokortikoida ima ulogu u zaštiti organizam ne od samog stresa, već od normalnih reakcija organizma na stres, sprečavajući prekoračenje tih reakcija koje bi tada i same ugrozile homeostazu. Poznato je da u povređenom mozgu akutno povišen nivo kortizola povećava sinaptičku plastičnost i olakšava hipokampalno zavisnu kogniciju (Munck i sar, 1984), dok hronično povišen nivo



glukokortikoida ugrožava sinaptičku plastičnost i kogniciju, smanjuje neurogenezu i gustinu kičmene moždine i izazva atrofiju dendrita (Bremner, 2006; Chetty i sar, 2014; Franin, 2014; Popoli i sar, 2011; Borodovitsyna i sar. 2018). Povišen nivo glukokortikoida je karakterističan za stres, ali visok nivo glukokortikoida sam po sebi ne može izazvati stresnu reakciju (Munck i sar. 1984). Tokom stresa povišen nivo kortizola u krvi ne inhibiše sekreciju ACTH mehanizmom povratne sprege, kao što se dešava u fiziološkim uslovima. Reaktivnost hipotalamusnih sekretornih neurona menja se tako da je potrebna veća koncentracija ovog hormona u krvi, te se na taj način obezbeđuje trajnija povećana sekrecija kortizola i zadovoljenje potreba organizma (Šikić i Čupić, 1997). Aktivacija ovog sistema povezana je sa pojavom i pogoršanjem nekih neuropsihijatrijskih poremećaja ako što su poremećaji raspoloženja i anksioznost (Popoli i sar, 2011), demencija i Alzheimerova bolest (Franin, 2014), depresivni sindrom, pasivnost, doživljaj gubitka kontrole, imunosupresija i gastrointestinalna simptomatologija. Bihevioralno se HHA osovina aktivira kad aktivno prevladavanje stresa nije moguće, dakle to bi bio sistem za „pasivno prevladavanje“ stresa (Everly and Lating, 2013b).

#### **2.4.4.3.2. Somatotropna osovina**

Somatotropna osovina ima isti fiziološki mehanizam kao i prethodna osovina od septalnog hipokampalnog kompleksa, kroz hipotalamo-hipofizni portni sistem, osim što se u hipotalamusu oslobađa somatotropin rilizing faktor koji izaziva oslobađanje hormona rasta iz prednjeg režnja hipofize. Pretpostavlja se da hormon rasta izaziva sekreciju mineralokortikoida, da ima insulin rezistentni efekat kao kod dijabetičara, i da mobilise masne rezerve. Efekat je povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina i glukoze u krvi. Tokom hroničnog stresa, izazvanog psihosocijalnim faktorima, dolazi do smanjenja sekrecije hormona rasta (Šikić i Čupić, 1997; Ranabir i Reetu, 2011).

#### **2.4.4.3.3. Tireoidna osovina**

Iz eminencije medijane hipotalamusa oslobađa se tireotropin rilizing faktor koji izaziva sekreciju tireostimulišućeg hormona iz prednjeg režnja hipofize u sistemsku cirkulaciju. Rezultat ovoga je sinteza i oslobađanje trijodtironina i tiroksina iz štitaste žlezde. Ubrzavajući metaboličke procese, puls, kontraktilnost miokarda, periferni vaskularni otpor i osetljivost nekih tkiva na kateholamine, tireoidni hormoni igraju važnu ulogu u stresnom odgovoru. Glukokortikoidi u hroničnom stresu inhibišu sekreciju tireostimulišućeg hormona i posledično smanjuju nivo tireoidnih hormona u krvi (Šikić i Čupić, 1997; Ranabir i Reetu, 2011).

#### **2.4.4.3.4. Osovina zadnjeg režnja hipofize**

Akutni stres dovodi do brzog oslobađanja vazopresina iz PVN hipotalamusa zajedno sa CRF. Vazopresin stimuliše sekreciju ACTH iz hipofize i pojačava efekat CRF (Ranabir i Reetu, 2011).

#### **2.4.4.4. Opšti adaptacioni sindrom**

Opšti adaptacioni sindrom (OAS) je odgovor organizma na sistemski stres. To su nespecifične promene koje u celokupnom organizmu nastaju usled dejstva raznovrsnih stresogenih činilaca (Živančević-Simonović, 2002). OAS se odvija kroz tri sukcesivne faze: alarmna reakcija, stadijum adaptacije i stadijum ozdravljenja ili iscrpljenja (Šikić i Čupić, 1997).

##### **2.4.4.4.1. Faza alarma**

Alarmna reakcija podrazumeva fazu šoka u užem smislu te reči, koja je praćena fazom protivšoka. U fazi šoka još nisu u potpunosti mobilisani odbrambeni mehanizmi koji će organizam dovesti do njegove adaptacije. Agresivni agensi dovode do relativne insuficijencije kore nadbubrežne žlezde (Šikić i Čupić, 1997). U prvoj fazi adaptacije, fazi otpora, uključuju se kompleksni emocionalni, kognitivni i biheviornalni odgovori posredovani neuronskom mrežom hipokampusa, mediolateralnog talamusa, strijatuma, prefrontalnog korteksa i limbičkog sistema. Kateholamini stvoreni tokom faze alarma stimulišu hipotalamus na sekreciju CRF, vazopresina i drugih neuropeptida, koji stimulišu hipofizu na sekreciju prolaktina i ACTH (Šupe i sar, 2011).

U fazi protivšoka organizam reaguje odbrambenim reakcijama. Tako pod dejstvom stresora dolazi do stimulacije određenih regiona hipotalamusa i do angažovanja ANS-a i ispoljavanja njegovih zaštitnih efekata na ciljne organe (Šikić i Čupić, 1997). ACTH podstiče nadbubrežnu žlezdu na sekreciju kortizola, koji „feed-back“ inhibicijom inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA osovine, preuzimajući tako „zaštitnu“ funkciju i smirivanje organizma vraćanjem pobuđenih funkcija u normalu (Šupe i sar, 2011).

Pri dugotrajnom dejstvu stresora, radi daljeg održavanja organizma u fazi antišoka nastaje „pomeranje u hormonskoj produkciji prednjeg režnja hipofize“ u korist povećane sekrecije ACTH, a na račun drugih antihipofiznih hormona i preuzimanja zaštite organizma od strane kore nadbubrežne žlezde (Šikić i Čupić, 1997).

U akutnoj reakciji na stres, nakon inicijalne faze alarma s promptnom reakcijom uzbune tipa „bori se ili beži“ putem ascendentnog monoaminergičkog i holinergičkog sistema u kojoj

organizam „izgara“, sledi faza adaptacije na stres s dugotrajnom reakcijom putem HHA osovine (Šupe i sar, 2011), koja predstavlja period u toku koga organizam maksimalno razvija svoje otporne snage (Šikić i Čupić, 1997).

#### **2.4.4.4.2. Faza adaptacije**

Faza adaptacije ili rezistencije je stadijum u kojem otpornost organizma prema stresorima dostiže svoj maksimum. U ovom stadijumu povećana je sekrecija glukokortikoida. Povećan nivo kortizola u krvi u toku stresa ne može da inhibiše sekreciju ACTH mehanizmom povratne sprege (Šikić i Čupić, 1997). Sekrecija glukokortikoida tokom akutnog stresa je adaptivna reakcija organizma. Ovi hormoni podstiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i blokiraju skladištenje energije u tkiva koja trenutno nemaju povećane energetske potrebe, povećavajući zajedno s kateholaminima tonus krvnih sudova čime pospešuju dopremanje energije aktiviranim mišićima. Glukokortikoidi inhibišu dugoročni anabolizam, uključujući i procese rasta, zarastanja tkiva i seksualne funkcije vezane za razmnožavanje i preuzimaju ključnu ulogu u održavanju imunološkog odgovora. Oni učestvuju u održavanju alostaze osiguravajući dostupnost energetskih rezervi organizmu i podstičući ishranu ćelija. Spora reakcija HHA osovine ima za cilj da ugasi simpatičku aktivnost podstaknutu stresom čim prođe neposredna opasnost adaptacijom na stres, uz postupno smirivanje i vraćanje pobuđenih funkcija u normalu (Šupe i sar, 2011).

Prva i druga faza mogu se ponavljatu tokom čitavog života (Everly i Lating, 2013b).

#### **2.4.4.4.3. Faza iscrpljenja**

U slučajevima kada je stresor prejak ili se ponavlja, a stres i dalje perzistira, adaptivni mehanizmi iz druge faze mogu biti iscrpljeni. U ovom trenutku telo ulazi u treći i konačnu fazu, koja kada se primeni na ciljni organ ukazuje na iscrpljenje tog organa. Dolazi do ispoljavanja simptoma bolesti i disfunkcije ciljnih organa (Everly i Lating, 2013b). Stadijum iscrpljenja sa fatalnim ishodom nastaje ako se iscrpe adaptacioni kapaciteti organizma. U stadijumu rezistencije je pojačana otpornost organizma prema onom stresoru koji je i doveo do ispoljavanja OAS-a, ali je veoma oslabljena prema drugim stresorima koji bi na organizam mogli delovati u toku evolucije OAS-a (Šikić i Čupić, 1997). U ovoj fazi dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama. Visok nivo i dugotrajna kontinuirana sekrecija kortizola dovodi do tzv. „degenerativne kaskade“ s oštećenjem neurona i atrofijom u području hipokampusa što dovodi do gubitka pamćenja i razvoja sindroma demencije (Franin, 2014; Šupe i sar, 2011). Hipersenzitivnost glukokortikoidnih receptora dovodi do pojačane „feed-

back“ inhibicije kortizola. Kao posledica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti što dovodi do perzistencije hroničnog stresa, nastankom sindroma izgaranja („burn-out“), niza psihosomatskih bolesti i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Na kraju nema oporavka i povratka u stanje pre stresa jer se stresor održava kroz tzv. „flash-back“ (Šupe i sar, 2011).

#### **2.4.4.4. Faza ozdravljenja**

Faza ozdravljenja ili oporavka nastaje kada reakcija adaptacije organizma na novonastale uslove nadvlada snage stresora (Šikić i Čupić, 1997). Stadijum ozdravljenja može nastati sponatano, prelaskom faze aptacije u fazu ozdravljenja, ako se organizam sam izbori sa promenama nastalim usled dejstva stresora, ili nastaje kao rezultat uspešnog lečenja OAS-a, posebno OAS-a koji se razvija posle teških povreda. U ovom stadijumu je povećana sekrecija anaboličkih hormona kore nadbubrežne žlezde i smanjena sinteza glukokortikoida (Živančević-Simonović, 2002).

#### **2.4.5. Aktivacija ciljnih organa**

Termin aktivacija ciljnih organa, koji se koristi u ovom modelu, odnosi se na fenomen u kojem neuronske, neuroendokrine i endokrine komponente stresnog odgovora aktiviraju, povećavaju ili inhibiraju normalnu aktivaciju ili dovode do oštećenja nekog organskog sistema. Potencijalni sistemi ciljnih organa u stresnom odgovoru uključuju kardiovaskularni sistem, gastrointestinalni sistem, kožu, imuni sistem, mozak i psihičko stanje. Aktivacija ciljnog organa i posledični znaci i simptomi bolesti mogu uticati na kognitivno-afektivno ponašanje, koji može biti neurološki okidač za produženu akativnost stresnog odgovora. U nekim slučajevima (agorafobični, opsesivni i histeriji skloni pacijenti) povećana svest o simptomima ciljnih organa može stvoriti samoodrživu patogenu povratnu spregu (Everly i Lating, 2013b).

#### **2.4.6. Prevladavajuće ponašanje (coping behavior)**

Od kad je definisan stres istraživačka pažnja usmerava se na pitanja kako izlazimo na kraj sa stresom i njegovim posledicama. Univerzalno prihvaćena definicija prevladavanja ne postoji, mada autori uglavnom prihvataju Lazarusovu definiciju koji prevladavanje stresa opisuje kao „kognitivne i bihevioralne napore da se izbori sa specifičnim spoljašnjim ili unutrašnjim zahtevima, za koje se može reći da iscrpljuju resurse osobe.“ (Žuljević, 2015) Pravladavanje stresa je poslednji korak pre oboljenja ciljnih organa. Ovde pacijent ima mogućnost da deluje

ili na okruženje ili kognitivno, ili na oba načina, tako da smanji ili ublaži ukupnu amplitudu i nivo aktivacije ciljnih organa (Everly i Lating, 2013b).

### **3. BOL**

Bol je takvo iskustvo koje niko od nas ne bi želeo da iskusi, ali je svakom od nas suđeno da ga doživi. Njegovo definisanje i shvatanje je nešto čime se ljudski rod bavi vekovima. Ideja da centralni nervni sistem (CNS) stvara percepciju potekla je od starih Grka. Aristotel je rekao: „Bol uznemirava i uništava prirodu osobe koja ga oseća.” (Khan i sar, 2015) Dekart se pojmom i osećajem bola bavio opisujući njegovo fizičko delovanje. „Pratio” je protok stimulusa kroz nerve od mesta koje je povređeno do mozga, ali je smatrao da je mesto bola isključivo u duši. Za fizički bol tvrdi da je oset kojim duša reaguje na mehanički kvar tela (Šakota-Mimica, 2009). U svom radu Milevski (2012) navodi čuveno Bentamovo određenje prema kojem je priroda postavila ljudski rod pod vlast dva suverena gospodara: bola i zadovoljstva. Upravo bol i zadovoljstvo, prema Bentamu, imaju potpunu vlast nad onim što radimo i mislimo.

Bol je subjektivan doživljaj, različiti ljudi ga doživljavaju na različite načine. Svaki čovek iskustveno nauči upotrebu ovu reč u ranom životnom periodu prilikom povređivanja (Merskey i Bogduk, 2012). Bol je sve ono što osoba koja ga doživljava kaže da jeste, i postoji kad god kaže da je tako (Bourke, 2015; McCaffery i Beebe, 1989).

Biološki posmatrano bol je jedan od osnovnih odbrambenih mehanizama, neophodan za preživljavanje i očuvanje integriteta organizma. Bol upozorava na moguća oštećenja tkiva, a ako je do šteenja već došlo, bol smanjuje aktivnost tkiva i olakšava ozdravljenje. U zavisnosti od intenziteta i trajanja bol može biti i štetni faktor koji uzrokuje stresni odgovor organizma, promene u ponašanju, a aktivacijom simpatičkog nervnog sistema i zapaljenjem izaziva dodatna oštećenja organizma (Gamulin, 2011). Odatle i izreka da je bol dar koji niko ne želi, ali je, nažalost, neophodan. Da je fizička bol povezana sa emocionalnim bolom pokazuje i poreklo reči, na latinskom dolor, što znači: 1. bol; 2. žalost, tuga, jad; 3. jed, strast, ganutost; 4. zlovolja, ljutnja, gnev, ogorčenje; 5. patnja (Odavić, 2002).

### **3.1. Definicija bola**

Postoje mnoge definicije bola, ali se danas najčešće koristi definicija koju je dalo Intrnacionalno udruženje za istraživanje bola (International Association for the Study of Pain (IASP)), koje bol definiše kao „nerpijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili uzrokovano tim oštećenjem ili povredom“ (Merskey i Bogduk, 2012). Ova definicija ukazuje da treba razlikovati bol i nocicepciju. Nocicepcija se odnosi na fiziološki proces izazvan oštećenjem tkiva. Iako nocicepcija normalno dovodi do bola, to nije obavezno, i obrnuto, bol se može doživeti bez nocicepcije. Ova definicija takođe pojašnjava da su neprijatne emocije sastavni deo bolnog iskustva, tako da su očekivane interakcije u moždanim procesima koje se odnose na bol i emocije. U tom smislu može se tvrditi da je bol emocija, koji zahteva prisustvo telesnih senzacija sa osobinama stimulusa koji nastaju prilikom oštećenja tkiva (Wieser i Pauli, 2016).

Sa biološke tačke gledišta stimulus koji izaziva bol odogovoran je za oštećenje tkiva. Shodno tome, bol je iskustvo koje povezujemo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. To je nesumnjivo telesna senzacija, ali i emocionalno iskustvo jer je uvek neprijatan doživljaj. Mnogi ljudi se žale na bolove u odsustvu oštećenja tkiva ili bilo kog sličnog patofiziološkog uzroka, što se uglavnom dešava iz psiholoških razloga. Obično je nemoguće na osnovu subjektivne izjave razlikovati njihov doživljaj od onog koji nastaje oštećenjem tkiva. Ako osoba svoje iskustvo smatra bolom, i ako ga oceni na isti način kao bol izazvan oštećenjem tkiva, to treba prihvatiti kao bol. Ova definicija izbegava vezivanje bola za stimulus. Aktivnost indukovana u nociceptorima i nociceptivnim putevima štetnim stimulusima nije bol, koji je uvek psihološko stanje, čak i kada znamo da mu najčešće prethodi fizički uzrok (Merskey i Bogduk, 2012).

### **3.2. Neuroanatomija bola**

Dokazano je da je koncept prenošenja bolnih signala preko lanca tri neurona od perifernih receptora, preko kičmene moždine, moždanog stabla i senzornih jedara u talamusu do cerebralnog korteksa suviše pojednostavljen. Prema današnjem konceptu glavni putevi kojima se bol prenosi sa periferije do cerebralnog korteksa je anatomski i funkcionalno veoma složen sistem. Bolne stimuluse sa periferije primaju specijalni receptori, nociceptori, od kojih većina reaguje na različite stimuluse (mehaničke, termičke, hemijske i dr.) Aktiviranje nociceptora zavisi od direktnog efekta stimulusa, kao i od indirektnog efekta oslobađanja različitih biohemijskih supstanci: supstanca P, noradrenalin, serotonin, bradikinin, prostaglandini i dr.

Nociceptori signaliziraju CNS-u ne samo informaciju da su podraženi nego i informaciju o intenzitetu stimulusa, koji je kodiran frekvencom aferentnih impulsa. Sve vrste senzibiliteta iz orofacijalne regije sprovodi trigeminalni sistem (Kandel, 1989).

Nakon nociceptivne stimulacije aksoni perifernih somatosenzitivnih nerava prenose nociceptivne signale do trigeminalnih jedara ponsa. Ovi aksoni se dele sa na A ( $\beta$  i  $\delta$ ) i C vlakna. A $\delta$  su tanka, mijelinizovana nervna vlakna, prečnika 1 – 5  $\mu\text{m}$ , brzine sprovođenja 5 – 30 m/s. Postoje 2 tipa A $\delta$  vlakana: mehanoreceptori visokog praga podražaja koji registruju intenzivne i potencijalno opasne mehaničke, a izuzetno i termičke stimuluse i polimodalna A $\delta$  vlakna koja odgovaraju na mehaničke, termičke i hemijske stimuluse. Njihovom aktivacijom, nastaje oštar, dobro lokalizovan, kratkotrajan bol („primarni – brz bol”). C polimodalna nervna vlakna su tanka, nemijelinizovana nervna vlakna, prečnika 0,2 – 1,5  $\mu\text{m}$ , brzine sprovođenja 0,5 – 2 m/s. Najbrojnija su nociceptivna vlakna, koja registruju mehaničke, termičke i hemijske stimuluse. Aktivacijom ovih vlakana nastaje difuzan i dugotrajan bol koji traje i po prestanku dejstva stimulusa („sekundarni – spor bol”) (Guyton i Hall, 1999b). A $\beta$  su velika, mijelinizovana vlakna, prečnika 6 – 12  $\mu\text{m}$ , brzine sprovođenja 35 – 75 m/s koja prenose taktilne, termičke i proprioceptivne impulse i njihovo stimulisanje obično ne izaziva bol. Međutim, ako se intenzitet stimulacije dovoljno poveća, ova vlakna takođe mogu prenositi bolne impulse. Prema klasičnoj teoriji, svako nociceptivno vlakano perifernih nerava nosi svoj specifičan modalitet: mijelinizovana A $\delta$  vlakna prenose akutan, oštar, lokalizovan, brz bol (epikritički senzibilitet). Brz bol traje koliko i bolni stimulus. Nemijelinizovana C vlakna imaju završetke koji se stimulišu samo snažnim iritansima i prenose hroničan, dubok, žareći, difuzan, spor bol (protopatički senzibilitet), što je filogenetski starija senzacija. Spor bol traje i nakon dejstva stimulusa. Utvrđeno je da ponavljana stimulacija inhibira prenos duž A $\delta$  vlakana, dok pojačava eskcitaciju C vlakana (Kandel, 1989).

Primarni nociceptivni impulsi prolaze kroz neuron prvog reda, periferni neuron. Telo perifernog neurona leži u Gasserovom ganglionu (ganglion trigeminale). Dendriti ovih neurona čine senzitivne grane n. trigeminusa koji prenose nadražaje iz kože i dubokih tkiva orofacijlane regije do pomenutog jedra. Aksoni neurona trigeminalog gangliona grade senzitivni koren n. trigeminusa koji se završava u senzitivnim jedrima moždanog stabla gde leži neuron drugog reda. Mnoga vlakna senzitivnog korena dele se po ulasku u pons na kratke, ushodne i duge, nishodne grane. Ushodne grane se završavaju u nc. sensorius superior, a nishodne obrazuju tractus spinalis n. trigeminalis koji se završava u nc. spinalis n. trigeminalis.

Nc. sensorius superior (nc. pontinus n. trigeminalis) je glavno opšte somatosenzitivno jedro trigeminusa. Ovo jedro sadrži neurone drugog reda senzitivnog puta koji sprovodi epikritički

senzibilitet (oset dodira i pritiska) iz oblasti lica. Najveći deo vlakana koja polaze iz ovog jedra prelazi na suprotnu stranu i izgrađuje tractus trigeminothalamicus ventralis, dok se manji deo vlakana pruža prema talamusu iste strane gradeći tractus trigeminothalamicus dorsalis.

Nc. spinalis n. trigeminalis je opšte somatosenzitivno jedro koje se deli na tri dela: oralni, interpolarni i kaudalni. Neuron koji izgrađuju pars oralis i pars interpolaris veoma podsećaju na ćelije supstance gelatinoze, dok oni koji grade pars caudalis imaju sličnost sa neuronima dorzalnih kolumni kičmene moždine. Nervna vlakna koja se završavaju u pars oralis prenose oset finog i grubog dodira. Aksoni koji se završavaju u pars interpolaris prenose bol iz predela gornje i donje vilice, dok u pars caudalis stižu nadražaji bola i temperature iz oblasti glave (Ilić i Blagotić, 1994).

Tela neurona drugog reda, centralnog neuron, nalaze se u pomenutim senzitivnim jedrima. Dendriti ovih neurona grade sinapse sa vlaknima senzitivnog korena n. trigeminusa i tractusa spinalisa, a aksoni neurona drugog reda formiraju dva puta, koji se pridružuju medijalnom lemniskusu. Najveći deo aksona neurona drugog reda iz oba jedra grade veliki, ukršteni put tr. trigeminothalamicus ventralis. Iz glavnog jedra polazi mali, neukršteni snop, tractus trigeminothalamicus dorsalis. Ova dva snopa sprovode opšti, površni i duboki svesni senzibilitet orofacijalne regije i zajedno grade lemniscus trigeminalis. Najveći deo trigeminalnog lemniskusa se završava u nc. ventralis posteromedialis thalami, gde leži neuron trećeg reda. Vlakna trigemino- i spinothalamičkog puta koja sprovode bol završavaju se u nuclei posteriores thalami. Deo vlakana ova dva puta završavaju se u intralaminarnim jedrima talamusa koja primaju vlakna iz retikularne formacije moždanog stabla i lokusa ceruleusa (Ilić i Blagotić, 1994). Spinoretikulotalamusnom sistemu su priključene emocionalne reakcije preko limbičkog sistema (Cenić-Milošević, 2002a).

Neuron trećeg reda, kortikalni neuron, polazi iz pomenutih jedara talamusa. Aksoni neurona iz nc. ventralisa posteromedialis thalami u sastavu talamokortikalnog snopa (pedunculus thalami superior) prolaze kroz crus posterius capsulae internaе i pars parietalis coronae radiatae i završavaju se u primarnom somatosenzornom području, koji čine gyrus postcentralis i zadnja trećina lobulusa paracentralisa (Ilić i Blagotić, 1994). Aksoni neurona iz nuclei posteriores thalami, koji prenose nociceptivni senzibilitet, odlaze u sekundarno somatosenzorno polje cerebralnog korteksa, strukture odgovorne za svesno doživljavanje i karakterizaciju bola (lokalizacija, intenzitet i dužina trajanja bola). Aksoni iz zadnjih jedara talamusa takođe daju projekcije u limbičke strukture koje su uključene u emocionalno-afektivnu obradu bola (Marchand, 2008). Istraživanja su pokazala prisustvo nociceptivnih neurona u medijalnom talamusu, naročito u parafascikularnom jedru. Direktna projekcija nespecifičnih jedara



talamusa za bol do senzornog korteksa nije utvrđena, pretpostavlja se da takva projekcija postoji do sekundarnog somatosenzotnog područja (Kandel, 1989). Proporcionalno najveći deo senzitivnog kortikalnog polja pripada predelu lica i šake, što je u direktnoj vezi sa gustom mrežom receptora smeštenim u ovim delovima tela, kao i brojnim snezitivnim vlaknima koja dolaze iz ovih receptora (Ilić i Blagotić, 1994).

U somatosenzornim područjima, u drugim asocijativnim kortikalnim područjima i u subkortikalnim strukturama, gde se vrši finalna integracija bolnih draži, nalaze se neuroni četvrtog reda koji su odgovorni za svesnu percepciju bola. Subkortikalne strukture, pre svega limbički sistem, odgovorni su za emocionalnu reakciju na bol (Costanzo, 2014). Toplotni bezbolni stimuli sa periferije aktiviraju samo primarno somatosenzorno područje, što pokazuje da je ovo područje odgovorno za percepciju stimulacije mehanoreceptora, dok je sekundarno somatosenzorno područje odgovorno za percepciju bola. Bolni stimuli mogu biti modifikovani u parijetalnom i frontalnom korteksu, nakon modulacije u subkortikalnim strukturama (hipotalamusu i limbičkom sistemu) (Cenić-Milošević, 2002a).

Senzorni impulsi iz parijetalnog korteksa i talamusa ulaze u motornu zonu korteksa, gde se „prerađuju“ u motorne impulse koji prolaze duž piramidalnog puta. Pokazano je da i periferni aferentni sistem ima direktan pristup motornom korteksu preko jedara talamusa. Mnogi neuroni u motornom korteksu imaju somatosenzitivna receptivna polja, ali putevi koji prenose periferne impulse nisu poznati. Samo impulsi „brzog“ bola ulaze u korteks iz talamusa, dok se „spor“ bol projektuje do subkortikalnih ganglija, naročito do spoljašnjeg segmenta globusa palidusa. Shodno tome, „spor“ bol ne dostiže kortikalni nivo, ali aktivira eferentne supkortikalne strukture. Cerebralni korteks, gde se dešava konačna integracija bolnih senzacija, prima informacije ne samo od glavnog sistema za sprovođenje bola, nego i iz aferentnih puteva iz nespecifičnih jedra talamusa, limbičkog sistema, mezencefalona, hipotalamusa i iz drugih oblasti korteksa, koji moduliraju ove senzacije (Noback i sar. 2005).

Ukratko, može se zaključiti da u CNS postoje dva međusobno povezana puta za prenos bola. Jedan obuhvata spino- i trigeminotalamičke puteve, posteroventralna jedra i somatosenzorni korteks. Ovaj sistem se bavi sprovođenjem i percepcijom direktno lokalizovanog bola. Drugi sistem za prenos bola, koji je direktno povezan sa retikularnom formacijom, uključuje spinoretikularne puteve i medijalna, intralaminarna i kaudalna jedra talamusa. Ovaj polisinaptički sistem je filogenetski stariji i njegovi putevi se sastoje od nemijelinizovanih vlakana. Smatra se da je nespecifični sistem odgovoran za prenos difuznog, slabo lokalizovanog bola (Kandel, 1989). Dva supraspinalna neuronska sistema razlikuju se u pogledu njihove primarne uloge u obradi nociceptivnih informacija: lateralni sistem, uglavnom za kodiranje

senzorne „diskriminativne“ komponente bola i medijalni sistem koji kodira afektivne, motivacione komponente percepcije bola (Wieser i Pauli, 2016). Važna odlika koja razlikuje medijalni sistem za prenos bola od lateralnog sistema jeste da prilikom stereotaksičke destrukcije u okviru medijalnog sistema dolazi samo do eliminacije hroničnog bola, dok osetljivost na bol ostaje intaktna tj. destrukcija medijalnog sistema ne izaziva analgeziju (Kandel, 1989).

### **3.3. Percepcija bola**

Pre percepcije bola, nociceptivni signal prolazi kroz procese transdukcije, transmisije i modulacije.

#### **3.3.1. Transdukcija bolnih signala**

Transdukcija podrazumeva proces kojim energija bolnog stimulusa (mehanička, termička ili hemijska) dovodi do generisanja akcionog potencijala (bolnog impulsa) u primarnom senzornom nervnom završetku (Gamulin, 2011). Ovi nervni završeci imaju visok prag podražaja jer ih aktiviraju stimulusi koji mogu izazvati oštećenje. Nociceptori ekspimiraju jonske kanale i receptore za inflamatorne i druge medijatore, koji učestvuju u transdukciji bolnih impulsa. S druge strane, ekspimiraju i različite inhibitorne receptore, koji koče transdukciju i transmisiju bolnih signala (Millan, 2002).

#### **3.3.2. Transmisija bolnih signala**

Transmisija predstavlja prenos bolnih impulsa od mesta nastanka (nociceptora), preko aferentnih neurona, do kore velikog mozga i subkortikalnih struktura, kao što je opisano u prethodnom poglavlju.

#### **3.3.3. Modulacija bola**

Modulacija bola, neuronska aktivnost koja kontroliše proces transmisije bolnih impulsa, odvija se na svim nivoima bolnog puta, perifernom, spinalnom i supraspinalnom (Marchand, 2008). Na periferiji se iz oštećenog tkiva i samih senzornih neurona oslobodaju različite pronociceptivne supstance (prostaglandini, bradikinin, joni kalijuma i dr.) koje direktno ili indirektno snižavaju prag osetljivosti nociceptora na i oko mesta povrede, indukujući primarnu hiperalgeziju (Millan, 2002).

Nakon ulaska u spinalno jedro trigeminusa, vlakna za prenos bola formiraju sinapse sa neuronima supstance gelatinose, koja sadrži visoku koncentraciju receptora koji su slični opijatnim receptorima. „Gate“ mehanizam modulacije bola leži na ovom nivou. Utvrđeno je da supstanca gelatinoza ima dve vrste nociceptivnih neurona: „specifične“ neurone, koji reaguju na aferentne impulse iz perifernih nociceptora visokog praga podražaja; i „polimodalne“ aferentne neurone, koje stimulišu bolni impulsi iz A i C aferentnih vlakana i bezbolni impulsi iz kožnih mehanoreceptora niskog praga podražaja (Kandel, 1989). Na spinalnom nivou u supstanci gelatinosi dorzalnih korenova, prema teoriji kontrole ulaza bolnih signala (Gate control theory) draženjem A $\beta$  nervnih vlakana inhibiraju se bolni impulsi koje prenose C vlakna. A $\beta$  nervna vlakna su mijelinska i imaju veći dijametar u odnosu na nemijelinska C vlakna, te stoga brže prenose impuls i dovode do presinaptičke inhibicije C vlakana. Oba nervna vlakna i C, za bol, i A $\beta$ , za pritisak, dodir i vibraciju, nose informaciju od mesta povrede do zadnjeg roga kičmene moždine i kaudalnog dela spinalnog jedra. Na ovaj način objašnjava se zašto trljanje i pritisak na bolno mesto mogu imati analgetički efekat. Stimulacijom A $\beta$  vlakana perifernog nerva i posledičnom stimulacijom enkefalinergičkih neurona na lučenje enkefalina, koji vrše presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju na nivou zadnjih rogova kičmene moždine i spinalnog jedra trigeminusa, dolazi do smanjenja frekvence ulaznih impulsa u spino- i trigeminotalamički put (Kandel, 1989; Stajčić, 2003).

Takođe prema teoriji kontrole ulaza bolnih signala u supstanci gelatinosi susiču se facilitirajući ascendentni uticaji sa periferije i inhibitorni descendentni uticaji viših nervnih centara. Na nivou mezencefalona, između periakveduktalne sive mase (PAG) i trigeminotalamičkog puta nalazi se spinoretikulni put, koji sprovodi somatske i visceralne senzacije iz centralnih zona glave i torakalne i abdominalne šupljine. Ovaj put se spaja sa retikulotalamičkim putem, koji se završava u nespecifičnim jedrima talamusa (intralaminarnim, parafascikularnim, terminalnim, centralnim i lateralnim) i u PAG i u jedrima rostroventralne medule (RVM), strukturama uključenim u endogenu modulaciju bola (Marchand, 2008).

PAG i RVM imaju ulogu u endogenoj kontroli bola preko inhibitornog puta PAG-RVM-dorzalni korenovi (Wieser i Pauli, 2016). PAG prima informacije iz hipotalamusa, talamusa, limbičkih struktura i korteksa i predstavlja relejnu stanicu preko koje viši nervni centri kontrolišu nociceptivnu „kapiju“ u zadnjim rogovima kičmene moždine i spinalnom jedru trigeminusa. Descendentni putevi iz PAG se uglavnom projektuju do jedara RVM, a manjim delom direktno do spinalnih neurona (Millan, 2002). Jedra RVM daju projekcije do kičmene moždine, gde ostvaruju sinapsu sa inhibitornim interneuronima u supstanci gelatinosi ili sekundarnim neuronima nociceptivnog puta (Marchand, 2008).

Stimulusi koji se prenose C nemijelinizovanim nervnim vlaknima, predstavljaju ascedentna vlakna koja ulaze u sastav multisinaptičkog sistema i imaju sinapse u neuronima talamokortikalnog puta preko retikularnog sistema srednjeg mozga. Retikularni sistem je povezan sa svim kranijalnim nervima, hipotalamusom, lokusom ceruleusom i limbičkim sistemom, koji je direktno odgovoran za emocije kao što su strah i anksioznost, a koje učestvuju u modulaciji bola. To znači da sve promene u kranijalnim nervima, zatim promene u ANS-u, kako i endokrine promene zavise od hipotalamo-hipofizne funkcije, kako i sve dnevne promene u raspoloženju, osećaj straha ili anksioznosti imaju vrlo značajnu ulogu u nastanku oseta bola (Cenić-Milošević, 2002a).

#### **3.3.4. Percepcija bola**

Percepcija bola je proces integracije prispelih bolnih impulsa u kortikalnim strukturama odgovornim za senzornu i afektivnu komponentu obrade bola (Marchand, 2008). U mozgu bol se prezentuje u neuronskoj mreži koja povezuje brojne subkortikalne i kortikalne strukture, koje kodiraju različite aspekte bola. Područja koja čine neuronsku mrežu akutnog bola su: primarni i sekundarni somatosenzorni korteks, insula, prednji korteks cinguluma, prefrontalni korteks i talamus. Somatosenzorni korteks prima signale iz lateralnih jedara talamusa, dok prednji korteks cinguluma prima signale uglavnom iz medijalnih delova talamusa preko insule i dalje ih sprovodi do prefrontalnog korteksa. Mali mozak prima signale direktno iz spinothalamičkog puta i predstavlja subkortikalnu strukturu za obradu bola zajedno sa kaudalnim jedrom, putamenom, amigdalama i PAG. Senzorni i „diskriminativni“ aspekti bola se obrađuju u somatosenzornim delovima mozga, lateralnom talamusu i malom mozgu, dok su afektivne i kognitivne komponente bola dominantno prezentovane u cingulumu, insuli i prefrontalnim regionima (Wieser i Pauli, 2016).

#### **3.4. Reakcija na bol**

Bol je složeno iskustvo koje jednako podrazumeva nocicepciju kao i emocionalni i kognitivni aspekt koji mogu menjati njegovu percepciju. Kada je bol prisutan ceo um je zaokupljen, kada je odsutan ostaje trag u mislima koji podseća na opasnost ili neprijatnost. Doživljaj bola, iako intenzivan i nesavladiv, suštinski je složen i nejasan (Fabbro i Crescentini, 2014). Bol nije jednostavna posledica aktivacije receptora za bol, već složen subjektivni doživljaj, na koga umnogome utiču psihološki, socijalni, emocionalni i mnogi spoljni faktori. Drugi aspekt bola, reakcija na bol, predstavlja psihofiziološki proces specifične, strogo individualne manifestacije

izazvane neprijatnim doživljajem, koji podrazumeva aktivnost složenih sistema kao što su korteks, limbički sistem, hipotalamus i talamus. Za razliku od percepcije bola, reakcija na bol znatno varira, ne samo od pojedinca do pojedinca već i kod iste osobe u toku dana (Todorović, 2003). Zavisno od životnog doba, pola, okruženja, vaspitanja, raspoloženja, stresa, aktivnosti, opšteg zdravlja i drugih faktora, ljudi različito reaguju na bol. Prepoznavanje i tolerancija štetnih impulsa modifikovani su dejstvom emocionalno afektivnog sistema. U posebnim stanjima, u strahu, kao i u emocionalnom stresu silazni put može da uspori ili ubrza prenos informacija. Poznato je da je bol intenzivniji u strahu što se objašnjava povećanom aktivnošću u limbičkom sistemu. Ta se aktivnost prenosi putem retikularne mase i bazalnih ganglija te usporava funkciju silaznog inhibitornog signala; što znači da će se kontrola ulaska informacija sa periferije takođe smanjiti. Sve je to praćeno i smanjenom tolerancijom na bol (Cenić-Milošević, 2005).

### **3.5. Neuromatriks teorija bola**

Melzack, tvorac „Teorije kontrole ulaza bolnih signala“ (Gate control theory), 30 godina kasnije pitajući se kako osobe amputiranih udova osećaju „fantomski bol“ postavio je „Neuromatriks teoriju bola“. Na osnovu ove teorije bol nije samo krajnji proizvod linearnog prenosa senzornog sistema; to je dinamičan proces koji uključuje kontinuirane interakcije između složenih ascedentnih i descendentnih sistema (Melzack i Katz, 2013).

Neuromatriks teorija bola sugerise da je bol multidimenzionalno iskustvo izazvano neuronskim pečatom (neurosignature), karakterističnim obrascima nervnih impulsa, koje generise rasprostranjena mreža neurona u mozgu, tzv. „neuromatriks sopstvenog tela“ („body-self neuromatrix“) (Melzack, 2005). Neuronski pečat je sistem informacija u mozgu nastao po obrascu aktivnosti moždanih ćelija, koji predstavlja sumu sećanja i emocija, neke osobe, koji se može aktivirati odgovarajućim stimulusima (Benson, 1996). Ovi obrasci neuromatriksa mogu biti izazvani senzornim signalima, ali takođe mogu biti izazvani i nezavisno od njih jer bol nije zasnovan isključivo na senzornim impulsima koji nastaju usled povrede, zapaljenja ili drugih patoloških procesa. On nastaje i usled aktivacije perceptualnih, homeostatskih i bihejvioralnih obrazaca, kao posledica povrede ili hroničnog stresa. Iako je neuronski obrazac za prenos bolnih impulsa određen genetičkim faktorima i modifikovan senzornim iskustvima, izlazni obrasci doživljaja bola su pod uticajem različitih faktora, uključujući i neuro-humoralne mehanizme koji se aktiviraju usled psihološkog stresa. Narušavanje homeostaze izaziva neuronske, hormonalne i bihejvioralne aktivnosti radi ponovnog postizanja homeostaze.

Ukoliko ovi regulatorni mehanizmi ne uspeju da povrate stanje homeostaze, neuromatriks procese usmerava ka nastanku stanja hroničnog bola (Melzack 1999). Dakle bol izazivaju izlazni signali iz široko rasprostranje neuronske mreže u mozgu, pre nego ulazni signali izazvani povredom, zapaljenjem ili drugom bolešću (Melzack, 1996). Kako Melzack i Katz (2013) navode bol je lično, subjektivno iskustvo pod uticajem kulture, konteksta situacije, pažnje i drugih psiholoških varijabli. Bolni procesi ne počinju stimulacijom receptora. Umesto toga, povreda ili bolest proizvode nervne signale koji aktiviraju nervni sistem na osnovu ranijih iskustava, kulture i niza drugih faktora životne sredine i ličnih faktora.

Pojam neuromatriksa je ideja da više delova CNS-a (kičmena moždina, moždano stablo, talamus, različiti delovi limbički sistema [hipotalamus, amigdale, hipokampusu, prednji cingularni korteks], insularni, somatosenzorni, motorni i prefrontalni korteks) međusobno učestvuju u stvaranju bola. Svaki deo doprinosi različitim aspektima doživljaja bola: čulnom, emocionalnom, kognitivnom, motornom, bihevioralnom i svesnom. Istraživanja u poslednjih trideset godina napravila su značajne korake u mapiranju ovih različitih aspekata bola na odgovarajuća udružena područja mozga; na primer povezanost limbičkog i insularnog sistema sa emocionalnim aspektom i intenzitetom bola (Price, 2000; Rouwette i sar, 2012; Segerdahl i sar, 2015; Uddin, 2015), povezanost prefrontalnog korteksa sa značajem bola (Apkarian, 2005; Atlas i Wager, 2012; Simons, 2014) i povezanost somatosenzornog korteksa sa lokalizacijom bola u telu (Bushnell i sar, 1999; Flor, 2012; Haggard i sar, 2013). Odavno je poznato da različiti faktori utiču na jačinu bola bez obrira na obim oštećenja tkiva. Usredređenost na bol može uticati na njegovu jačinu (Pincus i Morley, 2001; Bantick i sar, 2002; Van Damme i sar, 2010). Prethodna bolna iskustva, povrede i bolesti mogu uticati na jačinu bola (Goubert i sar, 2011; Wiech i sar, 2014). Društveni kontekst u kome se javlja bol može da igra ulogu da li je i kojoj meri neko ima bolove (Montoya i sar, 2004; Eisenberger i sar, 2011). Emocionalno stanje u trenutku bola može imati sličnu ulogu (Wiech i Tracey, 2009; Villemure i Bushnell, 2009). Svi ovi psihosocijalni aspekti bola postaju razumljivi kada shvatimo ulogu mozga u nastanku bola.

### III. CILJ ISTRAŽIVANJA

Stres i bol su nekada bili propratni deo dijagnostičko – terapijske prakse, što savremena stomatologija danas ne odobrava. Razjašnjavanje nekih mehanizama nastanka, prenošenja i percepcije bolnih signala, kao i bolje poznavanje uticaja stresa na prenos bolnih signala omogućava razmatranje i primenu brojnih farmakoloških i nefarmakoloških metoda za ublažavanje ili potpuno otklanjanje stresa i bola. Takođe omogućava sticanje iskustva za prepoznavanje minimalnih indikatora stresa i bola i sprovođenje najprihvatljivijih analgezijskih postupaka. Često ponavljanje ili dugotrajna primena intenzivnih stresnih ili bolnih dijagnostičko – terapijskih procedura, bez sprovođenja prevencije ili terapije stresa i bola treba smatrati stručnim propustom. Takođe treba težiti da pacijent bude zaštićen od neprijatnih procedura i da nelagodnost i bol budu ublaženi kod neizbežnih intervencija.

Na osnovu navedenog, osnovna hipoteza ovog rada i istraživanja je da se razjašnjavanjem mehanizama nastanka, prenošenja i percepcije nervnih signala, kao i boljim poznavanjem uticaja stresa i bola na prenos nervnih signala omogućava primena odgovarajućih farmakoloških i nefarmakoloških metoda za ublažavanje ili potpuno otklanjanje stresa i bola.

Iz postavljene hipoteze proizašao je cilj istraživanja. Osnovni **cilj** ovih istraživanja je da se registrovanjem EP-a nastalih stimulacijom zubne pulpe uoče promene u prenošenju nervnih signala kod osoba pod stresom i pacijenata sa TN, kao i pod dejstvom analgetika, anksiolitika i placeba.

Iz postavljenog cilja proistekli su sledeći zadaci:

Odrediti uslove i parametre stimulacije i registrovanja EP-a trigeminalnog nerva stimulacijom zubne pulpe.

Koristeći određene parametre stimulacije i registrovanja odrediti standardne vrednosti perioda latence i amplitude (karakterističnih tačaka) talasa EP-a trigeminalnog nerva stimulacijom zubne pulpe.

Ispitati da li delovnije analgetika (Brufena) dovodi do promene krive EP-a upoređujući dobijenu krivu sa standardnom krivom.

Ispitati da li delovnije anksiolitika (Bromazepama) dovodi do promene krive EP-a upoređujući dobijenu krivu sa standardnom krivom i sa krivom dobijenom posle davanja analgetika.

Ispitati da li dolazi do promene krive EP-a pod dejstvom placeba upoređujući dobijenu krivu sa standardnom krivom, sa krivom dobijenom posle davanja analgetika i sa krivom dobijenom posle davanja anksiolitika.

Pokazati do kakvih promena krive EP-a dolazi kod pacijenata sa TN registrujući EP stimulacijom zubne pulpe na strani na kojoj postoji neuralgija kao i na suprotnoj strani.

Pomoću Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21) formirati grupu ispitanika pod stresom i pokazati da li i do kakvih promena krive EP-a dolazi kod ispitanika pod stresom registrujući EP stimulacijom zubne pulpe.

Ispitati da li je nivo sAA i salivarnog kortizola kod pacijenata sa TN kao i kod ispitanika pod stresom u korelaciji sa promenom krive EP-a.

Pošto se sva ispitivanja rade posebno na pacijentima muškog i ženskog pola, pokazati da li i do kakvih razlika dolazi u zavisnosti od pola u okviru svake eksperimentalne grupe.



## IV. MATERIJAL I METODE

Metodologija ovog rada proistekla je iz cilja i zadataka koji su postavljeni. Istraživanje se sastojalo iz tri dela. Prvi deo je obuhvatao standardizovanje uslova i parametara stimulacije i registrovanja EP-a. Potom standardizovanje vrednosti perioda latence i amplitude talasa EP-a. U drugom delu rada dobijeni standardi su korišteni za poređenje sa dobijenim krivama EP-a nakon primene analgetika, anksiolitika i placeba. Dok je treći deo istraživanja, pored registrovanja EP-a, obuhvatao određivanje nivoa sAA i salivarnog kortizola kod pacijenata sa TN i ispitanika pod stresom.

U istraživanju je učestvovalo 120 ispitanika, 59 muškog pola i 61 ženskog pola, podeljenih u 6 grupa. Ni u jednoj grupi nije bilo manje od 10 niti više od 16 ispitanika.

Najveći deo uzorka za ovo istraživanje je formiran od studenat, dobrovoljca, Stomatološkog fakuleta u Pančevu. Ispitanici su bili mlade, zdrave osobe koje nisu pod ikakvom terapijom, ne računajući primenu analgetika i anksiolitika tokom istraživanja. Faktori za isključenje iz studije bili su avitalni centralni sekutići gornje vilice, protetski radovi i ispuni na istim zubima, promene na oralnoj sluzokoži, prelomi, traume ili operacije u maksilofacijalnoj regiji.

Pacijenti sa TN dobijeni su sa Neurološkog odeljenja Opšte bolnice Pančevo, kao i sa Klinike za Maksilofacijalnu hirurgiju Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu.

Grupa ispitanika pod stresom bila je formirana iz zdrave mlade populacije na osnovu rezultata Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa (Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21)). Kriterijumi za isključenje iz studije bili su pored gore navedenih i upotreba kortikosteroida i drugih hormonskih suplemenata, uključujući i kontraceptivne tablete.

Istraživanje je sprovedeno na klinici za Oralnu hirurgiju Instituta za Stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu, u periodu od septembra 2015 do decembra 2016. godine posle dobijanja saglasnosti Etičkog odbora ustanove (1240/1-20-2015). Studija je sprovedena prema principima Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije (World Medical Association, 2013).

Od ispitanika je traženo da dođu siti i čiste kose, a za grupe kojima je određivan nivo sAA i salivarnog kortizola i da nisu pušili i pili vodu 30 minuta pre ispitivanja. Svi su pregledani u istim uslovima, u posebnoj porstoriji u vremenu od 8 do 12 časova, od strane istog ispitivača, bez prisustva druge osobe.

Pre početka ispitivanja, nakon što im je detaljno obrazložena svrha, cilj i protokol istraživanja, ispitanici su potpisivali informisani pristanak za učešće u istom (prilog 1). Zatim im je uzeta anamneza (prilog 2) i izvršen neurološki i stomatološki pregled. Nakon toga ispitanici su sami popunjavali DASS-21. To je jedan od najpoznatijih instrumenata, konstruisan sa namerom da u sebi objedini procenu tri neprijatna emocionalna stanja: depresivnosti, anksioznosti i stresa. Ova skala se često koristi u istraživanjima na uzorcima odraslih osoba iz kliničke i nekliničke populacije. Razlog je, osim toga što se nalazi u javnom domenu (za korištenje nije potrebna dozvola), činjenica da predstavlja kratak instrument sa odličnim psihometrijskim karakteristikama. U istraživanju je korištena zvanična verzija prevoda skale DASS-21 na srpski jezik, dostupna na sajtu <http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/Serbian/Serbian.htm>. DASS-21 se sastoji od 21 stavke i uključuje tri subskale po 7 stavki: depresivnost (npr. „Osećao sam da nemam čemu da se nadam”), anksioznost (npr. „Osećao sam se uplašeno bez razloga”) i stres (npr. „Primetio sam da se nerviram”). Ispitanici su imali zadatak da na četvorostepenoj Likertovoj skali, od 0 – ni malo ili nikada do 3 – uglavnom ili skoro uvek, procene kako su se osećali u poslednjih nedelju dana. Skorovi na svakoj subskali kreću se u rasponu od 0 do 21 (prilog 3). Ovaj instrument ima adekvatnu pouzdanost, sa visokom internom konzistentnošću celokupne skale DASS-21 izražene Kronbahovim  $\alpha$  koeficijentom ( $\alpha = 0,92$  za ukupan uzorak,  $\alpha = 0,93$  za žene i  $\alpha = 0,90$  za muškarce); dok se interne konzistentnosti subskala kreću u rasponu od 0,77 do 0,86. U istraživanjima se mogu koristiti tri odvojena skora za depresivnost, anksioznost i stres, ali i ukupni skor ukoliko nas zanima generalni distress kod osobe (Jovanović i sar, 2014).

Ispitanici su postavljeni u polusedeći položaj, glave naslonjene na naslon stolice, radi omogućavanja opuštanja za najkraće vreme.

Pre otpočinjanja registrovanja EP-a svim ispitanicima je izmeren TA i puls pomoću automatskog digitalnog aparata za merenje TA Omron M2 (Omron Healthcare Co., Ltd.). Nakon toga ispitivačem vitaliteta pulpe Gentle-Pulse™ Pulp Vitality Tester (Parkell Inc., USA) određivan je prag percepcije bola stimulacijom zubne pulpe strujom niskog intenziteta. Prag percepcije bola ispitan je na gornjim centralnim sekutićima, koji će biti stimulisani u cilju registrovanja EP-a, zbog pristupačnosti i očuvanosti tih zuba, i iz razloga što je n. maxillaris isključivo senzitivna grana n. trigemina. Vođeno je računa o suvom radnom polju i da elektroda ne dođe u kontakt sa gingivom koja je bolji provodnik struje. Posle postizanja praga percepcije bola ispitanici su davali subjektivan iskaz o jačini stimulusa na osnovu Wong-Bakerove vizuelno deskriptivne skale (VDS) (Wong-Baker Faces™ Pain Rating Scale) (prilog

4). Gradacija je vršena na skali od 0 do 5: 0 – bez bola, 1 – blag bol, 2 – umereno jak bol, 3 – jak bol, 4 – intenzivan bol i 5 – nepodnošljiv bol.

Sve gore navedeno je ponovljeno i nakon registrovanja EP.

Ispitivanje EP-a vršeno je pomoću stimulatora Xltek Protektor 32, softver EPWorks, verzija 5.0 (Natus Medical Inc., Canada) (Slika 1). Kao eksperimentalni model korišćen je metod D. Cenić-Milošević (1989) uz sopstvenu modifikaciju. Položaj ispitanika sa postavljenim stimulacionim i registracionim elektrodama prikazan je na Slici 2.



Slika 1. Oprema za stimulaciju i registraciju evociranih potencijala.



Slika 2. Položaj ispitanika sa postavljenim stimulacionim i registracionim elektrodama.

Za snimanje somatosenzornih EP-a električnom strujom stimulisali smo zubnu pulpu preko intaktne gleđi. Stimulacione elektrode, posebno napravljene za ovu svrhu od žice srebro – srebro hlorid kontaktne površine 2 mm, postavljene su na vestibularnu i palatinalnu površinu gornjeg centralnog sekutića pomoću prethodno uzetog otiska kondenzacionim silikonom Zetaplus (Zhermack Clinical, Italy) (Slike 3 i 4).



Slika 3. Stimulacione elektrode.

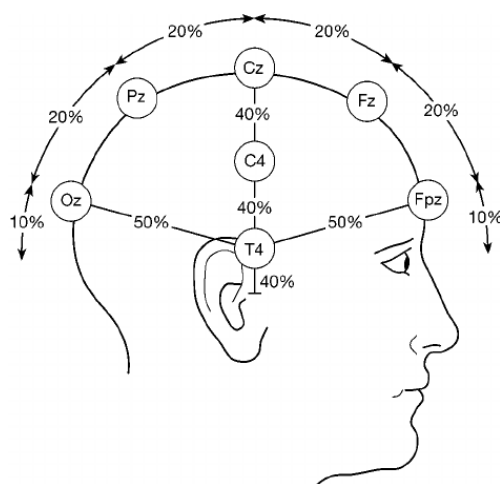


Slika 4. „Nosáč“ stimulacionih elektroda.

Parametri stimulacije koje smo definisali su jačina impulsa 1 mA, trajanje impulsa 1 ms, period ponavljanja impulsa 1 stimulus u sekundi, broj usrednjenih uzoraka 2, pojačanje impulsa 10  $\mu$ V, propusna moć gornjeg filtera 70 Hz, propusna moć donjeg filtera 0,5 Hz i dužina snimka 300 ms. Zbog velike amplitude EP-a bilo je neophodno da ispitanicima kontrolnih grupa promenom jačine impulsa (0,5; 1 i 1,5 mA), perioda ponavljanja impulsa (0,5; 1; 2,78 i 3,33 Hz), broja usrednjenih uzoraka (2, 4, 8, 16 i 32), pojačanja impulsa (10 i 15  $\mu$ V), propusne moći gornjeg filtera (50, 70 i 100 Hz) i dužine snimka (300 i 500 ms) dobijemo najujednačenije zapise EP-a.

Registrowanje na skalpu vršeno je srebro – srebro hlorid disk monopolarnim elektrodama tipa E/RE-K (Medelec Ltd.) (Slika 5). Aktivna elektroda (E2) nalazila se na poziciji Cz (Vertex), a referentna elektorda (E1) na poziciji Oz (2 cm iznad Iniona) (Slika 6). Pre postavljanja elektroda koža skalpa je odmašćena alkoholom. Elektrode su fiksirane kapom, a radi smanjenja impedance (impedanca 25,0 k $\Omega$ ) punjene su gelom (Aquasonic 100 Ultrasound Transmission Gel, Parker Laboratories Inc., Fairfield, New Jersey, USA).

Elektroda za uzemljenje, površna samolepljiva srebro – srebro hlorid elektroda sa gelom (Pre-Gelld Disposable Surface Electrode, Alpine Biomed, Denmark), postavljena je na dorzum šake (Slika 7).



Slika 5. Pozicije Cz i Oz registracionih elektroda na skalpu.



Slika 6. Registracione elektrode.



Slika 7. Elektroda za uzemljenje.

Dobijeni usrednjeni zapisi su numerički, grafički i statistički obrađeni. Kao parametri za standardizovanje krive EP-a, uzimane su dužine latenci i visine amplituda karakterističnih tačaka dobijenih talasa.

Na svakom ispitaniku je urađeno pet snimanja. Kod pacijenata sa TN snimanje je izvođeno na oba gornja centralna sekutića. Grupama ispitanika koje su dobijale analgetik, anksiolitik ili placebo dva puta je vršeno snimanje EP-a. Prvi put pre primene leka, a drugi put 45 minuta nakon primene leka. Dobijeni zapis posle dejstva leka upoređivan je sa zapisom dobijenim pre uzimanja leka, sa prethodno standardizovanim zapisom za dati pol i međusobno su upoređivani zapisi posle primene analgetika, anksiolitika i placeba.

Kao analgetik korišćen je **Brufen** (ibuprofen, Galenika a.d., Beograd, Srbija), film tablete 400 mg. Ibuprofen, derivat propionske kiseline, je analgetik iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Dobro se resorbuje u gastrointestinalnom traktu. Posle unošenja terapijskih doza, maksimalna koncentracija u krvi se dostiže nakon 45 minuta. Ibuprofen neselektivnom

inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) inhibira biosintezu prostaglandina i na taj način postiže analgetički efekat. Analgetički mehanizmi preko COX2 uključuju serotonin, endogene opijate i arginin-azot monoksid-cGMP put koji imaju efekte na različitim nivoima nociceptivnog puta od PAG do periferije. Smatra se da centralni analgetički efekat ibuprofen postiže preko COX1 enzima putem stimulacije endogenih opioida i putem inhibicije oslobađanja serotonina (Cashman, 1996).

Kao anksiolitik korišćen je **Bromazepam HF** (bromazepam, Hemofarm a.d., Vršac, Srbija), tablete 1,5 mg. Pripada grupi lekova pod nazivom benzodiazepini. Resorbuje se relativno brzo, dostižući maksimalnu koncentraciju posle 30 – 60 minuta. Bromazepam se vezuju za GABA<sub>A</sub> receptore (gama aminobuterna kiselina - GABA) neuronskih membrana CNS-a, olakšavajući i potencirajući GABA-ergičku neurohumoralnu transmisiju čime smanjuju pražnjenje kritičnih neurona i dejstvo ekscitatornih transmitera. Prema kliničkom iskustvu otklanja psihičku prenapregnutost i strah (Varagić i Milošević, 2004).

Kao placebo korišćen je **Betavitevit Folna 400** (400 µg folne kiseline i 3 µg vitamina B12, Esensa d.o.o., Beograd, Srbija), tablete.

Sve tablete bile su u istim bočicama. Ispitanicima je rečeno da dobijaju analgetike. Za izbor ispitanika koji će lek dobiti koristili smo metodu slučajnog izbora.

Nivo sAA određivan je upotrebom aparata Nipro Salivary Amylase Monitor (Nipro Corp., Japan). Ovaj analizator omogućava automatsko merenje sAA korišćenjem suvog hemijskog sistema. Vrh test trake je natopljen puferom koji sadrži supstrat Gal-G2-CNP (2-hloro-4-nitrofenil-O-β-D-galaktopiranozilmaltozid). Jedinica aktivnosti (U) po masi enzima znači da ova aktivnost redukuje 1 µmol maltoze za 1 minut. Vrh test trake se postavlja pod jezik na 30 sekundi da prikupi pljuvačku. Zatim se test traka odmah stavlja u analizator. Daljim postupcima prema uputstvu proizvođača na monitoru se očitava rezultat nakon 60 sekundi. Vrednosti sAA 0 – 30 kU/l ukazuju da ispitanik nije ili da je pod blagim stresom; 31 – 45 kU/l odgovara umerenom nivou stresa; 46 – 60 kU/l odgovara visokom nivou stresa; dok vrednosti iznad 61 kU/l ukazuju da je ispitanik pod veoma visokim stresom.

Pljuvačku za određivanje nivoa kortizola sakupljali smo pomoću Salivette vaterolni (Sarstedt, Numbrecht, Germany) između 8 i 10 časova po uputstvu proizvođača. Vaterolne su se nalazile u duploj epruveti zatvorene poklopcem. Ispitanici su vaterolne direktno iz epruvete ubacivali u usta i žvakali 2 minuta. Epruvete sa vaterolnima natopljenim pljuvačkom čuvane su u frižideru najviše 2 sata do transporta u laboratoriju gde su centrifugirane 2 minuta na 1000 g da bi se pljuvačka kao supernatant izdvojila u spoljašnju epruvetu. Iz supernatanta je određivana



koncentracija kortizola ELISA imunoesej testom-Eclia koji se zasniva na kompetitivnom vezivanju poliklonalnih antitela specifična za kortizol. Koncentracija kortizola izražena je u nmol/l. Normalnim vrednostima kortizola u pljuvački smatra se koncentracija manja od 20,3 nmol/l.

Podaci iz studije pripremljeni su za statističku analizu unošenjem u računarsku bazu podataka (Excel softerski paket). Podaci dobijeni statističkim analizama prikazani su tabelarno i grafički sa uključenim statističkim parametrima neophodnim za donošenje zaključaka u vezi ovih kliničkih istraživanja.

Deskriptivne statistike podataka prikupljenih u ovom istraživanju dobijene su korišćenjem MEANS procedure statističkog paketa SAS (SAS Institute 2010). Srednja vrednost je prikazana kao mera centralne tendencije, dok je standardna greška prikazana kao mera disperzije. Takođe, prikazana je veličina uzorka za određene grupe ispitanika (terapijski tretmani i polovi) kao i procentualni udeo svake od njih.

U analizama testiranja razlika u variranju osobina ispitanika primenjene su neparametarske statističke metode. Značajnost razlika srednjih vrednosti je testirana „Wilcoxon-ovom Lambda“ statistikom, tj. Kruskal-Wallis-ovim testom. Prikazana je odgovarajuća statistika (Hi-kvadrat) kao i broj stepeni slobode (df) i P-vrednost (NPAR1WAY procedura (SAS Institute 2010)). Wilcoxonov Signed Rank Sum test je korišćen za analizu „zavisnih merenja“, tj. za poređenje srednjih vrednosti merenja koja su izvršena na istom subjektu. U ovom slučaju takođe je prikazana odgovarajuća statistika (S) kao i P-vrednost za svaku analiziranu osobinu.

## V. REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo ukupno 120 ispitanika, 59 (49,17%) muškog i 61 (50,83%) ženskog pola.

Svi rezultati su statistički obrađeni i prikazani na tabelama, grafikonima i krivama EP-a dobijenih na osnovu srednjih vrednosti za datu grupu. Svaki ispitivani parametar prikazan je srednjom vrednošću i standardnom greškom.

U Tabeli 1 prikazan je broj ispitanika u okviru svake grupe, kao i srednja vrednost  $\pm$  standardna greška godina života.

Tabela 1. Struktura ispitanika prema polu i starosnoj dobi.

Grupa ispitanika	Broj ispitanika	pol		Godine života	pol	
		m	ž		m	ž
Kontrola	32	16	16	22,87 $\pm$ 0,80	23,37 $\pm$ 0,99	22,37 $\pm$ 1,27
Brufen	20	12	8	22,65 $\pm$ 1,05	22,08 $\pm$ 0,58	23,50 $\pm$ 2,56
Bromazepam	16	8	8	22,00 $\pm$ 0,32	22,25 $\pm$ 0,62	21,75 $\pm$ 0,16
Placebo	20	11	9	22,75 $\pm$ 0,84	24,18 $\pm$ 1,35	21,00 $\pm$ 0,47
Stres	22	10	12	21,05 $\pm$ 0,23	21,30 $\pm$ 0,33	20,83 $\pm$ 0,32
Neuralgija	10	2	8	51,5 $\pm$ 6,40	81,50 $\pm$ 0,50	44,00 $\pm$ 5,06

### 1. PARAMETRI STIMULACIJE I REGISTROVANJA EVOCIRANIH POTENCIJALA

Dobijeni parametri stimulacije su:

- Konstantna jačina struje od 1 mA
- Trajanje impulsa 1 ms
- Period ponavljanja impulsa 1 u sekundi (1 Hz)

Jačina struje od 1 mA kao intenzitet stimulusa određena je na osnovu subjektivnih iskaza ispitanika. Za jačinu struje od 1 mA svi ispitanici kontrolne grupe, njih 32, izjasnili su se da stimulus nije bolan, dok su za vrednosti struje od 1,5 mA neki ispitanici osećali trnjenje ili slab bol.



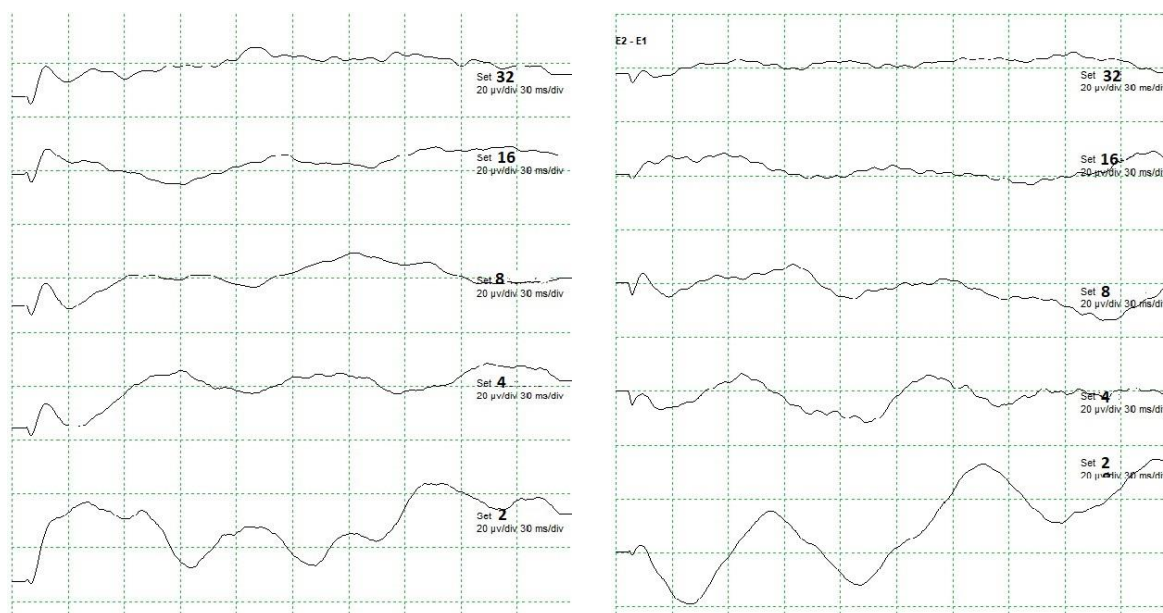
Do vrednosti perioda ponavljanja impulsa stimulacije došli smo ispitivanjem na istim pacijentima sledećih kombinacija uslova snimanja: 0,5; 1; 2,78 i 3,33 Hz za dužinu snimka u trajanju od 300 ms (Slike 9, 10, 11, 12, 13 i 14) i 1; 1,33; 1,78; 2,78 i 3,33 Hz za dužinu snimka u trajanju od 500 ms. Dobijeni zapisi za sve kombinacije najujednačeniji su pri periodu ponavljanja impulsa od jednog u sekundi.

Dobijeni parametri registrovanja su:

- Broj usrednjenih uzoraka 2
- Pojačanje impulsa 10  $\mu\text{V}$
- Propusna moć gornjeg filtera 70 Hz
- Propusna moć donjeg filtera 0,5 Hz
- Dužina snimka u trajanju od 300 ms i 500 ms.

Do ovih parametara snimanja došli smo ispitivanjem na istim pacijentima raznih kombinacija uslova snimanja. Menjan je broj usrednjenih uzoraka 2, 4, 8, 16 i 32 (Slika 8), pojačanje impulsa 10 i 15  $\mu\text{V}$  i propusna moć gornjeg filtera 50, 70 i 100 Hz (Slike 9, 10, 11, 12, 13 i 14). Dobijeni zapisi za sve kombinacije najujednačeniji su pri dva usrednjena uzorka, pojačanju impulsa 10  $\mu\text{V}$  i propusnoj moći gornjeg filtera od 70 Hz (Slika 13.A).

Slika 8. Promena izgleda originalnog zapisa krive EP pri promeni broja usrednjenih uzoraka 2, 4, 6, 8 i 32, kod dva ispitanika.

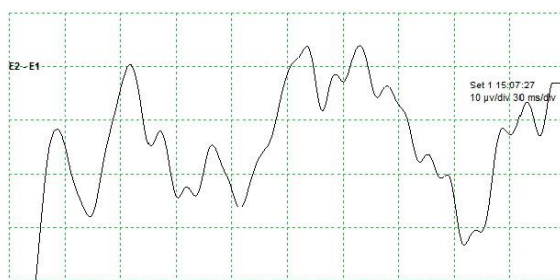


Slike 9, 10, 11, 12, 13 i 14 prikazuju promenu izgleda originalnog zapisa krive EP-a kod istog ispitanika u zavisnosti od promene pojačanja impulsa (10 i 15  $\mu\text{V}$ ), propusne moći gornjeg filtera (50, 70 i 100 Hz) i perioda ponavljanja stimulacije (0,5; 1; 2,78 i 3,33 Hz). Nepromenljivi parametri su: jačina impulsa 1 mA, trajanje impulsa 1 ms, period ponavljanja impulsa 1 stimulus u sekundi, broj usrednjenih uzoraka 2 i dužina snimka 300 ms.

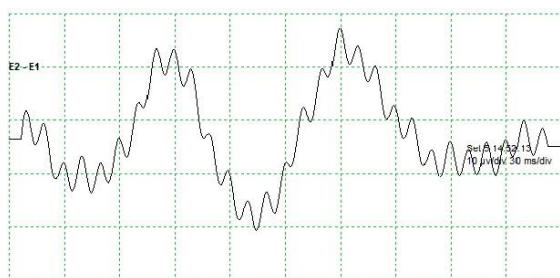
Slika 9. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa: 10  $\mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 100 Hz

Slika 10. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa: 15  $\mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 100 Hz

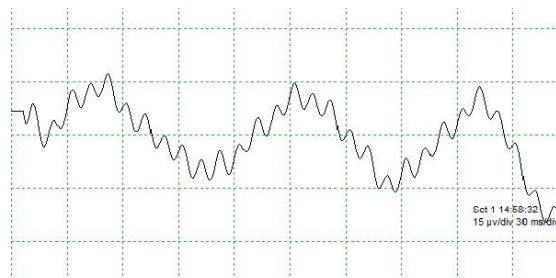
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 0,5 Hz



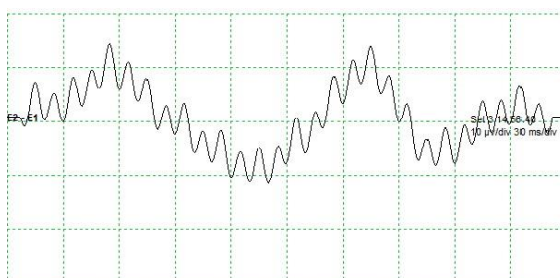
B. perioda ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



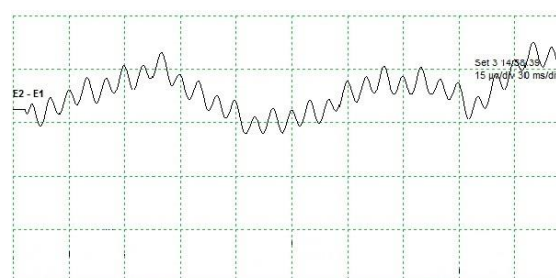
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



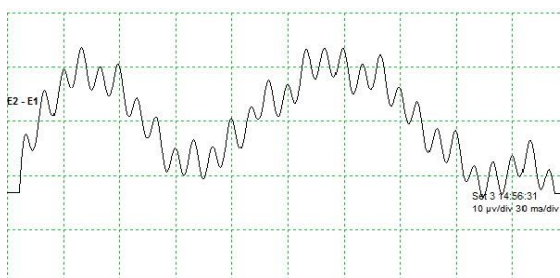
C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz



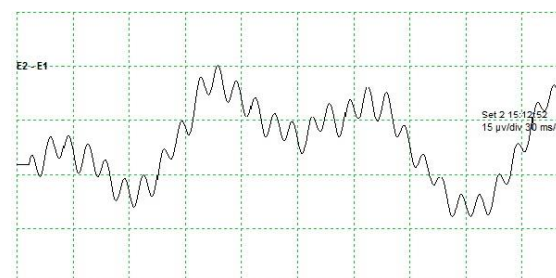
B. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz



D. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz



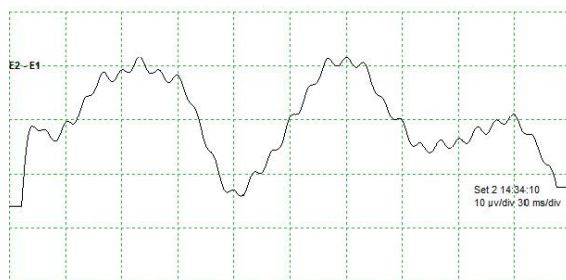
C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz



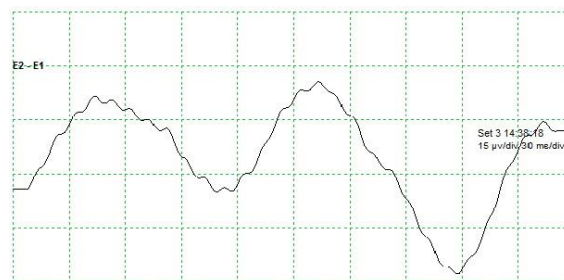
Slika 11. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa: 10  $\mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 50 Hz

Slika 12. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa: 15  $\mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 50 Hz

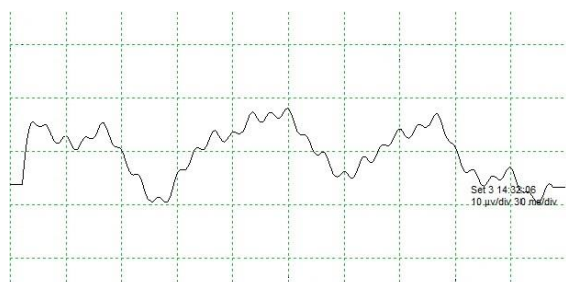
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



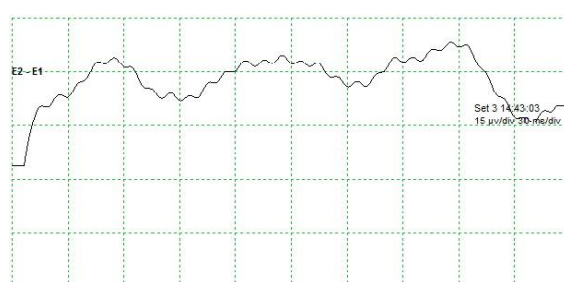
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



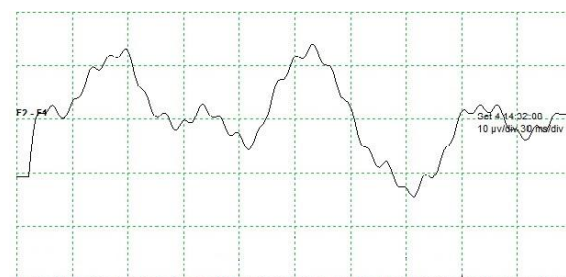
B. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz



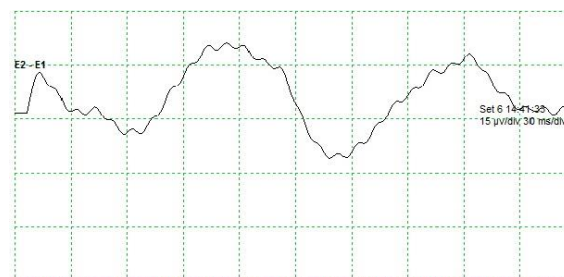
B. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz



C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz

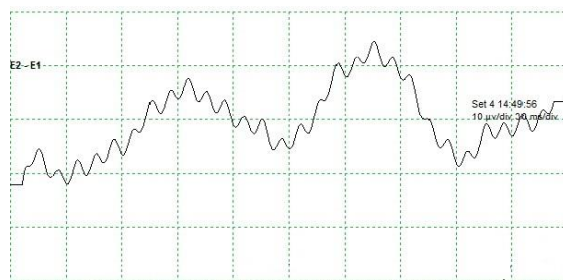


C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz

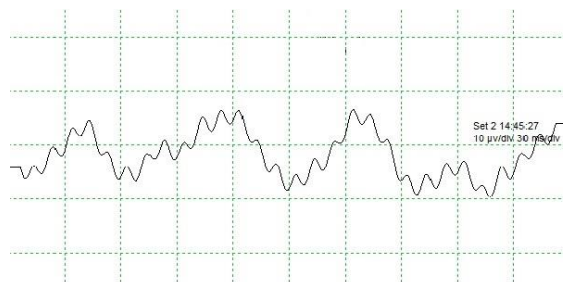


Slika 13. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa:  $10 \mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 70 Hz

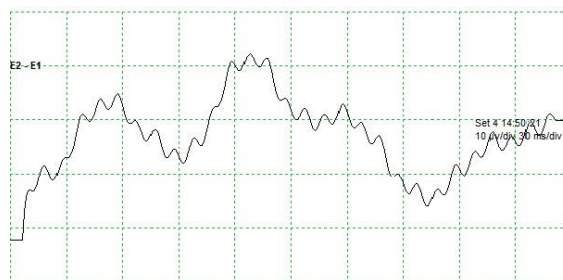
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



B. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz

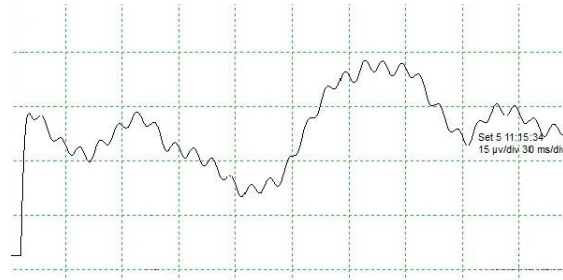


C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz

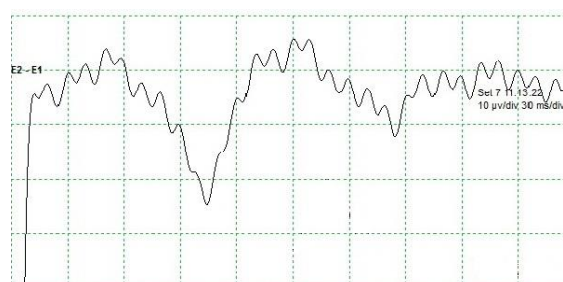


Slika 14. Originalni zapisi kriva EP-a pri parametrima:  
pojačanje impulsa:  $15 \mu\text{V}$   
propusna moć gornjeg filtera: 70 Hz

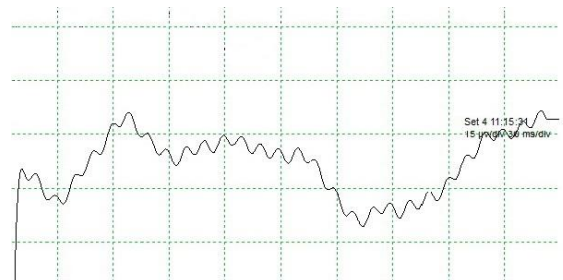
A. period ponavljanja impulsa stimulacije: 1 Hz



B. period ponavljanja impulsa stimulacije: 2,78 Hz



C. period ponavljanja impulsa stimulacije: 3,33 Hz



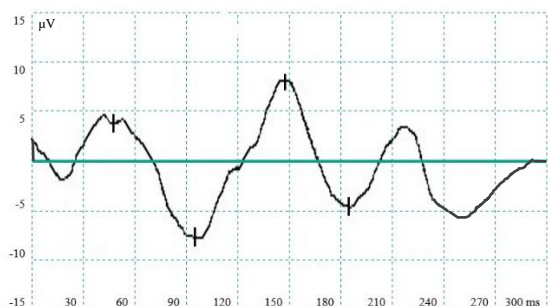


## 2. STANDARDIZOVANJE LATENCI I AMPLITUDA TALASA EVOCIRANIH POTENCIJALA

Za označavanje komponenata registrovanih EP-a korišćen je princip „polaritet – latenca“. To znači da oznaka komponente sadrži informaciju o polaritetu (P – pozitivno – ispod apscise i N – negativno – iznad apscise) i o kašnjenju (latenci) komponente za stimulusom obično zaokruženom kada su veće latence u pitanju na najbliži broj deljiv sa 5. Ovakvo označavanje komponenata je u skladu sa načinom označavanja koji je predložio Komitet za kriterijume proučavanja EP-a u ljudi na Intrnacionalnom simpozijumu održanom u Briselu 1974. godine (Cenić, 1994).

### 2.1. Dužina trajanja snimka 300 ms

Slika 15. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



Slika 16. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.

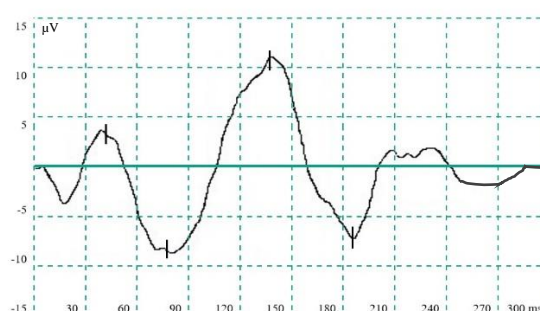
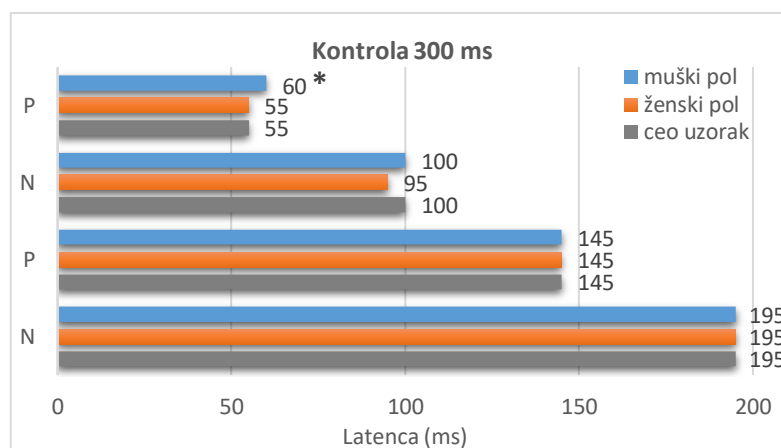


Tabela 2 i Grafikon 1 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms za celu grupu kao i za svaki pol, izražene u milisekundama.

Tabela 2. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.

Grupa	Latence (ms) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Kontrola 300 ms				
Muški pol	57,89 $\pm$ 2,27	100,30 $\pm$ 3,04	147,23 $\pm$ 3,98	194,52 $\pm$ 5,57
	60	100	145	195
Ženski pol	53,14 $\pm$ 1,35	97,28 $\pm$ 1,70	144,38 $\pm$ 1,87	193,18 $\pm$ 2,02
	55	95	145	195
Ceo uzorak	55,52 $\pm$ 1,37	98,79 $\pm$ 1,73	145,80 $\pm$ 2,18	193,85 $\pm$ 2,92
	55	100	145	195

Grafikon 1. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



\*  $p < 0,05$

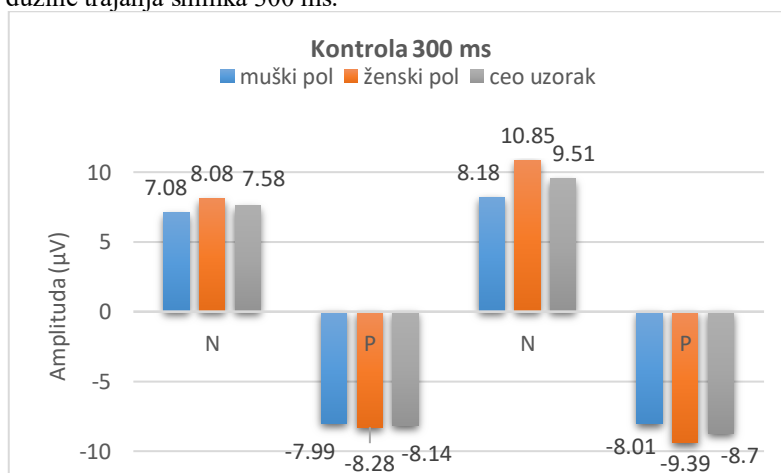
Latence talasa N60 kod osoba muškog pola su statistički značajno duža ( $p < 0,05$ ) od latence talasa N55 ženskog pola, dok latence ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) između polova (Tabela 4).

Tabela 3 i Grafikon 2 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms za celu grupu kao i za svaki pol, izražene u mikrovoltima.

Tabela 3. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.

Grupa	Amplitude ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Kontrola 300 ms				
Muški pol	7,08 $\pm 0,47$	7,99 $\pm 0,66$	8,18 $\pm 0,71$	8,01 $\pm 0,61$
Ženski pol	8,08 $\pm 0,80$	8,28 $\pm 0,65$	10,85 $\pm 1,00$	9,39 $\pm 0,40$
Ceo uzorak	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$

Grafikon 2. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



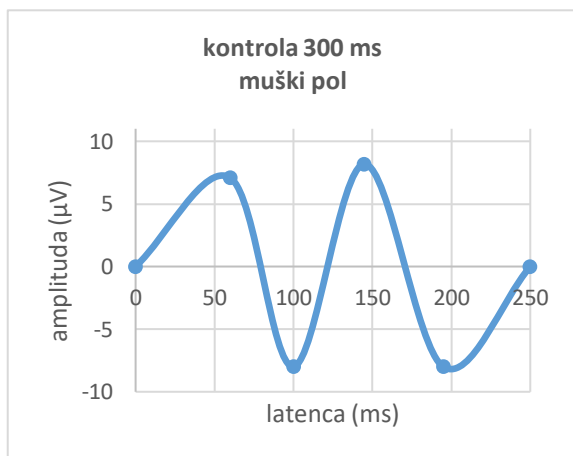
Uočava se da su amplitude talasa kod osoba ženskog pola više od amplituda talasa muškog pola, ali ne pokazuju statističku značajnost ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4).

Tabela 4. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola u grupi „Kontrola 300“, za 8 osobina, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

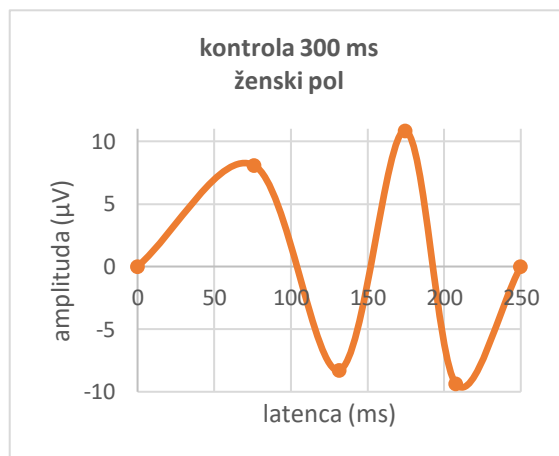
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	4.6972	1	0.0302
LP1	1.3651	1	0.2427
LN2	0.1719	1	0.6785
LP2	0.0288	1	0.0288
AN1	0.8878	1	0.3461
AP1	0.0128	1	0.9100
AN2	3.5511	1	0.0595
AP2	2.7500	1	0.0973

Na Grafikonima 3, 4 i 5 su prikazane srednje krive EP-a oba pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.

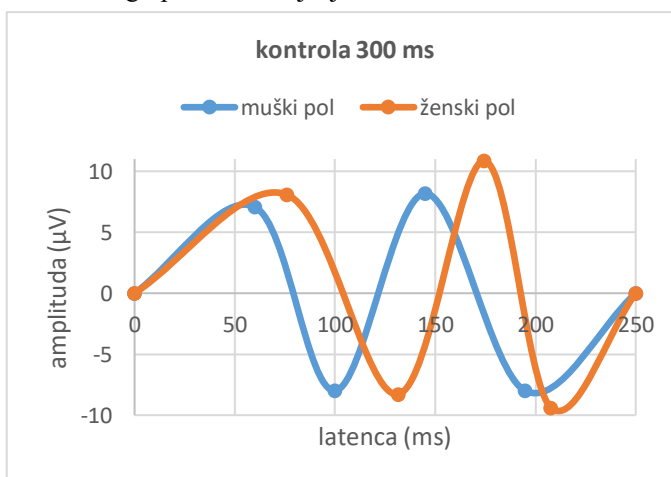
Grafikon 3. Srednja kriva EP-a osoba muškog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



Grafikon 4. Srednja kriva EP-a osoba ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



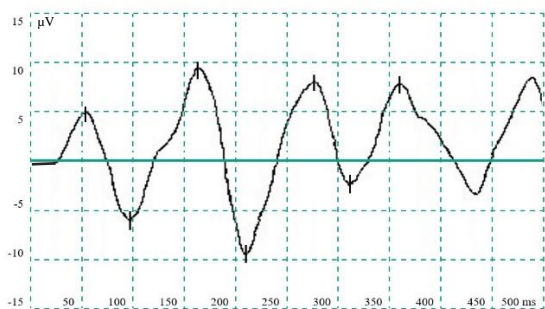
Grafikon 5. Srednje krive EP-a osoba muškog i ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 300 ms.



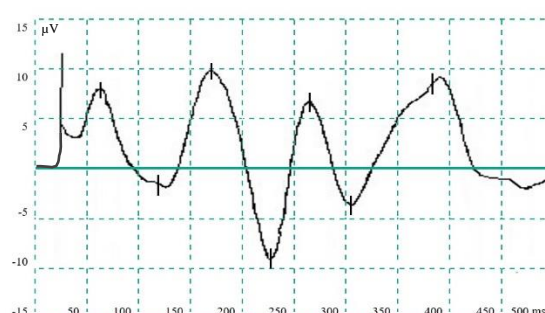
Na osnovu dobijenih rezultata latenci i amplituda talasa konstruisane su standardne krive EP-a trigeminalnog nerva nastalih stimulacijom zubne pulpe oba pola koje će služiti kao kontrole u daljem toku istraživanja.

## 2.2. Dužina trajanja snimka 500 ms

Slika 17. Originalni zapis krive EP osoba muškog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



Slika 18. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



Dobijanjem srednjih vrednosti latenci i amplituda talasa konstruisane su standardne krive za svaki pol posebno.

Tabela 5 i Grafikon 6 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP kontrolne grupe dužine snimka 500 ms za celu grupu kao i za svaki pol, izražene u milisekundama.

Tabela 5. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.

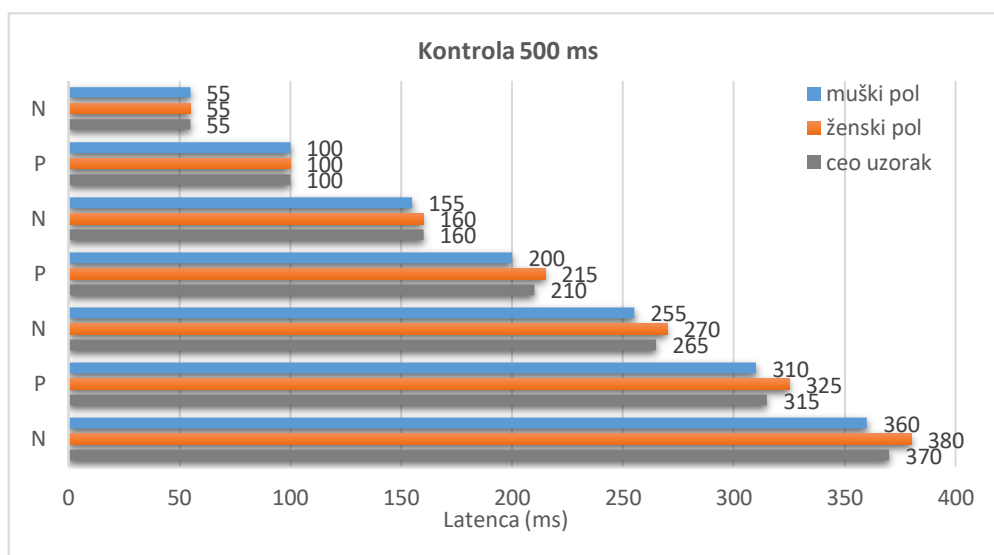
Grupa Kontrola 500 ms	Latence (ms) $\pm$ SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Muški pol	56,72 $\pm 1,61$	100,97 $\pm 3,66$	153,47 $\pm 5,10$	200,81 $\pm 5,46$	256,87 $\pm 6,47$	308,81 $\pm 7,38$	360,28 $\pm 7,39$
	55	100	155	200	255	310	360
Ženski pol	57,12 $\pm 1,16$	101,47 $\pm 3,82$	161,78 $\pm 5,78$	213,91 $\pm 7,17$	271,37 $\pm 7,01$	325,12 $\pm 7,22$	378,06 $\pm 8,03$
	55	100	160	215	270	325	380
Ceo uzorak	56,92 $\pm 0,97$	101,22 $\pm 2,60$	157,62 $\pm 3,87$	207,36 $\pm 4,58$	264,12 $\pm 4,87$	316,97 $\pm 5,29$	369,17 $\pm 5,60$
	55	100	160	210	265	315	370

Za osobe muškog pola od talasa latence P255 pa na dalje postoje velike razlike u okviru grupe što se vidi iz vrednosti standardne greške.

Za osobe ženskog od talasa latence P215 pa na dalje takođe postoje velike razlike u okviru grupe što se vidi iz vrednosti standardne greške.



Grafikon 6. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



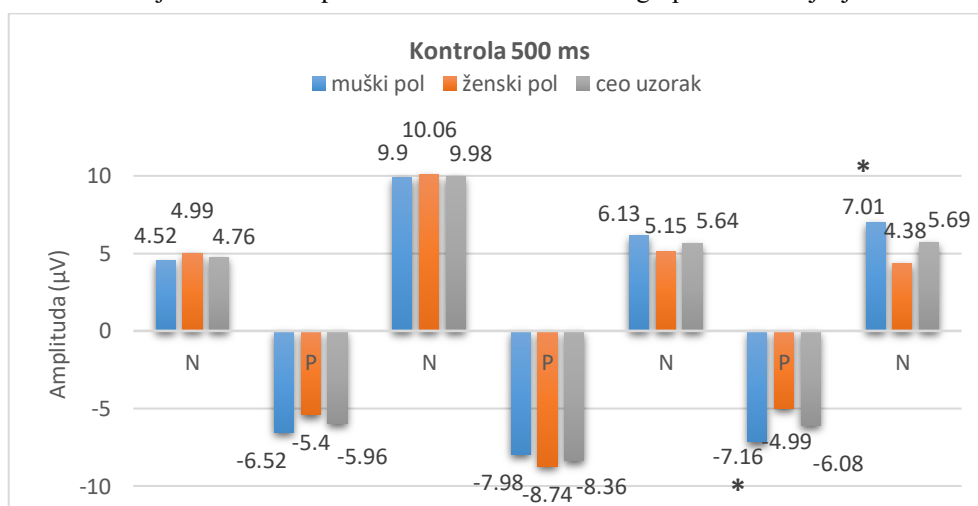
Latence talasa EP-a ženskog pola su duže od latenci talasa muškog pola, ali ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 7).

Tabela 6 i Grafikon 7 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a kontrolne grupe dužine snimka 500 ms za celu grupu kao i za svaki pol, izražene u mikrovoltima.

Tabela 6. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.

Grupa	Amplitude ( $\mu V$ ) $\pm$ SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Kontrola 500 ms							
Muški pol	4,52 $\pm 0,54$	6,52 $\pm 0,47$	9,90 $\pm 0,81$	7,98 $\pm 0,81$	6,13 $\pm 0,58$	7,16 $\pm 0,68$	7,01 $\pm 0,97$
Ženski pol	4,99 $\pm 0,53$	5,40 $\pm 0,56$	10,06 $\pm 0,57$	8,74 $\pm 0,66$	5,15 $\pm 0,41$	4,99 $\pm 0,36$	4,38 $\pm 0,35$
Ceo uzorak	4,76 $\pm 0,38$	5,96 $\pm 0,38$	9,98 $\pm 0,49$	8,36 $\pm 0,52$	5,64 $\pm 0,36$	6,08 $\pm 0,42$	5,69 $\pm 0,56$

Grafikon 7. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



\*  $p < 0,05$

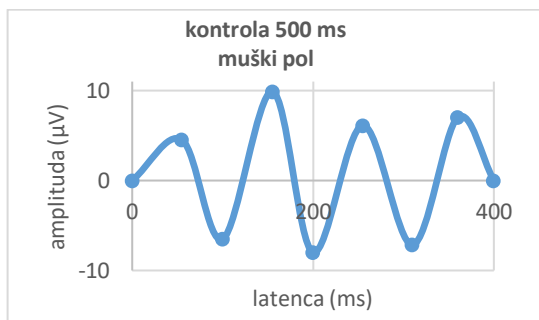
Uočava se da su amplitude talasa N55, N160 i P215 kod osoba ženskog pola više od amplituda talasa N55, N155 i P200 osoba muškog pola, dok su amplitude talasa P100 i N270 ženskog pola niže u odnosu na amplitude talasa P100 i N255 kod muškog pola, ali ne pokazuju statističku značajnost ( $p > 0,05$ ). Amplitude talasa P310 i N360 muškog pola su statistički značajno više ( $p < 0,05$ ) u odnosu na amplitude talasa P325 i N380 kod ženskog pola (Tabela 7).

Tabela 7. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola u grupi „Kontrola 500“, za 14 osobina, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

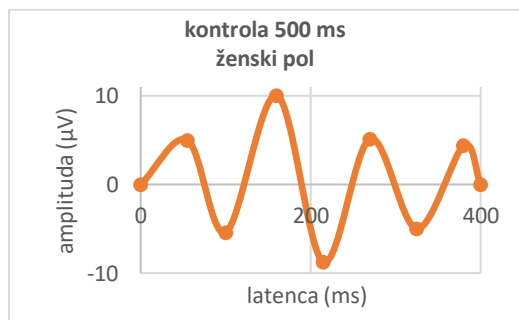
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0.0913	1	0.7625
LP1	0.0512	1	0.8210
LN2	1.0361	1	0.3087
LP2	1.4553	1	0.2277
LN3	2.4473	1	0.1177
LP3	0.1177	1	0.3362
LN4	1.9457	1	0.1631
AN1	0.7853	1	0.3755
AP1	2.4509	1	0.1175
AN2	0.1720	1	0.6783
AP2	1.6442	1	0.1998
AN3	0.8188	1	0.3655
AP3	5.1258	1	0.0236
AN4	4.7845	1	0.0287

Na Grafikonima 8, 9 i 10 su prikazane srednje krive EP-a oba pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.

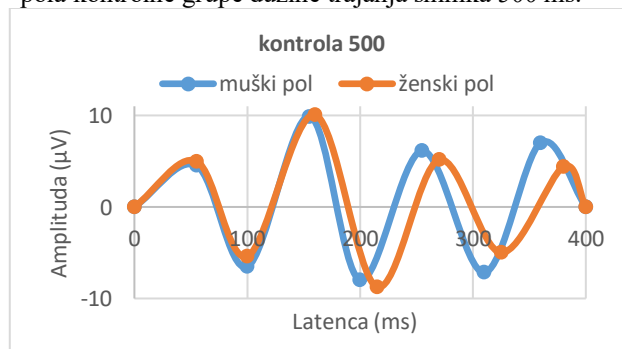
Grafikon 8. Srednja kriva EP-a osoba muškog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



Grafikon 9. Srednja kriva EP-a osoba ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



Grafikon 10. Srednje krive EP-a osoba muškog i ženskog pola kontrolne grupe dužine trajanja snimka 500 ms.



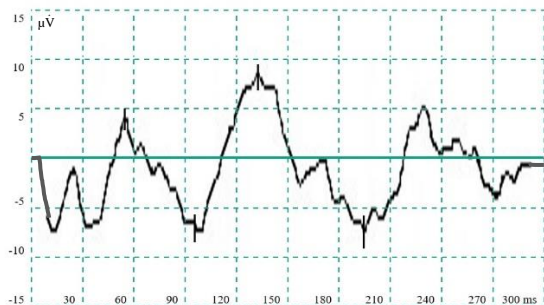
U daljem radu kod svih grupa ispitanika koristili smo vreme trajanja snimka od 300 ms. Iz tog razloga se gore navedeni rezultati ne porede sa rezultatima dobjenim u ostalim grupama ispitanika, obzirom da na latence preko 300 ms značajno utiču kognitivni potencijali moždane kore što se uočava i u ovim rezultatima. U daljem tekstu grupa „Kontrola 300“ označena je kao „Kontrola“.

### 3. EVOCIRANI POTENCIJALI POSLE PRIMENE BRUFENA, BROMAZEPAMA I PLACEBA

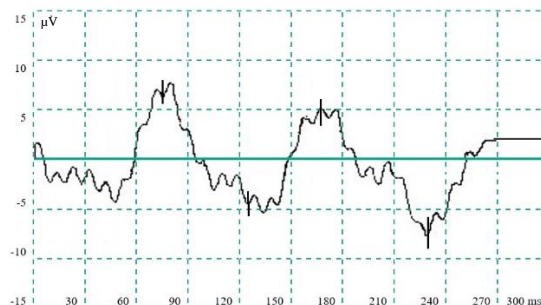
Korišćenjem standardizovanih parametara registrovani su EP pre i 45 minuta nakon primene Brufena, Bromazepama i placeba.

#### 3.1. Evocirani protencijali posle primene Brufena

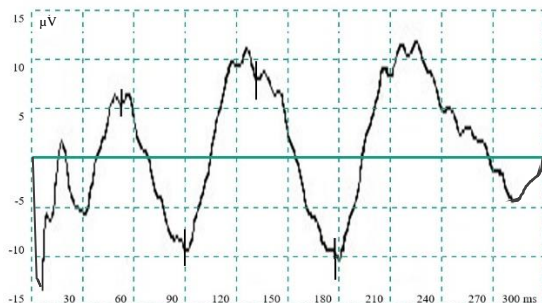
Slika 19. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola pre primene Brufena.



Slika 20. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola posle primene Brufena.



Slika 21. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola pre primene Brufena.



Slika 22. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola posle primene Brufena.

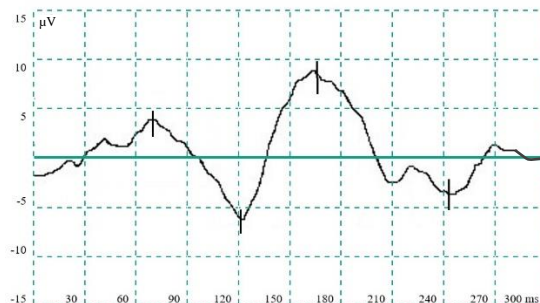
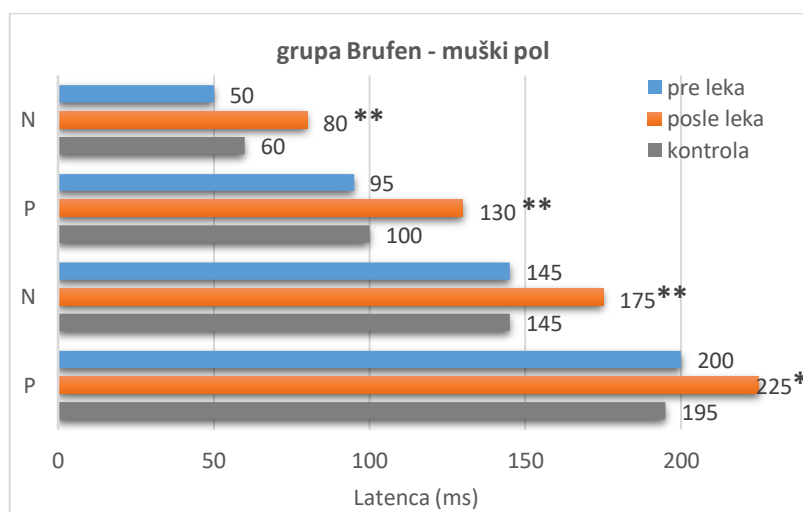


Tabela 8 i Grafikon 11 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 8. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Brufen (muški pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	51,84	95,86	146,45	198,06
	±2,87	±4,04	±4,13	±8,52
	50	95	145	200
posle leka	80,94	128,21	176,34	223,23
	±4,58	±4,48	±4,80	±6,46
	80	130	175	225
kontrola	57,89	100,30	147,23	194,52
	±2,27	±3,04	±3,98	±5,57
	60	100	145	195

Grafikon 11. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\* p<0,05 \*\* p<0,001

Upoređujući srednje vrednosti latenci talasa EP-a kod muškog pola pre i posle primene Brufena uočava se da su latence prva tri talasa posle primene Brufena statistički visoko značajno duže ( $p<0,001$ ) od latenci istih talasa pre primene leka, dok je latenca talasa P225 statistički značajno duža ( $p<0,05$ ) od latence talasa P200 (Tabela 10).

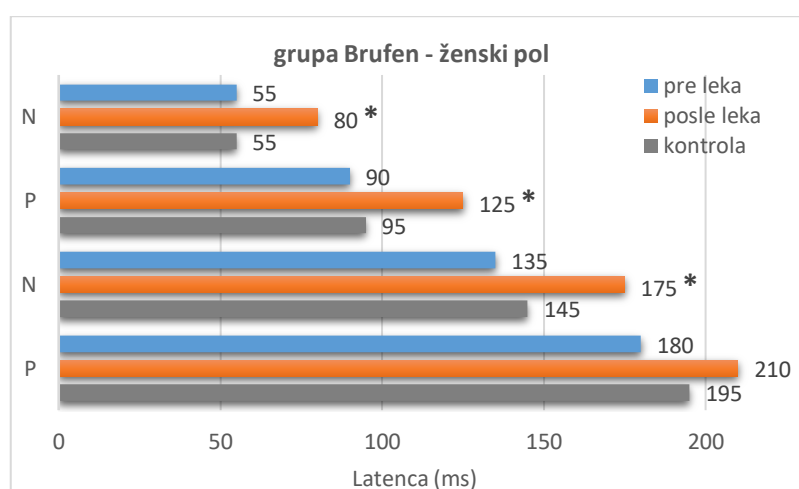
Ako se srednje vrednosti posle primene Brufena uporede sa standardnim vrednostima uočava se da su latence svih talasa ove grupe ispitanika statistički visoko značajno duže ( $p<0,001$ ) od latenci talasa kontrolne grupe za dati pol (Tabela 11).

Tabela 9 i Grafikon 12 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 9. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Brufen (ženski pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	54,52 ±3,80	92,42 ±5,05	137,28 ±5,80	182,38 ±7,02
	55	90	135	180
posle leka	80,04 ±3,43	125,21 ±5,74	174,73 ±6,46	211,93 ±8,91
	80	125	175	210
kontrola	53,14 ±1,35	97,28 ±1,70	144,38 ±1,87	193,18 ±2,02
	55	95	145	195

Grafikon 12. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Kod ispitanika ženskog pola latence prva tri talasa posle primene analgetika su statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) od latenci istih talasa pre primene leka, dok latenca talasa P210 ne pokazuje statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) od latence talasa P180 (Tabela 10).

Uočava se da su latence prva tri talasa ove grupe ispitanika statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) od latenci talasa kontrolne grupe za dati pol, dok latenca talasa P210 ne pokazuje statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) u odnosu na latencu talasa P195 kontrolne grupe (Tabela 11).

Tabela 10. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Brufena, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
LN1	-39	0.0005	-18	0.0078
LP1	-39	0.0005	-18	0.0078
LN2	-39	0.0005	-18	0.0078
LP2	-29	0.0210	-13	0.0781

Tabela 11. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „kontrole“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

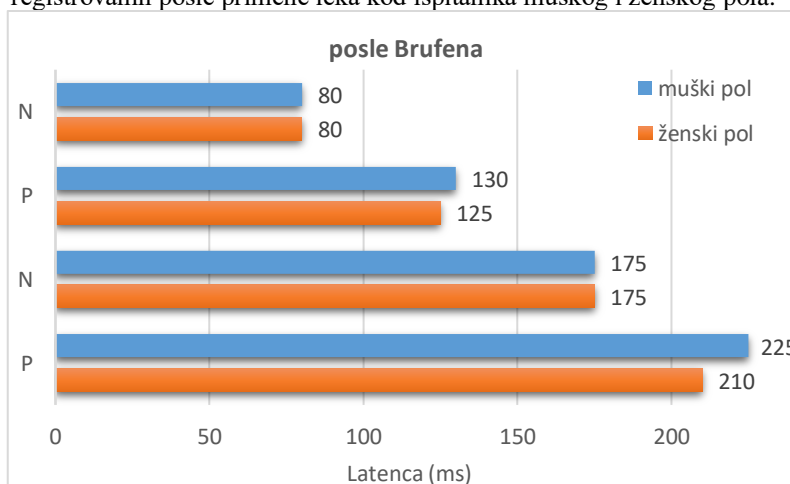
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	19.4504	1	<.0001	13.9538	1	0.0002
LP1	17.4569	1	<.0001	10.1400	1	0.0015
LN2	15.5711	1	<.0001	9.3750	1	0.0022
LP2	13.7931	1	0.0002	2.5350	1	0.1113

Tabela 12 i Grafikon 13 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 12. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen				
posle leka (muški pol)	80,94 ±4,58	128,21 ±4,48	176,34 ±4,80	223,23 ±6,46
	80	130	175	225
posle leka (ženski pol)	80,04 ±3,43	125,21 ±5,74	174,73 ±6,46	211,93 ±8,91
	80	125	175	210

Grafikon 13. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.



Kada se uporede srednje vrednosti latenci talasa osoba muškog i osoba ženskog pola posle primene Brufena vidi se da ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) (Tabela 13).

Tabela 13. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle Brufena“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0.0000	1	1.0000
LP1	0.2143	1	0.6434
LN2	0.0536	1	0.8170
LP2	1.1667	1	0.2801

Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti latenci talasa pre primene leka i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p>0,05$ ) između navedenih komponenti (Tabela 14).

Tabela 14. Testiranje značajnosti razlika „pre Brufena“ i „kontrolne“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

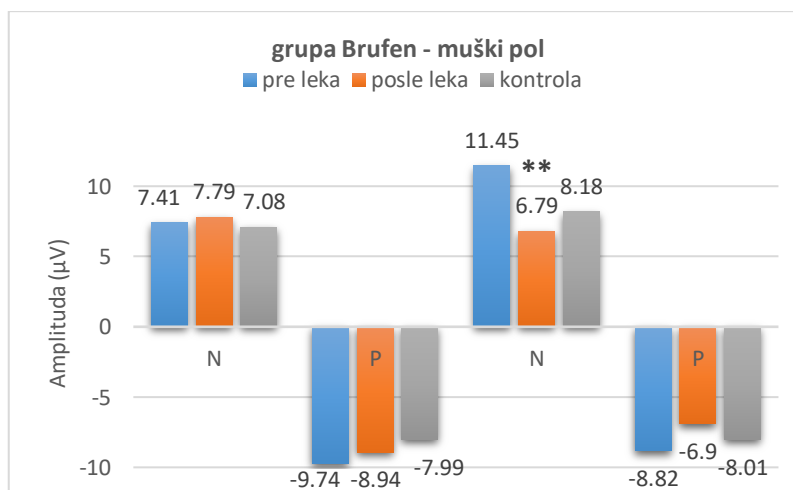
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0,3933	1	0,5306	0,6849	1	0,4079
LP1	0,0777	1	0,7804	1,9026	1	0,1678
LN2	0,0912	1	0,7627	1,5794	1	0,2089
LP2	0,2854	1	0,5932	1,4290	1	0,2319

Tabela 15 i Grafikon 14 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 15. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Brufen (muški pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	7,41 $\pm 0,74$	9,74 $\pm 0,96$	11,45 $\pm 2,10$	8,82 $\pm 1,41$
posle leka	7,79 $\pm 0,89$	8,94 $\pm 1,20$	6,79 $\pm 1,01$	6,90 $\pm 0,82$
kontrola	7,08 $\pm 0,47$	7,99 $\pm 0,66$	8,18 $\pm 0,71$	8,01 $\pm 0,61$

Grafikon 14. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*\*  $p<0,001$

Upoređujući srednje vrednosti amplituda talasa EP-a kod muškog pola pre i posle primene Brufena uočava se da je amplituda talasa N175 statistički visoko značajno niža ( $p<0,001$ ) od

amplitude talasa N145, dok amplitude ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p>0,05$ ) (Tabela 17).

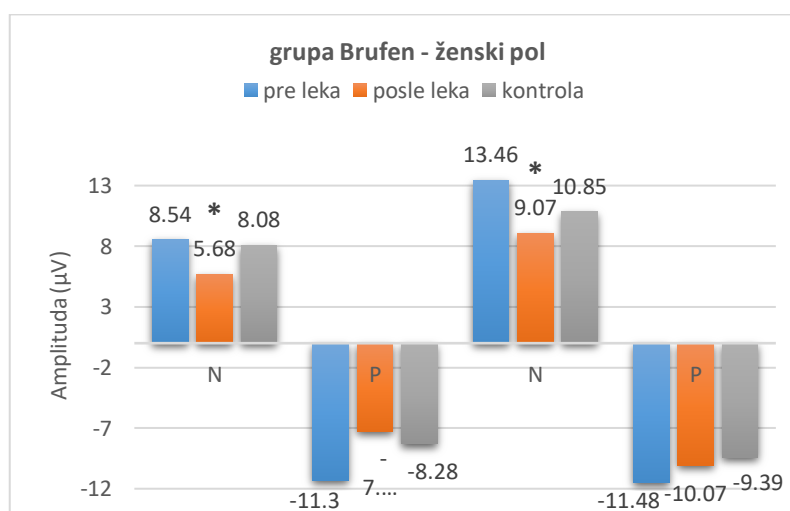
Ne postoji statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ) u visini amplituda talasa EP-a između ispitanika muškog pola ove grupe i kontrolne grupe istog pola (Tabela 18).

Tabela 16 i Grafikon 15 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 16. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Brufen (ženski pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	8,54 $\pm 1,38$	11,30 $\pm 1,93$	13,46 $\pm 1,81$	11,48 $\pm 1,79$
posle leka	5,68 $\pm 1,38$	7,24 $\pm 1,00$	9,07 $\pm 1,01$	10,07 $\pm 1,51$
kontrola	8,08 $\pm 0,80$	8,28 $\pm 0,65$	10,85 $\pm 1,00$	9,39 $\pm 0,40$

Grafikon 15. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p<0,05$

Kod ispitanika ove grupe amplitude prva tri talasa posle primene analgetika su statistički značajno niže ( $p<0,05$ ) od amplitude istih talasa pre primene leka, dok amplitude talasa P210 posle primene leka i talasa P180 pre primene leka ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p>0,05$ ) (Tabela 17).

Kod ispitanika ženskog pola grupe Brufen srednja vrednost visine amplitude talasa N80 statistički je značajno niža ( $p<0,05$ ) od srednje vrednosti amplitude talasa N55 kod ženskog pola u kontrolnoj grupi (Tabela 18).



Tabela 17. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Brufena, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
AN1	-4	0.7910	16	0.0243
AP1	11	0.4238	17	0.0156
AN2	39	0.0005	18	0.0078
AP2	20	0.1294	7	0.3828

Tabela 18. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „kontrole“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

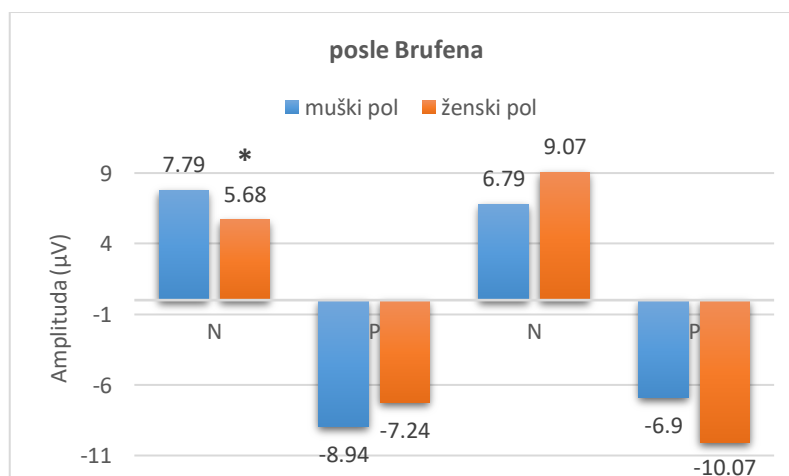
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.0776	1	0.7806	4.8600	1	0.0275
AP1	0.0000	1	1.0000	1.6538	1	0.1984
AN2	2.3470	1	0.1255	0.9600	1	0.3272
AP2	2.0711	1	0.1501	0.0038	1	0.9512

Tabela 19 i Grafikon 16 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 19. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen				
posle leka (muški pol)	7,79 $\pm 0,89$	8,94 $\pm 1,20$	6,79 $\pm 1,01$	6,90 $\pm 0,82$
posle leka (ženski pol)	5,68 $\pm 1,38$	7,24 $\pm 1,00$	9,07 $\pm 1,01$	10,07 $\pm 1,51$

Grafikon 16. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.



\*  $p < 0,05$

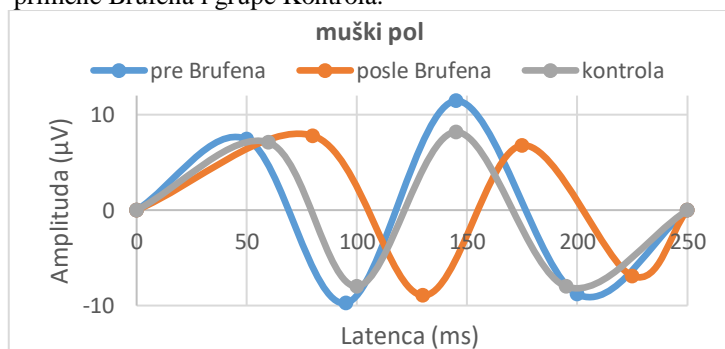
Upoređujući dobijene srednje vrednosti za visine amplituda osoba muškog i ženskog pola zapaža se da je srednja vrednost amplitude talasa N80 statistički značajno niža ( $p < 0,05$ ) kod ženskog pola u odnosu na srednju vrednost amplitude talasa N80 kod muškog pola. Amplitude ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku između polova ( $p > 0,05$ ) (Tabela 20).

Tabela 20. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle Brufena“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

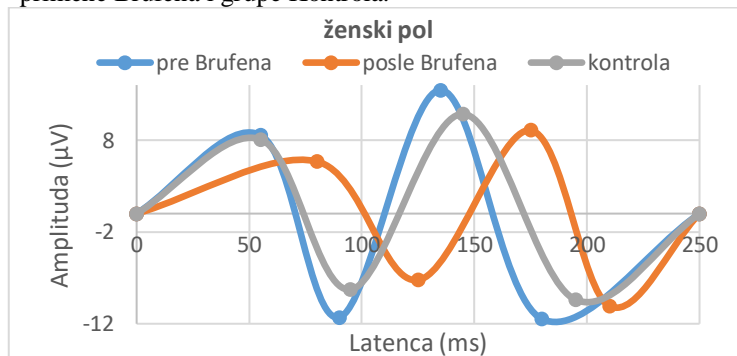
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	4.0238	1	0.0449
AP1	0.3810	1	0.5371
AN2	3.5756	1	0.0586
AP2	3.1488	1	0.0760

Na Grafikonima 17, 18 i 19 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Brufen, pre i posle primene leka, i kontrolne grupe.

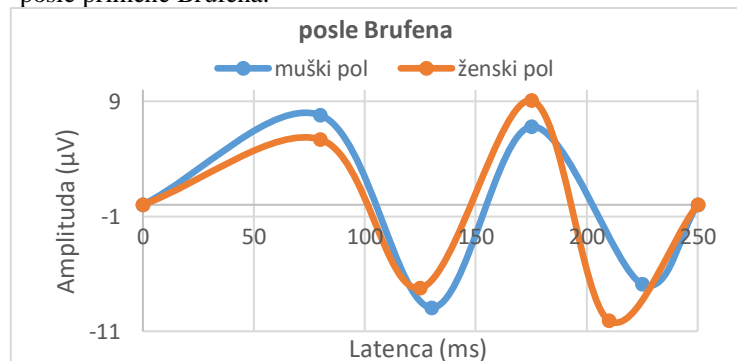
Grafikon 17. Srednje krive EP-a osoba muškog pola pre i posle primene Brufena i grupe Kontrola.



Grafikon 18. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola pre i posle primene Brufena i grupe Kontrola.



Grafikon 19. Srednje krive EP-a osoba muškog i ženskog pola posle primene Brufena.



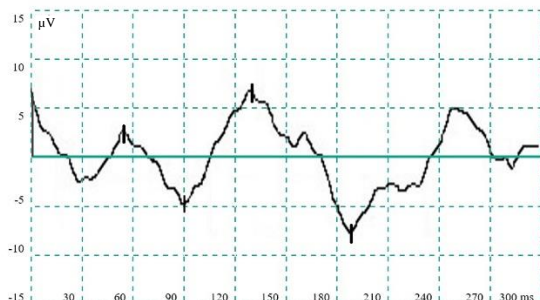
Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti amplituda talasa pre primene leka i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) između navedenih komponenti (Tabela 21).

Tabela 21. Testiranje značajnosti razlika „pre Brufena“ i „kontrolne“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

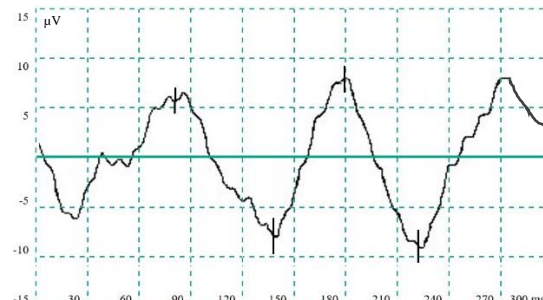
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0,0264	1	0,8708	0,1137	1	0,7360
AP1	1,4601	1	0,2269	0,2862	1	0,2567
AN2	1,5155	1	0,2183	1,9026	1	0,1678
AP2	0,0437	1	0,8344	0,5872	1	0,4435

### 3.2. Evocirani protencijali posle primene Bromazepama

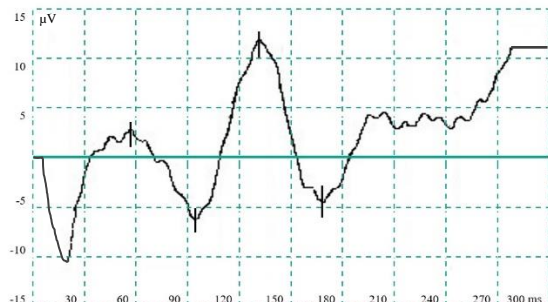
Slika 23. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola pre primene Bromazepama.



Slika 24. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola posle primene Bromazepama.



Slika 25. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola pre primene Bromazepama.



Slika 26. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola posle primene Bromazepama.

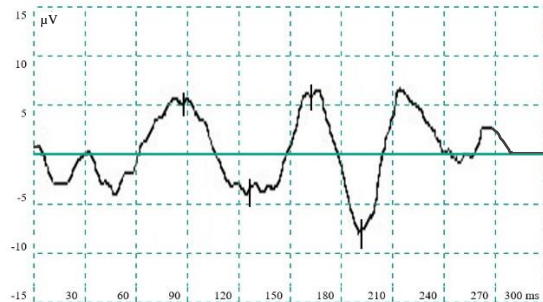
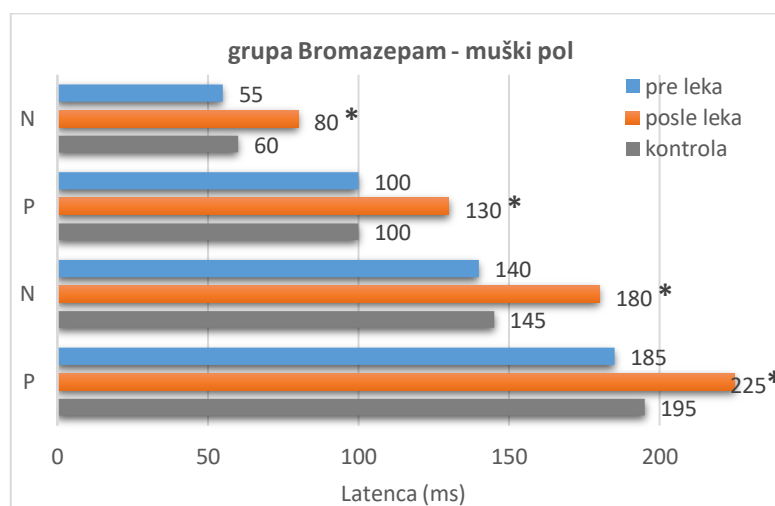


Tabela 22 i Grafikon 20 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 22. srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Bromazepam (muški pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	55,31	98,33	141,98	186,27
	±0,83	±1,44	±3,67	±2,95
	55	100	140	185
posle leka	77,51	128,15	177,51	226,21
	±2,74	±1,92	±1,15	±1,81
	80	130	180	225
kontrola	57,89	100,30	147,23	194,52
	±2,27	±3,04	±3,98	±5,57
	60	100	145	195

Grafikon 20. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Upoređujući srednje vrednosti latenci talasa EP-a kod muškog pola pre i posle primene Bromazepama uočava se da su latence svih talasa statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) od latenci istih talasa pre primene leka (Tabela 24).

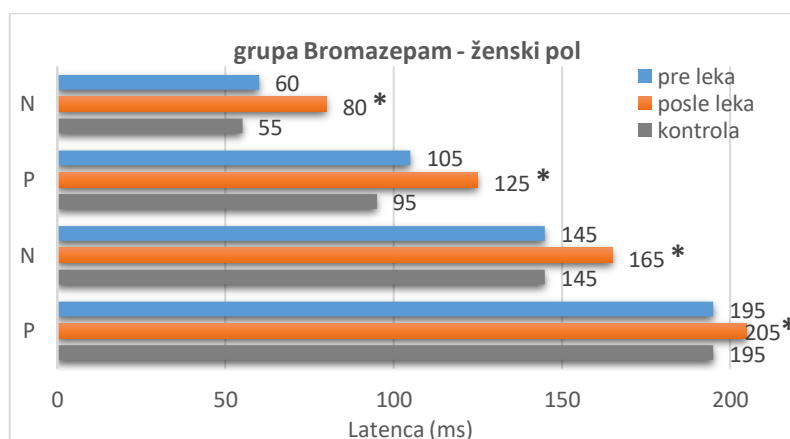
Ako se srednje vrednosti uporede sa standardnim vrednostima uočava se da su latence svih talasa ove grupe ispitanika statistički visoko značajno duže ( $p < 0,001$ ) od latenci talasa kontrolne grupe za dati pol (Tabela 25).

Tabela 23 i Grafikon 21 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 23. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Bromazepam (ženski pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	60,64 ±1,29	102,98 ±3,58	146,32 ±3,99	194,71 ±5,18
	60	105	145	195
posle leka	79,58 ±2,22	123,47 ±1,28	164,58 ±2,44	207,46 ±2,21
	80	125	165	205
kontrola	53,14 ±1,35	97,28 ±1,70	144,38 ±1,87	193,18 ±2,02
	55	95	145	195

Grafikon 21. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Kod ispitanika ženskog pola latence svih talasa posle primene anksiolitika su statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) od latenci istih talasa pre primene leka (Tabela 24).

Uočava se da su latence talasa N80 i P125 statistički visoko značajno duže ( $p < 0,001$ ) od latenci talasa N55 i P95 kontrolne grupe za dati pol, zatim da je latenca talasa N165 statistički značajno duža ( $p < 0,05$ ) od N145, dok latenca talasa P205 ne pokazuje statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) u odnosu na latencu talasa P195 kontrolne grupe (Tabela 25).

Tabela 24. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Bromazepama, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
LN1	-18	0.0078	-18	0.0078
LP1	-18	0.0078	-18	0.0078
LN2	-18	0.0078	-18	0.0078
LP2	-18	0.0078	-15	0.0313

Tabela 25. Testiranje značajnosti razlika „posle Bromazepama“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

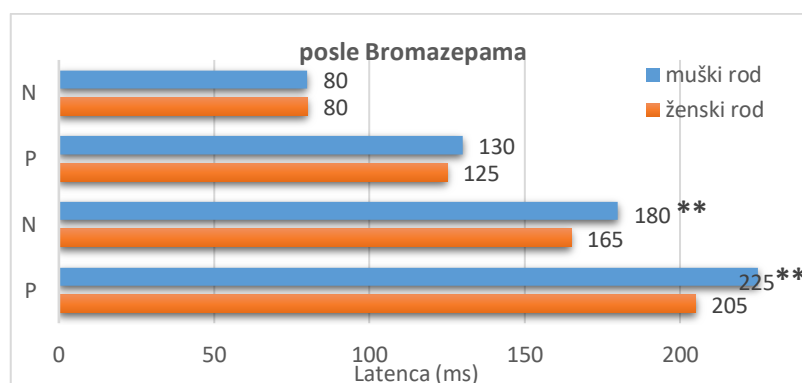
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	15.3868	1	<.0001	15.3868	1	<.0001
LP1	15.3868	1	<.0001	15.3868	1	<.0001
LN2	15.3868	1	<.0001	6.6265	1	0.0100
LP2	15.3868	1	<.0001	3.3809	1	0.0660

Tabela 26 i Grafikon 22 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 26. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Bromazepam				
posle leka (muški pol)	77,51 ±2,74	128,15 ±1,92	177,51 ±1,15	226,21 ±1,81
	80	130	180	225
posle leka (ženski pol)	79,58 ±2,22	123,47 ±1,28	164,58 ±2,44	207,46 ±2,21
	80	125	165	205

Grafikon 22. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.



\*\* p<0,001

Kada se uporede srednje vrednosti latenci talasa po polovima vidi se da su latence talasa N180 i P225 muškog pola statistički visoko značajno duže (p<0,001) od latenci talasa N165 i P205 ženskog pola (Tabela 27).

Tabela 27. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle Bromazepama“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0.1786	1	0.6726
LP1	2.8571	1	0.0910
LN2	11.4286	1	0.0007
LP2	11.4286	1	0.0007

Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti latenci talasa pre primene leka i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) između navedenih komponenti (tabela 28).

Tabela 28. Testiranje značajnosti razlika „pre Bromazepam“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

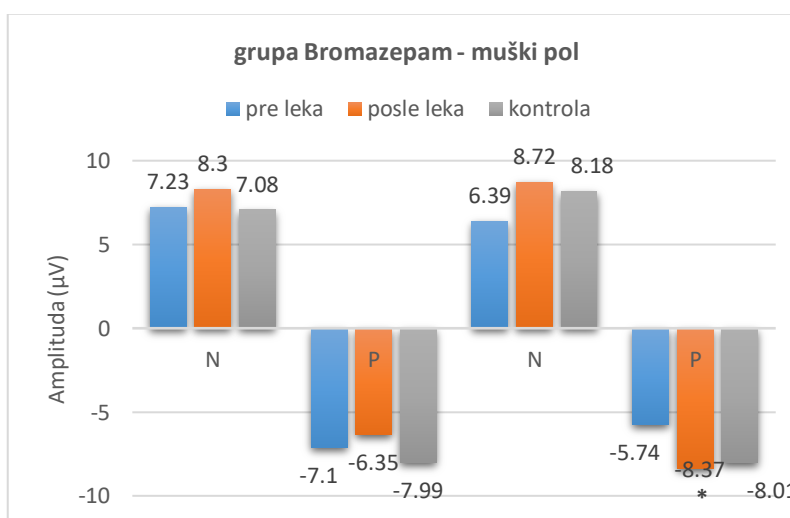
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0,7401	1	0,3896	0,1359	1	0,7123
LP1	0,2417	1	0,6230	0,2417	1	0,6230
LN2	0,7401	1	0,3896	0,0604	1	0,8058
LP2	3,3986	1	0,0653	0,1359	1	0,7123

Tabela 29 i Grafikon 23 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 29. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Bromazepam (muški pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	7,23 $\pm 0,52$	7,10 $\pm 0,89$	6,39 $\pm 0,66$	5,74 $\pm 0,50$
posle leka	8,30 $\pm 1,02$	6,35 $\pm 1,10$	8,72 $\pm 1,13$	8,37 $\pm 1,23$
kontrola	7,08 $\pm 0,47$	7,99 $\pm 0,66$	8,18 $\pm 0,71$	8,01 $\pm 0,61$

Grafikon 23. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za muški pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Upoređujući srednje vrednosti amplituda talasa EP-a kod muškog pola pre i posle primene Bromazepam uočava se da je amplituda talasa P225 statistički značajno viša ( $p < 0,05$ ) od amplitude talasa P185, dok amplitude ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 31).

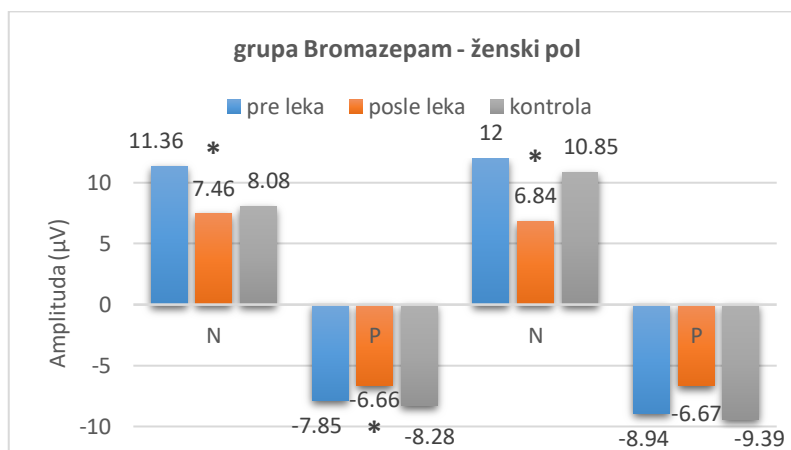
Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u visini amplituda talasa EP-a između ispitanika muškog pola ove grupe i kontrolne grupe istog pola (Tabela 32).

Tabela 30 i Grafikon 24 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 30. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.

Grupa Bromazepam (ženski pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre leka	11,36 $\pm 1,35$	7,85 $\pm 0,54$	12,00 $\pm 1,50$	8,94 $\pm 0,35$
posle leka	7,46 $\pm 0,98$	6,66 $\pm 0,42$	6,84 $\pm 0,44$	6,67 $\pm 0,27$
kontrola	8,08 $\pm 0,80$	8,28 $\pm 0,65$	10,85 $\pm 1,00$	9,39 $\pm 0,40$

Grafikon 24. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam za ženski pol, pre i posle primene leka, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Kod ispitanika ženskog pola amplitude svih talasa posle primene Bromazepam su statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) od amplituda pre primene istog leka (Tabela 31).

Kod ispitanika ženskog pola grupe Bromazepam srednja vrednost visine amplitude talasa P205 je statistički visoko značajno niža ( $p < 0,001$ ) od srednje vrednosti amplitude talasa P195 kod istog pola u kontrolnoj grupi. Amplituda talasa N165 nakon primene leka je statistički značajno niža ( $p < 0,05$ ) od amplitude talasa N145 kontrolne grupe (Tabela 32).



Tabela 31. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Bromazepama, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
AN1	-8	0.2656	15	0.0313
AP1	7	0.3828	18	0.0078
AN2	-11	0.1484	18	0.0078
AP2	-15	0.0313	18	0.0078

Tabela 32. Testiranje značajnosti razlika „posle Bromazepama“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

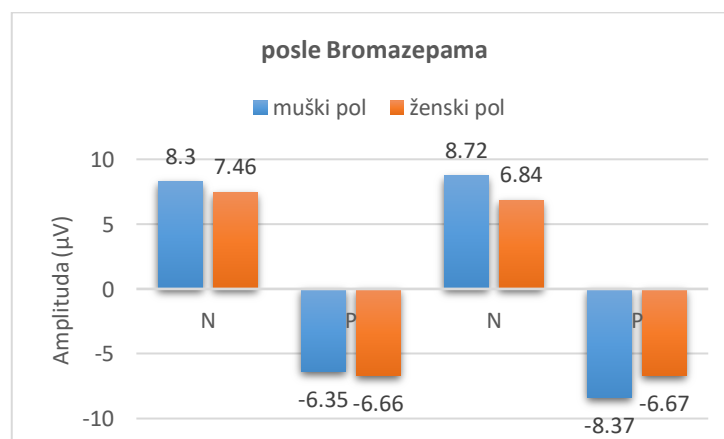
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	1.5026	1	0.2203	0.1352	1	0.7131
AP1	1.2176	1	0.2698	3.6148	1	0.0573
AN2	0.1352	1	0.7131	8.6551	1	0.0033
AP2	0.0150	1	0.9024	13.5235	1	0.0002

Tabela 33 i Grafikon 25 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 33. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa Bromazepam	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
posle leka (muški pol)	8,30 $\pm$ 1,02	6,35 $\pm$ 1,10	8,72 $\pm$ 1,13	8,37 $\pm$ 1,23
posle leka (ženski pol)	7,46 $\pm$ 0,98	6,66 $\pm$ 0,42	6,84 $\pm$ 0,44	6,67 $\pm$ 0,27

Grafikon 25. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.



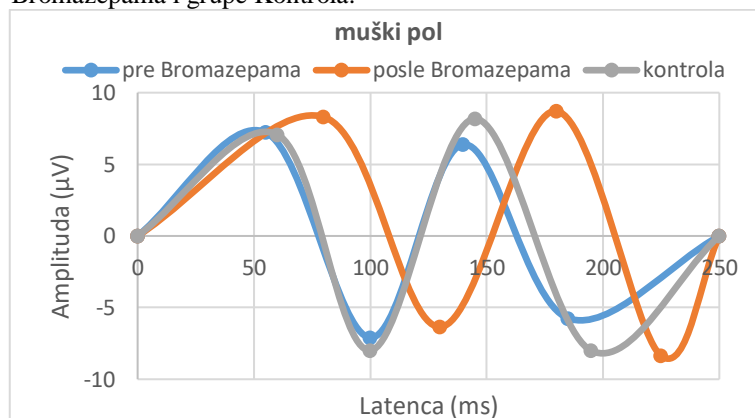
Upoređujući dobijene srednje vrednosti za visine amplituda osoba muškog i ženskog pola nakon primene Bromazepama zapaža se da ne postoji statistički značajna razlika između polova ( $p > 0,05$ ) (Tabela 34).

Tabela 34. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle Bromazepama“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

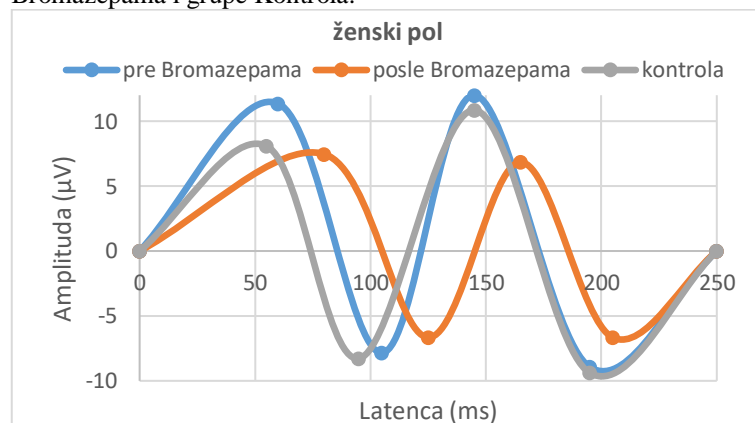
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.7143	1	0.3980
AP1	0.0000	1	1.0000
AN2	0.7143	1	0.3980
AP2	0.1786	1	0.6726

Na Grafikonima 26, 27 i 28 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Bromazepam, pre i posle primene leka, i kontrolne grupe.

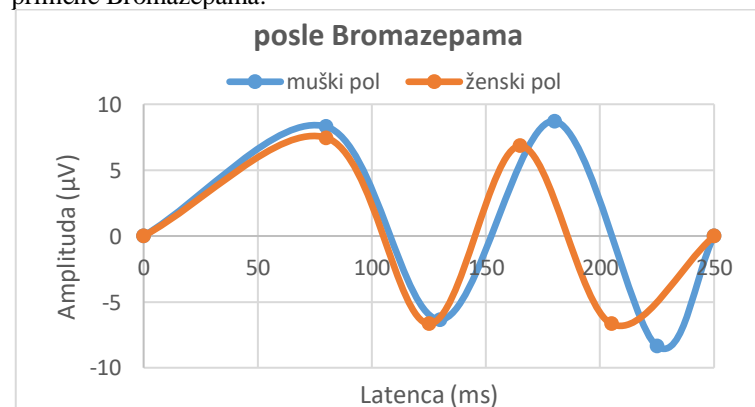
Grafikon 26. Srednje krive EP-a osoba muškog pola pre i posle primene Bromazepama i grupe Kontrola.



Grafikon 27. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola pre i posle primene Bromazepama i grupe Kontrola.



Grafikon 28. Srednje krive EP-a osoba muškog i ženskog pola posle primene Bromazepama.



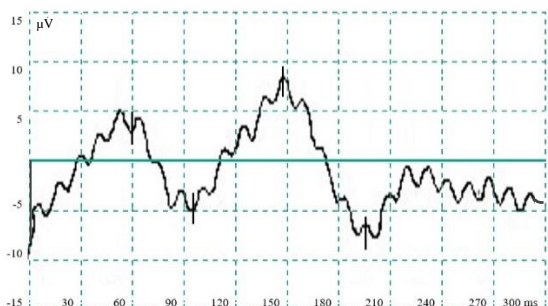
Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti amplituda talasa pre primene leka i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) između navedenih komponenti (Tabela 35).

Tabela 35. Testiranje značajnosti razlika „pre Bromazepama“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

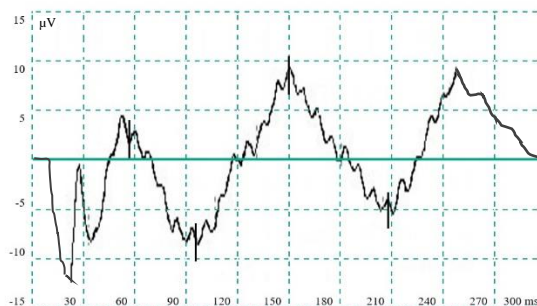
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0,1359	1	0,7123	0,8940	1	0,1269
AP1	0,3778	1	0,5388	0,0604	1	0,8058
AN2	2,5528	1	0,1101	0,2417	1	0,6230
AP2	0,4529	1	0,1195	0,3776	1	0,5389

### 3.3. Evocirani protencijali posle primene placeba

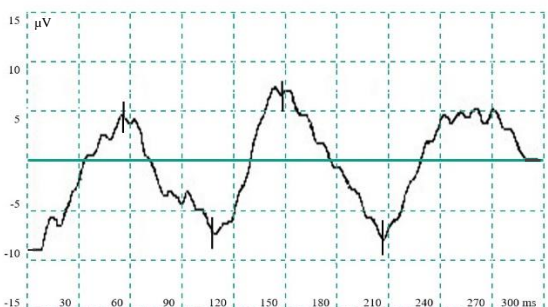
Slika 27. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola pre primene placeba.



Slika 28. Originalni zapis krive EP-a osoba muškog pola posle primene placeba.



Slika 29. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola pre primene placeba.



Slika 30. Originalni zapis krive EP-a osoba ženskog pola posle primene placeba.

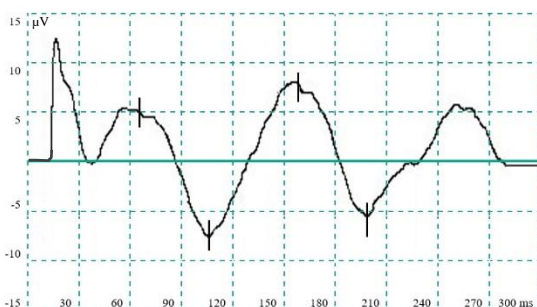
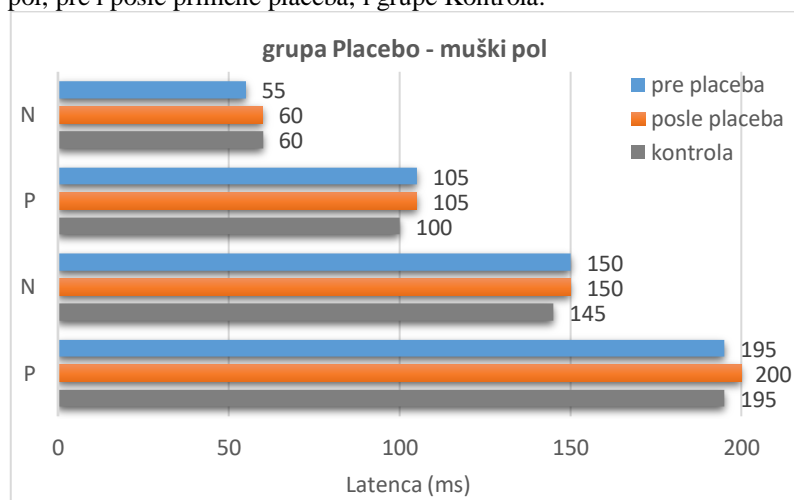


Tabela 36 i Grafikon 20 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Placebo za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 36. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Placebo za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.

Placebo (muški pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre placeba	56,62	102,95	148,56	194,61
	±2,26	±3,90	±5,09	±5,91
	55	105	150	195
posle placeba	60,53	104,76	150,47	197,59
	±2,51	±3,41	±4,69	±6,04
	60	105	150	200
kontrola	57,89	100,30	147,23	194,52
	±2,27	±3,04	±3,98	±5,57
	60	100	145	195

Grafikon 29. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Placebo za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.



Rezultati pokazuju da dobijene srednje vrednosti latenci talasa muškog pola pre i posle primene placeba ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 38).

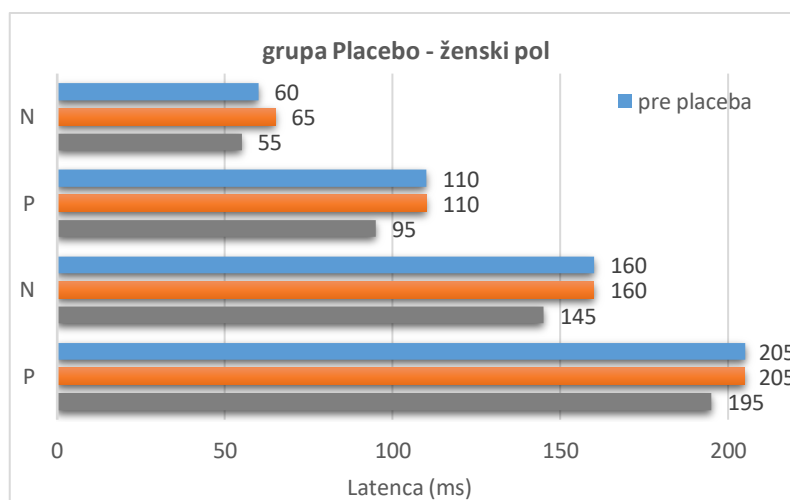
Ako se srednje vrednosti latentnog perioda uporede sa standardnim vrednostima uočava se da su latence talasa N1 i P1 ove grupe ispitanika statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) od latenci talasa N1 i P1 kontrolne grupe za dati pol (Tabela 39).

Tabela 37 i Grafikon 30 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP grupe Placebo za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 37. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Placebo za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.

Placebo (ženski pol)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
pre placeba	60,89	108,36	158,38	205,69
	±3,62	±3,88	±5,48	±7,28
	60	110	160	205
posle placeba	63,56	109,76	158,66	205,50
	±2,90	±4,10	±5,52	±6,69
	65	110	160	205
kontrola	53,14	97,28	144,38	193,18
	±1,35	±1,70	±1,87	±2,02
	55	95	145	195

Grafikon 30. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Placebo za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.



Kada se uporede srednje vrednosti latenci talasa osoba ženskog pola pre i posle primene placeba, kao i ove grupe ispitanika i kontrolne grupe vidi se da ne postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) (Tabele 38 i 39).

Tabela 38. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene placeba, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
LN1	-5	0.1250	-3.5	0.7344
LP1	-2	0.6250	-2.5	0.8203
LN2	-1	0.8750	0.5	1.000
LP2	-2	0.6250	1.5	0.9102

Tabela 39. Testiranje značajnosti razlika „posle placeba“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

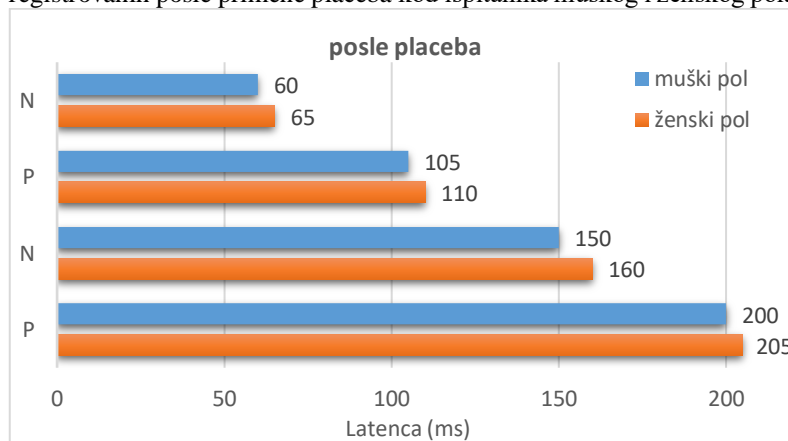
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	5.1589	1	0.0231	3.0801	1	0.0793
LP1	4.0983	1	0.0429	2.3365	1	0.1264
LN2	3.3377	1	0.0677	2.5128	1	0.1129
LP2	2.0504	1	0.1522	1.0974	1	0.2948

Tabela 40 i Grafikon 31 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene placeba kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 40. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa Placebo	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
posle placebo (muški pol)	60,53 ±2,51	104,76 ±3,41	150,47 ±4,69	197,59 ±6,04
	60	105	150	200
posle placebo (ženski pol)	63,56 ±2,90	109,76 ±4,10	158,66 ±5,52	205,50 ±6,69
	65	110	160	205

Grafikon 31. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene placeba kod ispitanika muškog i ženskog pola.



Takođe nema statistički značajne razlike između srednjih vrednosti latenci talasa EP-a između polova nakon primene placeba ( $p > 0,05$ ) (Tabela 41).

Tabela 41. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle placebo“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	1.5714	1	0.2100
LP1	0.6364	1	0.4250
LN2	1.5714	1	0.2100
LP2	0.3247	1	0.5688

Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti latenci talasa pre primene placebo i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) između navedenih komponenti (tabela 42).

Tabela 42. Testiranje značajnosti razlika „pre placebo“ i „kontrolne“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	1,9821	1	0,1592	0,7721	1	0,3796
LP1	1,0255	1	0,3112	2,7968	1	0,0945
LN2	1,2354	1	0,2664	2,6104	1	0,1062
LP2	0,3813	1	0,5369	1,9291	1	0,1649

Tabela 43 i Grafikon 32 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Placebo, za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola, izražene u milivoltima.

Tabela 43. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP grupe Placebo, za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.

Grupa Placebo (muški pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre placeba	6,72 $\pm 0,61$	8,08 $\pm 0,87$	8,39 $\pm 0,88$	8,74 $\pm 0,68$
posle placeba	7,81 $\pm 0,80$	9,09 $\pm 1,73$	10,15 $\pm 1,28$	10,30 $\pm 1,08$
kontrola	7,08 $\pm 0,47$	7,99 $\pm 0,66$	8,18 $\pm 0,71$	8,01 $\pm 0,61$

Grafikon 32. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Placebo, za muški pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.

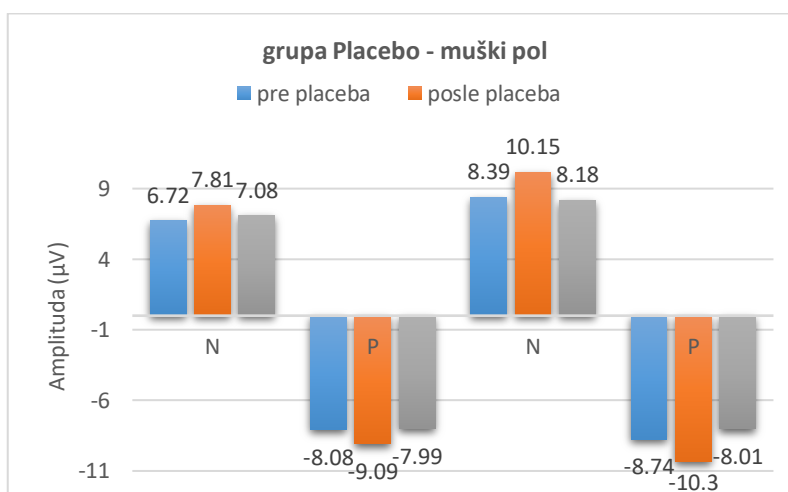
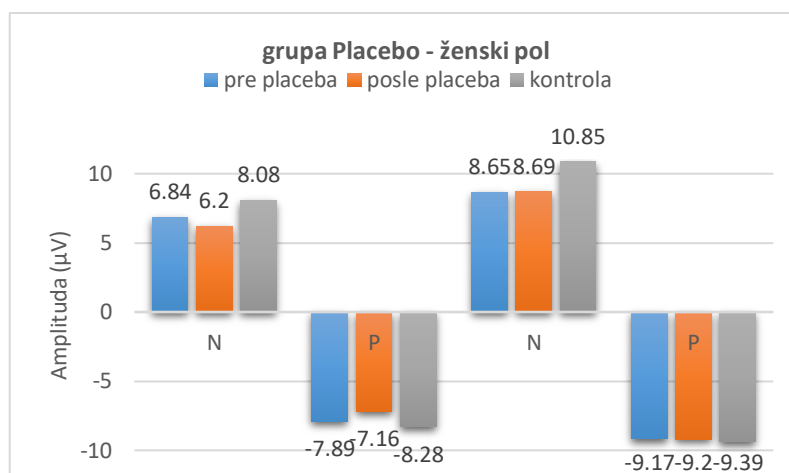


Tabela 44 i Grafikon 33 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Placebo, za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola, izražene u milivoltima.

Tabela 44. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Placebo, za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.

Grupa Placebo (ženski pol)	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
pre placeba	6,84 $\pm 0,45$	7,89 $\pm 0,62$	8,65 $\pm 0,82$	9,17 $\pm 0,79$
posle placeba	6,20 $\pm 0,48$	7,16 $\pm 0,70$	8,69 $\pm 0,61$	9,20 $\pm 0,56$
kontrola	8,08 $\pm 0,80$	8,28 $\pm 0,65$	10,85 $\pm 1,00$	9,39 $\pm 0,40$

Grafikon 33. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Placebo, za ženski pol, pre i posle primene placeba, i grupe Kontrola.



Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u visini amplituda talasa EP-a pre i posle primene placeba kod oba pola, kao ni kod ispitanika ove grupe i kontrolne grupe oba pola (Tabele 45 i 46).

Tabela 45. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene placeba, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
AN1	-4	0.2500	5.5	0.5703
AP1	-4	0.2500	8.5	0.3594
AN2	-5	0.1250	0.5	1.0000
AP2	-5	0.1250	-1.5	0.9102

Tabela 46. Testiranje značajnosti razlika „posle placeba“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.1560	1	0.6928	3.2821	1	0.0700
AP1	0.5863	1	0.4439	0.8205	1	0.3650
AN2	1.4043	1	0.2360	1.6955	1	0.1929
AP2	3.3377	1	0.0677	0.1804	1	0.6711

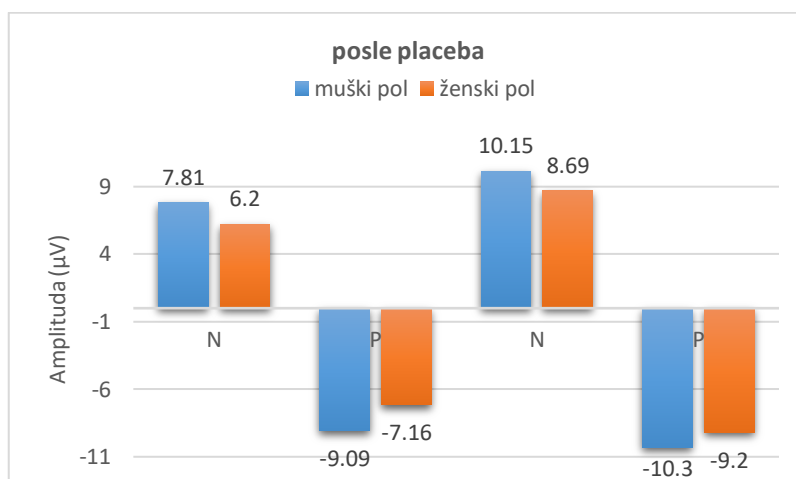
Tabela 47 i Grafikon 43 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene placeba kod ispitanika muškog i ženskog pola, izražene u mikrovoltima.



Tabela 47. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene placeba kod ispitanika muškog i ženskog pola.

Grupa Placebo	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
posle placebo (muški pol)	7,81 $\pm 0,80$	9,09 $\pm 1,73$	10,15 $\pm 1,28$	10,30 $\pm 1,08$
posle placebo (ženski pol)	6,20 $\pm 0,48$	7,16 $\pm 0,70$	8,69 $\pm 0,61$	9,20 $\pm 0,56$

Grafikon 34. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Placebo, registrovanih posle primene placeba kod ispitanika muškog i ženskog pola.



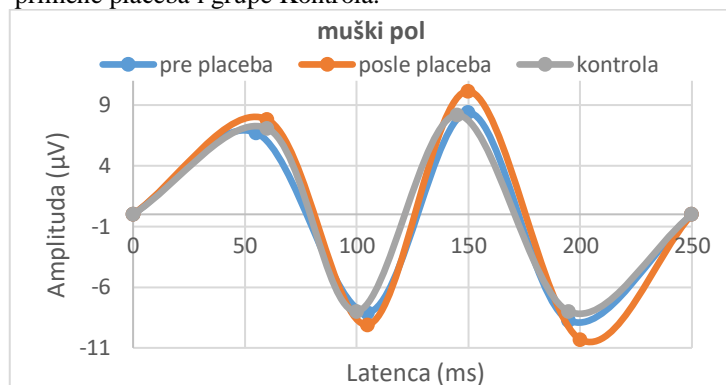
Takođe nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) srednjih vrednosti amplituda talasa EP-a između polova nakon primene placeba (Tabela 48).

Tabela 48. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola „posle placebo“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

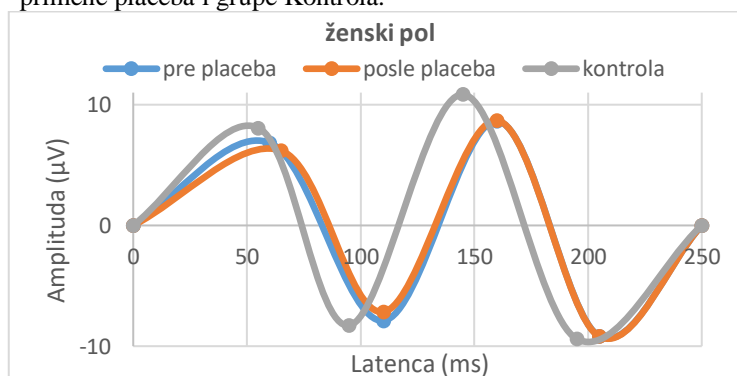
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	2.5474	1	0.1105
AP1	1.5714	1	0.2100
AN2	0.9019	1	0.3423
AP2	1.0519	1	0.3051

Na Grafikonima 35, 36 i 37 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Placebo, pre i posle primene placeba, i kontrolne grupe.

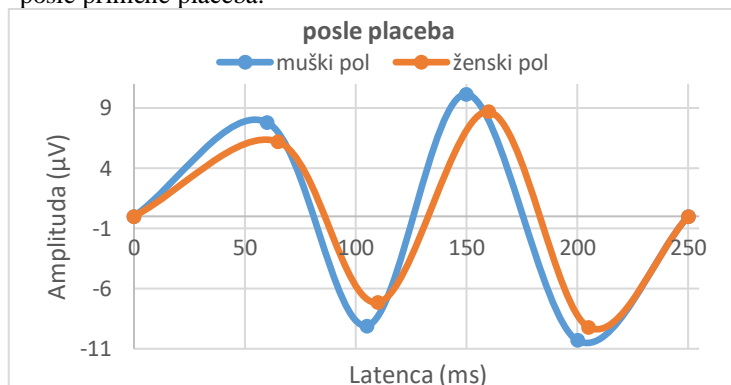
Grafikon 35. Srednje krive EP-a osoba muškog pola pre i posle primene placeba i grupe Kontrola.



Grafikon 36. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola pre i posle primene placeba i grupe Kontrola.



Grafikon 37. Srednje krive EP-a osoba muškog i ženskog pola posle primene placeba.



Radi provere validnosti kontrolne grupe poredili smo i srednje vrednosti amplituda talasa pre primene placeba i kontrolne grupe. Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti ( $p > 0,05$ ) između navedenih komponenti (Tabela 49).

Tabela 49. Testiranje značajnosti razlika „pre placebo“ i „kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0,2441	1	0,6213	1,3506	1	0,2452
AP1	0,0220	1	0,8821	0,0000	1	1,0000
AN2	0,0738	1	0,7859	0,6270	1	0,2021
AP2	0,8352	1	0,3608	0,0972	1	0,7552

### 3.4. Upoređivanje komponenti evociranih potencijala posle primene Brufena, Bromazepam i placebo

Tabela 50 i Grafikon 35 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 50. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (muški pol)	80,94 $\pm$ 4,58	128,21 $\pm$ 4,48	176,34 $\pm$ 4,80	223,23 $\pm$ 6,46
	80	130	175	225
Bromazepam (muški pol)	77,51 $\pm$ 2,74	128,15 $\pm$ 1,92	177,51 $\pm$ 1,15	226,21 $\pm$ 1,81
	80	130	180	225

Grafikon 35. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog pola.

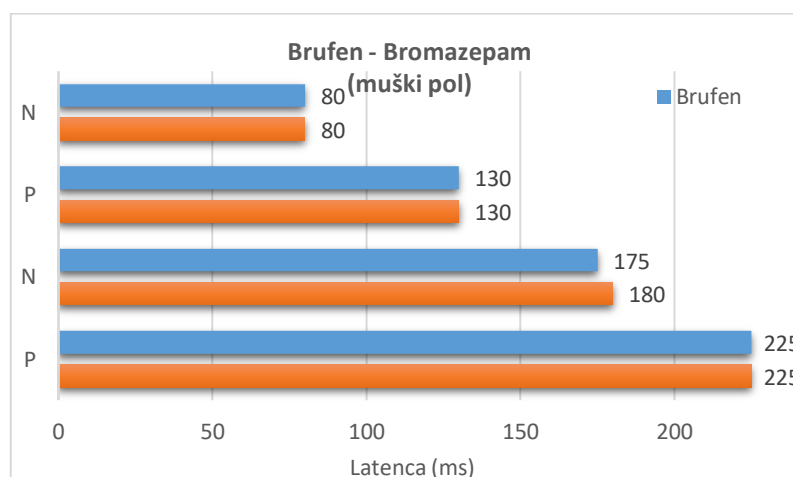
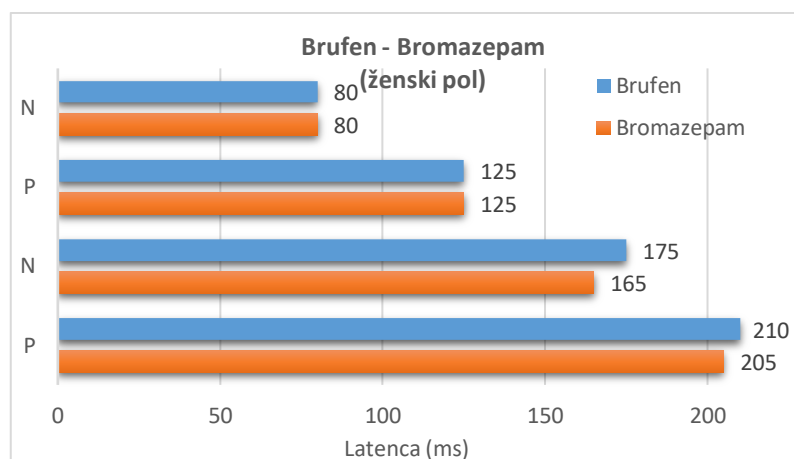


Tabela 51 i Grafikon 36 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 51. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (ženski pol)	80,04 $\pm$ 3,43	125,21 $\pm$ 5,74	174,73 $\pm$ 6,46	211,93 $\pm$ 8,91
	80	125	175	210
Bromazepam (ženski pol)	79,58 $\pm$ 2,22	123,47 $\pm$ 1,28	164,58 $\pm$ 2,44	207,46 $\pm$ 2,21
	80	125	165	205

Grafikon 36. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola.



Upoređujući dobijene srednje vrednosti latenci talasa posle primene Bromazepama sa srednjim vrednostima latenci talasa posle primene Brufena, nalazi se da nema statistički značajnih razlika ( $p > 0,05$ ) bez obzira na pol (Tabela 52).

Tabela 52. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „posle Bromazepama“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

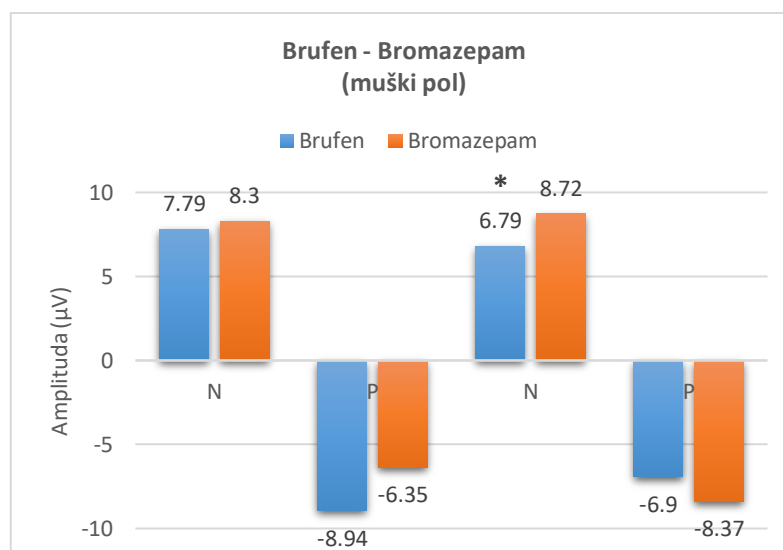
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0.0955	1	0.7573	0.1775	1	0.6735
LP1	0.0239	1	0.8772	0.0444	1	0.8332
LN2	0.0955	1	0.7573	1.8834	1	0.1700
LP2	0.2149	1	0.6429	0.3994	1	0.5274

Tabela 53 i Grafikon 37 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 53. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (muški pol)	7,79 $\pm$ 0,89	8,94 $\pm$ 1,20	6,79 $\pm$ 1,01	6,90 $\pm$ 0,82
Bromazepam (muški pol)	8,30 $\pm$ 1,02	6,35 $\pm$ 1,10	8,72 $\pm$ 1,13	8,37 $\pm$ 1,23

Grafikon 37. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika muskog pola.



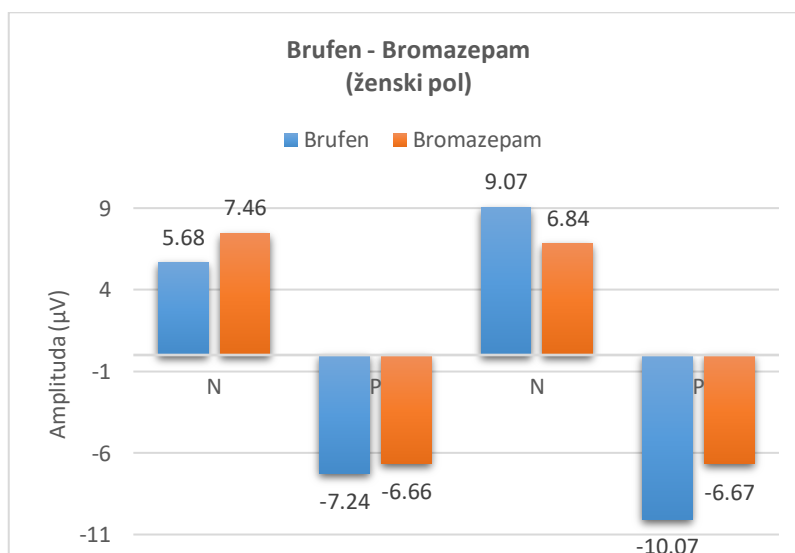
\*  $p < 0,05$

Tabela 54 i Grafikon 38 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 54. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda (µV) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (ženski pol)	5,68 ±1,38	7,24 ±1,00	9,07 ±1,01	10,07 ±1,51
Bromazepam (ženski pol)	7,46 ±0,98	6,66 ±0,42	6,84 ±0,44	6,67 ±0,27

Grafikon 38. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Bromazepam, registrovanih posle primene leka kod ispitanika ženskog pola.



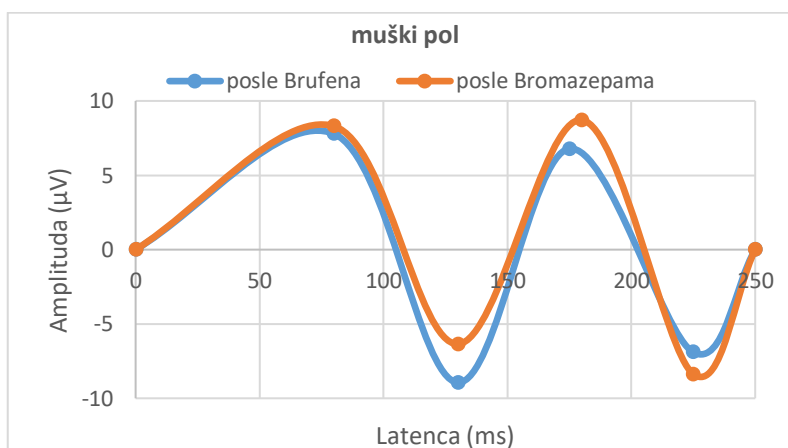
Upoređujući dobijene srednje vrednosti amplituda talasa posle primene Brufena sa srednjim vrednostima amplituda talasa posle primene Bromazepam, uočava se da je amplituda talasa N175 posle primene analgetika statistički značajno niža ( $p < 0,05$ ) kod muškog pola u odnosu na amplitudu talasa N180 posle primene anksiolitika, dok ostale amplitude, kako kod muškog tako i kod ženskog pola, ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 55).

Tabela 55. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „posle Bromazepam“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.2149	1	0.6429	2.1746	1	0.1403
AP1	2.3881	1	0.1223	0.0444	1	0.8332
AN2	4.0359	1	0.0445	1.5976	1	0.2062
AP2	2.8896	1	0.0892	1.5976	1	0.2062

Na Grafikonima 39 i 40 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Brufen i Bromazepam posle primene leka.

Grafikon 39. Srednje krive EP-a osoba muškog pola posle primene Brufena i Bromazepama.



Grafikon 40. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola posle primene Brufena i Bromazepama.

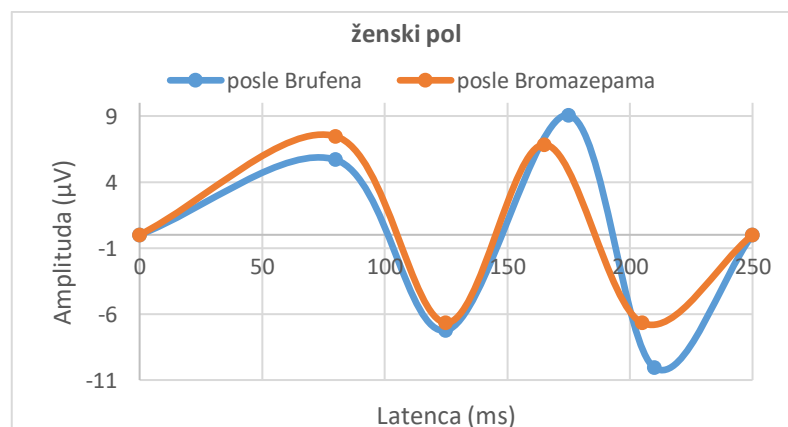
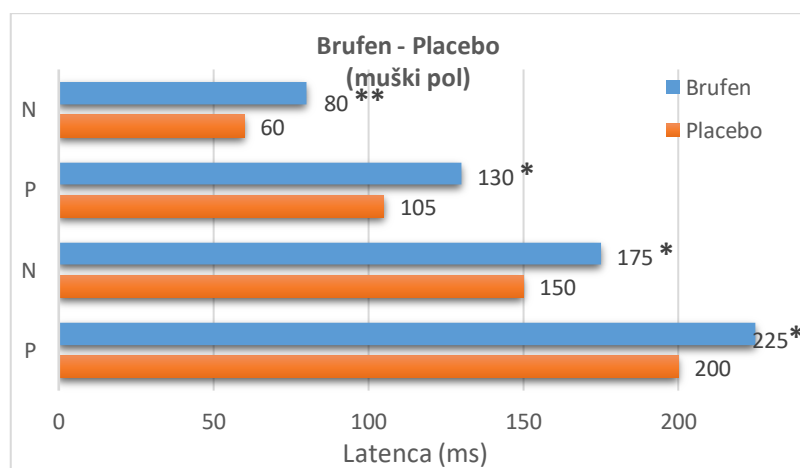


Tabela 56 i Grafikon 41 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 56. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (muški pol)	80,94 ±4,58	128,21 ±4,48	176,34 ±4,80	223,23 ±6,46
	80	130	175	225
Placebo (muški pol)	60,53 ±2,51	104,76 ±3,41	150,47 ±4,69	197,59 ±6,04
	60	105	150	200

Grafikon 41. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.



\* p<0,05 \*\* p<0,001

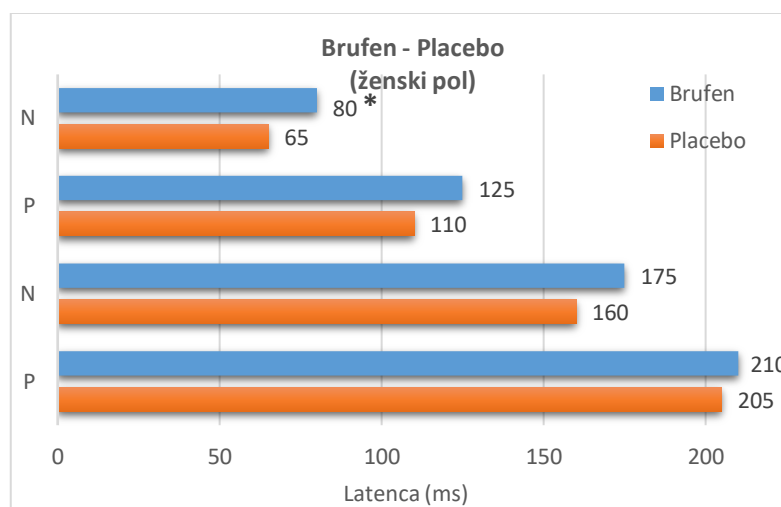
Dužina latence talasa N80 nakon primene Brufena kod muškog pola je statistički visoko značajno duža (p<0,001) od dužine latence talasa N60 nakon primene placeba, dok su latentni periodi ostalih talasa nakon primene Brufena statistički značajno duži (p<0,05) u odnosu na placebo efekat (Tabela 58).

Tabela 57 i Grafikon 42 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 57. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (ženski pol)	80,04 ±3,43	125,21 ±5,74	174,73 ±6,46	211,93 ±8,91
	80	125	175	210
Placebo (ženski pol)	63,56 ±2,90	109,76 ±4,10	158,66 ±5,52	205,50 ±6,69
	65	110	160	205

Grafikon 42. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placebo kod ispitanika ženskog pola.



\*  $p < 0,05$

Dužina latence talasa N80 kod ženskog pola nakon primene Brufena je statistički značajno duža ( $p < 0,05$ ) u odnosu na latencu talasa N65 nakon primene placebo, dok latence ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 58).

Tabela 58. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „posle placebo“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	11.4583	1	0.0007	8.3333	1	0.0039
LP1	9.8523	1	0.0017	3.3426	1	0.0675
LN2	9.8523	1	0.0017	2.6759	1	0.1019
LP2	8.3674	1	0.0038	0.2315	1	0.6304

Tabela 59 i Grafikon 43 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placebo kod ispitanika muškog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 59. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placebo kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (muški pol)	7,79 $\pm 0,89$	8,94 $\pm 1,20$	6,79 $\pm 1,01$	6,90 $\pm 0,82$
Placebo (muški pol)	7,81 $\pm 0,80$	9,09 $\pm 1,73$	10,15 $\pm 1,28$	10,30 $\pm 1,08$



Grafikon 43. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.

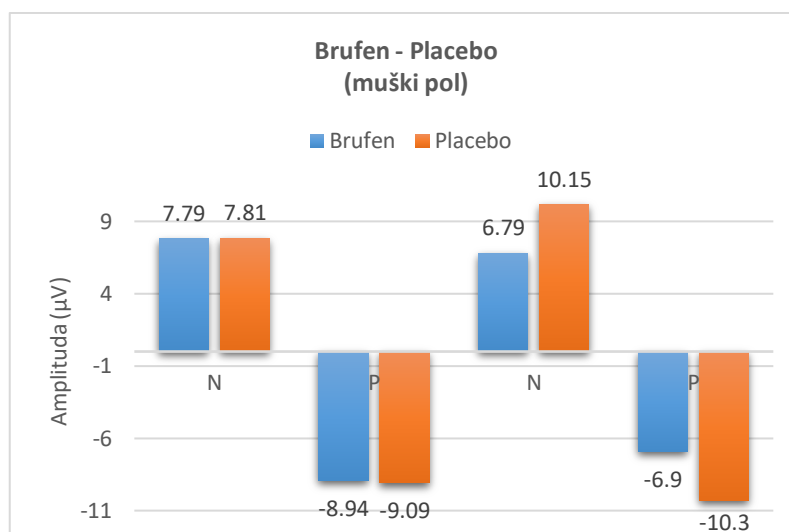
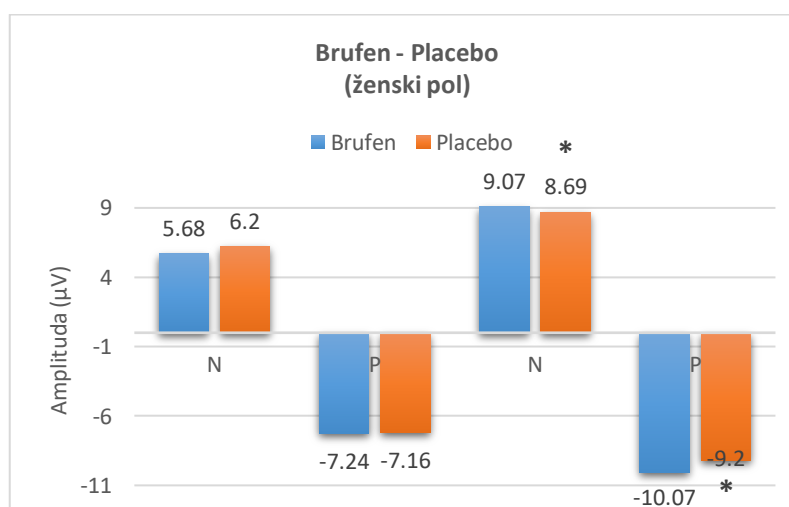


Tabela 60 i Grafikon 44 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 60. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda (µV) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Brufen (ženski pol)	5,68 ±1,38	7,24 ±1,00	9,07 ±1,01	10,07 ±1,51
Placebo (ženski pol)	6,20 ±0,48	7,16 ±0,70	8,69 ±0,61	9,20 ±0,56

Grafikon 44. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Brufen i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.



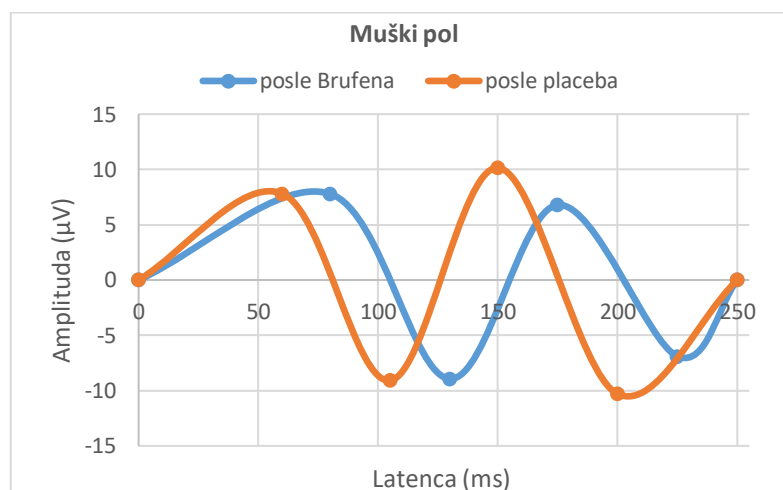
Ako se dobijene visine amplituda uporede sa amplitudama grupe tretirane Brufenom zapaža se da su amplitude talasa N150 i N200 značajno niže ( $p < 0,05$ ) u odnosu na amplitude N175 i N225 kod muškog pola, dok visine amplituda svih talasa ženskog pola nakon primene placebo ne pokazuju značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) u donosu na grupu tretiranu Brufenom istog pola (Tabela 61).

Tabela 61. Testiranje značajnosti razlika „posle Brufena“ i „posle placeba“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.0038	1	0.9509	2.6759	1	0.1019
AP1	0.1364	1	0.7119	0.0833	1	0.7728
AN2	4.1250	1	0.0423	0.1481	1	0.7003
AP2	4.6402	1	0.0312	0.0093	1	0.9233

Na Grafikonima 45 i 46 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Brufen i Placebo posle primene leka i placeba.

Grafikon 45. Srednje krive EP-a osoba muškog pola posle primene Brufena i placeba.



Grafikon 46. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola posle primene Brufena i placeba.

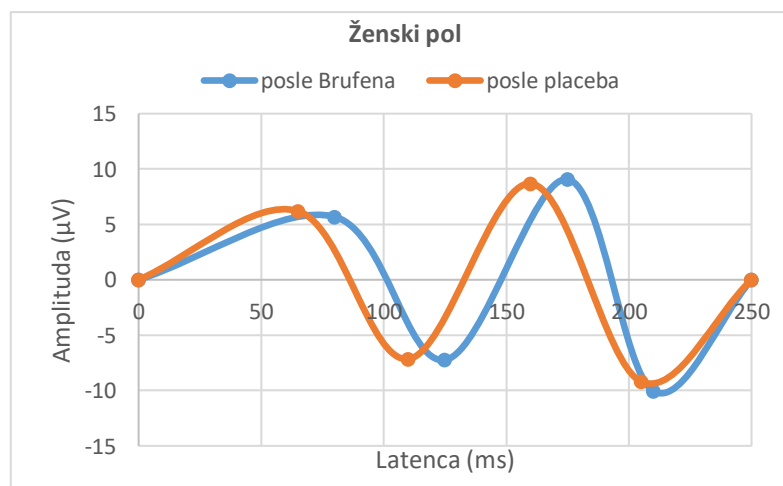
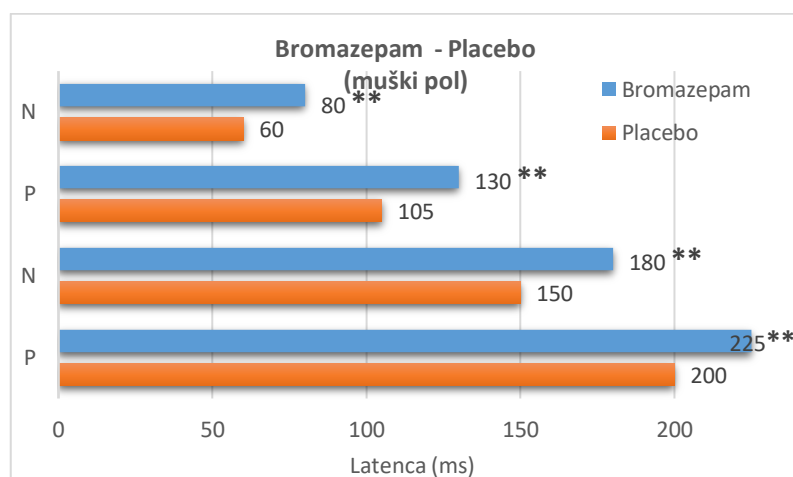


Tabela 62 i Grafikon 47 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 62. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Bromazepam (muški pol)	77,51 ±2,74	128,15 ±1,92	177,51 ±1,15	226,21 ±1,81
	80	130	180	225
Placebo (muški pol)	60,53 ±2,51	104,76 ±3,41	150,47 ±4,69	197,59 ±6,04
	60	105	150	200

Grafikon 47. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.



\*\* p<0,001

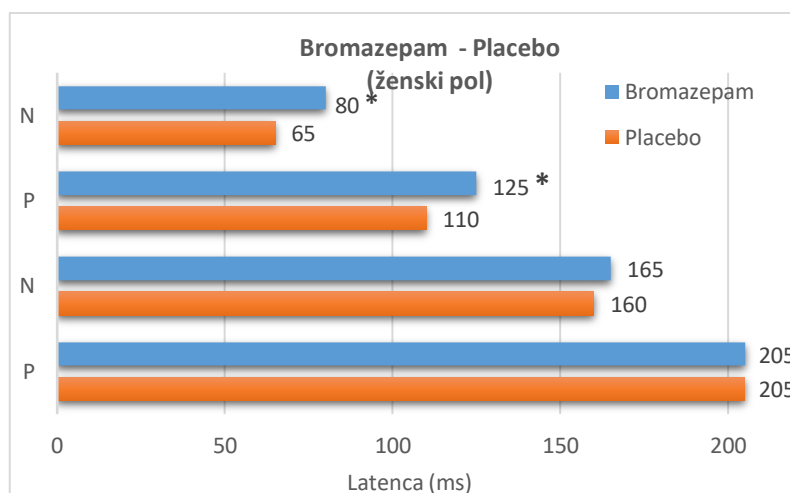
Rezultati pokazuju da su i latence svih talasa kod muškog pola nakon primene Bromazepama statistički visoko značajno duže (p<0,001) u odnosu na latence talasa nakon primene placeba (Tabela 64).

Tabela 63 i Grafikon 48 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola, izražene u milisekundama.

Tabela 63. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Bromazepam (ženski pol)	79,58 ±2,22	123,47 ±1,28	164,58 ±2,44	207,46 ±2,21
	80	125	165	205
Placebo (ženski pol)	63,56 ±2,90	109,76 ±4,10	158,66 ±5,52	205,50 ±6,69
	65	110	160	205

Grafikon 48. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.



\*  $p < 0,05$

Latence talasa N80 i P 125 nakon primene Bromazepama su statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) u odnosu na latence talasa N65 i P 110 nakon primene placeba (Tabela 64).

Tabela 64. Testiranje značajnosti razlika „posle Bromazepama“ i „posle placeba“ za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

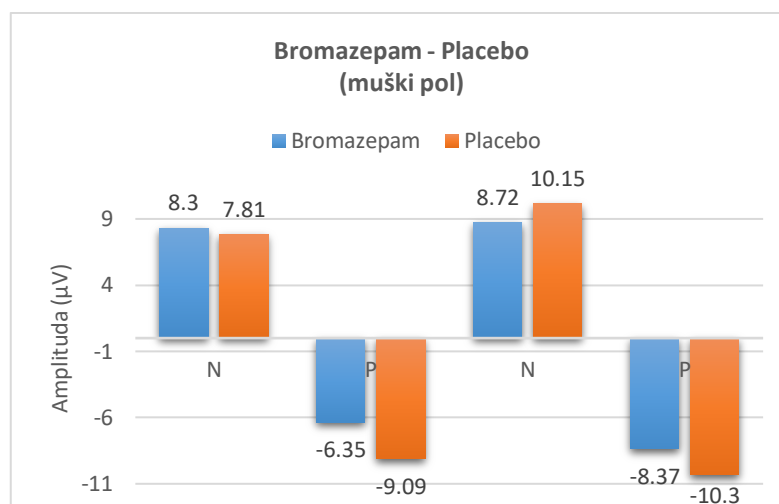
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
LN1	10.9475	1	0.0009	9.5282	1	0.0020
LP1	12.0696	1	0.0005	5.3596	1	0.0206
LN2	12.0696	1	0.0005	0.5955	1	0.4403
LP2	12.0696	1	0.0005	0.0372	1	0.8407

Tabela 65 i Grafikon 49 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 65. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Bromazepam (muški pol)	8,30 $\pm 1,02$	6,35 $\pm 1,10$	8,72 $\pm 1,13$	8,37 $\pm 1,23$
Placebo (muški pol)	7,81 $\pm 0,80$	9,09 $\pm 1,73$	10,15 $\pm 1,28$	10,30 $\pm 1,08$

Grafikon 49. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika muškog pola.



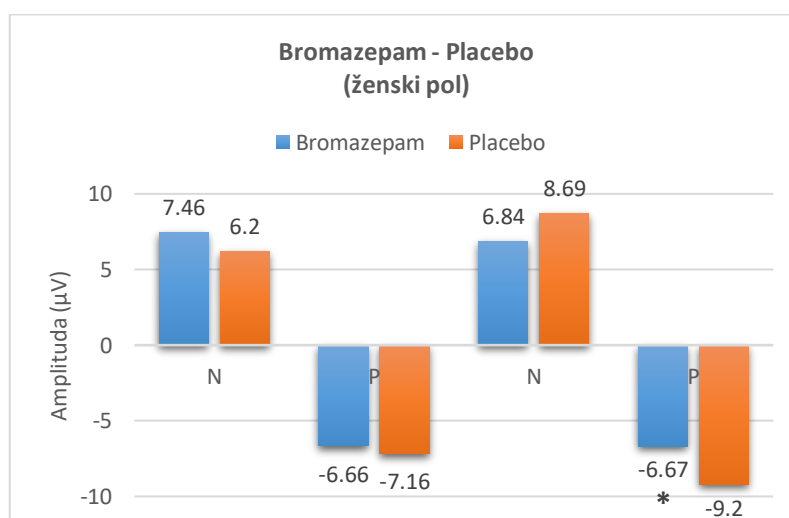
Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) između visina amplituda nakon primene placeba i Bromazepama kod muškog pola (Tabela 67).

Tabela 66 i Grafikon 50 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 66. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.

Grupa (posle leka)	Amplituda (µV) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Bromazepam (ženski pol)	7,46 ±0,98	6,66 ±0,42	6,84 ±0,44	6,67 ±0,27
Placebo (ženski pol)	6,20 ±0,48	7,16 ±0,70	8,69 ±0,61	9,20 ±0,56

Grafikon 50. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Bromazepam i Placebo, registrovanih posle primene leka i placeba kod ispitanika ženskog pola.



\*  $p < 0,05$

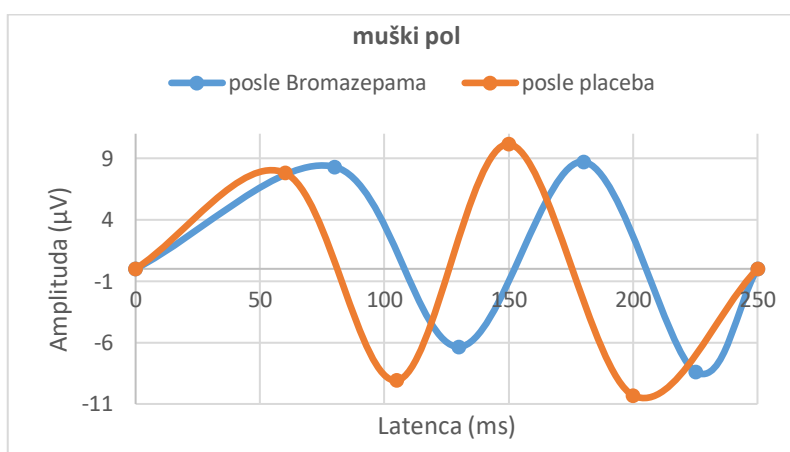
Kod osoba ženskog pola visina amplitude poslednjeg talasa je statistički značajno niža ( $p < 0,05$ ) nakon primene Bromazepama u odnosu na visinu amplitude istog talasa nakon primene placeba (Tabela 67).

Tabela 67. Testiranje značajnosti razlika „posle Bromazepama“ i „posle placeba“ za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

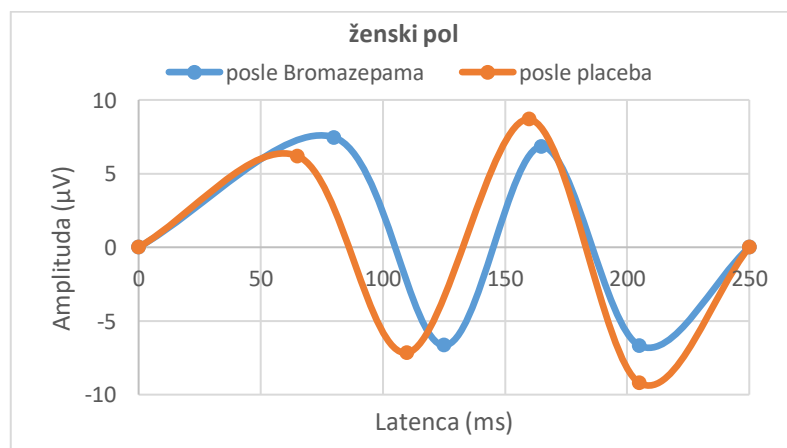
Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0.4379	1	0.5081	1.3399	1	0.2471
AP1	2.7369	1	0.0981	0.1489	1	0.6996
AN2	0.6842	1	0.4081	3.7219	1	0.0537
AP2	1.7516	1	0.1857	9.5282	1	0.0020

Na Grafikonima 51 i 52 su prikazane srednje krive EP-a oba pola grupe Bromazepam i Placebo posle primene leka i placeba.

Grafikon 51. Srednje krive EP-a osoba muškog pola posle primene Bromazepama i placeba.

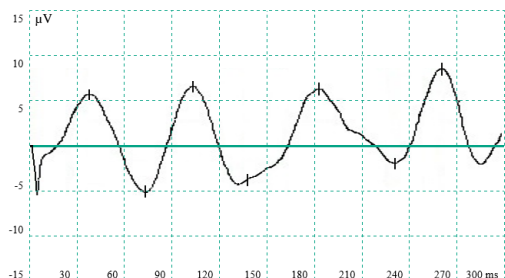


Grafikon 52. Srednje krive EP-a osoba ženskog pola posle primene Bromazepama i placeba.

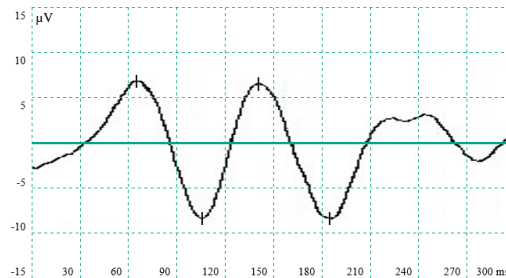


## 4. EVOCIRANI POTENCIJALI PACIJENATA SA NEURALGIJOM TRIGEMINALNOG NERVA

Slika 31. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija registrovane na neuralgičnoj strani.



Slika 32. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija registrovane na zdravoj strani.



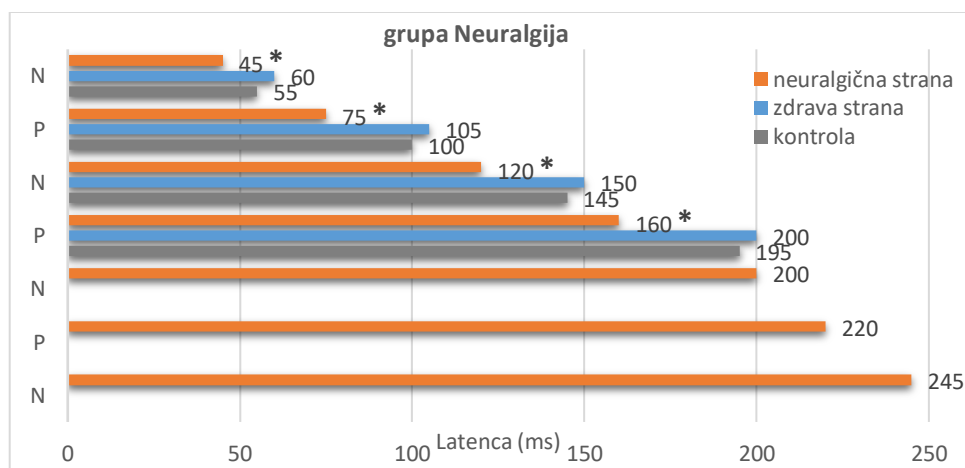
Na osnovu srednjih vrednosti latenci i amplituda talasa kod ove grupe ispitanika konstruisane su srednje krive EP-a za obe strane.

Tabela 68 i Grafikon 53 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani i grupe Kontrola, kod svih ispitanika, izražene u milisekundama.

Tabela 68. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani, i grupe Kontrola.

Grupa Neuralgija	Latence (ms) ± SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Neuralgična strana	44,91 ±2,48	77,21 ±1,57	118,50 ±4,13	157,70 ±7,31	199,40 ±11,22	217,62 ±11,09	243,00 ±12,30
	45	75	120	160	200	220	245
Zdrava strana	58,63 ±1,93	102,80 ±3,80	151,98 ±6,67	202,20 ±5,76			
	60	105	150	200			
Kontrola	55,52 ±1,37	98,79 ±1,73	145,80 ±2,18	193,85 ±2,92			
	55	100	145	195			

Grafikon 53. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani, i grupe Kontrola.



\* p<0,05

Kada se izvrše poređenja između ove dve strane, dobija se da su srednje vrednosti latenci svih talasa na strani neuralgije statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) od latenci talasa zdrave strane (Tabela 69).

U odnosu na kontrolnu grupu latenca talasa N45 na strani neuralgije takođe je statistički značajno kraća ( $p < 0,05$ ) od latence talasa N55, dok su latence ostalih talasa statistički visoko značajno kraće ( $p < 0,001$ ) (Tabela 70).

Latence talasa ovih pacijenata na zdravoj strani neznatno se razlikuju od latenci talasa kontrolne grupe, ali ni za jednu vrednost ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 71).

Tabela 69. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Neuralgija zdrava strana“, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test	
	Ceo uzorak	
	S	P
LN1	-24.5	0.0078
LP1	-27.5	0.0020
LN2	-27.5	0.0020
LP2	-27.5	0.0020

Tabela 70. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	9.8028	1	0.0017
LP1	19.6285	1	<.0001
LN2	16.6135	1	<.0001
LP2	12.9855	1	0.0003

Tabela 71. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija zdrava strana“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	1.2270	1	0.2680
LP1	1.1946	1	0.2744
LN2	0.5025	1	0.4784
LP2	1.0085	1	0.3153

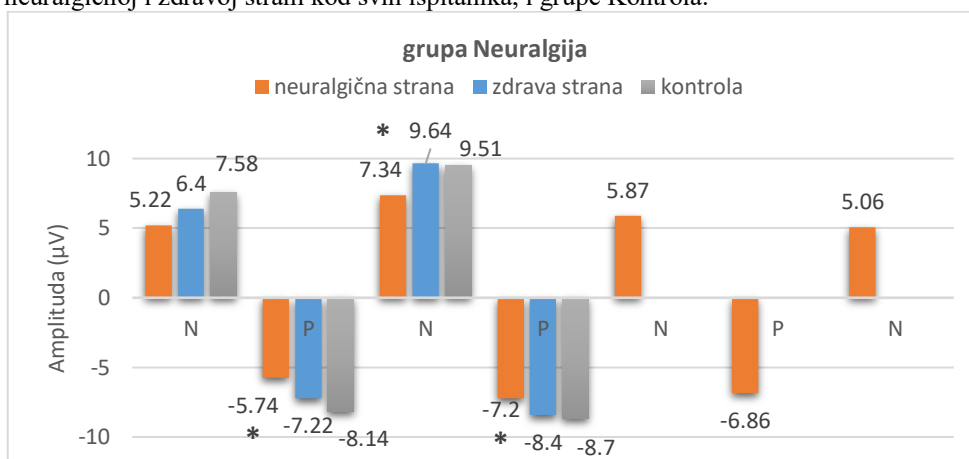
Tabela 72 i Grafikon 54 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani kod svih ispitanika, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 72. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani kod svih ispitanika, i grupe Kontrola.

Grupa Neuralgija	Amplitude ( $\mu V$ ) $\pm$ SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Neuralgična strana	5,22 $\pm 0,64$	5,74 $\pm 0,72$	7,34 $\pm 0,66$	7,20 $\pm 0,81$	5,87 $\pm 0,89$	6,86 $\pm 1,25$	5,06 $\pm 0,78$
Zdrava strana	6,40 $\pm 0,98$	7,22 $\pm 1,05$	9,64 $\pm 1,13$	8,40 $\pm 1,03$			
Kontrola	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$			



Grafikon 54. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani kod svih ispitanika, i grupe Kontrola.



\* p<0,05

Uočava se da su amplitude talasa talasa P75, N120 i P160 na neuralgičnoj strani statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) od amplituda P105, N150 i P200 na zdravoj strani, dok amplitude talasa N45 i N60 ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 73).

U odnosu na kontrolnu grupu amplitude svih talasa na strani neuralgije su statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) (Tabela 74).

Amplitude talasa ovih pacijenata na zdravoj strani neznatno se razlikuju od amplituda talasa kontrolne grupe, ali ni za jednu vrednost ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) (Tabela 75).

Tabela 73. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Neuralgija zdrava strana“, za 4 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test	
	Ceo uzorak	
	S	P
AN1	-15.5	0.1289
AP1	-24.5	0.0098
AN2	-24.5	0.0078
AP2	-24.5	0.0078

Tabela 74. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	7.7083	1	0.0055
AP1	7.0668	1	0.0079
AN2	4.2774	1	0.0386
AP2	4.2746	1	0.0387

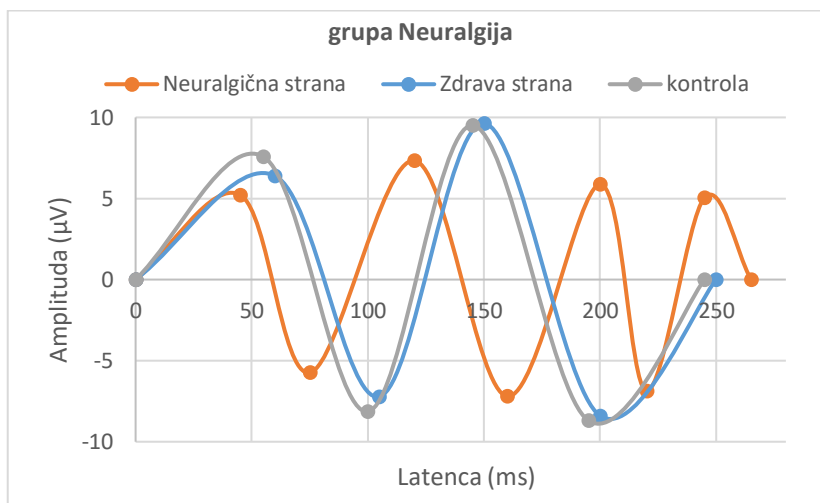
Tabela 75. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija zdrava strana“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	2.2696	1	0.1319
AP1	1.8461	1	0.1742
AN2	0.0000	1	1.0000
AP2	1.4668	1	0.2258

Osim što su latence kraće, a amplitude niže na strani zahvaćenj TN postoji i veći broj talasa. Naime talasi N3, P3 i N4 se ne javljaju na zdravoj strani, ni u kontrolnog grupi.

Na Grafikonu 55 su prikazane srednje krive EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani, i kontrolne grupe.

Grafikon 55. Srednje krive EP-a grupe Neuralgija, registrovanih na neuralgičnoj i zdravoj strani, i grupe Kontrola.



## 5. PROCENA STANJA STRESA NA OSNOVU SKALE DASS-21

U Tabeli 76 prikazani su rezultati procene stanja stresa na osnovu skale DASS-21 po grupama.

Tabela 76. Rezultati procene stanja stresa prema skali DASS-21 po grupama.

Grupa	DASS-21												Srednja vrednost	SE
	Nivo stresa										ukupno			
	normalan		blag		umeren		ozbiljan		izuzetno ozbiljan					
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Kontrola	24	75,00	3	9,38	4	12,50	1	3,12	0	0	32	100	1,30	0,22
Brufen	13	65,00	3	15,00	3	15,00	1	5,00	0	0	20	100	1,60	0,13
Bromazepam	14	87,50	0	0	0	0	2	12,50	0	0	16	100	1,38	0,28
Placebo	16	80,00	2	10,00	2	10,00	0	0	0	0	20	100	1,30	0,22
Stres	0	0	14	63,64	2	9,09	6	27,27	0	0	22	100	2,45	0,19
Neuralgija	6	60,00	4	40,00	0	0	0	0	0	0	10	100	1,40	0,21

## 6. SISTEMSKI ARTERIJSKI PRITISAK I PULS

U Tabeli 77 prikazane su srednje vrednosti i standardne greške sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i odmah nakon registracije EP-a u svim grupama.

Tabela 77. Srednje vrednosti i standardne greške sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i nakon registracije EP-a po grupama.

Grupa	pol	TA (mmHg)				Puls	
		sistolni		dijastolni		pre	posle
		pre	posle	pre	posle		
Kontrola	muški	131,56 ±2,37	130,69 ±2,25	74,31 ±2,41	73,68 ±2,94	73,25 ±2,54	71,75 ±2,78
	ženski	118,38 ±2,03	119,50 ±2,42	76,81 ±1,81	75,19 ±2,12	77,63 ±2,38	76,13 ±2,06
Brufen	muški	129,92 ±2,78	129,83 ±2,93	70,42 ±1,68	69,92 ±2,06	66,25 ±3,16	63,92 ±2,59
	ženski	119,88 ±2,67	119,25 ±2,66	75,50 ±1,57	75,25 ±2,45	74,88 ±2,79	78,62 ±4,00
Bromazepam	muški	129,75 ±3,05	129,50 ±5,63	73,25 ±3,42	72,00 ±3,21	70,50 ±2,64	69,50 ±4,19
	ženski	120,00 ±3,41	126,75 ±4,95	81,50 ±3,95	83,25 ±4,64	75,50 ±3,90	77,50 ±4,93
Placebo	muški	133,18 ±2,87	131,36 ±2,54	74,23 ±2,92	72,27 ±3,41	74,00 ±3,14	76,91 ±4,45
	ženski	116,44 ±3,21	118,44 ±3,07	73,67 ±1,93	73,44 ±1,49	80,33 ±2,42	76,22 ±2,19
Stres	muški	133,18 ±2,87	131,36 ±2,55	74,73 ±2,92	72,27 ±3,41	78,40 ±3,07	77,40 ±2,81
	ženski	116,44 ±3,21	118,44 ±3,07	73,67 ±1,94	73,44 ±1,49	82,33 ±5,33	77,58 ±3,61
Neuralgija	ceo	131,30	128,50	74,30	72,30	70,70	65,50
	uzorak	±19,06	±20,65	±9,60	±8,53	±7,33	±7,11

U Tabeli 78 prikazane su srednje vrednosti i standardne greške sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i odmah nakon registracije EP-a u grupama Stres i Neuralgija koje su podeljene na osnovu rezultata merenja nivoa sAA.

Tabela 78. Srednje vrednosti i standardne greške sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i nakon registracije EP-a u grupama Stres i Neuralgija, podeljenih prema nivou sAA.

Grupa	Nivo sAA	TA (mmHg)				Puls	
		sistolni		dijastolni		pre	posle
		pre	posle	pre	posle		
Stres	normalan	130,82 ±6,36	128,09 ±4,33	74,09 ±2,41	73,91 ±2,74	81,55 ±5,20	78,73 ±4,31
	povišen	128,00 ±3,84	125,72 ±3,11	72,91 ±1,43	74,00 ±2,53	79,55 ±3,92	76,27 ±1,80
Neuralgija	normalan	136,38 ±6,32	134,62 ±6,46	76,12 ±3,53	74,38 ±2,93	72,88 ±2,29	67,88 ±2,02
	povišen	111,50 ±0,50	109,52 ±0,53	67,56 ±0,48	64,51 ±0,55	62,58 ±0,59	56,56 ±0,51

U Tabeli 79 prikazane su srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i odmah nakon registracije EP-a u grupi Stres koja je podeljena na osnovu rezultata merenja nivoa salivarnog kortizola.

Tabela 79. Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska i pulsa pre i nakon registracije EP-a u grupi Stres, podeljene prema nivou salivarnog kortizola.

Grupa	Nivo salivarnog kortizola	TA (mmHg)				Puls	
		sistolni		dijastolni		pre	posle
		pre	posle	pre	posle		
Stres	normalan	129,59 ±4,58	124,47 ±3,14	73,18 ±1,72	74,00 ±1,91	79,47 ±3,50	77,77 ±2,81
	povišen	128,80 ±4,51	124,20 ±6,11	74,60 ±1,66	78,20 ±4,99	84,20 ±7,95	79,60 ±3,72

Kako ni u jednoj grupi ispitanika nije došlo do statistički značajne promene pre i posle procedure, ti rezultati nisu ni prikazani u daljem tekstu.

## 7. EVOCIRANI POTENCIJALI ISPITANIKA POD STRESOM I PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM NA OSNOVU NIVOVA KORTIZOLA I $\alpha$ -AMILAZE U PLJUVAČKI

U Tabeli 80 je prikazana raspodela ispitanika pod stresom na osnovu rezultata procene stanja stresa pomoću skale DASS-21 i nivoa sAA i salivarnog kortizola.

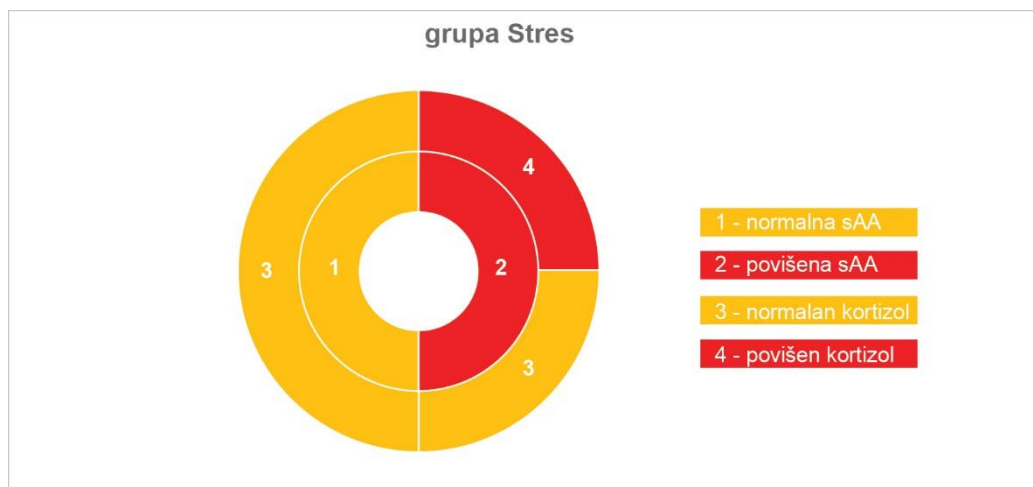
Tabela 80. Struktura ispitanika grupe Stres prema skali DASS-21 i nivou sAA i salivarnog kortizola.

	Grupa Stres								
	DASS-21		sAA			salivarni kortizol			
	nivo	n	%	nivo	n	%	nivo	n	%
Nisu pod stresom	0	0	/	/	/	/	/	/	/
Stres	22	100	normalan	11	50	normalan	11	100	
			povišen	11	50	povišen	0	0	
							6	54,5	
							5	45,5	

Kod ispitanika pod stresom polovina pokazuje povišen nivo sAA, od kojih gotovo polovina ima povišen nivo salivarnog kortizola.

Grafikon 56 prikazuje raspodelu ispitanika grupe Stres prema sAA i salivarnog kortizola.

Grafikon 56. Raspodela ispitanika grupe Stres prema nivou sAA i salivarnog kortizola.



U Tabeli 81 je prikazana raspodela pacijenata sa TN na osnovu rezultata procene stanja stresa pomoću skale DASS-21 i nivoa salivarnog kortizola i sAA.

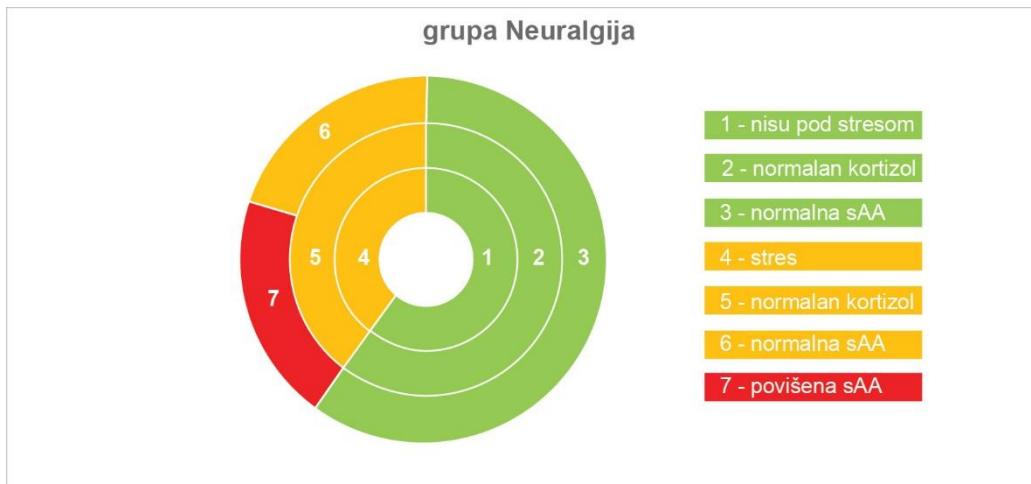
Tabela 81. Struktura ispitanika grupe Neuralgija prema skali DASS-21 i nivou sAA i salivarnog kortizola.

nivo	DASS-21		Grupa Neuralgija			sAA		
	n	%	nivo	n	%	nivo	n	%
Nisu pod stresom	6	60	normalan	6	100	normalan	6	100
			povišen	0	0	povišen	0	0
Stres	4	40	normalan	4	100	normalan	2	50
			povišen	0	0	povišen	2	50

U grupi Neuralgija 40% ispitanika je pod stresom, od kojih polovina pokazuje povišen nivo sAA, dok nijedan pacijent nema povišen nivo salivarnog kortizola.

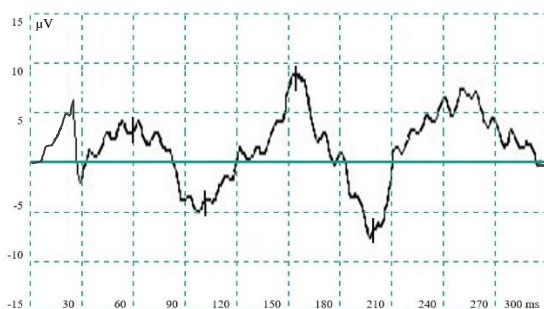
Grafikon 57 prikazuje raspodelu ispitanika grupe Neuralgija prema skali DASS-21 i nivou sAA i salivarnog kortizola.

Grafikon 57. Raspodela ispitanika grupe Neuralgija prema skali DASS-21 i nivou sAA i salivarnog kortizola.

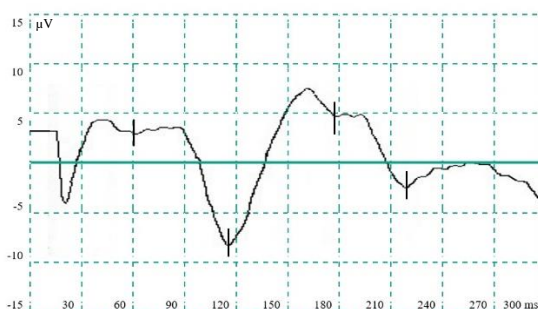


## 7.1. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački

Slika 33. Originalni zapis krive EP-a grupe Stres sa normalnim nivoom salivarnog kortizola.



Slika 34. Originalni zapis krive EP-a grupe Stres sa povišenim nivoom salivarnog kortizola.



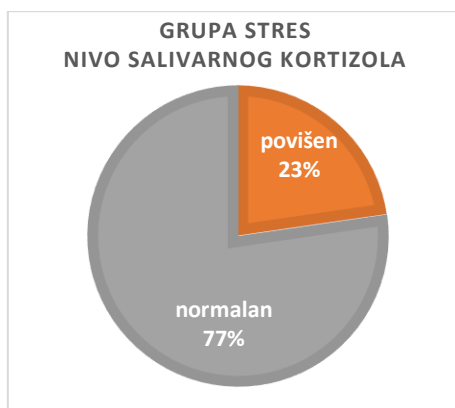
U Tabeli 82 su prikazani rezultati merenja nivoa salivarnog kortizola u grupi Stres.

Tabela 82. Nivo salivarnog kortizola u grupi Stres.

Grupa	Nivo salivarnog kortizola				Srednja vrednost	SE
	normalan		povišen			
	n	%	n	%		
Stres	17	77,3	5	22,7	1,23	0,09

Grafikon 58 prikazuje raspodelu ispitanika grupe Stres prema nivou salivarnog kortizola.

Grafikon 58. Nivo salivarnog kortizola u grupi Stres.



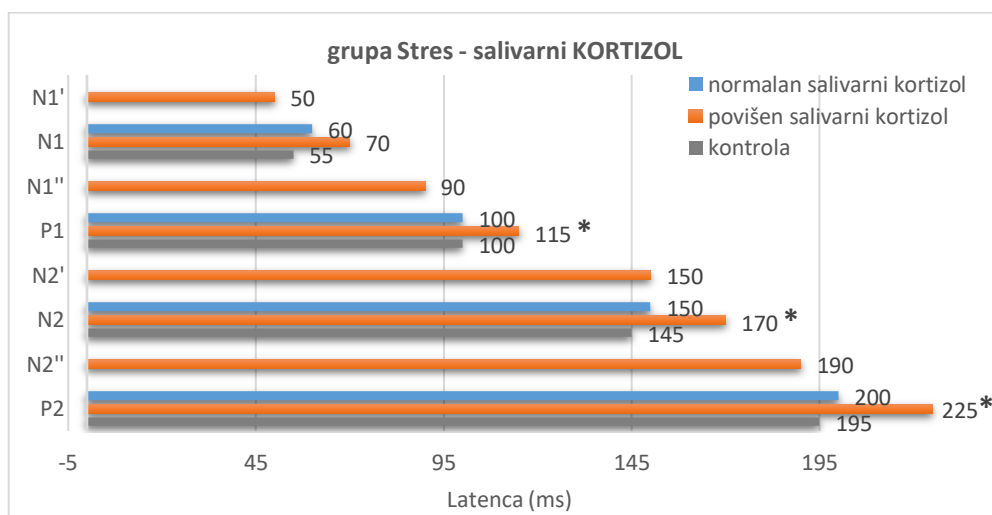
Od ukupno 22 ispitanika pod stresom nešto manje od četvrtine, njih 5, pokazuje povišen nivo salivarnog kortizola.

Tabela 83 i Grafikon 59 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 83. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola.

grupa Stres	Latence (ms) ± SE							
	N1'	N1	N1''	P1	N2'	N2	N2''	P2
Normalan nivo salivarnog kortizola		60,62 ±2,13		100,38 ±2,88		149,79 ±4,32		197,18 ±5,10
		60		100		150		200
Povišen nivo salivarnog kortizola	51,9 ±5,05	69,3 ±4,43	87,6 ±3,73	114,3 ±6,68	147,6 ±6,49	169,7 ±6,93	192 ±8,07	225,3 ±10,64
	50	70	90	115	150	170	190	225
Kontrola		55,52 ±1,37		98,79 ±1,73		145,80 ±2,18		193,85 ±2,92
		55		100		145		195

Grafikon 59. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola.



\* p<0,05

Kod ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola latence talasa EP-a P115, N170 i P225 su statistički značajno duže ( $p < 0,05$ ) u odnosu na latence talasa N60, P100 i N200 ispitanika sa normalnim nivoom salivarnog kortizola (Tabela 84), kao i latence svih talasa ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola u odnosu na standardne vrednosti (Tabela 86).

Latence talasa EP-a ispitanika pod stresom sa normalnim nivoom salivarnog kortizola ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ) u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 85).

Tabela 84. Testiranje značajnosti razlika „normalan salivarni kortizol“ i „povišen salivarni kortizol“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	3,2507	1	0,0714
LP1	3,8472	1	0,0498
LN2	5,7164	1	0,0168
LP2	5,1768	1	0,0229

Tabela 85. Testiranje značajnosti razlika „normalan salivarni kortizol“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, i kontrolne grupe, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	3,2644	1	0,0708
LP1	0,5406	1	0,4622
LN2	1,1703	1	0,2793
LP2	0,5563	1	0,4558

Tabela 86. Testiranje značajnosti razlika „povišen salivarni kortizol“ u grupi „Stres“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	6,6403	1	0,0100
LP1	5,5441	1	0,0185
LN2	6,6395	1	0,0100
LP2	7,3449	1	0,0067

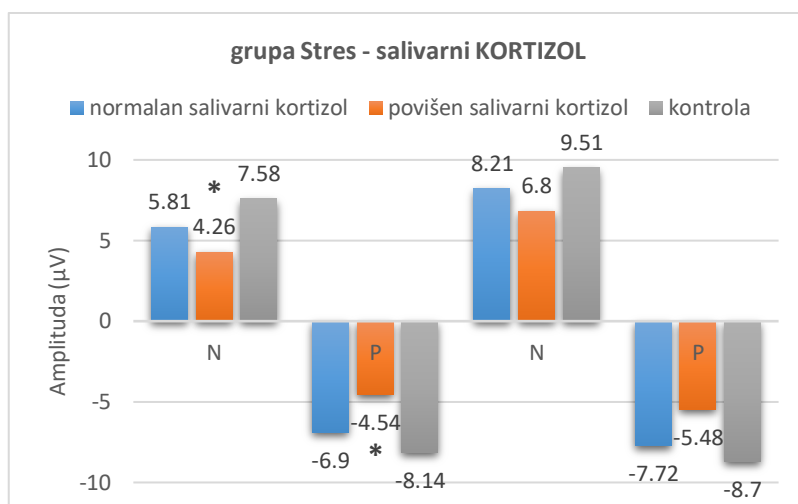
Tabela 87 i Grafikon 60 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 87. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola.

Grupa Stres	Amplitude ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Normalan nivo salivarnog kortizola	5,81 $\pm 0,41$	6,9 $\pm 0,48$	8,21 $\pm 0,49$	7,72 $\pm 0,66$
Povišen nivo salivarnog kortizol	4,26 $\pm 0,40$	4,54 $\pm 0,66$	6,8 $\pm 0,80$	5,48 $\pm 1,42$
Kontrola	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$



Grafikon 60. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Kod ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola amplitude talasa N70 i P115 su statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) u odnosu na amplitude talasa N60 i P100 ispitanika sa normalnim nivoom salivarnog kortizola (Tabela 88), kao i amplitude N70, P115 i N225 talasa ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola u odnosu na amplitude N55, P100 i N195 talasa iz kontrolne grupe (Tabela 90). Amplituda talasa N60 ispitanika sa normalnim nivoom salivarnog kortizola je takođe statistički značajno niža ( $p < 0,05$ ) u odnosu na amplitudu talasa N55 kontrolne grupe (Tabela 89).

Tabela 88. Testiranje značajnosti razlika „normalan salivarni kortizol“ i „povišen salivarni kortizol“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	4,4797	1	0,0343
AP1	4,9970	1	0,0254
AN2	1,5731	1	0,2098
AP2	1,9910	1	0,1582

Tabela 89. Testiranje značajnosti razlika „normalan salivarni kortizol“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, i kontrolne grupe, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	5,6337	1	0,0176
AP1	3,6948	1	0,0546
AN2	1,2629	1	0,2611
AP2	3,2634	1	0,0708

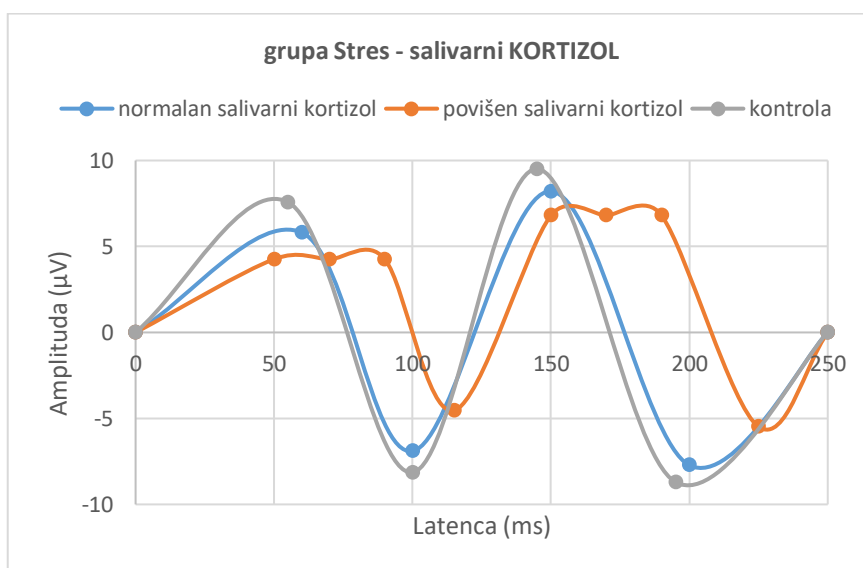
Tabela 90. Testiranje značajnosti razlika „povišen salivarni salivarni kortizol“ u grupi „Stres“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	8,0842	1	0,0045
AP1	9,1274	1	0,0025
AN2	3,1579	1	0,0756
AP2	5,0340	1	0,0249

Osim što su latentni periodi duži i amplitude niže kod ispitanika sa povišenim nivoom salivarnog kortizola, zapaža se promena u izgledu krive EP-a u odnosu na one kod ispitanika sa normalnim nivoom salivarnog kortizola i standardne krive. Naime oba negativna talasa kod osoba sa povišenim nivoom salivarnog kortizola pokazuju plato koji se javlja između 50 i 90 ms, odnosno 150 i 190 ms, a na visini od 4 odnosno 7  $\mu\text{V}$ .

Na Grafikonu 61 su prikazane srednje krive EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i kontrolne grupe.

Grafikon 61. Srednje krive EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom salivarnog kortizola, i grupe Kontrola.

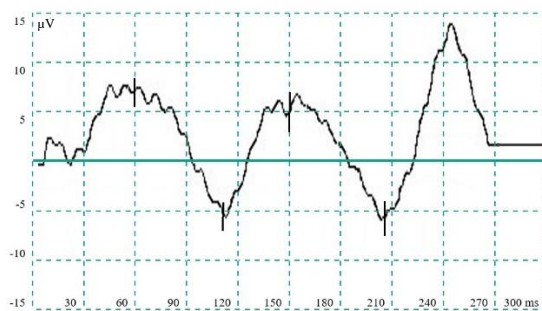


## 7.2. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa $\alpha$ -amilaze u pljuvački

Slika 35. Originalni zapis krive EP-a grupe Stres sa normalnim nivoom sAA.



Slika 36. Originalni zapis krive EP-a grupe Stres sa povišenim nivoom sAA.



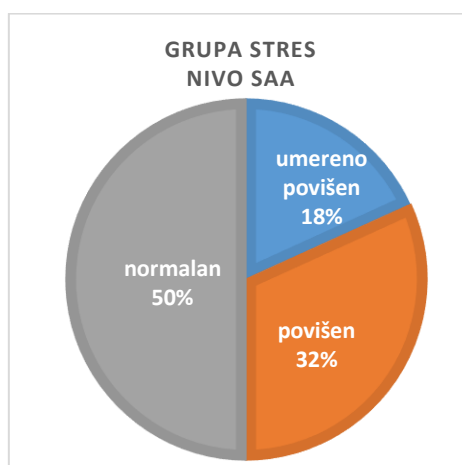
U Tabeli 91 prikazani su rezultati merenja nivoa sAA u grupi Stres.

Tabela 91. Nivo sAA u grupi Stres.

Grupa Stres	Nivo sAA						Srednja vednost	SE
	normalan		umereno povišen		povišen			
	n	%	n	%	n	%		
	11	50	4	18,2	7	31,8	1,82	0,19

Grafikon 62 prikazuje raspodelu ispitanika grupe Stres prema nivou sAA.

Grafikon 62. Nivo sAA u grupi Stres.



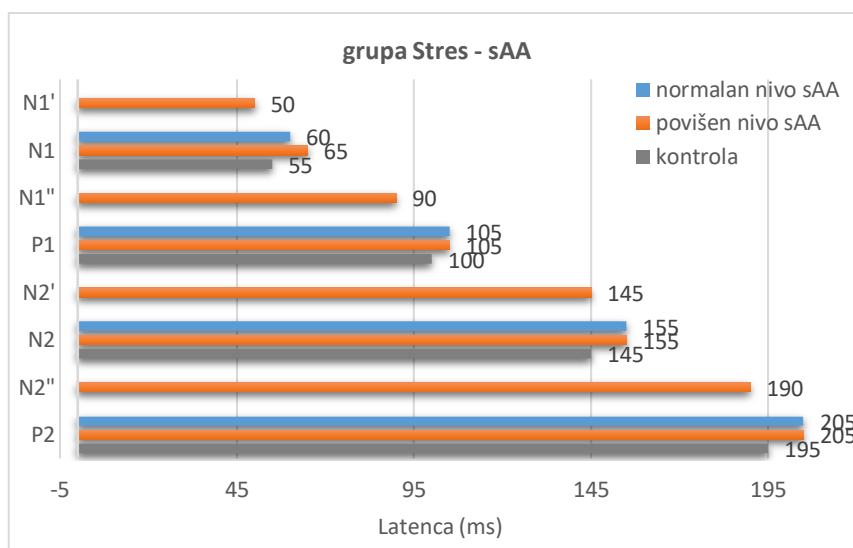
Od ukupno 22 ispitanika pod stresom polovina (11) pokazuje povišen sAA, od kojih je gotovo dva puta više (7) bilo sa povišenim nivoom (nivo 3) u donosu na umereno povišen nivo (nivo 2), njih četvoro.

Tabela 92 i Grafikon 63 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 92. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

grupa Stres	Latence (ms) ± SE							
	N1'	N1	N1''	P1	N2'	N2	N2''	P2
Normalan nivo sAA		60,55		102,95		153,45		202,91
		±1,57		±2,82		±4,68		±5,51
		60		105		155		205
Povišen nivo sAA	51,90	64,64	87,60	104,14	147,14	155,18	192,00	204,23
	±5,05	±3,75	±3,73	±5,23	±6,49	±6,84	±8,07	±9,07
	50	65	90	105	145	155	190	205
Kontrola		55,52		98,79		145,80		193,85
		±1,37		±1,73		±2,18		±2,92
		55		100		145		195

Grafikon 63. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u dužini latenci talasa EP-a između ispitanika pod stresom sa normalnim i povišenim nivoom sAA (Tabela 93), kao ni između ispitanika pod stresom sa normalnim nivoom sAA i kontrolne grupe (Tabela 94). Latenca talasa N65 ispitanika po stresom sa povišenim nivoom sAA je statistički značajno duža ( $p < 0,05$ ) u odnosu na latencu talasa N55 kontrolne grupe (Tabela 95).

Tabela 93. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	0,3119	1	0,5765
LP1	0,1308	1	0,7176
LN2	0,7295	1	0,3930
LP2	0,0389	1	0,8436

Tabela 94. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, i kontrolne grupe, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	3,7436	1	0,0530
LP1	1,2400	1	0,2655
LN2	1,6043	1	0,2053
LP2	1,8228	1	0,1770

Tabela 95. Testiranje značajnosti razlika „povišen nivo sAA“ u grupi „Stres“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

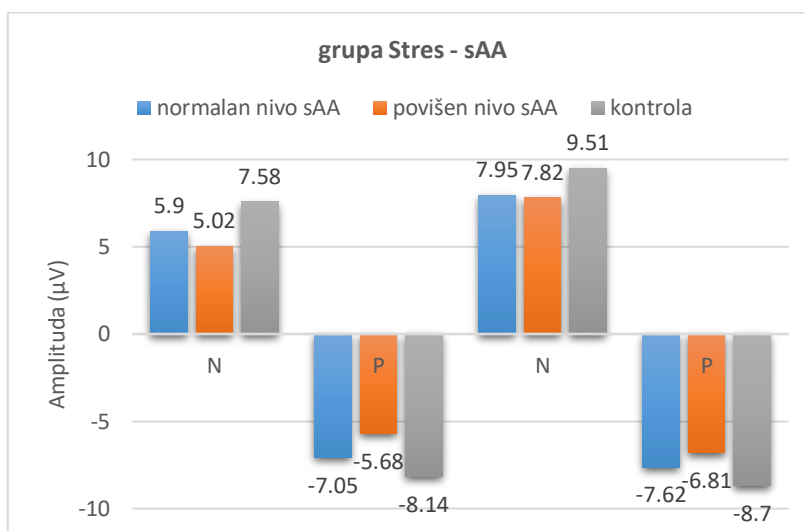
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	4,3019	1	0,0381
LP1	1,7851	1	0,1815
LN2	3,1736	1	0,0748
LP2	1,7858	1	0,1814

Tabela 96 i Grafikon 64 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 96. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

Grupa Stres	Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Normalan nivo sAA	5,90 $\pm 0,51$	7,05 $\pm 0,68$	7,95 $\pm 0,70$	7,62 $\pm 0,96$
Povišen nivo sAA	5,02 $\pm 0,47$	5,68 $\pm 0,54$	7,82 $\pm 0,55$	6,81 $\pm 0,82$
Kontrola	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$

Grafikon 64. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u visini amplituda talasa EP-a između ispitanika pod stresom sa normalnim i povišenim nivoom sAA (Tabela 97), kao ni između ispitanika pod stresom sa normalnim nivoom sAA i kontrolne grupe (Tabela 98). Amplitude talasa N65, P105 i P205 ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom sAA su statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) u odnosu na amplitude talasa N55, P100 i P195 kontrolne grupe (Tabela 99).

Tabela 97. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	1,1051	1	0,2932
AP1	2,3866	1	0,1224
AN2	0,0270	1	0,8695
AP2	0,0691	1	0,7927

Tabela 98. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ u grupi „Stres“, za 4 osobine, i kontrolne grupe, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

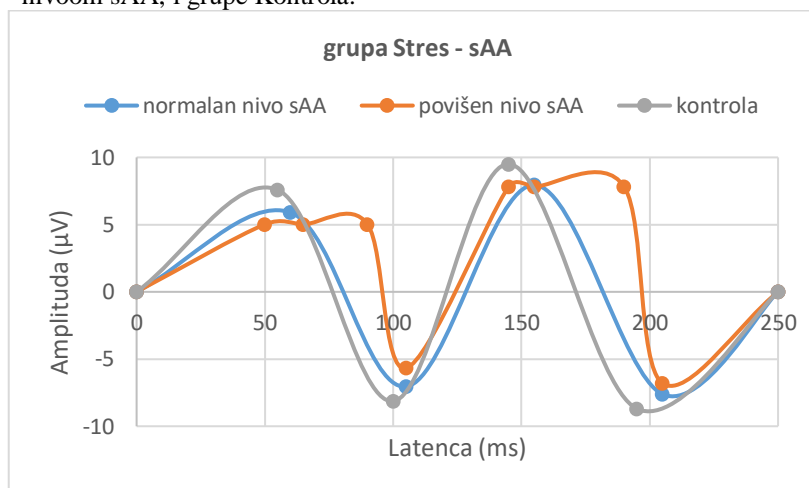
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	3,4783	1	0,0622
AP1	2,2182	1	0,1364
AN2	1,8603	1	0,1726
AP2	3,0756	1	0,0795

Tabela 99. Testiranje značajnosti razlika „povišen nivo sAA“ u grupi „Stres“ i „Kontrola“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	9,3750	1	0,0022
AP1	8,7062	1	0,0032
AN2	1,5344	1	0,2155
AP2	4,1863	1	0,0408

Na Grafikonu 65 su prikazane srednje krive EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i kontrolne grupe.

Grafikon 65. Srednje krive EP-a grupe Stres, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



### 7.3. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački

U Tabeli 100 su prikazani rezultati merenja nivoa salivarnog kortizola u grupi Neuralgija.

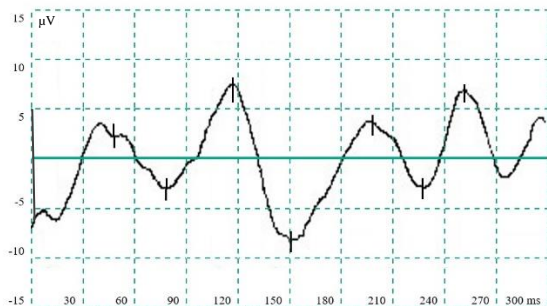
Tabela 100. Nivo salivarnog kortizola u grupi Neuralgija.

Grupa	Nivo salivarnog kortizola				Srednja vrednost	SE
	normalan		povišen			
	n	%	n	%		
Neuralgija	10	100	0	0	1,00	0,00

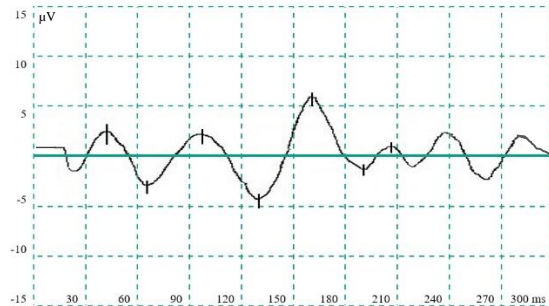
Nivo salivarnog kortizola kod svih 10 pacijenata obolelih od neuralgije n. treigeminusa bio je u granicama referentnih vrednosti.

## 7.4. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa $\alpha$ -amilaze u pljuvački

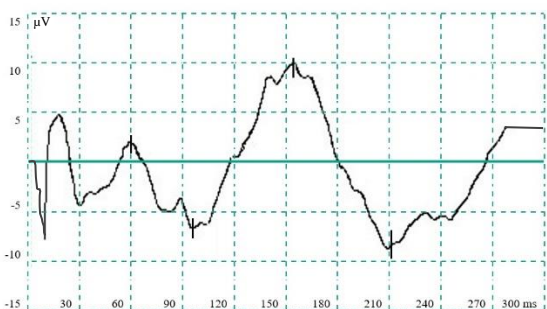
Slika 37. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija sa normalnim nivoom sAA.



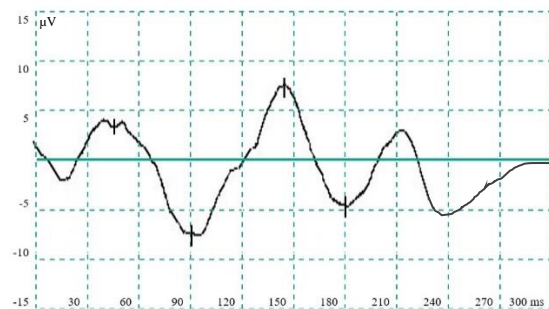
Slika 38. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija sa povišenim nivoom sAA.



Slika 39. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija zdrava strana sa normalnim nivoom sAA.



Slika 40. Originalni zapis krive EP-a grupe Neuralgija zdrava strana sa povišenim nivoom sAA.



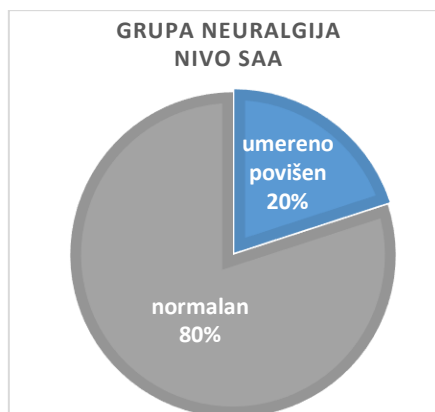
U Tabeli 101 su prikazani rezultati merenja nivoa sAA u grupi Neuralgija.

Tabela 101. Nivo sAA u grupi Neuralgija.

Grupa Neuralgija	Nivo sAA						ukupno	Srednja vednost	SE	
	normalan		umereno povišen		povišen					
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	8	80	0	0	2	20	10	100	1,40	0,27

Grafikon 66 prikazuje raspodelu ispitanika grupe Neuralgija prema nivou sAA.

Grafikon 66. Nivo sAA u grupi Neuralgija.



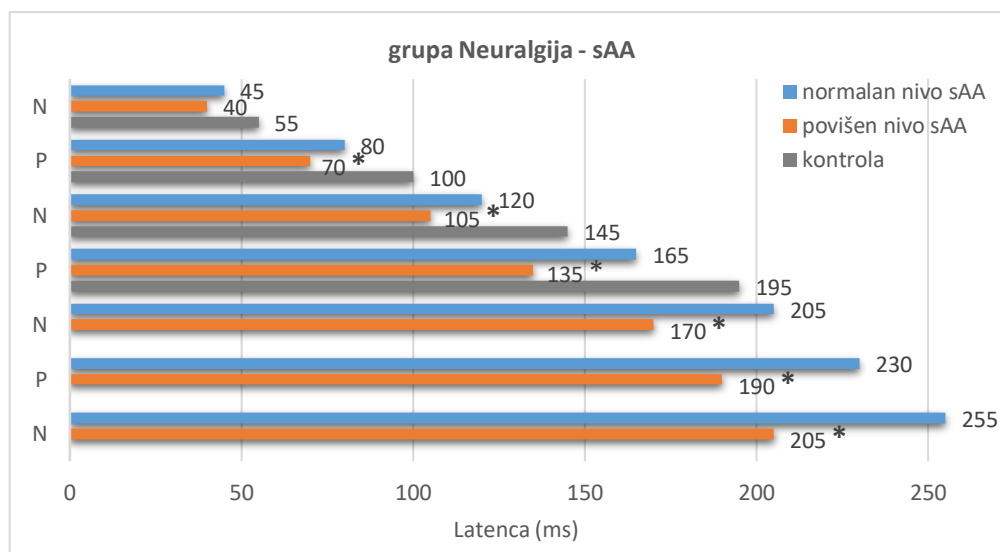
Od ukupno 10 obolelih od neuralgije n. trigemina jedna petina (2) pokazuje povišen nivo sAA.

Tabela 102 i Grafikon 67 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 102. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

Neuralgija	Latence (ms) ± SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Normalan nivo sAA	46,00 ±3,00	79,13 ±1,15	122,13 ±4,17	163,25 ±7,93	207,00 ±12,64	227,33 ±12,31	255 ±12,81
Povišen nivo sAA	40,5 ±0,05	69,5 ±0,05	103,5 ±0,05	135 ±0,50	168,5 ±0,05	188 ±0,50	206,5 ±0,05
Kontrola	55,52 ±1,37	98,79 ±1,73	145,80 ±2,18	193,85 ±2,92	205 ±2,92	230 ±2,92	255 ±2,92

Grafikon 67. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



\* p<0,05

Upoređujući srednje vrednosti latenci EP-a na strani zahvaćenoj TN uočava se da su latence svih talasa, osim prvog negativnog, statistički značajno kraće (p<0,05) kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na pacijente čiji je nivo sAA normalan (Tabela 103).

Tabela 103. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Neuralgija“, za 7 osobina, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.



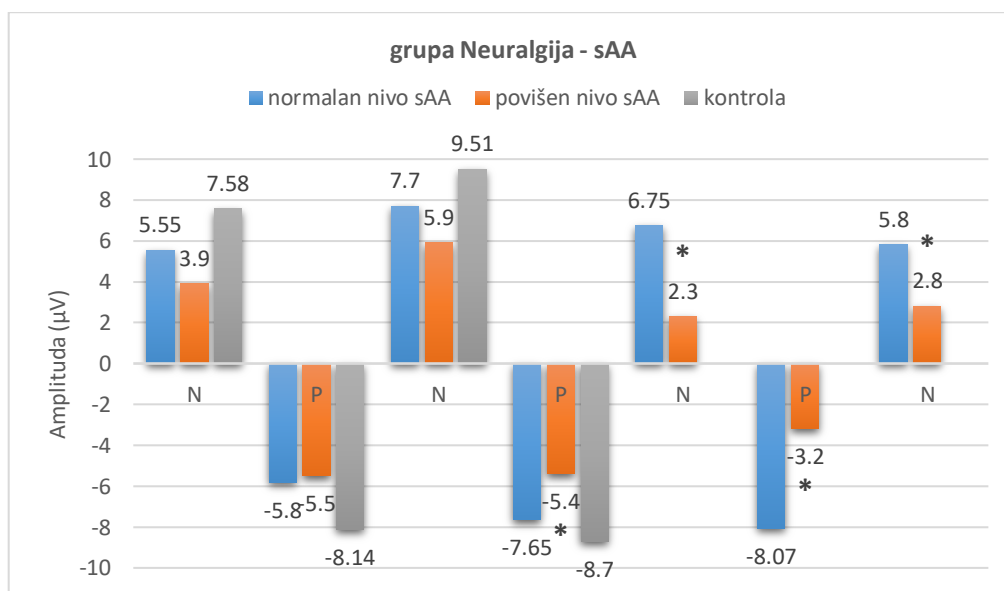
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	1,1180	1	0,2903
LP1	4,4720	1	0,0345
LN2	4,4720	1	0,0345
LP2	4,4720	1	0,0345
LN3	4,4720	1	0,0345
LP3	4,1481	1	0,0417
LN4	4,1481	1	0,0417

Tabela 104 i Grafikon 68 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 104. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

Neuralgija	Amplituda ( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SE						
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4
Normalan nivo sAA	5,55 $\pm 0,76$	5,80 $\pm 0,91$	7,70 $\pm 0,77$	7,65 $\pm 0,95$	6,75 $\pm 0,83$	8,07 $\pm 1,31$	5,80 $\pm 0,82$
Povišen nivo sAA	3,9 $\pm 0,03$	5,5 $\pm 0,03$	5,9 $\pm 0,03$	5,4 $\pm 0,03$	2,3 $\pm 0,05$	3,2 $\pm 0,05$	2,8 $\pm 0,05$
Kontrola	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$			

Grafikon 68. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Upoređujući srednje vrednosti amplituda talasa EP-a na strani zahvaćenoj TN uočava se da su amplitude talasa P135, N170, P190 i N205 statistički značajno niže ( $p < 0,05$ ) kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na amplitude talasa P165, N205, P230 i N255 kod pacijenata čiji je nivo sAA normalan (Tabela 105).

Tabela 105. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Neuralgija“, za 7 osobina, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	1,1180	1	0,2903
AP1	0,0000	1	1,0000
AN2	2,6471	1	0,1037
AP2	4,4720	1	0,0345
AN3	4,4720	1	0,0345
AP3	4,1481	1	0,0417
AN4	4,1481	1	0,0417

Na Grafikonu 69 su prikazane srednje krive EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i kontrolne grupe.

Grafikon 69. Srednje krive EP-a grupe Neuralgija, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

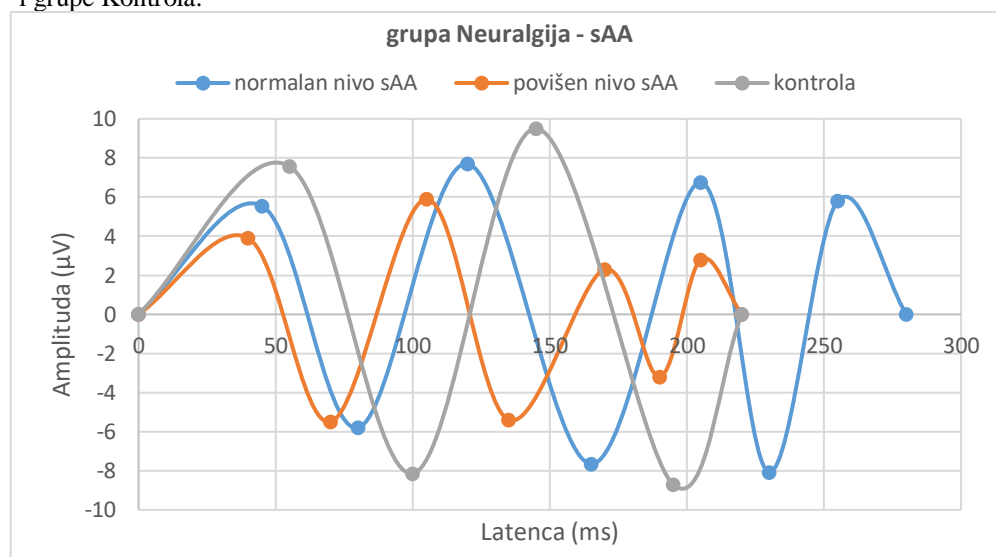
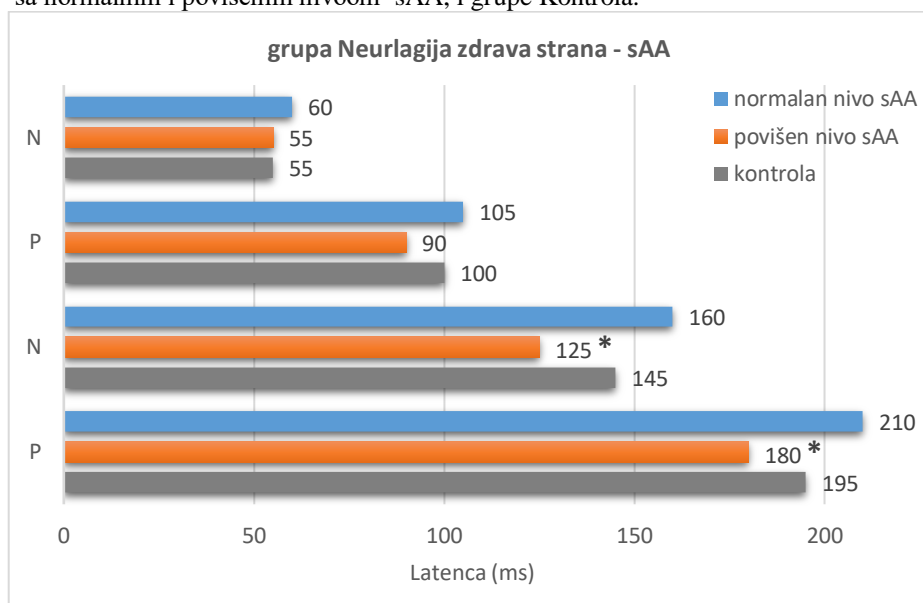


Tabela 106 i Grafikon 70 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u milisekundama.

Tabela 106. Srednje vrednosti i standardne greške latenci talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola

Neuralgija Zdrava strana	Latence (ms) ± SE			
	N1	P1	N2	P2
Normalan Nivo sAA	59,78 ±2,24	105,75 ±4,02	158,1 ±6,58	207,88 ±5,39
Povišen nivo sAA	60 ±0,25	105 ±0,05	160 ±0,50	210 ±0,50
Kontrola	55 ±1,37	90 ±1,73	125 ±2,18	180 ±2,92
	55	100	145	195

Grafikon 70. Srednje vrednosti latenci talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



\*  $p < 0,05$

Upoređujući srednje vrednosti latenci EP-a na strani suprotno od neuralgije uočava se da su latence N125 i P180 talasa, statistički značajno kraće ( $p < 0,05$ ) kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na latence N160 i P210 talasa pacijenata čiji je nivo sAA normalan (Tabela 107).

Tabela 107. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Neuralgija zdrava strana“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

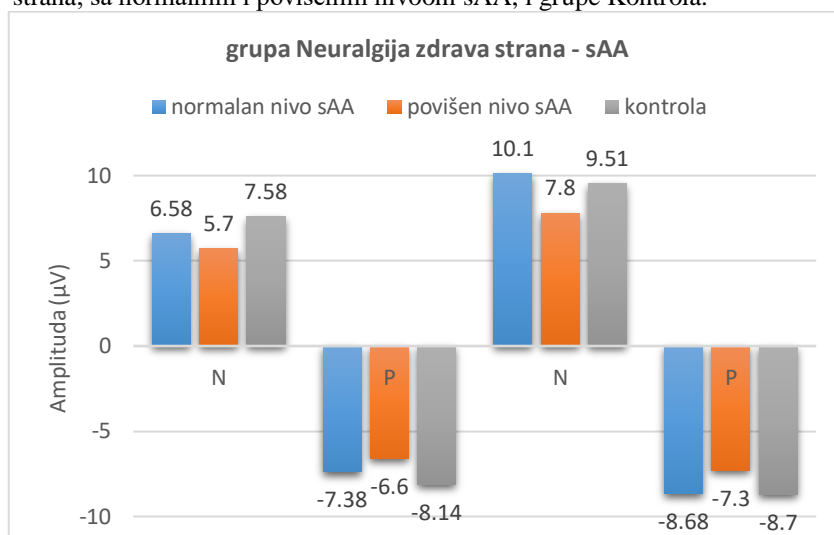
Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
LN1	1,1180	1	0,2903
LP1	1,1392	1	0,2858
LN2	4,4720	1	0,0345
LP2	4,4720	1	0,0345

Tabela 108 i Grafikon 71 prikazuju srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola, izražene u mikrovoltima.

Tabela 108. Srednje vrednosti i standardne greške amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.

Neuralgija zdrava strana	Amplituda ( $\mu V$ ) $\pm$ SE			
	N1	P1	N2	P2
Normalan nivo sAA	6,58 $\pm 1,23$	7,38 $\pm 1,33$	10,1 $\pm 1,38$	8,68 $\pm 1,29$
Povišen nivo sAA	5,7 $\pm 0,03$	6,6 $\pm 0,03$	7,8 $\pm 0,03$	7,3 $\pm 0,03$
Kontrola	7,58 $\pm 0,47$	8,14 $\pm 0,46$	9,51 $\pm 0,65$	8,70 $\pm 0,38$

Grafikon 71. Srednje vrednosti amplituda talasa EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



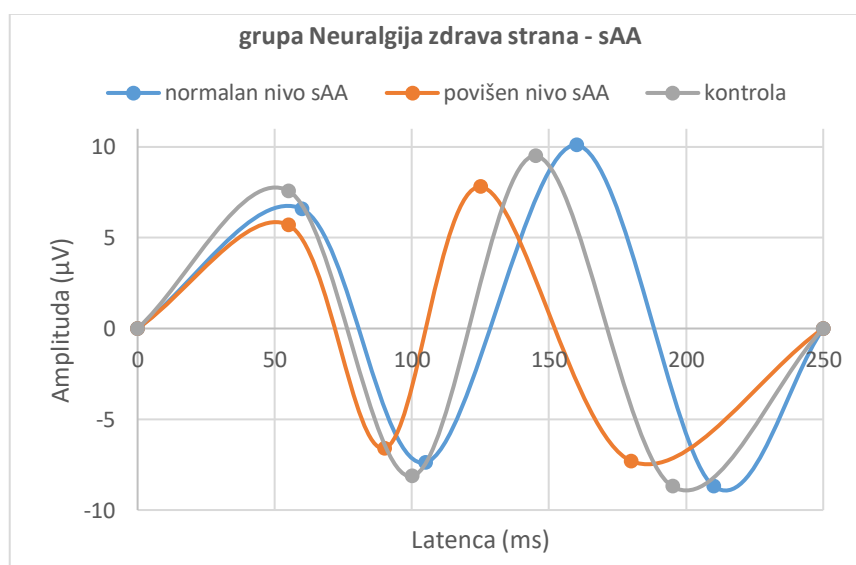
Ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u visini amplituda talasa EP-a na strani suprotno od neuralgije između pacijenata sa normalnim i povišenim nivoom sAA (Tabela 109).

Tabela 109. Testiranje značajnosti razlika „normalan nivo sAA“ i „povišen nivo sAA“ u grupi „Neuralgija zdrava strana“, za 4 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
AN1	0,0000	1	1,0000
AP1	0,0000	1	1,0000
AN2	0,0000	1	1,0000
AP2	0,0000	1	1,0000

Na Grafikonu 72 su prikazane srednje krive EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i kontrolne grupe.

Grafikon 72. Srednje krive EP-a grupe Neuralgija zdrava strana, sa normalnim i povišenim nivoom sAA, i grupe Kontrola.



U poglavlju V.4. je navedeno da postoji statistički značajna razlika između latenci i amplituda na neuralgičnoj strani u odnosu na zdravu stranu i kontrolnu grupu, kao i da nema razlike između zdrave strane i kontrolne grupe. Obzirom da su isti rezultati dobijeni i prilikom podele grupa na osnovu nivoa sAA, nismo ih prikazali u daljem tekstu.

## 8. ELEKTROMETRIJSKI TEST ISPITIVANJA PRAGA PERCEPCIJE BOLA ZUBNE PULPE I SUBJEKTIVNI ISKAZ O INTENZITETU BOLA

U Tabeli 110 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe u kontrolnoj grupi.

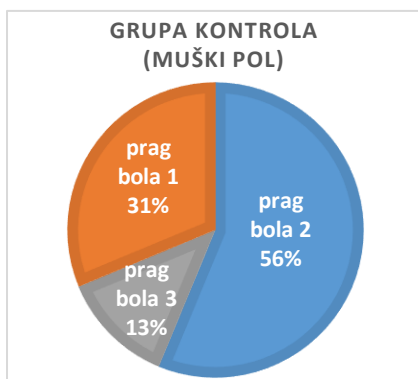
Tabela 110. Elektroosetljivost zubne pulpe u kontrolnoj grupi za muški i ženski pol i ceo uzorak.

Grupa Kontrola	Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Muški pol	5	31,3	9	56,3	2	12,5	1,81	0,16
Ženski pol	5	31,3	6	37,5	5	31,3	2,00	0,20
Ceo uzorak	10	31,3	15	46,9	7	21,9	1,91	0,73

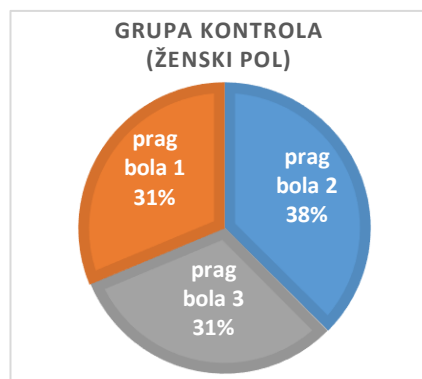
Dobijeni rezultati pokazuju da nisu nađene statistički značajne razlike u elektroosetljivosti zubne pulpe između polova u Kontrolnoj grupi ispitanika ( $p=0,5017$ ) (Tabela 112).

Na Grafikonima 73 i 74 su prikazane distribucije osetljivosti zubne pulpe ispitanika kontrolne grupe oba pola.

Grafikon 73. Elektroosetljivost zubne pulpe u kontrolnoj grupi za muški pol.



Grafikon 74. Elektroosetljivost zubne pulpe u kontrolnoj grupi za ženski pol.



U Tabeli 111 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u kontrolnoj grupi.

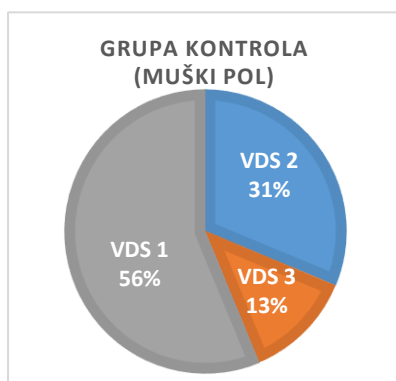
Tabela 111. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola u kontrolnoj grupi za muški i ženski pol i ceo uzorak.

Grupa Kontrola	Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Muški pol	9	56,3	5	31,3	2	12,5	1,56	0,18
Ženski pol	7	43,8	7	43,8	2	12,5	1,68	0,18
Ceo uzorak	16	50	12	37,5	4	12,5	1,62	0,71

Ne postoje statistički značajne razlike ( $p=0,5604$ ) u subjektivnom iskazu za intenzitet stimulusa između polova u okviru kontrolne grupe (Tabela 112).

Na Grafikonima 75 i 76 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika kontrolne grupe oba pola.

Grafikon 75. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola u kontrolnoj grupi za muški pol.



Grafikon 76. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola u kontrolnoj grupi za ženski pol.

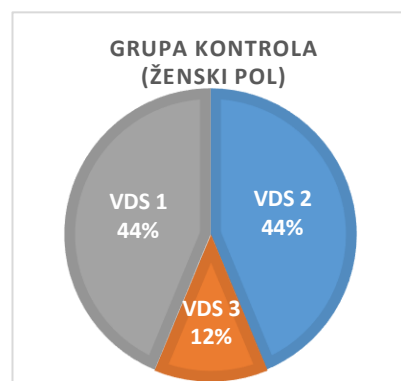


Tabela 112. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola u Kontrolnoj grupi, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,4513	1	0,5017
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	0,3391	1	0,5604

U Tabeli 113 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe u grupi Brufen, pre i posle primene leka, kod ispitanika oba pola.

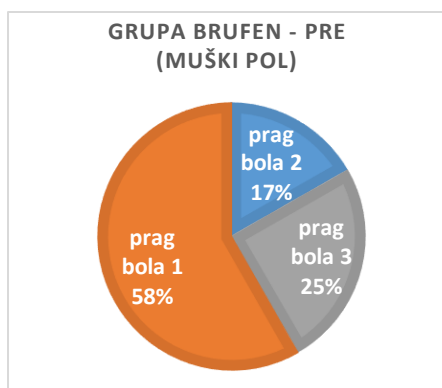
Tabela 113. Elektroosetljivost zubne pulpe u grupi Brufen, pre i posle primene leka, za muški i ženski pol.

Grupa Brufen		Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški pol	pre	7	58,3	2	16,7	3	25,0	1,67	0,26
	posle	5	41,7	2	16,7	5	41,7	2,00	0,28
Ženski pol	pre	4	50,0	2	25,0	2	25,0	1,75	0,31
	posle	4	50,0	1	12,5	3	37,5	1,88	0,35

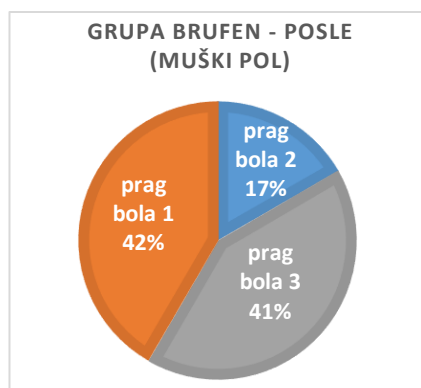
Ispitujući prag bolne osetljivosti zubne pulpe ispitanika koji su između dva merenja dobili 400 mg Brufena per os nije došlo do statistički značajne pomene ni kod muškog ( $p=0,2500$ ), ni kod ženskog pola ( $p=1,0000$ ), ni između polova nakon primene leka ( $p=0,7688$ ) (Tabele 115 i 116).

Na Grafikonima 77, 78, 79 i 80 su prikazane distribucije osetljivosti zubne pulpe ispitanika oba pola grupe Brufen, pre i posle primene leka.

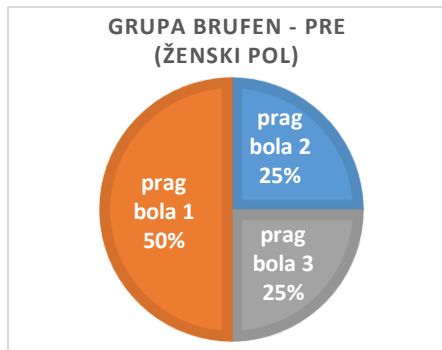
Grafikon 77. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Brufen, pre primene leka.



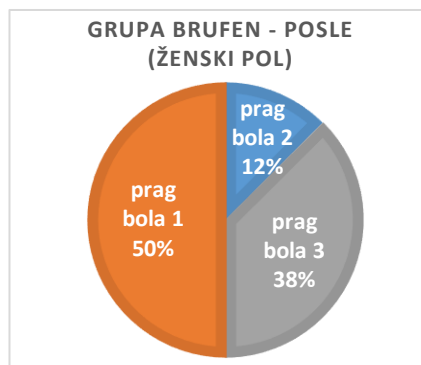
Grafikon 78. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Brufen, posle primene leka.



Grafikon 79. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Brufen, pre primene leka.



Grafikon 80. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Brufen, posle primene leka.



U Tabeli 114 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Brufen, pre i posle primene leka, kod ispitanika oba pola.

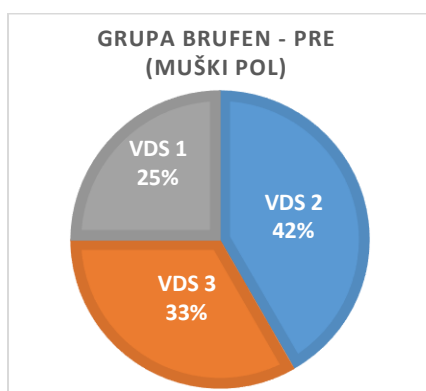
Tabela 114. Subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Brufen, pre i posle primene leka, za muški i ženski pol.

Grupa Brufen		Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški pol	pre	3	25,0	5	41,7	4	33,3	2,08	0,23
	posle	3	25,0	7	58,3	2	16,7	1,92	0,19
Ženski pol	pre	5	62,5	3	37,5	0	0	1,38	0,18
	posle	7	87,5	1	12,5	0	0	1,12	0,12

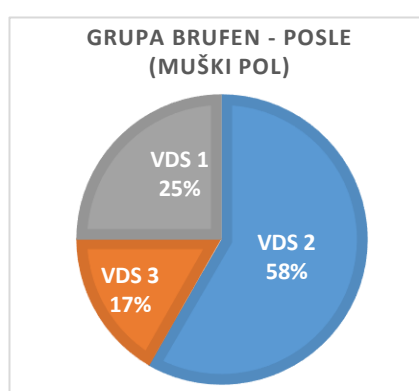
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola pre i nakon primene 400 mg Brufena ne pokazuje statistički značajnu razliku ni kod ispitanika muškog ( $p=0,5000$ ), ni kod ispitanika ženskog pola ( $p=0,5000$ ), dok su osobe ženskog pola subjektivno iskazale statistički značajno manju bolnu osetljivost u odnosu na muški pol nakon primene leka ( $p=0,0080$ ) (Tabele 115 i 116).

Na Grafikonima 81, 82, 83 i 84 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika oba pola grupe Brufen, pre i posle primene leka.

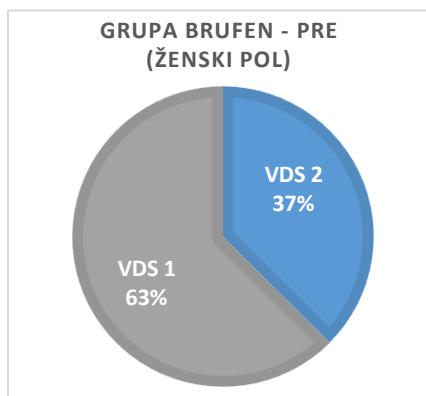
Grafikon 81. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Brufen, pre primene leka.



Grafikon 82. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Brufen, posle primene leka.



Grafikon 83. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Brufen, pre primene leka.



Grafikon 84. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Brufen, posle primene leka.

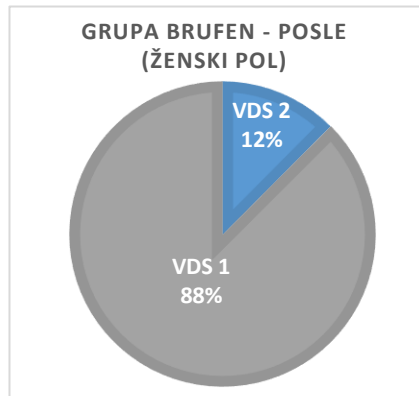


Tabela 115. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Brufena, za 2 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	-3	0,2500	-0,5	1,0000
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	1,5	0,5000	1,5	0,5000



Tabela 116. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola posle primene Brufena, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,0864	1	0,7688
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	7,0444	1	0,0080

U Tabeli 117 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe u grupi Bromazepam, pre i posle primene leka, kod ispitanika oba pola.

Tabela 117. Elektroosetljivost zubne pulpe u grupi Bromazepam, pre i posle primene leka, za muški i ženski pol.

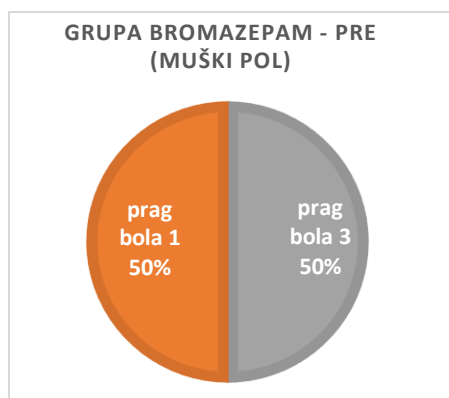
Grupa Bromazepam	Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE	
	1		2		3				
	n	%	n	%	n	%			
Muški pol	pre	4	50,0	0	0	4	50,0	2,00	0,38
	posle	2	25,0	2	25,0	4	50,0	2,25	0,31
Ženski pol	pre	4	50,0	2	25,0	2	25,0	1,75	0,31
	posle	2	25,0	2	25,0	4	50,0	2,25	0,31

Ispitujući prag bolne osetljivosti zubne pulpe ispitanika koji su između dva merenja dobili 1,5 mg Bromazepama per os nije došlo do statistički značajne pomene ni kod muškog ( $p=0,5000$ ), ni kod ženskog pola ( $p=0,1250$ ), ni između polova nakon primene leka ( $p=1,0000$ ) (Tabele 119 i 120).

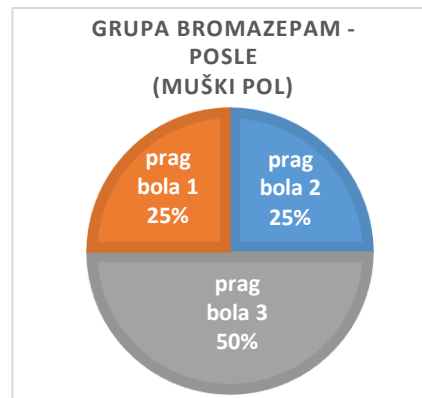
Nije pronađena statistički značajna razlika u visini praga bolne osetljivosti nakon primene Bromazepama u odnosu na Brufen ni kod osoba muškog ( $p=0,5604$ ), ni kod osoba ženskog pola ( $p=0,4280$ ) (Tabela 121).

Na Grafikonima 85, 86, 87 i 88 prikazane su distribucije elektroosetljivosti zubne pulpe ispitanika oba pola grupe Bromazepam, pre i posle primene leka.

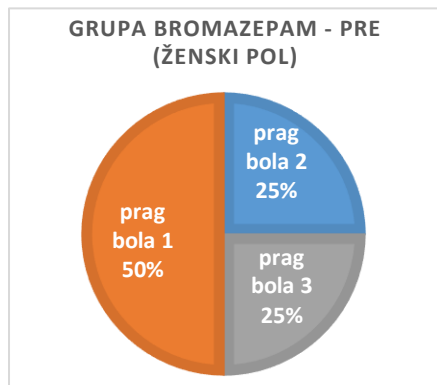
Grafikon 85. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Bromazepam, pre primene leka.



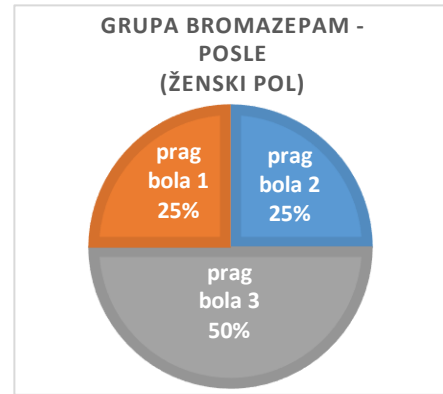
Grafikon 86. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Bromazepam, posle primene leka.



Grafikon 87. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Bromazepam, pre primene leka.



Grafikon 88. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Bromazepam, posle primene leka.



U Tabeli 118 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Bromazepam, pre i posle primene leka, kod ispitanika oba pola.

Tabela 118. Subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Bromazepam, pre i posle primene leka, za muški i ženski pol.

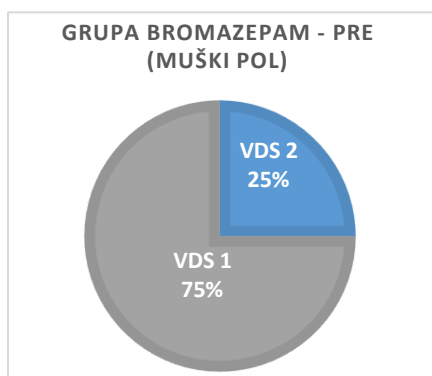
Grupa Bromazepam		Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški pol	pre	6	75	2	25	0	0	1,25	0,16
	posle	8	100	0	0	0	0	1,00	0,00
Ženski pol	pre	4	50,0	4	50,0	0	0	1,50	0,19
	posle	4	50,0	4	50,0	0	0	1,50	0,19

Subjektivni iskaz o intenzitetu bola pre i nakon primene 1,5 mg Bromazepama ne pokazuje statistički značajnu razliku ni kod ispitanika muškog ( $p=0,5000$ ), ni kod ispitanika ženskog pola ( $p=1,0000$ ), dok su osobe muškog pola subjektivno iskazale statistički značajno manju bolnu osetljivost u odnosu na ženski pol nakon primene leka ( $p=0,0253$ ) (tabele 119 i 120).

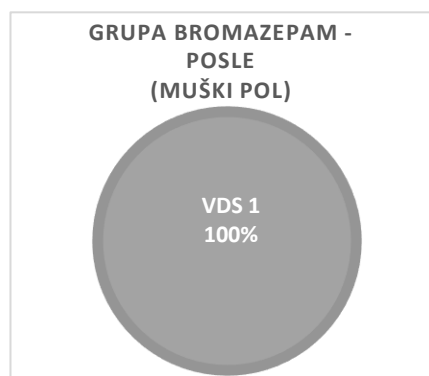
Nakon primene Bromazepama ispitanici muškog pola prijavili su statistički značajno manji intenzitet bola u odnosu na ispitanike istog pola iz grupe Brufen ( $p=0,0018$ ), dok kod ispitanika ženskog pola nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe ( $p=0,1172$ ) (Tabela 121).

Na Grafikonima 89, 90, 91 i 92 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika oba pola grupe Bromazepam, pre i posle primene leka.

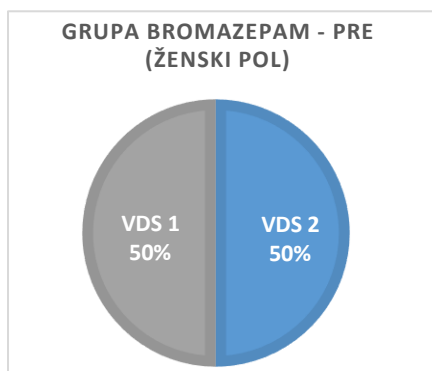
Grafikon 89. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Bromazepam, pre primene leka.



Grafikon 90. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Bromazepam, posle primene leka.



Grafikon 91. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Bromazepam, pre primene leka.



Grafikon 92. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Bromazepam, posle primene leka.

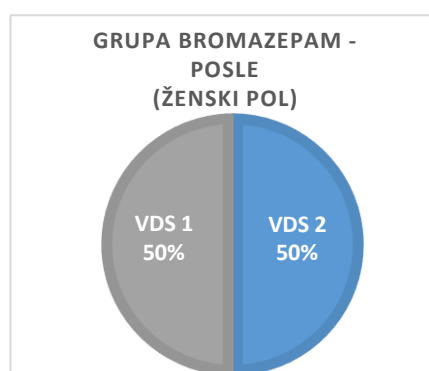


Tabela 119. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Bromazepama, za 2 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	-1,5	0,5000	-5	0,1250
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	-1,5	0,5000	0	1,0000

Tabela 120. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola posle primene Bromazepama, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,0000	1	1,0000
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	5,0000	1	0,0253

Tabela 121. Testiranje značajnosti razlika Posle primene Brufena i Posle primene Bromazepama, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,3391	1	0,5604	0,6282	1	0,4280
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	9,7436	1	0,0018	2,4545	1	0,1172

U Tabeli 122 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe u grupi Placebo, pre i posle primene placeba, kod ispitanika oba pola.

Tabela 122. Elektroosetljivost zubne pulpe u grupi Placebo, pre i posle primene placeba, za muški i ženski pol.

Grupa Placebo		Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški pol	pre	4	36,4	4	36,4	3	27,3	1,91	0,25
	posle	4	36,4	2	18,2	5	45,4	2,09	0,28
Ženski pol	pre	1	11,1	1	11,1	7	77,8	2,67	0,24
	posle	1	11,1	2	22,2	6	66,7	2,56	0,24

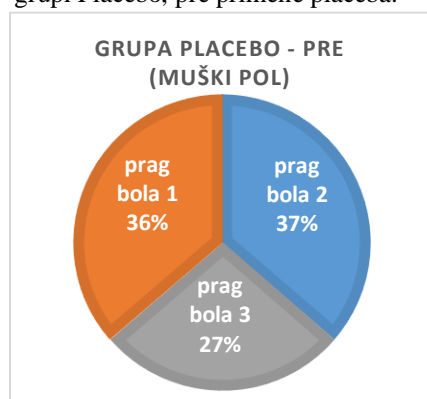
Ispitujući prag bolne osetljivosti zubne pulpe ispitanika koji su između dva merenja dobili placebo nije došlo do statistički značajne pomene ni kod muškog ( $p=0,7500$ ), ni kod ženskog pola ( $p=1,0000$ ), ni između polova nakon primene leka ( $p=0,2550$ ) (Tabele 124 i 125).

Upoređujući rezultate zapaže sa da nema statistički značajne razlike nakon primene placeba u odnosu na Brufen ni kod ispitanika muškog pola ( $p=0,8157$ ), ni kod ispitanika ženskog pola ( $p=0,1377$ ) (Tabela 126).

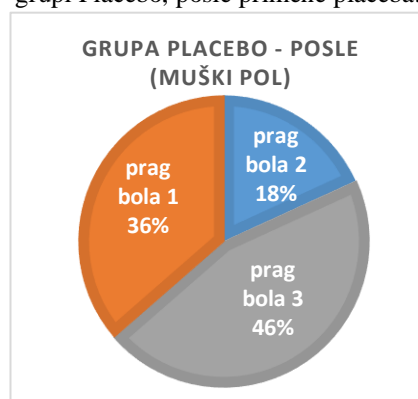
Takođe nema statistički značajne razlike nakon primene placeba u odnosu na Bromazepam ni kod ispitanika muškog ( $p=0,7210$ ), ni kod ispitanika ženskog pola ( $p=0,4458$ ) (Tabela 127).

Na Grafikonima 93, 94, 95 i 96 su prikazane distribucije elektroosetljivosti zubne pulpe ispitanika oba pola grupe Placebo, pre i posle primene leka.

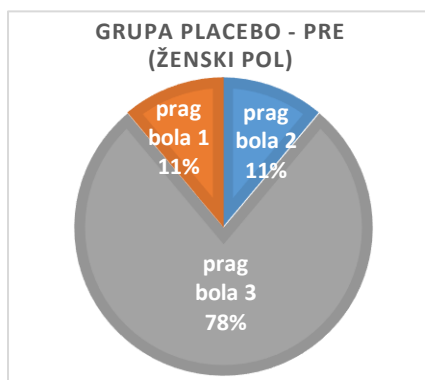
Grafikon 93. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Placebo, pre primene placeba.



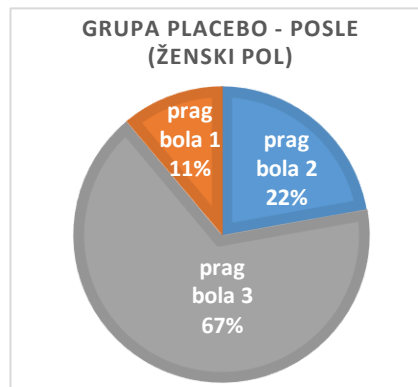
Grafikon 94. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika muškog pola u grupi Placebo, posle primene placeba.



Grafikon 95. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Placebo, pre primene placeba.



Grafikon 96. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika ženskog pola u grupi Placebo, posle primene placeba.



U Tabeli 123 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Placebo, pre i posle primene leka, kod ispitanika oba pola.

Tabela 123. Subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Placebo, pre i posle primene leka, za muški i ženski pol.

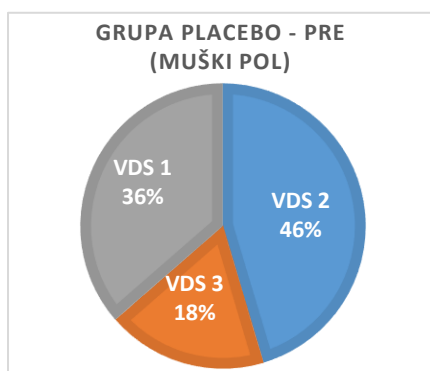
Grupa Placebo		Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški pol	pre	4	36,4	5	45,4	2	18,2	1,82	0,23
	posle	3	27,3	6	54,5	2	18,2	1,91	0,21
Ženski pol	pre	2	22,2	4	44,4	3	33,3	2,11	0,26
	posle	1	11,1	5	55,6	3	33,3	2,22	0,22

Subjektivni iskaz o intenzitetu bola pre i nakon primene placeba ne pokazuje statistički značajnu razliku ni kod ispitanika muškog ( $p=1,0000$ ), ni kod ispitanika ženskog pola ( $p=1,0000$ ), ni između polova nakon primene leka ( $p=0,3117$ ) (Tabele 124 i 125).

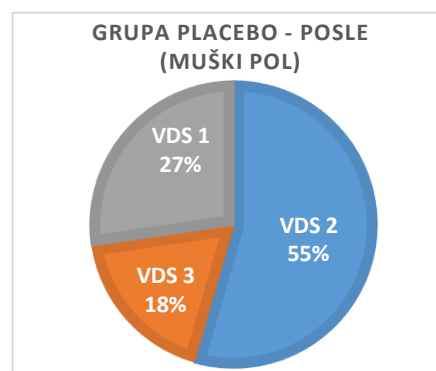
Zapaža se da ispitanici ženskog pola subjektivno iskazali statistički značajno manju bolnu osetljivost nakon primene Brufena ( $p=0,0025$ ), kao i nakon primene Bromazepama ( $p=0,0339$ ) u odnosu na ispitanike iz grupe Placebo (Tabele 126 i 127). Takođe su i ispitanici muškog pola subjektivno iskazali statistički značajno manju bolnu osetljivost nakon primene Bromazepama u odnosu na ispitanike iz grupe Placebo ( $p=0,0027$ ) (Tabela 127).

Na Grafikonima 97, 98, 99 i 100 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika oba pola grupe Placebo, pre i posle primene leka.

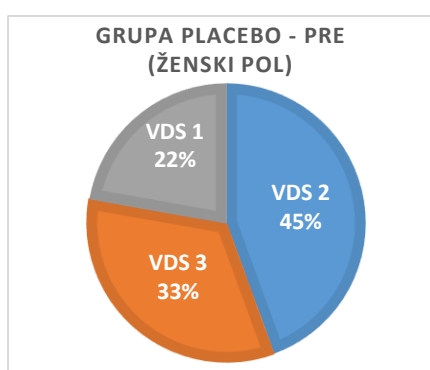
Grafikon 97. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Placebo, pre primene placeba.



Grafikon 98. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika muškog pola u grupi Placebo, posle primene placeba.



Grafikon 99. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Placebo, pre primene placeba.



Grafikon 100. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola ispitanika ženskog pola u grupi Placebo, posle primene placeba.

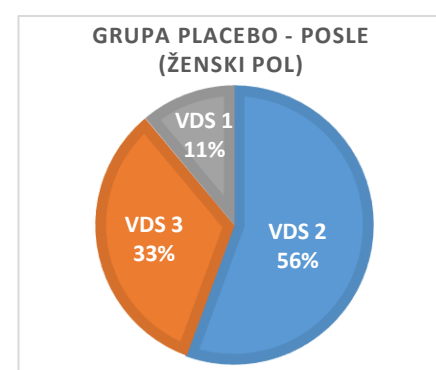


Tabela 124. Testiranje značajnosti razlika pre i posle primene Placeba, za 2 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa, za muški i ženski pol.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test			
	Muški pol		Ženski pol	
	S	P	S	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	-1,5	0,7500	0,5	1,0000
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	-2,5	1,0000	-2	1,0000

Tabela 125. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola posle primene Placeba, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	1,2955	1	0,2550
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	1,0263	1	0,3117

Tabela 126. Testiranje značajnosti razlika Posle primene Brufena i Posle primene Placeba, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,0543	1	0,8157	2,2037	1	0,1377
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	0,0012	1	0,9725	9,1692	1	0,0025

Tabela 127. Testiranje značajnosti razlika Posle primene Bromazepama i Posle primene Placeba, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,1276	1	0,7210	0,5812	1	0,4458
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	9,0037	1	0,0027	4,4974	1	0,0339

U Tabeli 128 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe kod ispitanika oba pola u grupi Stres i Kontrola.

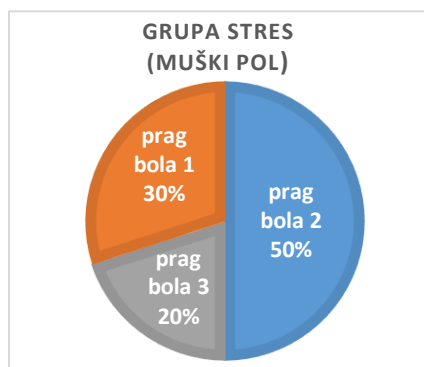
Tabela 128. Elektroosetljivost zubne pulpe za muški i ženski pol u grupi Stres i Kontrola.

pol	grupa	Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški	Stres	3	30	5	50	2	20	1,90	0,23
	Kontrola	5	31,3	9	56,3	2	12,5	1,81	0,16
Ženski	Stres	1	8,3	6	50	5	41,7	2,33	0,19
	Kontrola	5	31,3	6	37,5	5	31,3	2,00	0,20

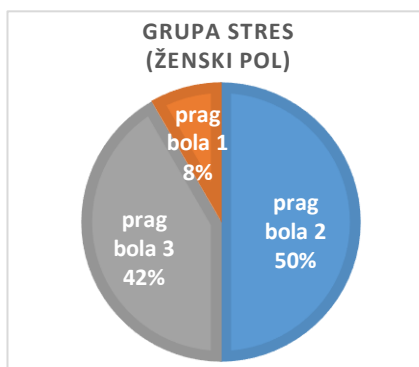
Dobijeni rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u visini praga bolne osetljivosti po polu kod ispitanika pod stresom ( $p=0,1603$ ), kao ni u odnosu na standardne vrednosti kod ispitaika muškog ( $p=0,7700$ ) i ženskog pola ( $p=0,2727$ ) (Tabele 130 i 131).

Na Grafikonima 101 i 102 su prikazane distribucije elektroosetljivosti zubne pulpe ispitanika oba pola grupe Stres.

Grafikon 101. Elektroosetljivost zubne pulpe u grupi Stres za muški pol.



Grafikon 102. Elektroosetljivost zubne pulpe u grupi Stres za ženski pol.



U Tabeli 129 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola kod ispitanika oba pola u grupi Stres i Kontrola.

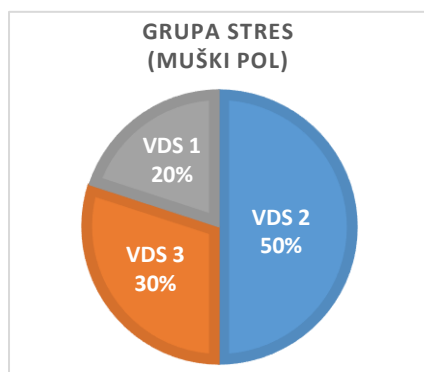
Tabela 129. Subjektivnog iskaza o intenzitetu bola za muški i ženski polu grupi Stres i Kontrola.

pol	grupa	Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
		1		2		3			
		n	%	n	%	n	%		
Muški	Stres	1	8,3	7	58,3	4	33,3	2,10	0,23
	Kontrola	9	56,3	5	31,3	2	12,5	1,56	0,18
Ženski	Stres	6	50	5	41,7	1	8,3	1,58	0,19
	Kontrola	7	43,8	7	43,8	2	12,5	1,68	0,18

Rezultati dobijeni na osnovu subjektivnog iskaza o intenzitetu bola pokazuju da nema razlike između polova u grupi Stres ( $p=0,1007$ ), kao ni u odnosu na standardne vrednosti kod ispitanika muškog ( $p=0,0737$ ), i ženskog pola ( $p=0,7008$ ) (Tabele 130 i 131).

Na Grafikonima 103 i 104 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika oba pola grupe Stres.

Grafikon 103. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola u grupi Stres za muški pol.



Grafikon 104. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola u grupi Stres za ženski pol.

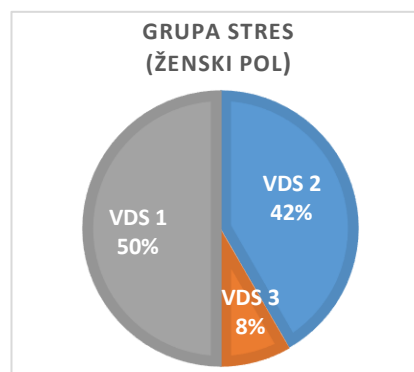


Tabela 130. Testiranje značajnosti razlika muškog i ženskog pola u grupi „Stres“, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	1,9717	1	0,1603
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	2,6940	1	0,1007

Tabela 131. Testiranje značajnosti razlika grupe „Stres“ i „Kontrola“, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa, kod muškog i ženskog pola.

Osobina	Kruskal-Wallisov test					
	Muški pol			Ženski pol		
	Hi-kvadrat	df	P	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	0,0855	1	0,7700	1,2031	1	0,2727
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	3,1992	1	0,0737	0,1477	1	0,7008



U Tabeli 132 su prikazani rezultati merenja elektroosetljivosti zubne pulpe u grupi Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani, i kontrolnoj grupi.

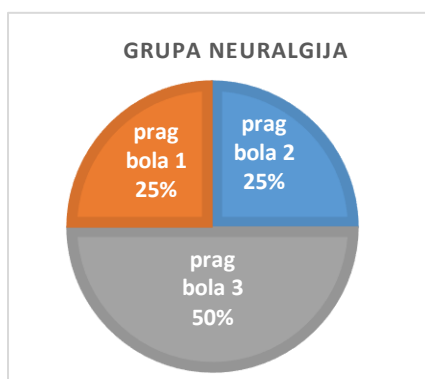
Tabela 132. Elektroosetljivost zubne pulpe grupe Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani, i kontrolne grupe.

Grupa	Elektroosetljivost zubne pulpe						Srednja vrednost	SE
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Neuralgija	2	25,0	2	25,0	4	50,0	2,25	0,89
Neuralgija zs	0	0	4	40,0	6	60,0	2,60	0,52
Kontrola	10	31,3	15	46,9	7	21,9	1,91	0,73

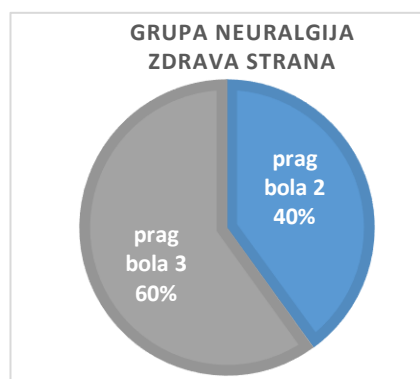
Dobijeni rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u visini praga bolne osetljivosti na strani zahvaćenoj neuralgijom i suprotne strane ( $p=0,5000$ ), kao ni u odnosu na standardne vrednosti ( $p=0,2627$ ), dok zdrava strana pokazuje statistički značajno viši prag percepcije bola ( $p=0,0101$ ) u donosu na standardne vrednosti (Tabele 134, 135 i 136).

Na Grafikonima 105 i 106 su prikazane distribucije elektroosetljivosti zubne pulpe ispitanika grupe Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani.

Grafikon 105. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika grupe Neuralgija na neuralgičnoj strani.



Grafikon 106. Elektroosetljivost zubne pulpe kod ispitanika grupe Neuralgija na zdravoj strani.



U Tabeli 133 su prikazani rezultati subjektivnog iskaza o intenzitetu bola u grupi Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani, i kontrolnoj grupi.

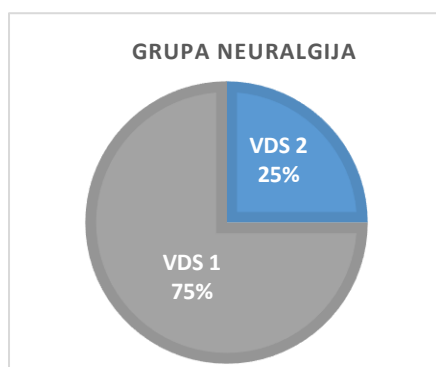
Tabela 133. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola grupe Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani, i kontrolne grupe.

Grupa	Subjektivni iskaz o intenzitetu bola						Srednja vrednost	SE
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Neuralgija	6	75,0	2	25,0	0	0	1,25	0,46
Neuralgija zs	8	80,0	0	0	2	20,0	1,40	0,84
Kontrola	16	50,0	12	37,5	4	12,5	1,62	0,71

Rezultati dobijeni na osnovu subjektivnog iskaza o intenzitetu bola pokazuju da nema razlike između strane zahvaćene neuralgijom i suprotne strane ( $p=0,5000$ ), kao ni između ovih strana i standardnih vrednosti ( $p=0,1709$ ;  $p=0,2310$ ) (Tabele 134, 135 i 136).

Na Grafikonima 107 i 108 su prikazane distribucije subjektivnog iskaza o intenzitetu bola ispitanika grupe Neuralgija, na neuralgičnoj i zdravoj strani.

Grafikon 107. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola kod ispitanika grupe Neuralgija na neuralgičnoj strani.



Grafikon 108. Subjektivni iskaza o intenzitetu bola kod ispitanika grupe Neuralgija na zdravoj strani.

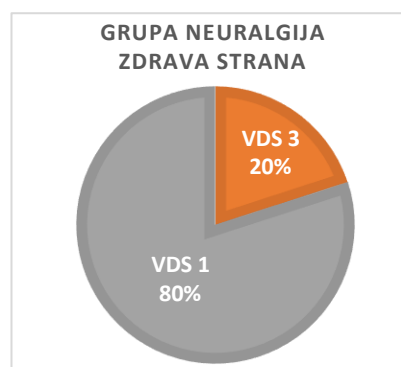


Tabela 134. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Neuralgija zdrava strana“, za 2 osobine, korišćenjem Wilcoxonovog Signed Rank Sum testa.

Osobina	Wilcoxonov Signed Rank Sum test	
	S	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	-1,5	0,5000
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	-1,5	0,5000

Tabela 135. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija“ i „Kontrola“, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	1,2543	1	0,2627
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	1,8750	1	0,1709

Tabela 136. Testiranje značajnosti razlika grupe „Neuralgija zdrava strana“ i „Kontrola“, za 2 osobine, korišćenjem Kruskal-Wallisovog testa.

Osobina	Kruskal-Wallisov test		
	Hi-kvadrat	df	P
Elektroosetljivost zubne pulpe	6,6166	1	<u>0,0101</u>
Subjektivni iskaz o intenzitetu bola	1,4350	1	0,2310

## VI. DISKUSIJA

### 1. PARAMETRI STIMULACIJE I REGISTROVANJA EVOCIRANIH POTENCIJALA

Ispitivanjem parametara stimulacije na 16 osoba muškog i 16 osoba ženskog pola došli smo do vrednosti parametara stimulacije i registracije koji se delimično razlikuju od primenjenih parametara drugih autora.

Na osnovu istraživanja Kubo i sar. (2008) i Chudler i sar. (1985) potvrđeno je da električna stimulacija zubne pulpe kroz intaktnu gleđ konstantnog električnog pravougaonog impulsa učestalosti od 1 Hz i intenziteta 0,2 – 2,0 mA ne izaziva subjektivne bolne senzacije. U našem istraživanju na osnovu subjektivnih iskaza ispitanika kontrolne grupe promenom jačine impulsa 0,5; 1 i 1,5 mA dobili smo najujednačenije zapise subjektivno bezbolnih stimulusa pri intenzitetu od 1mA koji je korišćen u daljem istraživanju. Za jačinu struje od 1 mA svi ispitanici kontrolne grupe izjasnili su se da stimulus nije bolan, dok su za vrednosti struje od 1,5 mA neki ispitanici osećali trnjenje ili slab bol.

Drugi autori, koji su tokom ispitivanja izazivali subjektivno bolne senzacije, koristili su struju intenziteta 0,5 – 0,8 mA (Bennett i Jannetta, 1980), 1 mA (Cenić-Milošević, 1989), 1,5 mA (Chatrian i sar, 1974), 0,2 - 2 mA (Cruccu i sar, 1983). Međutim učestalost stimulusa u njihovim istraživanjima bila je 0,1 – 5 Hz, čime možemo objasniti kako se strujom istog intenziteta mogu izazvati i subjektivno bolne i bezbolne senzacije.

U priručniku za EP (de Weerd i Stegeman, 1990) navodi se da registrovanje EP-a duge latence zahteva niži period ponavljanja stimulusa, te da je 1 Hz je približno gornja granica. Zato što je za ove EP ciklus oporavka mnogo duži (oko 5 do 10 sekundi) od ukupnog trajanja samih komponenti EP-a duge latence (oko 0,5 s). Fujii-Abe i sar. (2016) takođe su su svom radu koristili učestalost stimulusa od 1 Hz.

Trajanje impulsa od 1 ms isti je kao u radovima Fujii-Abe i sar. (2016), Rusina i sar. (2010), Cenić-Milošević (1989) i Cruccu i sar. (1983); dok su Chudler i sar. (1985) koristili trajanje impulsa od 0,15 ms; Zhao i sar. (2017), Sundaram i sar. (1999) i Bennett i Jannetta (1980) 0,2 ms; Rohdewald i sar. (1982) 0,3 ms; Kubo i sar. (2008) i Chatrian i sar. (1974) 0,5 ms; a Fernandes de Lima i sar. (1982) 2 ms.

Izdvajanje EP-a postiže se tehnikom usrednjavanja, kako bi se neutralisala spontana aktivnost mozga koja se u ovom slučaju tretira kao šum. Obično je potrebno usrednjiti više desetina pa i stotina uzoraka u zavisnosti od tipa EP-a, kao što su Cruccu i sar. (1983) i Chatrian i sar. (1974) primenili 50; Fujii-Abe i sar. (2016), Cenić-Milošević (1989) i Rohdewald i sar. (1982) 64; Kubo i sar. (2008) 100; Rusina i sar. (2010) i Bennett i Jannetta (1980) 128; Sundaram i sar. (1999) 200; a Zhao i sar. (2017) 300. U našem istraživanju dobijeni zapis EP-a najujednačeniji je prilikom 2 usrednjena uzorka, propusnoj moći gornjeg filtera od 70 Hz i donjeg filtera od 0,5 Hz. Postoji objašnjenje za ovoliku razliku u broju usrednjenih uzoraka. Naime u praksi poboljšanje odnosa signal-šum kroz usrednjavanje ograničeno je sa nekoliko faktora. Nakon ponovljene stimulacije talasi EP-a trebali bi da ostaju isti, naročito kada se registruju kortikalni EP. Ovaj uslov je teško ispuniti zbog različitih fizioloških faktora, kao što su pažnja i navike koje utiču na odgovor. Drugo, zakon o kvadratnom korenu za poboljšanje odnosa signal-šum primjenjuje se samo kada se pozadinska aktivnost sastoji od "čistog" (nepovezanog) i stacionarnog šuma. EEG aktivnost, posebno alfa ritam i elektromiografska aktivnost, mogu pokazati jasno definisanu frekvenciju ili vremensku strukturu, tako da je usrednjavanje u ovim slučajevima manje efikasno, jer bi dovelo do smanjenja umesto do izdvajanja talasa EP-a. U ovim okolnostima preporučljivo je uraditi nekoliko registrovanja EP-a, od kojih svaka sadrži manji broj talasa, umesto da se napravi samo jedano usrednjavanje velikog broja talasa (de Weerd i Stegeman, 1990). U skladu sa tim mi smo vršili pet registrovanja EP-a na svakom ispitaniku i izračunavali srednju vrednost.

Usrednjavanje i filtriranje su dva komplementarna načina koja omogućavaju da se poboljša odnos signal-šum, obzirom da ni jedna metoda sama po sebi nije dovoljna za izdvajanje željenog talasa od aktivnosti iz pozadine.

Takođe sa samo dva stimulusa izbegli smo fenomen habituacije koji se javlja ukoliko se stimulacija vrši konstantnom učestalošću ponavljanja (1/s). Takođe to je bio način da prevaziđemo ograničenje naše opreme, jer stimulator za EP nema mogućnost za pseudosločajan period ponavljanja impulsa.

Cenić-Milošević (1989), čiji smo metod koristili kao eksperimentalni model uz sopstvenu modifikaciju, u svom istraživanju primenjivala je pojačanje impulsa od 20  $\mu\text{V}$ . U našoj kontrolnoj grupi zbog velike amplitude EP-a bilo je neophodno da ispitanicima promenom pojačanja impulsa od 10 i 15  $\mu\text{V}$  dobijemo adekvatne zapise amplitude. Tako smo došli do pojačanja impulsa od 10  $\mu\text{V}$  koji je korišćen u daljem istraživanju.

## 2. STANDARDIZOVANJE LATENCI I AMPLITUDA TALASA EVOCIRANIH POTENCIJALA

### 2.1. Dužina trajanja snimka 300 ms

Naši rezultati latenci su slični objavljenim rezultatima Cenić-Milošević (1989), Baumgärtne i sar. (2012), Gonzalez-Liencres i sar. (2016), Rohdewald i sar. (1982).

Gonzalez-Liencres i sar. (2016) su ispitivanje vršili samo na osobama ženskog pola, a rezultate su predstavili u intervalima N1 70 – 130, P1 120 – 180, N2 180 – 240, P2 220 – 280, Rohdewald i sar. (1982) su rezultate takođe predstavili u intervalima bez obzira na pol N1 60 – 80, P1 80 – 140, N2 210 – 260, P2 320 – 400. U posljednjem primeru iz vrednosti latenci P2 vidi se da su koristili dužinu trajanja snimka veću od 300 ms.

U našem istraživanju latence N1 talasa kod osoba ženskog pola su značajno kraće od latence istog talasa muškog pola, dok latence ostalih talasa ne pokazuju značajnu razliku između polova. Ovi nalazi se delimično poklapaju sa nalazima Bennet i Janneta (1980) gde su latence N1 talasa kod osoba ženskog pola značajno kraće od latence istog talasa muškog pola, dok latence N2 talasa ne pokazuju značajnu razliku između polova. Međutim naši rezultati se razlikuju od rezultata Cenić-Milošević (1989) gde su latence prva tri talasa kod ženskog pola statistički visoko značajno kraće od istih latenci kod muškog pola.

Vrednosti amplituda u našem istraživanju su veće nego kod Cenić-Milošević (1989), što možemo objasniti razlikom u parametrima stimulacije, periodom ponavljanja impulsa i brojem usrednjenih uzoraka, jer je poznato da ovi parametri utiču na amplitudu EP-a (Arendt-Nielsen, 1994). Dok ostali autori ili nisu navodili vrednosti amplituda ili su ih merili od vrha do vrha talasa (peak-to-peak). Mi smo kao i Cenić-Milošević (1989) vrednost amplituda merili od osnovne (bazne) linije do vrha talasa (“base-to-peak”).

U našem istraživanju amplitude talasa kod osoba ženskog pola više su od amplituda talasa muškog pola, ali ne pokazuju statističku značajnost. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima Cenić-Milošević (1989), iako postoji razlika u apsolutnim vrednostima amplituda u ova dva istraživanja.

## **2.2. Dužina trajanja snimka 500 ms**

Registrowanjem EP-a u toku 500 ms dobili smo 7 talasa. Kod oba pola uočava se da od N3 talasa pa na dalje postoje velike razlike u okviru grupe. Između polova ne postoje značajne razlike u latenci talasa EP-a, što je u saglanoosti sa rezultatima ovih ispitanika gde je dužina trajanja snimka 300 ms. Što se tiče amplituda one ne pokazuju razliku u okviru grupe, ali su amplitude talasa P3 i N4 kod ispitanika ženskog pola značajno niže u odnosu na ispitanike suprotnog pola. Dobijene velike razlike u latenci i amplitudi talasa kasnih komponenti EP-a (latence veće od 300 ms) u okviru obe kontrolne grupe potvrđuju pojavu kognitivnih komponenti. Ovi nalazi se podudaraju sa nalazima Cenić-Milošević (1989).

Pikovi koji se javljaju sa latencama manjim od 100 ms se nazivaju senzorni ili egzogeni i zavise od fizičkih parametara stimulusa, tj. od amplitude, modaliteta i frekvencije, dok se pikovi koji se javljaju sa latencom većom od 100 ms nazivaju kognitivni ili endogeni (npr. P300) i oni se ne javljaju uvek a razlikuju se po amplitudi, latenci i distribuciji na skalpu u zavisnosti od mentalne aktivnosti koja ih pokreće. Kognitivni EP su potencijali vezani za događaj (Event Related Potential, ERP), a zavise od konteksta u kojem se nadražaj javlja tj. povezani su sa pažnjom i evaluacijom stimulusa (Gonzalez-Lienres i sar, 2016). Dok EP nastaju kao rezultat reakcije mozga na primenjeni stimulus, ERP podrazumevaju i odziv mozga kao rezultat kognitivnih procesa i mehanizam pripremanja koji prethodi motornim akcijama ili nastaje kao rezultat zamišljanja motornih akcija (Movement Related Potential, MRP). Na osnovu mogućnosti snimanja kasnih komponenti prikupljen je veliki broj dokaza da se u pozadini registrovanog ERP-a nalaze različiti procesi, koji su pre pobuđeni psihološkim zahtevima situacije nego samim zadavanjem nadražaja (Savić i Belkić, 1998).

## **3. EFEKTI PRIMENE BRUFENA, BROMAZEPAMA I PLACEBA NA EVOCIRANE POTENCIJALE**

U prošlosti su na eksperimentalnom modelu bola pokazani efekti širokog spektra opioidnih i neopiodnih analgetika na različite komponente EP-a. Izveštaj o smanjenju amplituda i produženju latenci EP-a zubne pulpe nakon primene 33% azot oksida, leka koji modifikuje svesnost, dovodi u sumnju pretpostavku da su komponente EP-a isključivo povezane sa bolom. Dokazano je da endogeni faktori kao što su stepen uznemirenosti osobe, značenje i značaj stimulusa takođe određuju EP (Fujii-Abe i sar, 2016; Thürauf i sar, 1994).

Poznato je da Brufen, za razliku od opioidnih analgetika, ne pokazuje sedativne nespecifične nuspojave, kao i da Bromazepam smanjuje anksioznost i tako smanjuju emocionalni odgovor na bol, ali da nemaju analgetički efekat. Na osnovu svega navedenog namjera nam je bila da ispitamo kako ova dva leka utiču na promenu karakteristika EP-a, odnosno da li Bromazepam, osim što utiče na reakciju na bol, može da utiče i na percepciju bolnih nadražaja. Obzirom da su EP objektivna metoda za procenu prenošenja nervnih impulsa u istraživanje smo uključili i placebo pod pretpostavkom da neće dovesti do promena u zapisu EP-a jer smo primenjivali subjektivno bezbolni stimulus.

### **3.1. Efekti primene Brufena na evocirane potencijale**

Naši rezultati pokazuju da je Brufen, u dozi od 400 mg, 45 minuta posle oralne primene doveo do promena u dužini latenci i visini amplituda. Kod osoba muškog pola sve latence, a kod osoba ženskog pola latence prva tri talasa su bile značajno duže u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i u okviru iste grupe, pre i posle primene leka. Kod osoba ženskog pola došlo je do sniženja visine amplituda prva tri talasa, a kod osoba muškog pola N2 talasa nakon primene analgetika. U poređenju sa kontrolnom grupom nije bilo promena u visini amplituda, osim sniženja amplitude N1 talasa kod ženskih ispitanika. Objašnjenje za ovaj nalaz je što su amplitude pre primene Brufena bile više od amplituda kontrolne grupe, iako ne značajno.

Ovi naši rezultati dobijeni za dejstvo Brufena mogu samo da posluže kao potvrda već poznatih efekata Brufena.

Ako se naši rezultati uporede sa nalazima drugih autora za dejstvo analgetika na karakteristike krive EP n. trigeminusa nastalih stimulacijom zubne pulpe zapaža se izvestan stepen saglasnosti.

Kobal i sar. (1994) su ispitivali dejstvo različitih koncentracija ibuprofena (400 i 800 mg). Njihovi nalazi pokazuju da su se amplitude ranih komponenti EP smanjile srazmerno sa povećanjem doze ibuprofena, amplitude kasnih komponenti EP su se smanjile ali ne značajno, dok na produženje latentnog perioda nije uticala samo doza leka nego i položaj elektroda za registrovanje EP. Obzirom da ibuprofen ne pokazuje sedativne nespecifične nuspojave kao što su umor, pospanost, vrtoglavica i glavobolja pretpostavili su da dozno zavisno smanjenje amplituda i produženje latenci EP-a nije posledica navedenih nespecifičnih efekata, već analgetičkog dejstva ibuprofena. Do istih zaključaka došli su Seibel i sar. (2004), kao i mi na osnovu našeg istraživanja.

Do sličnih nalaza došli su i Lötsch i sar. (1995) koji su istraživali analgetičke efekte enantiomera flurbiprofena korišćenjem eksperimentalnog modela bola zasnovanog na EP i subjektivnom ocenom intenziteta bola. Našli su da se P2 amplituda, koju oni smatraju merom analgetičkog efekta, smanjila srazmerno sa povećanjem doze oba enantiomera (R)- i (S)-flurbiprofena. Latence N1 i P2 talasa su se produžile nakon primene 50 mg oba enantiomera flurbiprofena, dok je nakon primene 100 mg (R)- flurbiprofena došlo do njihovog skraćanja. Ispitanici su prijavljivali sve moguće fizičke ili psihološke efekte koji bi mogli da se odnose na lekove. Dodatno, od njih se zahtevalo da ocene intenzitet umora, slabosti, vrtoglavice i pospanosti. Nije pronađena korelacija između ovih faktora i efekata leka.

U drugoj studiji Lötsch i sar. (2000) ispitivali analgetički efekat brzo oslobađajućih oblika diklofnaka (50 i 100 mg) i diklofenak tableta (50 mg) pomoću EP. Njihovi rezultati pokazuju da 100 mg brzo oslobađajućeg diklofenaka, ali ne i tableta, značajno smanjuje amplitudu EP 30 minuta nakon administracije leka.

Boisseau i sar. (2002) su u svom istraživanju došli do rezultata da sevofluran, inhalacioni anestetik sa analgetičkim efektom, izaziva produženje latenci EP i sniženje amplituda, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Takođe su i Logginidou i sar. (2003) u eksperimentalnom modelu na pacovima pokazali da propofol, intravenski anestetik sa analgetičkim efektom, ima isto dejstvo na komponente EP.

Chen i sar. (1980) su ispitivali mehanizam analgezije Aspirina putem EP zubne pulpe. Iako se pretpostavlja da Aspirin ima analgetički efekat pretežno na periferne nociceptore, njihovi rezultati pokazuju da je Aspirin (975 mg) doveo do smanjenja amplitude kasnih talasa, ali nije uticao na ranije komponente, što se delimično slaže sa našim rezultatima. Budući da njihovi raniji nalazi ukazuju da komponente ranih talasa odražavaju prenošenje energije, a kasne komponente manifestuju aktivnosti mozga u percepciji bolnih informacija, pretpostavlja se da Aspirin može delovati centralno u procesu bola. Takođe i drugi autori navode da Aspirin dovodi do sniženja amplituda kasnih komponenti EP (Truini i sar. 2010; Reeves i sar. 2008).

Roth i sar. (1996) su ispitivali efekte tri različite subanestetičke koncentracije izoflurana pomoću subjektivnih (subjektivna ocena intenziteta bola) i objektivnih (EP) metoda primenom bolnih i bezbolnih stimulusa. Njihovi rezultati pokazuju da nije došlo do promene u dužini latence, ni percepcije intenziteta bola, ali da su se visine amplituda smanjile. Oni tumače da je sniženje amplituda uzrokovano nespecifičnim (moguće sedativnim) efektom izoflurana na EP pre nego specifičnim analgetičkim efektom na nociceptivni sistem.



Cenić-Milošević (1989) je vršila uporedno ispitivanje dejstva tramadola (50 mg per os), analgetika centralnog dejstva, koji osim analgetičkog efekta deluje i blago relaksantno, i placebo. Njeni rezultati pokazuju da je tramadol kod ispitanika ženskog pola doveo do produženja latenci i sniženja visine amplituda, što se slaže sa našim nalazima. Međutim kod ispitanika muškog pola došlo je do skraćanja latenci prva tri talasa i sniženja visine amplituda svih talasa, što je u suprotnosti sa našim rezultatima. Truini i sar. (2010) su takođe dobili sniženje amplituda nakon primene tramadola.

### **3.2. Efekti primene Bromazepama na evocirane potencijale**

Naši rezultati pokazuju da je Bromazepam, u dozi od 1,5 mg, 45 minuta posle oralne primene doveo do promena u dužini latenci i visini amplituda. Kod osoba muškog pola sve latence su bile značajno duže u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i u okviru iste grupe, pre i posle primene leka. Kod osoba ženskog pola latence prva tri talasa su bile značajno duže u poređenju sa kontrolnom grupom, dok su u okviru iste grupe sve latence bile značajno duže nakon primene leka. Upoređujući efekat Bromazepama između polova zapaža se da je kod osoba muškog pola došlo do značajno većeg produžavanja latentnog perioda kasnih komponenti EP u odnosu na suprotni pol.

Kod ispitanika muškog pola došlo je do povećanja amplitude talasa P2 nakon primene Bromazepama, dok amplitude ostalih talasa nisu pokazivale promenu. U odnosu na kontrolnu grupu nema razlike u visini amplituda pod dejstvom anksiolitika.

Kod osoba ženskog pola došlo je do sniženja svih amplituda nakon primene Bromazepama u okviru iste grupe. Do istih nalaza došli su i Stude i sar. (2016).

Lombard i sar. (2018) su pokazali da lorazepam u dozi od 2 mg dovodi do produženja latenci i sniženja amplituda kasnih komponenti EP. Slične nalaze dobili su i Morsel i sar. (2016) i Hayashi (2000).

Thürauf i sar. (1994) su ispitivali uticaj diazepam na nespecifične komponente EP zubne pulpe povezanih sa bolom, kao što je nespecifično depresivno dejstvo leka. Rezultat je bio smanjenje visine amplituda kasnih komponenti EP, kao i kod ispitanika ženskog pola u našem istraživanju. Oni smatraju da su ovi kasni odgovori endogeno modulirani ili čak generisani potpuno endogeno; jer po definiciji „endogene“ komponente EP variraju sa stepenom uznemirenosti osobe, značenjem i značajem stimulusa. Svi ovi aspekte mogu biti pod uticajem opioida ili

drugih lekova sa centralnim depresornim dejstvom. Nasuprot tome, „egzogeni“ EP određeni su karakteristikama aferentnog ulaza tj. izazvanim stimulusom. U stvari ova dva fenomena ne mogu uvek biti jasno razdvojena.

### **3.3. Efekti primene placeba na evocirane potencijale**

Naši rezultati pokazuju da je placebo, 45 minuta posle oralne primene, doveo do produženja latenci ranih komponenti talasa EP kod ispitanika muškog pola u odnosu na kontrolnu grupu. U svim ostalim slučajevima nije došlo do promene u dužini latenci i visini amplituda ni u poređenju sa kontrolnom grupom, ni u okviru iste grupe, pre i posle primene placeba, kod oba pola. Objašnjenje za ovaj nalaz je što su u ispitivanju značajnosti razlike primenjeni različiti statistički testovi.

Cruccu i sar. (1983) su ispitivali da li su kasne komponente EP pouzdan indeks intenziteta bola. Kod 75% ispitanika došlo je do sniženja amplituda nakon primene placeba. Njihov zaključak je da promenom doživljaja očekivanog bola pod dejstvom placeba dolazi do smanjenja amplituda EP i subjektivne ocene bola, dok ulaz sa periferije ostaje nepromenjen. Jer EP, umesto da budu događaji specifično povezani sa nociceptivnim odgovorom, predstavljaju električni ekvivalent nespecifične asocijativne aktivnosti koja, čini se, više zavisi od emocionalnog odnosa prema stimulusu nego od intenzitet stimulusa. Kao i subjektivna ocena bola, EP su pod snažnim uticajem kognitivnih varijabli. Obzirom da smo mi primenjivali subjektivno bezbolan stimulus i da naši ispitanici nisu očekivali bolne senzacije, nije došlo do promene karakteristika EP. Tako da možemo reći da su naši nalazi u saglasnosti sa nalazima ovih istraživača.

Druge kliničke studije su pokazale da placebo ne utiče na prenos bolnih signala (Khademi i sar. 2012; Lötsch i sar. 2000; Lindemann i sar. 2008; Park i sar. 2008).

### **3.4. Upoređivanje efekata primene Brufena, Bromazepama i placeba na evocirane potencijale**

Iako su svaku grupu ispitanika sačinjavale različite osobe smatramo da se rezultati dejstva različitih lekova mogu međusobno upoređivati jer ne postoje razlike u ispitivanim parametrima

(latence i amplitude EP, elektroosetljivost zubne pulpe i subjektivni iskaz o intenzitetu stimulusa) između kontrolne grupe i drugih grupa pre primene lekova.

Upoređujući međusobne efekte Brufena, Bromazepama i placeba na EP zapažamo da i Bromazepam i Brufen imaju gotovo isti efekat na komponente EP. Naime oba dovode do produženja latentnog perioda kod oba pola, do sniženja visine amplituda osoba ženskog pola, dok kod osoba muškog pola nijedan lek ne utiče na visinu amplituda. Na osnovu ovih nalaza možemo da pretpostavimo da i analgetik i anksiolitik dovode do usporavanja prenošenja nervnih impulsa na nivou sinapsi u ponsu i talamusu.

Ovaj nalaz dobili su i Granmo i sar. (2013) koji su ispitivali dejstvo sedativa (midazolam) i analgetika (morfina). Oba su dovela do smanjenja površine ispod krive EP. Iako su koristili drugi način za merenje komponenti EP, rezultati pokazuju da oba leka imaju isti efekat. Poznato je da sedativi mogu inhibirati nociceptivne puteve na nespecifičan način. Sedacija je potencijalno „zbunjujući“ faktor kada se procenjuje dejstvo sistemskih analgetika. Treba uzeti u obzir sedativne efekte prilikom procene analgetičkih efekata leka. S obzirom da analgetik može imati i sedativne efekte, pitanje je da li se može napraviti razlika između ova dva efekta.

Skorašnja istraživanja su pokazala da su agonisti GABA receptora, kao i inhibitori preuzimanja ili metabolizma GABA, klinički efikasni u lečenju bolnih simptoma (Khariv i sar. 2017; Akbar i sar. 2016; Shetty i Bates, 2016; Vuilleumier i sar. 2013; Chou i sar. 2016; Koga i sar. 2017).

Za razliku od analgetika i anksiolitika koji dovode do produžavanja latentnog perioda, u našem istraživanju placebo nije doveo do promena u izgledu krive EP. Što se tiče amplituda Brufen u odnosu na placebo dovodi do redukcije visine amplituda kasnih komponenti EP kod osoba muškog pola, a Bromazepam do redukcije visine amplituda kasnih komponenti kod osoba ženskog pola. U svim ostalim slučajevima lekovi nemaju uticaja na visine amplituda kao ni placebo.

Hummel i sar. (1990) su ispitivali dejstvo ibuprofena (1000 mg) i placeba na SEP i našli su da nakon 30 minuta od aplikacije Brufena dolazi do značajnog produženja latenci u odnosu na placebo, što se slaže sa našim rezultatima. Iste rezultate dobili su Seibel i sar. (2004) sa lizinskom soli ibuprofena (400 mg).

Lötsch i sar. (2000) su ispitivali dejstvo diklofenaka (100 mg) i placeba na SEP. Njihovi rezultati pokazuju da diklofenak nakon 30 minuta snižava amplitude EP, za razliku od placeba koji ne dovodi do promena SEP-a.

Nalazi Cenić-Milošević (1989) pokazuju da placebo i tramadol pokazuju isti efekat. Naime oba dovode do produženja latenci kod osoba ženskog pola i skraćanja latenci kod osoba muškog pola. Takođe oba redukuju visine amplituda kod oba pola. Autroka navodi da se placebo efekat može objasniti dejstvom endogenog opijata dinorfina koji ima male ili nikakve analgetičke efekte, ali može da inhibira analgetički efekat beta endorfina i morfina. Iz svega navedenog može se zaključiti da placebo efekti mogu da podražavaju efekte suprotne analgeziji kao i samu analgeziju. Razlika u odnosu na naše rezultate verovatno postoji zato što je ona u svom istraživanju koristila bolni, a mi subjektivno bezbolni stimulus, stoga naši ispitanici nisu očekivali bolne senzacije.

Zaslansky i sar. (1996) su istraživali da li kasne komponente EP odražavaju senzorno-diskriminativni ili emocionalno-motivacioni aspekt bola. Koristili su diazepam za koji se zna da utiče na emocionalne, ali ne i na senzorne, aspekte bola i nepromenjeni intenzitet bolne stimulacije. Njihovi rezultati pokazuju da su se amplitude kasnih komponenti EP značajno smanjile nakon dejstva diazepama, dok placebo nije izazvao takav efekat, što se podudara sa našim nalazima kod osoba ženskog pola. Njihov zaključak je da se analiza kasnih komponenti EP može koristiti za procenu emocionalnih aspekata percepcije bola, pre nego za objektivnu procenu intenziteta bola; jer, kako tvrde, veza EP sa senzacijom bola je samo indirektna i predstavlja odraz emocionalnih procesa izazvanih primarnom senzacijom bola.

#### **4. EVOCIRANI POTENCIJALI PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM**

Trigeminalna neuralgija je unilateralno bolno stanje koje se karakteriše iznenadnim, sevajućim, ostrim bolom i ograničenom distribucijom na jednu ili više grana trigeminalnog nerva (Cruccu i sar. 2016; Zakrzewska i Linskey, 2014; Montano i sar. 2015; Wang i sar. 2017). Patogeneza TN nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je uzrok mikrovaskularna kompresija aberantnih krvnih sudova na koren trigeminalnog nerva (Devor i sar. 2002; Wang i sar. 2017; Montano i sar. 2015; Adamec i sar. 2014). Sve je više dokaza da dodatni neurofiziološki mehanizmi igraju ulogu u nastanku TN (Montano i sar. 2015). Ultrastrukturne i biohemijske promene na aksonu i mijelinu ne nalaze se samo u korenu, već i u Gaserovom ganglionu (Marinković i sar. 2009; Wang i sar. 2017). Hronična kompresija nerva dovodi do demijelinizacije i progresivne aksonalne degeneracije u malim nemijelinizovanim i tankim mijelinizovanim vlaknima. Demijelinizacija izaziva električnu hiperekscitabilnost, spontane ektopične impulse i efaptičnu

neurotransmisiju (Devor i sar. 2002; Marinković i sar. 2009; Lambriu i Matharu, 2014; Wang i sar. 2017; Love i Coakham, 2001). Uočena je atrofija trigeminalnog nerva (Maarbjerg i sar. 2015; Wang i sar. 2016; Leal i sar. 2014; Park i sar. 2009;) i smanjena zapremina sive mase (Wang i sar. 2017; Li i sar. 2017).

Teorija trigeminalne konvergencije-projekcije objašnjava pojavu TN kod pacijenata bez strukturalnih oštećenja nerava. Kontinuirani ili rekurentni nociceptivni stimulusi iz glave i vrata konvergiraju ka spinalnom trigeminalnom jedru, gde oslobađanje neurotransmitera i vazoaktivnih supstanci snižava prag susednih neurona drugog reda koji primaju signale i iz drugih izvora osim nociceptivnih. Signali iz ovih pobuđenih neurona drugog reda mogu se prenositi do talamusa, limbičkog sistema i somatosenzornog korteksa i interpretirati kao bol (Lambriu i Matharu, 2014; Montano i sar. 2015; Gilron i sar. 2015; Kerstman i sar. 2013).

Upotrebom EP, jedne od najosetljivijih i najspecifičnijih neurofizioloških metoda koje se koriste za procenu funkcije aferentnih senzornih puteva, moguće je otkriti bioelektrične poremećaje u perifernim i centralnim delovima senzornog puta (Zhu i sar. 2017; Squintani i sar. 2015; Gonzalez i sar. 2009; Cruccu i sar. 2001).

U našem istraživanju učestvovalo je 10 ispitanika sa TN, od toga 2 ispitanika muškog i 8 ispitanika ženskog pola. Obzirom da je u pitanju mala grupa i da odnos ispitanika po polu nije ujednačen, ovu grupu nismo delili po polu. Sličan problem imali su i sledeći istraživači: Adamec i sar. (2014) 2; Zaslansky i sar. (1996) 6; Sundaram i sar. (1999) i Chatrian i sar. (1974) 7; Karaali-Savrun i sar. (2016), Bessho i sar. (2007), Dalessio i sar. (1990) 10; Squintani i sar. (2015) 11; Truini (2010) i Cruccu i sar. (2001) 12; Stude i sar. (2016) i Lombard i sar. (2018) 13 ispitanika.

Dobijeni rezultati kod pacijenata sa TN pokazuju veći broj talasa i značajno kraće latentne periode na strani zahvaćenoj neuralgijom u odnosu na suprotnu stranu, kao i u odnosu na latence ispitanika iz kontrolne grupe. Dužina latenci zdrave strane kod pacijenata je nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, ali bez statističke značajnosti. Naši nalazi pokazuju da su amplitude P1, N1 i P2 talasa na oboleloj strani niže u odnosu na zdravu stranu. U odnosu na kontrolnu grupu sve amplitude na neuralgičnoj strani su niže, dok visine amplitude zdrave strane ne pokazuju značajnu razliku.

Nalazi našeg istraživanja podržavaju prethodne rezultate da pacijenti sa TN pokazuju veći broj talasa na neuralgičnoj strani (Lekić i Cenić 1992; Dalessio i sar. 1990; Cruccu i sar. 2001; Landi i sar. 1991; Bennet i Jannetta, 1983; Adamec i sar 2014). Cenić-Milošević (1989) je u svom istraživanju takođe dobila veći broj talasa kraće latence na strani zahvaćenoj TN. Njeno

mišljenje je da ova pojava pokazuje da je brzina provođenja impulsa veća i da na nivou drugog trigeminalnog neurona dolazi do većeg broja pražnjenja. Naši nalazi pokazuju da je na nivou neurona drugog reda veća brzina neurotransmisije, a da na drugom sinaptičkom prekidu dolazi do većeg broja pražnjenja što se ogleda u dva puta većem broju talasa nakon latentnog perioda od 150 ms tj. duž talamokortikalnog puta. Poznato je da neuralgija može biti posledica oštećenja debelih mijelinizovanih aferentnih vlakana prvog reda koja postaju depolarizovana, a samim tim i hiperekscitabilna, te i kratki neintenzivni stimulusi mogu dovesti do niza pražnjenja akcionih potencijala (Gilron i sar. 2015; Garcia-Larrea i Mauguière, 2018; Baron i sar. 2010). Tada i tanka aferentna vlakana prvog reda, koja su normalno inhibisana aktivnošću debelih vlakana, mogu postati depolarizovana i generisati akcioni potencijal izazivajući ekscitaciju niskopražnih aferentnih neurona (Cenić-Milošević, 2002b). Naime fokalna demijelinacija senzornog korena trigeminusa usled mikrovaskularne kompresije generiše spontane ektopične impulse odgovorne za kratkotrajne spontane napade. U području demijelinizacije efaptične transmisije između vlakana koja prenose oset dodira (A- $\beta$ ) i nociceptivnih vlakana (A- $\delta$ ) mogu biti odgovorni za napade izazvane neškodljivim stimulusima (Wang et al. 2017; Squintani i sar. 2015; Devor i sar. 2002; Love i Coakham, 2001). Drugi mogući efekat oštećenja perifernog nerva je i promena svojstva neurona drugog reda. Nervne ćelije potpuno lišene aferentnih uticaja pokazuju povećanu osetljivost na ekscitatorne transmitere i emituju epileptiformna pražnjenja (Cenić-Milošević, 2002b). Dugotrajno pražnjenje perifernih aferentnih vlakana sa istovremenim oslobađanjem ekscitatornih amino kiselina i neuropeptida dovodi do postsinaptičkih promena u nociceptivnim neuronima drugog reda. Ove promene na neuronima drugog reda reflektuju se pojačanom senzornom talamičkom neuronskom aktivnošću. Hiperekscitabilnost može biti uzrokovana gubitkom inhibitornih GABA - oslobađajućih interneurona (Colloca i sar. 2017).

Za razliku od naših rezultata Zhao i sar. (2017), Squintani i sar (2015), Landi i sar. (1991), Jörg i sar. (1982) nisu našli promenu u dužini latence, dok su drugi autori Karaali-Savrun i sar. (2016), Adamec i sar. (2014), Cruccu i sar. (2001), Dalessio i sar. (1990), Bennet i Jannetta (1983), Stöhr i sar. (1981) u svojim radovima dobili povećanje dužine latentnog perioda na strani zahvaćenoj TN, bilo u odnosu na zdravu stranu ili u odnosu na talase EP-a kod zdravih ispitanika. Možemo da pretpostavimo da je ova pojava posledica kompresije Gasserovog ganglion, koji se pominje kao uzrok neuralgije u navedenim radovima, obzirom da je utvrđeno da kompresija perifernog nerva izaziva blok i smanjenu brzinu provodljivosti nervnog signala.

Što se tiče visine amplitude EP-a Squintani i sar. (2015), Cruccu i sar. (2001), Landi i sar. (1991) i Dalessio i sar. (1990) su, kao i mi, našli da su niže na oboleloj strani u odnosu na

suprotnu stranu lica pacijenata sa TN. Prema Gonzalez i sar. (2009) nakon povrede nerve dolazi do kaskadnih promena koje uključuju i promene na nivou natrijumskih, kalijumskih i kalcijumskih kanala. Ove promene uzrokuju blokadu neurotransmisije, što na kraju dovodi do prekida procesa oksidativne fosforilacije. Rezultat je gubitak funkcije i strukturnog integriteta ćelije što se manifestuje kao pad napona u amplitudama EP. Još jedno moguće objašnjenje, u slučaju da nema strukturnog oštećenja nerva, je plastična adaptacija moždanih struktura na obradu bola. Progresivno smanjenje kasnih amplituda može biti izazvano kortikalnom plastičnom modifikacijom u monoaminergičkim jedrima moždanog stabla ili u strukturama tzv. matriksa bola (talamusu, prednjem cingularnom korteksu, insuli i primarnom i sekundarnom somatosenzornom korteksu). Ove strukture su centralni efektori endogenog sistema kontrole bola i igraju ključnu ulogu u centralnoj obradi senzornih stimulusa (Di Lorenzo i sar. 2014).

## **5. PROCENA STANJA STRESA NA OSNOVU SKALE DASS-21**

DASS-21 predstavlja instrument pomoću kojeg se za kratko vreme stiče validan uvid u emocionalno stanje osobe. Subskalom Stres se procenjuju simptomi opšteg, nespecifičnog uzbuđenja, kao što su teškoće da se osoba opusti, iritabilnost i razdražljivost. U prilog činjenici da subskala Stres uspešno procenjuje simptome opšte napetosti i generalnog negativnog afekta, govore rezultati da u odnosu na druge dve subskale DASS-21, subskala Stres ima najviše korelacije sa emocijom smirenosti i negativnim afektom (Jovanović i sar, 2014).

Na osnovu rezultata skale DASS-21 formirali smo grupu Stres iz zdrave mlade populacije. Isti instrument smo primenili i na grupu Neuralgija da proverimo pretpostavku da su pacijenti sa TN pod stresom zbog simptoma osnovnog oboljenja. Takođe smo ovaj instrument primenili na sve ostale grupe (Kontrola, Brufen, Bromazepam i Placebo) da bi isključili mogućnost da stres utiče na nalaze drugih ispitivanja.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ispitanici svih grupa, osim grupe Stres, nisu bili pod stresom na osnovu skale DASS-21. Tako da možemo da pretpostavimo da nalazi dobijeni u grupi Stres verodostojno reprezentuju hronični stres.

## **6. SISTEMSKI ARTERIJSKI PRITISAK I PULS**

Rasprostranjena je primena merenja pulsa i TA kao pokazatelja psihološkog stresa zbog jednostavnog i brzog izvođenja. Nedostaci ovih indikatora su što ne omogućavaju razlikovanje

eustresa od distresa, znatno su pod uticajem homeostaze i što promene njihovih vrednosti nisu velike u odnosu na normalne vrednosti (Yamaguchi i sar, 2004).

Fischer i sar. (2016) navode da osobe koje pokazuju veliko povećanje TA naspram osoba koje pokazuju malo povećanje TA, kao odgovor na stres, prijavljuju znatno veći intenzitet bolne senzacije.

U hroničnom stresu dolazi do poremećaja u funkcionisanju ANS-a što se odražava smanjenom frekvencom srca. Seo i Lee (2010) su pokazali da je srčana frekvenca u negativnoj korelaciji sa nivoom stresa. Ovakvi nalazi se sreću kod anksioznih i depresivnih osoba.

Na osnovu naših nalaza nema značajne razlike za TA i puls ni u jednoj grupi, tako da možemo da pretpostavimo da su naši ispitanici bili opušteni, da nisu bili pod akutnim stresom pre registrovanja EP-a, da ih sama procedura nije uznemirila i da su rezultati skale DASS-21 i promene na EP validan pokazatelj hroničnog stresa.

Za razliku od naših nalaza Cenić-Milošević (1989) je u svom radu dobila značajno povećanje sistolnog pritiska nakon registrovanja EP-a kod osoba ženskog pola. Razlog tome je verovatno bio bolni stimulus, dok smo mi registrovali EP na osnovu subjektivno bezbolnog stimulusa.

## **7. EVOCIRANI POTENCIJALI ISPITANIKA POD STRESOM I PACIJENATA SA TRIGEMINALNOM NEURALGIJOM NA OSNOVU NIVOA KORTIZOLA I $\alpha$ -AMILAZE U PLJUVAČKI**

Poznato je da stres utiče na bol. U zavisnosti od nivoa stresa ljudi različito reaguju na bol (Cenić-Milošević, 2005). Stres je faktor koji izaziva i održava intenzitet bola (Fischer i sar, 2016). Široko je prihvaćeno da psihološki stres može proizvesti efekte u različitim fiziološkim sistemima koji su slični onima nastalim fizičkim uzrokom zbog aktiviranja dva sistema stresnog odgovora, SAM sistema i HHA osovine (Kanegane i sar, 2009). Stres dovodi do pojačane ekscitabilnosti, koje objektivno može prikazati EEG, motorna aktivnost i nivoi adrenalina i kortizola (Kim i Diamond, 2002; Maguire i Salpekar, 2013). Bilo je mnogo pokušaja da se izmeri stres (kvantifikovanje stresa) različitim metodama uključujući psihološke testove i merenja hormonalnih, kardiovaskularnih parametara i drugih fizioloških faktora. S druge strane sve više su u upotrebi AA i kortizol kao indikatori stresa. Kao i u plazmi i u pljuvački nivoi AA i kortizola su pouzdani stres markeri i nisu pod uticajem brzine protoka pljuvačke. (Tasaka i sar, 2014; (Shimazaki i sar. 2008). Za razliku od drugih metoda, uzorkovanje pljuvačke je neinvazivna i bezbolna metoda što omogućava višestruko uzimanje uzoraka bez stresa (Wittwer



i sar. 2016; Minowa i Koitabashi, 2012; Kanegane i sar, 2009; Shimazaki i sar, 2008; Yamaguchi i sar, 2004).

Naša pretpostavka je bila da ako stres utiče na prenošenje bolnih impulsa onda to može biti registrovano EP.

Grupu Stres smo formirali iz zdrave mlade populacije na osnovu skale DASS-21. U nameri da ispitamo da li postoji povezanost povišenih stres markera i promena u zapisima EP-a iz grupa Stres i Neuralgija formirali smo podgrupe na osnovu rezultata normalan i povišen salivarni kortizol i normalna i povišena sAA.

### **7.1. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački**

Nešto manje od četvrtine ispitanika pod stresom pokazuje povišen nivo salivarnog kortizola.

Kod njih su se latence poslednja tri talasa i amplitude prva dva talasa značajno razlikovale u odnosu na ispitanike sa normalnim nivoom salivarnog kortizola. Naime latence su bile duže, a amplitude niže.

Najupadljiviji nalaz je pojava platoa na negativnim talasima koji se pojavljuje samo kod osoba sa povišenim salivarnim kortizolom. Svi ispitanici koji su imali povišen salivarni kortizol imali su i povišen nivo sAA. Od 11 ispitanika sa povišenom sAA, njih 5 je imalo i povišen salivarni kortizol. Ovim razdvajanjem smo pokazali da je kortizol taj koji dovodi do promena u izgledu krive EP-a. Prema van Stegeren i sar. (2006) kortizol je marker za zahtevne stresore koji duže traju, dok je opšti odgovor sAA povezan je sa simpatičkim tonusom, ali nije povezan sa opštim odgovorom salivarnog kortizola (Shimazaki i sar, 2008).

Mi smo merili sredinu platoa za vrednost latence, međutim iz grafikona se vidi da početak platoa odgovara vrednostima latenci ispitanika sa normalnim nivoom salivarnog kortizola, odnosno bez platoa. Zaključujemo da latentni period nije produžen nego da sam talas duže traje. Kako N1 predstavlja sinaptički prekid u ponsu (nc. spinalis n. trigeminalis), a N2 sinaptički prekid u talamusu (nuclei posteriores thalami) možemo da pretpostavimo da kod hroničnog stresa dolazi do produžene depolarizacije ćelijske membrane na nivou sinapsi.

U svom istraživanju Gonzalez-Lienres i sar. (2016) su pokazali da se na neurofiziološkom nivou nalaze izvesne promene na kasnim komponentama EP-a kao pokazatelj uticaja stresa na doživljaj bola, koje su u korelaciji sa promenama nivoa kortizola kod osoba muškog pola pod

stresom; dok na bihevioralnom nivou stres izaziva veću neprijatnost na bolni stimulus kod oba pola.

Yang i sar. (2012) su istraživali psihološki stres, izazvan mentalnim aritmetičkim zadatkom, u funkciji vremena upotrebom kognitivnih EP. Stres je bio potvrđen subjektivnim iskazom i nivoom salivarnog kortizola. Njihovi nalazi pokazuju da kod ispitanika pod stresom dolazi do sniženje amplituda N1 i N2 talasa EP, što je u saglasnosti sa našim rezultatima.

Cenić-Milošević (1989) je u eksperimentalnom modelu akutnog pulpitisa, elektrostimulacijom zubne pulpe intenzitetom struje dva puta višom od praga bolne osetljivosti, dobila nalaz platoa na N2 talasu EP-a između 100 i 110 ms. Autorka navodi da zbog dominacije nadražaja sporih C vlakana duž lemniscusa trigeminalisa u prenošenju bolnih stimulusa može da dođe do pojave platoa na N2 talasu EP-a.

Seo i Lee (2010) su ispitivali kako hronični stres utiče na EEG, EKG i salivarni kortizol. Njihovi rezultati pokazuju da postoji snažna povezanost između ovih parametara. Naime hronični stres je u pozitivnoj korelaciji sa nivoom salivarnog kortizola i sa pojačanom aktivnosti  $\beta$  talasa EEG-a, dok je sa frekvencom srca u negativnoj korelaciji.

Obzirom da je osnovni mehanizam neuronske ekscitabilnosti akcioni potencijal, hiperekscitabilno stanje može nastati zbog povećane ekscitatorne sinaptičke neurotransmisije, smanjene inhibitorne neurotransmisije, promene u voltažno zavisnim jonskim kanalima ili promene intra- ili ekstraćelijske koncentracije jona koji favorizuju depolarizaciju membrane. Hiperekscitabilno stanje takođe može nastati kada se desi nekoliko sinhronih podpragovnih ekscitatornih stimulusa, omogućavajući njihovu vremensku sumaciju u postsinaptičkim neuronima. Na nivou pojedinačnih neurona epileptiformna aktivnost se sastoji od akcionih potencijala sa produženom depolarizacijom u vidu platoa i brzom repolarizacijom praćenom hiperpolarizacijom. Produžena depolarizacija je posledica ulaska ekstracelularnog  $Ca^{2+}$  u neuron koji dovodi do otvaranja voltažno zavisnih natrijumskih kanala, ulaska  $Na^{+}$  i stvaranja repetitivnih akcionih potencijala. Naknadna hiperpolarizacija je posredovana GABA receptorima i ulaskom  $Cl^{-}$  ili izlaskom  $K^{+}$  u zavisnosti od vrste neurona. Hiperekscitabilnost neurona može biti posledica različitih patoloških procesa koji narušavaju ravnotežu ekscitacije i inhibicije, kao što su promene koncentracije ekstracelularnih jona, energetskeg metabolizma, funkcije receptora ili preuzimanja neurotransmitera u presinaptički završetak (Bromfield i sar, 2006).

Stres izaziva hipersenzitivnost neurona (Chetty i sar, 2014). Izloženost hroničnom stresu je povezan sa smanjenim oslobađanjem GABA, inhibitornim neurotransmiterom (Liu i sar. 2014;

Hasler i sar, 2010). Kortizol stvara višak neurotransmitera glutamata, ekscitatornog neurotransmitera, koji proizvodi slobodne radikale, koji oštećuju nerve (Bremner, 2006).

AbuRagheif (2017) je pokazao da je bifidni W-oblik talasa VEP, koji je sličan platou na talasima u našim nalazima, primarni znak multiple skleroze u ranoj dijagnozi demijelinizacijskih lezija optičkog puta kod pacijenata sa kliničkim i subkliničnim oftalmološkim manifestacijama. I drugi autori su opisali W-oblik ili bifidni talas ili povišene kvazi-sinusoidne sekvence negativno-pozitivnih talasa kao pokazatelje procesa demijelinizacije (Lekić i sar, 1991; Rousseff i sar, 2005; Marra, 1990; Brecejl i sar, 1990; Walsh i sar, 2005; Kothari i sar, 2012).

Na životinjskim modelima je pokazano da stres dovodi do remodelovanje moždane arhitekture, kao što je atrofija dendrita i gubitak dendritskih spina u grupama neurona. Nakon hronične izloženosti stresnim stimulusima dolazi do povećanog oslobađanja i smanjenog preuzimanja glutamata u presinaptički završetak. Povećana funkcija receptora za glutamat mogla bi da obezbedi patofiziološki mehanizam koji dovodi do strukturnih promena neurona. Efekti stresa na mozak odavno su povezani sa pojavom i pogoršanjem nekih neuropsihijatrijskih poremećaja ako što su poremećaji raspoloženja i anksioznost (Popoli i sar, 2011).

Prilikom duže izloženosti stresnim faktorima kao i nekim stanjima kod kojih dolazi do povećanja serumske koncentracije kortizola, poput Cushingovog sindroma ali i kod oboljenja kao što su PTSP, depresija i anksiozni poremećaji dolazi do atrofije hipokampusu. Dokazana je i kvantitativna korelacija između glukokortikoida i starenja, odnosno bolesti kao što su demencija i Alzheimerova bolest. Hronični stres dovodi do promena u sinapsama, atrofije dendrita i supresije neurogeneze (Franin, 2014; Borodovitsyna i sar. 2018).

Chetty i sar. (2014) i Bremner (2006) su otkrili da su hronični stres i povišeni nivoi kortizola u kulturi prekursora oligodendrocita snažni induktori prooligodendrogenih transkripcionih faktora koji povećavaju oligodendrogenezu i mijelinizaciju, a smanjuju neurogenezu. Promene u beloju masi dokumentovane su u mnogim regionima mozga u različitim mentalnim bolestima vezanim za stres, uključujući PTSP, šizofreniju, autizam i depresiju.

Neurotrofni moždani faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) je protein koji održava neurone zdravim i stimuliše stvaranje novih neurona. Kortizol smanjuje produkciju BDNF. Sniženi nivoi BDNF nalaze se kod depresije, opsesivno kompulzivnih poremećaja, šizofrenije, demencije i Alzheimerove bolesti (Berchtold i sar, 2010).

Iz svega navedenog vidi se da stres dovodi do morfolških oštećenja kao i do funkcionalnih poremećaja neurona. Ipak ne možemo olako tvrditi da je pojava platoa na talasima EP-a kod naših ispitanika nastala zbog morfolškog oštećenja neurona. Za demijelinizirajuće bolesti je karakteristično produženje latentnog perioda kao i pojava W-oblika talasa EP-a, koji je sličan platou na talasima u našim nalazima. Međutim naši nalazi ne pokazuju produženje latenci nego produženo trajanje pika negativnih talasa, odnosno moguće produženo praženjenje na nivou sinapsi zbog produžene depolarizacije, što odgovara funkcionalnom poremećaju neurotransmisije.

Dokazano je da je kortizol, marker hroničnog stresa (Katz i sar, 2016), povezan sa bolom za razliku od AA (Fischer i sar, 2016). Naime oni su našli da je stres faktor koji izaziva i održava intenzitet bola, kao i da što je viši nivo kortizola veći je intenzitet bola. Kanegane i sar. (2009) su pokazali da je bol stimulus koji dovodi do značajnog povećanja salivarnog kortizola.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja možemo da pretpostavimo da hronična psihička uznemirenost utiče na prenošenje bolnog signala ili ga barem modulira.

## **7.2. Evocirani potencijali ispitanika pod stresom na osnovu nivoa $\alpha$ -amilaze u pljuvački**

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je polovina ispitanika pod stresom imala povišen nivo sAA, od kojih je gotovo dva puta više bilo sa povišenim nivoom (nivo 3) u odnosu na umereno povišen nivo (nivo 2).

Nakon registrovanja EP-a nalazimo da ne postoji razlika između latentnog perioda i visina amplituda kod ispitanika pod stresom sa povišenim nivoom sAA u odnosu na normalan nivo sAA.

U dostupnoj literaturi nije nađeno drugo istraživanje koje je imalo takav protokol da bi moglo da se poredi sa rezultatima u ovom istraživanju. Moguće objašnjenje je da psihosocijalni stres povećava oslobađanje sAA, koja odražava aktivnost SAM sistema. Promene u sAA nivoima zavise od stresnog stimulusa. Inagaki i sar. (2011) su u svom istraživanju pokazali značajan porast aktivnosti sAA zbog fiziološkog stresa tokom glavnog dela testa, a zatim brz povratak na osnovni nivo i zaključili da se značajno povećanje sAA javlja nakon izloženosti akutnom psihosocijalnom stresu. Do istih saznanja su došli i Minowa i Koitabashi (2012) i Capranica i sar. (2017).

Obzirom da nisu pronađene značajne razlike za TA i puls pre i nakon registrovanja EP-a, možemo da pretpostavimo da su naši ispitanici bili opušteni tj. da nisu bili pod akutnim stresom, što je u saglasnosti sa istraživanjima Fischer i sar. (2016). Takođe možemo da pretpostavimo da je povišen nivo sAA kod polovine ispitanika bio odraz trenutne uznemirenosti, sa kojom su došli, zbog straha od nepoznatog dok se nisu upoznali sa protokolom istraživanja. Jer kako navode Capranica i sar. (2017) nivo sAA je povišen u stanjima anksioznosti zbog anticipacije predstojećeg događaja.

Moguće neslaganje povećane aktivnosti sAA i normalnih vrednosti TA i pulsa pre registrovanja EP-a objašnjavamo činjenicom da je potrebno vreme za vraćanje na normalne vrednosti kraće za TA i puls, nego sa sAA. U našem radu period od dolaska ispitanika do početka ispitivanja bio je oko 20 minuta. Takođe puls odražava aktivnost ANS kardiovaskularnog sistema, a sAA odražava aktivnost lokalnog ANS pljuvačnih žlezda, koje se međusobno isključuju (Minowa i Koitabashi, 2012).

Iz svega navedenog proizilazi da su naši nalazi EP-a očekivani, što možemo i indirektno da pretpostavimo na osnovu analize istraživanja sa sličnim protokolom iz dostupne literature gde su Fischer i sar. (2016) obrazložili da AA nije povezana sa intenzitetom bola. Autori navode da postoji specifičan obrazac reaktivnosti ANS-a na stres gde pacijenti koji pokazuju visok porast TA kao odgovor na stres, u odnosu na one koji pokazuju nizak porast TA, prijavljuju značajno intenzivnije bolove.

### **7.3. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa kortizola u pljuvački**

Nijedan pacijent sa TN nije imao povišenu aktivnost salivarnog kortizola. Hroničan bol ima značajan fiziološki efekat na endokrini sistem, koji se može manifestovati abnormalnostima u nivou serumskih hormona. U početku bol uzrokuje aktivaciju HHA osovine što rezultira povišenim nivoima serumskih hormona kao što su ACTH, kortizol i pregnenolon. U funkciji vremena sistem ne može da održi normalnu proizvodnju hormona i serumski nivo nekih hormona može pasti ispod normalnog opsega (Cuce i sar. 2019; Tennant, 2013; Ulrich-Lai i sar. 2006).

Obzirom da je u ovoj grupi srednja vrednost skale DASS-21 manja nego u grupi Stres, pretpostavljamo da je ovakav nalaz očekivan, što možemo i indirektno da obrazložimo na osnovu analize istraživanja sa sličnim protokolom gde su Fischer i sar. (2016) ispitivali ulogu

bioloških stres markera kao posrednika potencijalne povezanosti stresa i bola. Oni su pronašli pozitivnu korelaciju između salivarnog kortizola i bola, ali ne i između sAA i bola. Poznato je da je stres faktor koji izaziva i održava intenzitet bola. Bol je, s druge strane, takođe povezan sa stresom, ali nije jednako moćan da izazove stres zato što su se oni koji trpe bol duži vremenski period adaptirali na takvo stanje (“adaptive copers“) (Persson i sar. 2017). Njih karakteriše niža ili ista subjektivna ocena intenziteta bola, što je u saglasnosti sa našim rezultatima.

#### **7.4. Evocirani potencijali pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom na osnovu nivoa $\alpha$ -amilaze u pljuvački**

Pacijenti sa hroničnim bolom imaju visoku učestalost poremećaja raspoloženja, kao što su anksioznost i depresija, što dodatno umanjuje kvaliteta života ovih pacijenata (Usdin i Dimitrov, 2016; Velly i Mohit, 2017). Karakteristika TN je iznenadni i intenzivni bol koji nepovoljno utiče na blagostanje obolelog što može prouzrokovati psihički distress, koji u nekim slučajevima dovodi do pokušaja samoubistva (Zakrzewska i sar. 2017; Tang i sar. 2016). Depresija i anksioznost su najčešće udružene sa TN (Zakrzewska i sar. 2017; Cheng i sar. 2017; Tang i sar. 2016; Vang i sar. 2016), a stres je etiološki faktor ovih psihijatrijskih poremećaja (Salmon, 2001; Matsubayashi i sar. 2004). Nedavno se sAA pojavila kao pouzdan biomarker za objektivnu procenu bola kod pacijenata. Emocionalna stanja mogu modulirati bol, a postoji i uzajamna interakcija između stresa, bola i fiziološkog odgovora organizma (Lee i Bassiur, 2017). Naučna literatura podržava primenu nivoa sAA za objektivnu procenu fizičkog, fiziološkog i psihološkog stresa (Jenkins i sar. 2018; van Stegeren i sar. 2006; Ahmadi-Motamaiel i sar. 2013; Payne i sar. 2014).

U grupi Neuralgija skala DASS-21 je pokazala da je 40% ispitanika pod stresom, od kojih polovina ima povišenu aktivnost sAA.

Na strani zahvaćenoj TN nalazimo da su latence svih talasa, osim prvog negativnog, značajno kraće kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na pacijente čiji je nivo sAA normalan. Amplitude talasa P2, N3, P3 i N4 su niže kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na amplitude istih talasa kod pacijenata čiji je nivo sAA normalan.

U nama dostupnoj literaturi nije nađeno drugo istraživanje koje je ispitivalo uticaj nivoa sAA na karakteristike EP-a kod obolelih od TN. Već smo pokazali da su latence na neuralgičnoj strani kraće u odnosu na zdravu stranu kao posledica hiperekscitabilnosti funkcionalno

oštećenih nerava, koja dovodi do veće brzine provođenja nervnih impulsa. Na osnovu nalaza da je latentni period dodatno skraćen kada je povećana aktivnost sAA možemo pretpostaviti da psihička uznemirenost dodatno utiče na prenošenje nervnih impulsa na već funkcionalno oštećenim nervima. Pacijenti sa TN žive u strahu od toga kada će dobiti sledeći napad bola i koliko će biti ozbiljan. Neuronskom mreže za modulaciju bola igraju aktivnu ulogu u kontroli nociceptivnih odgovora tako da je percepcija bola pod uticajem stanja iznemirenosti, pažnje i očekivanja (Finnerup i sar. 2016).

Nedavna studija (Lang i sar. 2018) takođe je pokazala da su pacijenti sa nižim amplitudama EP imali viši nivo anksioznosti i stresa, više dijagnostikovanih komorbiditeta i lošiju prognozu. Štaviše amplitude EP su snižene u PTSP (Gjini i sar. 2013), hiperkinetskom poremećaju sa poremećajem pažnje i šizofreniji (Micoulaud-Franchi i sar. 2015).

Na strani suprotnoj od neuralgije uočava se da su latence N2 i P2 talasa, značajno kraće kod pacijenata sa povišenim nivoom sAA u odnosu na latence istih talasa pacijenata čiji je nivo sAA normalan. Iako se rezultati odnose na zdrave nerve, ovi nalazi takođe mogu biti posledica anticipatornog stresa na očekivani bol. Kao što je napred pomenuto nivo sAA je povišen u stanjima anksioznosti zbog anticipacije predstojećeg događaja (Capranica i sar. 2017).

Iako je u obe grupe polovina ispitanika pokazivala povišenu aktivnost sAA, što je protumačeno kao trenutna uznemirenost, u grupi Stres nije došlo do promene u dužini latenci. Naša pretpostavka je da u ovim okolnostima do promena u karakteristikama EP-a dolazi zbog različite patogeneze poremećaja neurotransmisije u slučaju neuralgije u odnosu na stres, te da je potreban duži vremenski period da se funkcionalno oštećen nerv vrati u prethodno stanje nakon psihičke uznemirenosti.

## **8. ELEKTROOSETLJIVOST ZUBNE PULPE I SUBJEKTIVNI ISKAZ O INTENZITETU STIMULUSA**

Bol je složeno iskustvo koje jednako podrazumeva nocicepciju kao i emocionalni i kognitivni aspekt koji mogu menjati njegovu percepciju. Reakcija na bol, predstavlja psihofiziološki proces specifične, strogo individualne manifestacije izazvane neprijatnim doživljajem, koji podrazumeva aktivnost složenih sistema kao što su korteks, limbički sistem, hipotalamus i talamus. Za razliku od percepcije bola, reakcija na bol znatno varira, ne samo od pojedinca do pojedinca već i kod iste osobe u toku dana (Todorović, 2003). Zavisno od životnog doba, pola,

okruženja, vaspitanja, raspoloženja, stresa, aktivnosti, opšteg zdravlja i drugih faktora, ljudi različito reaguju na bol (Cenić-Milošević, 2005).

Na osnovu nalaza dobijnih ispitivačem vitaliteta zubne pulpe i subjektivnog iskaza o intenzitetu stimulusa ispitivali smo subjektivnu komponentu bola.

Dobijeni rezultati pokazuju da nisu nađene značajne razlike u elektroosetljivosti zubne pulpe, kao ni u subjektivnom iskazu za intenzitet stimulusa, između polova, u kontrolnoj grupi ispitanika, na osnovu srednjih vrednosti, što je u skladu sa nalazima Cenić-Milošević (1989). Posmatrajući distribuciju ovih parametara uočava se da osobe ženskog pola pokazuju viši prag percepcije bola, dok je subjektivni doživljaj bola kod osoba muškog pola manji.

Nakon primene Brufena došlo je do podizanja praga i smanjenja subjektivnog doživljaja bolne osetljivosti kod oba pola, ali bez statističke značajnosti. Ovi nalazi su u skladu sa vrednostima latenci i amplituda talasa EP-a. Osobe ženskog pola su prijavile značajno manju bolnu osetljivost u odnosu na muški pol nakon primene leka. Ovaj nalaz možemo objasniti činjenicom da su ispitanici muškog pola pokazali veće vrednosti za ovaj parametar i pre i nakon primene Brufena u odnosu na suprotni pol.

Kobal i sar. (1994) su pokazali da se subjektivna ocena bola smanjivala u zavisnosti od doze leka ali ne statistički značajno, što je u skladu sa našim rezultatima. Po njihovim nalazima EP izazvani bolnim stimulusom predstavljaju osetljiviju meru analgezije u poređenju sa subjektivnom ocenom intenziteta bola, jer subjektivna ocena intenziteta bolnih stimulusa pokazuje veći stepen inter- i intraindividualne varijabilnosti. To se može dogoditi zbog faktora kao što su raspoloženje, pristrasnost ili spremnost da se reaguje na bolne podsticaje.

U svom istraživanju Cenić-Milošević (1989) je dobila značajno povišenje praga bolne osetljivosti i sniženje subjektivne ocene intenziteta bola nakon primene 50 mg tramadola. Treba naglasiti da je tramadol analgetik sa centralnim depresornim dejstvom i da kao takav, za razliku od Brufena, poseduje nespecifične sedativne efekte koji učestvuju u modulaciji percepcije bolnih stimulusa.

Nakon primene Bromazepama nije došlo do značajne promene u pragu bolne osetljivosti zubne pulpe, kao ni u subjektivnom iskazu o intenzitetu bola, ni u jednoj grupi ispitanika, na osnovu srednjih vrednosti. Međutim ako posmatramo distribuciju ovih parametara zapažamo da je kod 25% ispitanika, bez obzira na pol, došlo do podizanja praga percepcije bola, što je u skladu sa vrednostima latenci talasa EP-a.



Posmatrajući između polova osobe muškog pola su prijavile značajno manju bolnu osetljivost u odnosu na osobe ženskog pola nakon primene leka, iako ne postoji razlika u vrednostima za prag percepcije bola.

Zaslansky i sar. (1996) i Thürauf i sar. (1994) su dobili slične rezultate. Nakon primene benzodiazepina subjektivna ocena intenziteta bola ostala je nepromenjena, dok su kasni talasi EP-a bili gotovo zbrisani. Pošto se zna da benzodiazepini smanjuju anksioznost i tako smanjuju emocionalni odgovor na bol, ali da nemaju analgetički efekat, ovi istraživači tvrde da kasni talasi EP-a odražavaju emotivno-motivacione, a ne senzorno-diskriminativne aspekte bola. Veza EP-a sa senzacijom bola je samo indirektna i predstavlja odraz emocionalnih procesa izazvanih primarnom senzacijom bola.

Kao što se može videti dobijeni rezultati pokazuju da nisu nađene statistički značajne razlike u elektroosetljivosti zubne pulpe, kao ni u subjektivnom iskazu za intenzitet stimulusa pre i posle primene lekova, za svaki pol. Međutim posmatrajući distribuciju ovih parametara zapaža se da je do promene ipak došlo. Pretpostavljamo da bi dobili statističku značajnost kada bi ispitivanje ponovili na većem uzorku.

Naši rezultati pokazuju da placebo nema efekat na prag bolne osetljivosti, bez obzira na pol, što je u skladu sa subjektivnim iskazima ispitanika o intenzitetu stimulusa i sa vrednostima latenci i amplituda talasa EP-a. Ove rezultate smo potvrdili upoređujući dobijene vrednosti posle primene placeba sa standardnim vrednostima. Takođe se i nalazi Cenić-Milošević (1989) i Zaslansky i sar. (1996) podudaraju sa našim nalazima.

U našem istraživanju osobe muškog pola prijavile su značajno manji intenzitet bola nakon primene Bromazepama u odnosu na ispitanike istog pola nakon primene Brufena, dok kod ispitanika ženskog pola nije bilo značajne razlike između ove dve grupe. Nije pronađena značajna razlika u pragu bolne osetljivosti nakon primene Bromazepama u odnosu na Brufen ni kod jednog pola, na osnovu srednjih vrednosti. Posmatrajući distribuciju ovih parametara uočava se da Bromazepam ima snažniji efekat na podizanje praga percepcije bola u odnosu na Brufen.

Naizgled veću analgetičku efikasnost Bromazepama u odnosu na Brufena objasnili su Kobal i sar. (1994) Analgetici sa centralnim depresornim dejstvom nakon povećanja doze više ne izazivaju smanjenje amplitude EP-a, ali pacijenti ocenjuju bol manjim intenzitetom zbog nus efekta koji utiče na rapoloženje, što ukazuje da je subjektivna procena podložna nespecifičnoj promeni percepcije bolnih stimulusa. Smanjenje doživljaja bola nije zasnovan na

antinociceptivnom efektu već na nespecifičnim svojstvima ovih lekova. Brufen ne pokazuje sedativne nusefekte kao analgetici sa centralnim depresornim dejstvom.

Što se tiče praga bolne osetljivosti rezultati srednjih vrednosti pokazuju da placebo u odnosu na Brufen i Bromazepam ne izaziva nikakve promene. Međutim posmatrajući distribucije ovih parametara zapaža se da je kod osoba ženskog pola došlo do podizanja praga percepcije bola nakon primene placeba u odnosu na Brufen.

Na osnovu distribucije ovih parametara u našim rezultatima vidi se da je, u odnosu na placebo, Brufen imao bolji efekat na subjektivni doživljaj intenziteta bola kod osoba ženskog pola, kao i Bromezepam kod oba pola.

Iz našeg istraživanja na osnovu srednjih vrednosti vidi se da osobe pod stresom pokazuju isti prag bolne osetljivosti i subjektivni doživljaj intenziteta bola kao i osobe iz Kontrolne grupe. Međutim posmatrajući distribuciju ovih parametara zapaža se da osobe muškog pola pod stresom prijavljuju subjektivno veću bolnu setljivost.

Objašnjenje možemo naći u nalazima Zheng i sar. (2016) koji kažu da hronični stres izaziva somatosenzornu hiperalgeziju zbog različitih promena na voltažno zavisnim natrijumskim kanalima u ganglijama perifernih nerava, koji su deo regulatronih puteva bola. Pored toga i socijalni i kulturni faktori takođe oblikuju bol. I stres i bol mogu biti simptomi „alostatičnog opterećenja“ npr. neusklađenost procene mogućnosti i rizika. Kod žena ovakva neusklađenost može se manifestovati kao psihički distres u većoj meri nego kod muškaraca, dok se kod muškaraca može manifestovati kao bol.

Nalazi Østerås i sar. (2016) govore da osobe ženskog pola pokazuju viši nivo stresa i veći intenzitet bola. Kada je veći intenzitet bola udružen sa višim nivoom stresa pretpostavlja se da stres indukuje bol. Iako osobe ženskog pola prijavljuju više stresa i bola, povezanost bol i stresa je jednaka među polovima, dok osobe muškog pola pokazuju jaču povezanost između bola i stresa.

Kod pacijenata sa TN postoji razlika u pragu bolne osetljivosti zubne pulpe na strani neuralgije koji je niži u odnosu na suprotnu stranu, a viši u odnosu na standardne vrednosti, ali ni u jednom slučaju ne pokazuje statističku značajnost. Ovi nalazi su u skladu sa subjektivnim iskazima pacijenata o intenzitetu stimulusa i sa vrednostima latenci i amplituda talasa EP-a. Upoređujući rezultate uočava se da je prag percepcije bola na zdravoj strani značajno viši u odnosu na standardne vrednosti. Obzirom da su ovi pacijenti pod terapijom (karbamazepin) kod njih je prag osetljivosti zubne pulpe u stvari niži nego što pokazuju naši rezultati.

Subjektivni iskaz o intenzitetu bola na stani neuralgije je niži u odnosu na suprotnu stranu i standardne vrednosti, ali ne pokazuje statističku značajnost, što je takođe posledica terapije.

Kao što smo ranije pomenuli osobe koje trpe bol duži vremenski period adaptirale su se na takvo stanje (“adaptive copers“). Njih karakteriše niža ili ista subjektivna ocena intenziteta bola (Fischer i sar, 2016), što je u saglasnosti sa našim rezultatima.

Takođe po navodima Cenić-Milošević (1989) i Heft i sar. (2010) prag percepcije bola je povišen kod starijih osoba, i može odražavati promene u sposobnosti reagovanja na stimulse. Pacijenti oboleli od TN u našem istraživanju su stariji (81 godina muškarci, 44 godine žene) od ispitanika iz Kontrolne grupe (23 godina muškarci, 22 godine žene).

Na osnovu svih prikazanih rezultata jasno se uočava da i Brufen i Bromazepam pokazuju isti efekat, odnosno da dovode do usporavnja prenošenja nervnih impulsa i do podizanja praga percepcije bola. Takođe se na osnovu nalaza EP-a uočava da kod pacijenata obolelih od TN dolazi do većeg broja pražnjenja na drugom sinaptičkom prekidu, a u stanjima hroničnog stresa do produžene depolarizacije ćelijske membrane na nivou sinapsi u ponsu i talamusu.

Iz svega navedenog proizilazi zaključak da bi kombinacija Brufena i Bromazepama bila najbolje rešenje u kupiranju simptoma TN zbog različitog mehanizma delovanja lekova. U stanjima hroničnog stresa lek izbora bi bio Bromazepam koji dovodi do stabilizacije ćelijske membrane, jer je stres faktor koji izaziva i održava intenzitet bola i utiče na doživljaj bola.

## VII. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata tokom ovog istraživanja proizašli su sledeći odgovori na postavljene zadatke:

1. Definisani parametri stimulacije zubne pulpe i registrovanja EP-a su:
  - Konstantna jačina struje od 1 mA,
  - Trajanje impulsa 1 ms,
  - Period ponavljanja impulsa 1 u sekundi (1 Hz),
  - Broj usrednjenih uzoraka 2,
  - Pojačanje impulsa 10  $\mu$ V,
  - Propusna moć gornjeg filtera 70 Hz,
  - Propusna moć donjeg filtera 0,5 Hz,
  - Dužina snimka u trajanju od 300 ms.
2. Određene su standardne vrednosti perioda latence i amplitude (karakterističnih tačaka) talasa EP-a i to su: N60, P100, N145 i P195 za osobe muškog pola i N55, P95, N145 i P195 za osobe ženskog pola.
3. Latence N1 talasa kod osoba ženskog pola su statistički značajno kraće od latence istog talasa muškog pola, dok latence ostalih talasa ne pokazuju statistički značajnu razliku između polova.
4. Amplitude talasa kod osoba ženskog pola više su od amplituda talasa muškog pola, ali ne pokazuju statističku značajnost.
5. Brufen i Bromazepam dovode do produženja latenci EP-a kod oba pola što znači da usporavaju provođenje nevnih impulsa.
6. Brufen i Bromazepam dovode do sniženja visine amplituda kod osoba ženskog pola što znači da kod osoba ženskog pola snižavaju intenzitet nadražaja.
7. Brufen i Bromazepam kod osoba muškog pola ne utiču na visinu amplituda.
8. Bromazepam je kod osoba muškog pola doveo do statistički značajno većeg produžavanja latentnog perioda kasnih komponenti EP-a (N2 i P2) u odnosu na suprotan pol.
9. Placebo ne utiče na vrednosti latenci i amplituda EP-a odnosno ni na brzinu provođenja nevnih impulsa, ni na intenzitet nadražaja.
10. Kod pacijenata sa TN postoji veći broj talasa, sedam, čiji su latentni periodi na strani zahvaćenoj neuralgijom statistički značajno kraći u odnosu na suprotnu stranu, kao i u odnosu na latence ispitanika iz kontrolne grupe, što znači da je na strani zahvaćenoj

neuralgijom ubrzano provođenje nervnih impulsa i da na nivou drugog sinaptičkog prekida dolazi do većeg broja pražnjenja.

11. Ispitanici svih grupa, osim grupe Stres, nisu bili pod stresom na osnovu skale DASS-21, što pokazuje da nalazi dobijeni u grupi Stres verodostojno reprezentuju hronični stres.
12. Ne postoje statistički značajne razlike za TA i puls ni u jednoj grupi, što pokazuje da naši ispitanici nisu bili pod akutnim stresom pre registovanja EP-a, da ih sama procedura nije uznemirila i da su rezultati skale DASS-21 i promene na EP validan pokazatelj hroničnog stresa.
13. Pedeset posto ispitanika pod stresom imalo je povišen nivo sAA.
14. Dvadeset dva koma sedam posto ispitanika pod stresom pokazuje povišen nivo salivarnog kortizola.
15. Svi ispitanici koji su imali povišen nivo salivarnog kortizola imali su i povišen nivo sAA.
16. Kod osoba sa povišenim nivoom salivarnog kortizola javlja se plato na negativnim talasima što se može objasniti produženim pražnjenjem na nivou sinapsi u ponsu i talamusu kao posledica izloženosti hroničnom stresu.
17. Kod osoba pod stresom sa povišenim nivoom salivarnog kortizola amplitude prva dva talasa su bile statistički značajno niže u odnosu na ispitanike sa normalnim nivoom salivarnog kortizola.
18. Kod pacijenata sa TN skalom DASS-21 pokazano je da je 40% pacijenata pod stresom, a od njih polovina je imala povišenu aktivnost sAA.
19. Kod pacijenata sa TN i sa povišenim nivoom sAA na strani zahvaćenoj TN latence svih talasa, osim prvog negativnog, su statistički značajno kraće u odnosu na pacijente čiji je nivo sAA normalan, što znači da je brzina neurotransmisije dodatno povećana na već oštećenim nervima u stanjima psihičke uznemirenosti.
20. Nijedan pacijent sa TN nije imao povišenu aktivnost salivarnog kortizola.
21. U kontrolnoj grupi ispitanika oba pola ne postoje statistički značajne razlike u elektroosetljivosti zubne pulpe, kao ni u subjektivnom iskazu za intenzitet stimulusa.
22. Bromazepam ima snažniji efekat na povećanje praga percepcije bola u odnosu na Brufen, dok je samo nakon primene Brufena došlo do smanjenja subjektivnog doživljaja bolne osetljivosti kod oba pola, ali bez statističke značajnosti. Placebo nema efekat na ove parametre.

23. Kod pacijenata sa TN postoji razlika u pragu bolne osetljivosti zubne pulpe na strani neuralgije koji je niži u odnosu na suprotnu stranu, a viši u odnosu na standardne vrednosti, ali bez satističke značajnosti.

Kako bol nije jednostavna posledica aktivacije receptora za bol, već složen subjektivni doživljaj, na koji umnogome utiču fiziološki, psihološki (u čemu značajnu ulogu ima i stres), socijalni, kulturni i mnogi spoljni faktori zbog čega ljudi različito reaguju na bol, a na osnovu svih dobijenih odgovora tokom ovih opsežnih istraživanja možemo zaključiti da:

1. registrovanjem EP-a nastalih stimulacijom zubne pulpe jasno i nedvosmisleno se uočavaju promene u brzini prenošenja bolnih signala kod ispitanika pod stresom i pacijenata sa TN, kao i pod dejstvom analgetika i anksiolitika. Naime kod ispitanika pod stresom sa povećanom aktivnošću salivarnog kortizola dolazi do promene izgleda negativnih talasa (N1 i N2) u vidu platoa. Pacijenti sa TN imaju veći broj talasa i veću brzinu prenošenja bolnih signala. Brufen i Bromazepam dovode do usporavanja, dok placebo nema uticaja na brzinu provođenja bolnih signala.
2. primenom metode registrovanja EP-a nastalih stimulacijom zubne pulpe moguće je kod osoba pod hroničnim stresom i kod pacijenata sa bolnim sindromima orofacijalne regije utvrditi na kom nivou prenošenja bolnih signala dolazi do poremećaja, te kod istih primeniti odgovarajuću terapiju kojom će se usporiti prenošenje nadražaja ili stabilizovati ćelijska membrana u cilju sprečavanja produžetka pražnjenja ili smanjiti prekomerna pražnjenja.

## VIII. LITERATURA

AbuRagheif MH. The abnormal bifid W-waveform visual evoked potential early indicated of demyelination optic neuritis is a primary sign of multiple sclerosis disease. *Iraqi Journal of Public Health*. 2017;1(3):69-74. DOI 10.22317/ijph.12201703.

Adamec I, Grahovac G, Krbot Skoric M, Chudy D, Hajnšek S, Habek M. Tongue somatosensory-evoked potentials in microvascular decompression treated trigeminal neuralgia. *Acta Neurol Belg*. 2014 Mar;114(1):55-8. doi: 10.1007/s13760-013-0260-0.

Ahmadi-Motamayel F, Shahriari S, Goodarzi MT, Moghimbeigi A, Jazaeri M, Babaei P. The relationship between the level of salivary alpha amylase activity and pain severity in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *Restor Dent Endod*. 2013;38:141–145.

Akbar S, Subhan F, Karim N, Shahid M, Ahmad N, Ali G, et al. 6-Methoxyflavanone attenuates mechanical allodynia and vulvodinia in the streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain. *Biomed Pharmacother*. 2016 Dec;84:962-971. doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.017.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463-84.

Arendt-Nielsen L. Characteristics, detection, and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1994;101:7-44.

Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012 Jun 29;520(2):140-8. doi: 10.1016/j.neulet.2012.03.039.

Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*. 2002 Feb;125(Pt 2):310-9.

Barker GR, Bennett AJ, Wastell DG. Applications of trigeminal somatosensory evoked potentials (TSEPs) in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Aug;25(4):308-13.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807-819.

Baumgärtner U, Greffrath W, Treede RD. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiol Clin*. 2012 Oct;42(5):267-80. doi: 10.1016/j.neucli.2012.06.002.

Baxy R. Effect of Unhealthy Life Style on Anxiety Level of Youth. *Int J Sci Res*. 2015;4(3):315-6.

Bennett MH, Jannetta PJ. Trigeminal evoked potentials in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980 May;48(5):517-26.

Benson H. The Brain's Prerogative. In: Benson H, Stark M. *Timeless Healing: The Power and Biology of Belief*. New York: Scribner, 1996. p 65-96.

Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*. 2010 May 19;167(3):588-97. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.02.050.

Bessho H, Shibukawa Y, Shintani M, Yajima Y, Suzuki T, Shibahara T. Localization of palatal area in human somatosensory cortex. *J Dent Res*. 2007 Mar;86(3):265-70.

Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud D, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 2002 Jun;88(6):785-9.

Borodovitsyna O, Joshi N, Chandler D. Persistent Stress-Induced Neuroplastic Changes in the Locus Coeruleus/Norepinephrine System. *Neural Plast*. 2018 Jun 13;2018:1892570. doi: 10.1155/2018/1892570.

Bourke J. WHAT IS PAIN? A HISTORY THE PROTHERO LECTURE. *Trans R Hist Soc*. 2013 Dec;23:155-173.

Brecelj J, Struel M, Hawlina M. Central fiber contribution to W-shaped visual evoked potentials in patients with optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 1990 Sep;75(2):155-63.

Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006 Dec; 8(4): 445–461.

Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Basic mechanisms underlying seizures and epilepsy. In: Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. *An Introduction to Epilepsy*. Ch. 1. [book on the Internet] West Hartford (CT): American Epilepsy Society; 2006. 1-26. [cited 2018 May 20] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>

Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 May 10. pii: S0149-7634(18)30019-8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008.

Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7705-9.

Capranica L, Condello G, Tornello F, Iona T, Chiodo S, Valenzano A, et al. Salivary alpha-amylase, salivary cortisol, and anxiety during a youth taekwondo championship: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7272. doi: 10.1097/MD.0000000000007272.



Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52 Suppl 5:13-23.

Cenić D. Mogućnost objektivizacije bolnih sindroma – Kvantifikacija bola. In: Cenić D i Lekić D. Patofiziologija bola. Beograd: Medicinska knjiga; 1994. pp 82-105.

Cenić-Milošević D. Neuralgije u orofacijalnom području. In: Cenić-Milošević D. Patofiziološki aspekti orofacijalnog bola. Beograd: D. Cenić-Milošević; 2002. pp. 115-123. (b)

Cenić-Milošević D. Neuroanatomija bola. In: Cenić-Milošević D. Patofiziološki aspekti orofacijalnog bola. Beograd: Zavod za GT TMF; 2002. pp.13-30. (a)

Cenić-Milošević D. Poremećaji nervnog sistema. In: Cenić-Milošević D. Osnovi fiziologije za studente stomatologije. Pančevo: Stomatološki fakultet; 2005. pp.261-289.

Cenić-Milošević, D. Bol u korelaciji sa evociranim potencijalima n.trigeminus-a. Doktorska disertacija. Klinika za Neurologiju: Medicinski fakultet i Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, 1989.

Chatrion GE, Canfield RC, Lettich E, Black RG. Cerebral responses to electrical stimulation of tooth pulp in man. *J Dent Res*. 1974 Sep-Oct;53(5):1299.

Chen AC, Chapman CR. Aspirin analgesia evaluated by event-related potentials in man: possible central action in brain. *Exp Brain Res*. 1980;39(4):359-64.

Cheng J, Long J, Hui X, Lei D, Zhang H. Effects of microvascular decompression on depression and anxiety in trigeminal neuralgia: A prospective cohort study focused on risk factors and prognosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Oct;161:59-64. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.08.011.

Chetty S, Friedman AR, Taravosh-Lahn K, Kirby ED, Mirescu C, Guo F, et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry*. 2014 Dec;19(12):1275-1283. doi: 10.1038/mp.2013.190.

Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.

Chudler EH, Dong WK, Kawakami Y. Tooth pulp-evoked potentials in the monkey: cortical surface and intracortical distribution. *Pain*. 1985 Jul;22(3):221-33.

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.

Costanzo L. Neurophysiology. In: Costanzo L. Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. pp.65-111.

Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):220-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840.

Cruccu G, Fornarelli M, Inghilleri M, Manfredi M. The limits of tooth pulp evoked potentials for pain quantitation. *Physiol Behav*. 1983 Sep;31(3):339-42.

Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1722-6.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1010-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x

Cuce E, Demir H, Cuce I, Bayram F. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in traumatic spinal cord injury-related neuropathic pain: a case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jan 9. doi: 10.1007/s40618-019-1002-9.

Dalessio DJ, McIsaac H, Aung M, Polich J. Noninvasive trigeminal evoked potentials: normative data and application to neuralgia patients. *Headache*. 1990 Nov;30(11):696-700.

de Weerd JPC, Stegeman DF. Technical and methodological consideration on the measurement of evoked potentials. In: Colon EJ, Visser SL, editors. *Evoked Potential Manual. A Practical Guide to Clinical Application*. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers Group; 1990. pp.3-37.

Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: An ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg* 2002;96:532-43.

Di Lorenzo C, Daverio A, Pasqualetti P, Coppola G, Giannoudas I, Barone Y, et al. The upstream Variable Number Tandem Repeat polymorphism of the monoamine oxidase type A gene influences trigeminal pain-related evoked responses. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb;39(3):501-7. doi: 10.1111/ejn.12458.

Dziadkowiak E, Sebastian A, Wiczorek M, Kusińska E, Waliszewska-Prosół M, Wiland P, et al. Parameters of Somatosensory Evoked Potentials in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: Preliminary Results. *J Immunol Res*. 2018 Apr 5;2018:8174340. doi: 10.1155/2018/8174340.

Eisenberger NI, Mater SL, Inagaki TK, Taylor SE, Shirinyan D, Lieberman MD, et al. Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Jul 12;108(28):11721-6. doi: 10.1073/pnas.1108239108.

Everly GS Jr, Davy JA, Smith KJ, Lating JM, Nucifora FC Jr. A defining aspect of human resilience in the workplace: a structural modeling approach. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011 Jun;5(2):98-105. doi: 10.1001/dmp.2011.38.

Everly GS Jr, Lating JM. Anatomy and Physiology of the Human Stress Response. In: Everly GS Jr, Lating JM. *A clinical guide to the treatment of the human stress response.* 3rd ed. New York: Springer; 2013. pp.17-51.

Everly GS Jr, Lating JM. The Concept of Stress. In: Everly GS Jr, Lating JM. *A clinical guide to the treatment of the human stress response.* 3rd ed. New York: Springer; 2013. pp.3-15.

Fabbro F, Crescentini C. Facing the experience of pain: a neuropsychological perspective. *Phys Life Rev.* 2014 Sep;11(3):540-52. doi: 10.1016/j.pprev.2013.12.010.

Fernandes de Lima VM, Chatrian GE, Lettich E, Canfield RC, Miller RC, Soso MJ. Electrical stimulation of tooth pulp in humans. I. Relationships among physical stimulus intensities, psychological magnitude estimates and cerebral evoked potentials. *Pain.* 1982 Nov;14(3):207-32.

Fink G. General introduction. In: Fink G, editor. *Stress Consequences: Mental, Neuropsychological and Socioeconomic.* Oxford: Elsevier Inc; 2010. pp.v-vi.

Fink G. Stress, Definitions, Mechanisms, and Effects Outlined: Lessons from Anxiety. In: Fink G, editor. *Handbook of Stress. Volume 1, Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior.* San Diego, CA: Elsevier, 2016. pp.3-11.

Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157:1599-1606.

Fischer S, Doerr JM, Strahler J, Mewes R, Thieme K, Nater UM. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Jan;63:68-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.018.

Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr Opin Psychiatry.* 2012 Mar;25(2):109-13. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283503510.

Franin S. Hipokampus i stres. *Gyrus.* 2014;2:60-63. In Croatian.

Fujii-Abe K, Umino M, Fukayama H, Kawahara H. Enhancement of Analgesic Effect by Combination of Non-Noxious Stimulation and Noxious Stimulation in Humans. *Pain Pract.* 2016 Feb;16(2):141-7. doi: 10.1111/papr.12265.

Gamulin S. Patofiziološka podloga boli. In: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, editors. *Patofiziologija.* 7th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. pp. 453-469.

Garcia-Larrea L, Mauguière F. Pain syndromes and the parietal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2018;151:207-223. doi: 10.1016/B978-0-444-63622-5.00010-3.

Gellhorn E. The consequences of the suppression of overt movements in emotional stress. A neurophysiological interpretation. *Confin Neurol*. 1969;31(5):289-99.

Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:532-545.

Gjini K, Boutros NN, Haddad L, Aikins D, Javanbakht A, Amirsadri A, Tancer ME. Evoked potential correlates of post-traumatic stress disorder in refugees with history of exposure to torture. *J Psychiatr Res*. 2013 Oct;47(10):1492-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.06.007.

Gonzalez AA, Jeyanandarajan D, Hansen C, Zada G, Hsieh PC. Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery: a review. *Neurosurg Focus*. 2009 Oct;27(4):E6. doi: 10.3171/2009.8.FOCUS09150.

Gonzalez-Lienres C, Breidenstein A, Wolf OT, Brüne M. Sex-dependent effects of stress on brain correlates to empathy for pain. *Int J Psychophysiol*. 2016 Jul;105:47-56. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.04.011.

Goubert L, Vlaeyen JW, Crombez G, Craig KD. Learning about pain from others: an observational learning account. *J Pain*. 2011 Feb;12(2):167-74. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.001.

Granmo M, Jensen T, Schouenborg J. Nociceptive transmission to rat primary somatosensory cortex--comparison of sedative and analgesic effects. *PLoS One*. 2013;8(1):e53966. doi: 10.1371/journal.pone.0053966.

Guyton AC, Hall JE. Autonomni nervni sistem; srž nadbubrežne žlezde. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Medicinska fiziologija*. 9th ed. Beograd: Savremena administracija; 1999. pp. 597-608. (a)

Guyton AC, Hall JE. Somatski osećaji: II.Bol, glavobolja i termičke senzacije. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Medicinska fiziologija*. 9th ed. Beograd: Savremena administracija; 1999. pp. 597-608. (b)

Haggard P, Iannetti GD, Longo MR. Spatial sensory organization and body representation in pain perception. *Curr Biol*. 2013 Feb 18;23(4):R164-76. doi: 10.1016/j.cub.2013.01.047.

Hasler G, van der Veen JW, Grillon C, Drevets WC, Shen J. Effect of acute psychological stress on prefrontal GABA concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. 2010 Oct;167(10):1226-31. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09070994.

Hayashi R. Correlation between coefficient of variation of choice reaction time and components of event-related potentials (P300): effect of benzodiazepine. *J Neurol Sci.* 2000 Sep 1;178(1):52-6.

Heft MW, Robinson ME. Age differences in orofacial sensory thresholds. *J Dent Res.* 2010 Oct;89(10):1102-5. doi: 10.1177/0022034510375287.

Herman JP, Prewitt CM, Cullinan WE. Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit Rev Neurobiol.* 1996;10(3-4):371-94.

Hummel T, Huber H, Pauli E, Kobal G. Differences in analgesic effects of ibuprofen (acid) and ibuprofen lysinate using an experimental evoked potential pain model. *European Journal of Pharmacology.* 1990; 183: 2273-2274.

Ilić A, Blagotić M. Putevi centralnog nervnog sistema. In: Ilić A, Blagotić M, Malobabić S, Radonjić V, Prostran M, Toševski J. *Anatomija centralnog nervnog sistema.* 2nd ed. Beograd: Savremena administracija;1994. pp. 173-198.

Inagaki T, Ieda M, Yamashita S, Miyaoka T, Horiguchi J. Salivary Alpha-Amylase Reactivity under Psycho-Physiological Stress. A Nonverbal Communication Measurement Tool? *Journal of Behavioral and Brain Science.* 2011 Feb;1(1):12-15. doi: 10.4236/jbbs.2011.11003.

International Association for the Study of Pain [homepage on the Internet]. Washington: Association; c2015 [updated 2014 Aug 06; cited 2016 Aug 10]. Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of Chronic Pain.* 2nd ed (Revised 2012). Available from: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part\\_III-PainTerms.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part_III-PainTerms.pdf)

Jenkins BN, Granger DA, Roemer RJ, Martinez A, Torres TK, Fortier MA. Emotion regulation and positive affect in the context of salivary alpha-amylase response to pain in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jun;65(6):e26973. doi: 10.1002/pbc.26973.

Jörg J, Hielscher H, Gerhard H. Significance of optic and somatosensory evoked potentials for neurologic diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1982 Sep 17;107(37):1403-8.

Jovanović V, Gavrilov-Jerković V, Žuljević D, Brdarić D. Psihometrijska evaluacija Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa-21 (DASS-21) na uzorku studenata u Srbiji. *Psihologija.* 2014;47(1); 93–112.

Kandel EI. Anatomy of Subcortical Structures Related to Stereotaxy. In: Kandel EI. *Functional and Stereotactic Neurosurgery.* New York: Plenum; 1989; pp.1-26.

Kanegane K, Penha SS, Munhoz CD, Rocha RG. Dental anxiety and salivary cortisol levels before urgent dental care. *J Oral Sci.* 2009 Dec;51(4):515-20.

Karaali-Savrun F, Ekinçi B, Gunduz A, Gulen-Abanoz Y. Trigeminal somatosensory evoked potentials in assessment of craniofacial pain: Preliminary results. *Clin Neurophysiol.* 2016 March;127(3):e8-e9.

Katz DA, Greenberg MT, Jennings PA, Klein LC. Associations between the awakening responses of salivary  $\alpha$ -amylase and cortisol with self-report indicators of health and wellbeing among educators. *Teaching and Teacher Education.* 2016 Feb;54:98-106. DOI: 10.1016/j.tate.2015.11.012.

Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabois M. Neuropathic pain. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:175-87. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00015-0.

Khademi AA, Saatchi M, Minaiyan M, Rostamizadeh N, Sharafi F. Effect of preoperative alprazolam on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2012 Oct;38(10):1337-9. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.007.

Khan MA, Raza F, Khan IA. Pain: history, culture and philosophy. *Acta Med Hist Adriat.* 2015;13(1):113-30.

Khariv V, Ni L, Ratnayake A, Sampath S, Lutz BM, Tao XX, et al. Impaired sensitivity to pain stimuli in plasma membrane calcium ATPase 2 (PMCA2) heterozygous mice: a possible modality- and sex-specific role for PMCA2 in nociception. *FASEB J.* 2017 Jan;31(1):224-237. doi: 10.1096/fj.201600541R.

Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Jun;3(6):453-62.

Kobal G, Hummel C, Gruber M, Geisslinger G, Hummel T. Dose-related effects of ibuprofen on pain-related potentials. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 May;37(5):445-52.

Koga K, Matsuzaki Y, Honda K, Eto F, Furukawa T, Migita K, et al. Activations of muscarinic M1 receptors in the anterior cingulate cortex contribute to the antinociceptive effect via GABAergic transmission. *Mol Pain.* 2017;13:1744806917692330. doi: 10.1177/1744806917692330.

Kosović D. *Stres.* 5th ed. Beograd: Čigoja štampa, 2008.

Kothari R, Singh R, Singh S, Bokariya P. Occurrence of "W" Pattern in visual evoked potentials of primary open angle glaucomatous patients. *Current Neurobiology.* 2012; 3(2):123-128.

Kovač Z, Gamulin S. Cjelovito reagiranje organizma na noksu. In: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. pp.575-603.

Kubo K, Shibukawa Y, Shintani M, Suzuki T, Ichinohe T, Kaneko Y. Cortical representation area of human dental pulp. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):358-62.

Lambru G, Matharu MS. SUNCT, SUNA and trigeminal neuralgia: different disorders or variants of the same disorder? *Curr Opin Neurol* 2014;27:325–31.

Landi A, Zanusso M, Curri D, Colombo F, Benedetti A. Trigeminal evoked potentials in patients undergoing percutaneous microcompression of gasserian ganglion. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;56(1):28-36.

Lang PJ, Herring DR, Duncan C, Richter J, Sege CT, Weymar Met al. The Startle-Evoked Potential: Negative Affect and Severity of Pathology in Anxiety/Mood Disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Jul;3(7):626-634. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.07.006.

Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: a history of a changing outlooks. *Annu Rev Psychol*. 1993;44:1-21.

Leal PR, Barbier C, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes. *J Neurosurg*. 2014 Jun;120(6):1484-95. doi: 10.3171/2014.2.JNS131288.

Lee KC, Bassiur JP. Salivary Alpha Amylase, Dental Anxiety, and Extraction Pain: A Pilot Study. *Anesth Prog*. 2017 Spring;64(1):22-28. doi: 10.2344/anpr-63-03-02.

Legatt AD. General Principles of Somatosensory Evoked Potentials [updated 2014 Dec 08; cited 2018 May 20] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1139906-overview#showall>

Lekić D, Cenić D, Stojsavljević N, Lević Z. Tooth Pulp Evoked Potentials (TPEP's) in Multiple Sclerosis Patients, *Clinical Electroencephalography (Clin EEG Neurosci)*. 1991; 22(3):183-187. DOI: 10.1177/155005949102200310, ISSN 1550-0594.

Lekić D, Cenić D. Pain and tooth pulp evoked potentials. *Clin Electroencephalogr*. 1992 Jan;23(1):37-46.

Li M, Yan J, Li S, Wang T, Zhan W, Wen H, et al. Reduced volume of gray matter in patients with trigeminal neuralgia. *Brain Imaging Behav*. 2017 Apr;11(2):486-492. doi: 10.1007/s11682-016-9529-2.

Lindemann M, Reader A, Nusstein J, Drum M, Beck M. Effect of sublingual triazolam on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2008 Oct;34(10):1167-70. doi: 10.1016/j.joen.2008.07.013.

Liu ZP, Song C, Wang M, He Y, Xu XB, Pan HQ, et al. Chronic stress impairs GABAergic control of amygdala through suppressing the tonic GABAA receptor currents. *Mol Brain*. 2014 Apr 24;7:32. doi: 10.1186/1756-6606-7-32.

Logginidou HG, Li BH, Li DP, Lohmann JS, Schuler HG, DiVittore NA, et al. Propofol suppresses the cortical somatosensory evoked potential in rats. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1784-8.

Lombard A, Brittain C, Wishart G, Lowe S, McCarthy A, Landschulz W, et al. Population Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modelling of Auditory-Evoked Event-Related Potentials with Lorazepam. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Feb;122(2):245-252. doi: 10.1111/bcpt.12900.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006 May 27;367(9524):1747-57.

Lötsch J, Geisslinger G, Mohammadian P, Brune K, Kobal G. Effects of flurbiprofen enantiomers on pain-related chemo-somatosensory evoked potentials in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Oct;40(4):339-46.

Lötsch J, Kettenmann B, Renner B, Drover D, Brune K, Geisslinger G, Kobal G. Population pharmacokinetics of fast release oral diclofenac in healthy volunteers: relation to pharmacodynamics in an experimental pain model. *Pharm Res*. 2000 Jan;17(1):77-84.

Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2347-60.

Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain*. 2015 Feb;138(Pt 2):311-9. doi: 10.1093/brain/awu349.

Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Mar;26(3):352-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.040.

Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 May;34(2):285-309. doi: 10.1016/j.rdc.2008.04.003.

Marinković S, Gibo H, Todorović V, Antić B, Kovačević D, Milisavljević M, et al. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:795-800.

Marra TR. The clinical significance of the bifid or “W” pattern reversal visual evoked potential. *Clin Electroencephalogr*. 1990;21(3):162–167.

Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Kondo A, Makino T. Increased depression and anxiety in infertile Japanese women resulting from lack of husband's support and feelings of stress. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004 Sep-Oct;26(5):398-404.



- McCaffery M, Beebe A. Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis, MO: C. V. Mosby; 1989. p.7.
- McCarty R. The Alarm Phase and the General Adaptation Syndrome: Two Aspects of Selye's Inconsistent Legacy. In: Fink G, editor. Handbook of Stress. Volume 1, Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior. San Diego, CA: Elsevier, 2016. pp.13-19.
- Melzack R, Katz J. Pain. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. 2013 Jan;4(1):1-15. doi: 10.1002/wcs.1201.
- Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. Pain Pract. 2005 Jun;5(2):85-94.
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain. 1999 Aug;Suppl 6:S121-6.
- Melzack R. Gate control theory: On the evolution of the pain concepts. Pain Forum. 1996;5(2):128-38.
- Micoulaud-Franchi JA, Vaillant F, Lopez R, Peri P, Baillif A, Brandejsky L, et al. Sensory gating in adult with attention-deficit/hyperactivity disorder: Event-evoked potential and perceptual experience reports comparisons with schizophrenia. Biol Psychol. 2015 Apr;107:16-23. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.03.002.
- Milevski V. Asimbolički bol. Theoria. 2012;55(2):63-84. doi: 10.2298/THEO1202063M.
- Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol. 2002 Apr;66(6):355-474.
- Minowa C, Koitabashi K. Salivary alpha-amylase activity-An indicator of relaxation response in perioperative patients. Open Journal of Nursing. 2012 Sep;2(3):208-2014. doi: 10.4236/ojn.2012.23032.
- Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. Ther Clin Risk Manag 2015; 11:289-299.
- Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004 Dec;50(12):4035-44.
- Morsel AM, Dhar M, Hulstijn W, Temmerman A, Morrens M, Sabbe B. Inhibitory control in euthymic bipolar disorder: Event related potentials during a Go/NoGo task. Clin Neurophysiol. 2017 Apr;128(4):520-528. doi: 10.1016/j.clinph.2016.12.006.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. 1984 Winter;5(1):25-44.

Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. Pain and temperature. In: Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA, editors. *The Human nervous system: structure and function*. 6th ed. New Jersey: Humana Press Inc; 2005. pp. 155-175.

Odavić MR. Enciklopedijski latinko-srpski medicinski rečnik. Beograd: Prosveta; 2002. p.395.

Østerås B, Sigmundsson H, Haga M. Pain is prevalent among adolescents and equally related to stress across genders. *Scand J Pain*. 2016 Jul;12:100-107. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.05.038.

Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev*. 2001 Aug;22(4):502-48.

Park SH, Bang SM, Nam E, Cho EK, Shin DB, Lee JH, Ahn JY. A randomized double-blind placebo-controlled study of low-dose intravenous Lorazepam to reduce procedural pain during bone marrow aspiration and biopsy. *Pain Med*. 2008 Mar;9(2):249-52. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00284.x

Park SH, Hwang SK, Lee SH, Park J, Hwang JH, Hamm IS. Nerve atrophy and a small cerebellopontine angle cistern in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2009;110:633-7.

Payne LA, Hibel LC, Granger DA, Tsao JCI, Zeltzer LK. Relationship of salivary alpha amylase and cortisol to social anxiety in healthy children undergoing laboratory pain tasks. *J Child Adolesc Behav*. 2014; 2:1000129.

Persson E, Eklund M, Lexell J, Rivano-Fischer M. Psychosocial coping profiles after pain rehabilitation: associations with occupational performance and patient characteristics. *Disabil Rehabil*. 2017 Feb;39(3):251-260. doi: 10.3109/09638288.2016.1141243.

Pincus T, Morley S. Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. *Psychol Bull*. 2001 Sep;127(5):599-617.

Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 30;13(1):22-37. doi: 10.1038/nrn3138.

Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1769-72.

Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jan;15(1):18-22. doi: 10.4103/2230-8210.77573.

Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Nov;44(11):827-36. doi: 10.1358/dot.2008.44.11.1289441.

Rohdewald P, Derendorf H, Drehsen G, Elger CE, Knoll O. Changes in cortical evoked potentials as correlates of the efficacy of weak analgesics. *Pain*. 1982 Apr;12(4):329-41.

Rosch PJ. Hans Selye and the Birth of the Stress Concept. In: Everly GS Jr, Lating JM. *A clinical guide to the treatment of the human stress response*. 3rd ed. New York: Springer; 2013. pp.437-446.

Roth D, Petersen-Felix S, Bak P, Arendt-Nielsen L, Fischer M, Bjerring P, et al. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1996 Jan;76(1):38-42.

Rousseff RT, Tzvetanov P, Rousseva MA. The bifid visual evoked potential normal variant or a sign of demyelination. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(2):113–116.

Rouwette T, Vanelderden P, Roubos EW, Kozicz T, Vissers K. The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *Eur J Pain*. 2012 Jul;16(6):782-92. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00071.x

Rusina R, Barek S, Vaculin S, Azérad J, Rokyta R. Cortical stimulation and tooth pulp evoked potentials in rats: a model of direct anti-nociception. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(1):47-55.

Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev*. 2001 Feb;21(1):33-61.

SAS Institute, Inc. 2010. *The SAS System for Windows*, release 9.3., Cary (NC): SAS Institute.

Savić Č, Belkić K. Osnova bazične fiziološke funkcije koja se reflektuje na kognitivno evocirane potencijale. In: Savić Č, Belkić K. *Kognitivni evocirani potencijali: klinička primena u psihijatriji i neurologiji*. Beograd: Javno preduzeće Službeni list SRJ. 1998. pp.17-35.

Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-28.

Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci*. 2015 Apr;18(4):499-500. doi: 10.1038/nn.3969.

Seibel K, Schaffler K, Reeh P, Reitmeir P. Comparison of two different preparations of ibuprofen with regard to the time course of their analgesic effect. A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from UW-irritated skin in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(8):444-51.

Selye H. Stress without distress. In: Serban G, editor. *Psychopathology of Human Adaptation*. New York: Springer Science + Business Media, 1976. pp. 137-146.

Seo SH, Lee JT. Stress and EEG. In: Crisan M, editor. *Convergence and Hybrid Information Technologies*. [book on the Internet] IntechOpen; 2010. 413-426. DOI: 10.5772/9651. [cited 2018 May 20] Available from: <https://www.intechopen.com/books/convergence-and-hybrid-information-technologies/stress-and-eeg>

Shetty AK, Bates A. Potential of GABA-ergic cell therapy for schizophrenia, neuropathic pain, and Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Brain Res*. 2016 May 1;1638(Pt A):74-87. doi: 10.1016/j.brainres.2015.09.019.

Shimazaki M, Matsuki T, Yamauchi K, Iwata M, Takahashi H, Sakamoto K, et al. Clinical Performance of a Salivary Amylase Activity Monitor During Hemodialysis Treatment. *Biomark Insights*. 2008 Sep 15;3:429-434.

Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Feb;39:61-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.006.

Sinanović O, Burina A. Akutni diseminirajući encefalomijelitis i multipla skleroza u dječijoj dobi. *Pedijatrija danas*. 2006;2(1):28-53.

Squintani G, Turri M, Donato F, Tinazzi M, Masotto B, Tramontano V, et al. Trigeminal laser-evoked potentials: a neurophysiological tool to detect post-surgical outcome in trigeminovascular contact neuralgia. *Eur J Pain*. 2015 Feb;19(2):253-9. doi: 10.1002/ejp.543.

Stajčić Z. Anatomska osnova orofacijalnog bola. In: Todorović LJ, Petrović V, Stajčić Z, Avramović K. *Anestezija u stomatologiji*. Beograd: Nauka; 2003. pp.13-18.

Stöhr M, Petruch F, Scheglmann K. Somatosensory evoked potentials following trigeminal nerve stimulation in trigeminal neuralgia. *Ann Neurol*. 1981 Jan;9(1):63-6.

Stude P, Lenz M, Höffken O, Tegenthoff M, Dinse H. A single dose of lorazepam reduces paired-pulse suppression of median nerve evoked somatosensory evoked potentials. *Eur J Neurosci*. 2016 May;43(9):1156-60. doi: 10.1111/ejn.13224.

Sundaram PK, Hegde AS, Chandramouli BA, Das BS. Trigeminal evoked potentials in patients with symptomatic trigeminal neuralgia due to intracranial mass lesions. *Neurol India*. 1999 Jun;47(2):94-7.

Šakota-Mimica J. Dekart i Elizabeta o blaženom životu. *Arhe*. 2009;12:195–199.

Šikić B, Čupić D. Stres – opšti adaptacioni sindrom. In: Beleslin B, Jovanović B, editors. *Opšta patološka fiziologija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1997. pp.60-68.

Šupe S, Poljaković Z, Kondić Lj, Unušić L, Alvir D. Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara. *Neurol. Croat*. 2011;60(1):21-8.

Tang Y, Ma L, Li N, Guo Y, Yang L, Wu B, Yue J, Wang Q, Liu J, Ni JX. Percutaneous trigeminal ganglion radiofrequency thermocoagulation alleviates anxiety and depression disorders in patients with classic trigeminal neuralgia: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5379.

Tasaka A, Takeuchi K, Sasaki H, Yoshii T, Soeda R, Ueda T, et al. Influence of chewing time on salivary stress markers. *J Prosthodont Res.* 2014 Jan;58(1):48-54. doi: 10.1016/j.jpor.2013.10.005.

Tatalović-Vorkapić S. Primjena metode evociranih moždanih potencijala u istraživanju ekstraverzije. *Društvena istraživanja: časopis za opća društvena pitanja.* 2008;17(1-2 (93-94)): 247-265.

Tennant F. The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain Ther.* 2013 Dec;2(2):75-86. doi: 10.1007/s40122-013-0015-x

Thürauf N, Ditterich W, Kobal G. Different sensitivity of pain-related chemosensory potentials evoked by stimulation with CO<sub>2</sub>, tooth pulp event-related potentials, and acoustic event-related potentials to the tranquilizer diazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 Dec; 38(6): 545–555.

Todorović LJ. Mogućnosti eliminacije bola. In: Todorović LJ, Petrović V, Stajčić Z, Avramović K. *Anestezija u stomatologiji.* Beograd: Nauka; 2003. pp.19-21.

Truini A, Panuccio G, Galeotti F, Maluccio MR, Sartucci F, Avoli M, Cruccu G. Laser-evoked potentials as a tool for assessing the efficacy of antinociceptive drugs. *Eur J Pain.* 2010 Feb;14(2):222-5. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.05.001.

Tsuchiya K, Saidin MYB, Inoue T, Kajiwara K, Kimura M. Qualitative measurement of pain by analysing the salivary alpha amylase. *Precision Engineering.* 2014; 38(2), 257–60. doi:10.1016/j.precisioneng.2013.09.006.

U.S. Department of Health, Education and Welfare. Risk to good health. In: *Healthy People: The Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention.* Washington, D.C.: U.S. Public Health Service; 1979. pp. 21-28.

U.S. Department of Health and Human Services. *The Fundamentals of Mental Health and Mental Illness.* In: *Mental Health: A Report of the Surgeon General.* Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1999. pp. 27-116.

Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Jan;16(1):55-61. doi: 10.1038/nrn3857.

Ulrich-Lai YM, Xie W, Meij JT, Dolgas CM, Yu L, Herman JP. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain. *Physiol Behav.* 2006 Jun 15;88(1-2):67-76.

Usdin TB, Dimitrov EL. The Effects of Extended Pain on Behavior: Recent Progress. *Neuroscientist*. 2016 Oct;22(5):521-33. doi: 10.1177/1073858416633104.

Van Damme S, Legrain V, Vogt J, Crombez G. Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Feb;34(2):204-13. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.01.005.

van Stegeren AH, Wolf OT, Kindt M. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: impact of sex. *Int J Psychophysiol*. 2008 Jul;69(1):33-40. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.02.008.

Varagić V, Milošević M. Sedativi (anksiolitici) i hipnotici. In: Varagić V, Milošević M. *Farmakologija*. 19th ed. Beograd: Elit Medica; 2004. pp. 124-135.

Velly AM, Mohit S. Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Dec 20;87(Pt B):159-167. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.012.

Villemure C, Bushnell MC. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci*. 2009 Jan 21;29(3):705-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009.

Vuilleumier PH, Besson M, Desmeules J, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evaluation of anti-hyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain: a randomized placebo-controlled study. *PLoS One*. 2013;8(3):e43896. doi: 10.1371/journal.pone.0043896.

Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76 Suppl 2:ii16-22. DOI: 10.1136/jnnp.2005.068130.

Wang Y, Cao DY, Remeniuk B, Krimmel S, Seminowicz DA, Zhang M. Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia. *Pain* 2017;158:1561– 70.

Wang Y, Li D, Bao F, Guo C, Ma S, Zhang M. Microstructural abnormalities of the trigeminal nerve correlate with pain severity and concomitant emotional dysfunctions in idiopathic trigeminal neuralgia: A randomized, prospective, double-blind study. *Magn Reson Imaging* 2016;34:609-16.

Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):987-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.

Wiech K, Vandekerckhove J, Zaman J, Tuerlinckx F, Vlaeyen JW, Tracey I. Influence of prior information on pain involves biased perceptual decision-making. *Curr Biol*. 2014 Aug 4;24(15):R679-81. doi: 10.1016/j.cub.2014.06.022.

Wieser MJ, Pauli P. Neuroscience of Pain and Emotion. In: Al'Absi M, Flaten MA, editors. *The Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion: Psychological and Clinical Implications*. London: Elsevier Inc; 2016. pp.3-27.

Wittwer A, Krummenacher P, La Marca R, Ehlert U, Folkers G. Salivary Alpha-Amylase Correlates with Subjective Heat Pain Perception. *Pain Med*. 2016 Jun;17(6):1131-6. doi: 10.1093/pm/pnv085.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, Takai N, Mizuno Y, Yoshida H. Performance evaluation of salivary amylase activity monitor. *Biosens Bioelectron*. 2004 Oct 15;20(3):491-7.

Yang J, Qi M, Guan L, Hou Y, Yang Y. The time course of psychological stress as revealed by event-related potentials. *Neurosci Lett*. 2012 Nov 14;530(1):1-6. doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.042.

Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017;158:1166–74.

Zaslansky R, Sprecher E, Katz Y, Rozenberg B, Hemli JA, Yarnitsky D. Pain-evoked potentials: what do they really measure? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Sep;100(5):384-91.

Zhang W, Shi J, Stonnington C, Bauer RJ 3rd, Gutman BA, Chen K, et al. Morphometric analysis of hippocampus and lateral ventricle reveals regional difference between cognitively stable and declining persons. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. 2016 Apr;2016:14-18.

Zhao YX, Miao SH, Tang YZ, He LL, Yang LQ, Ma Y, et al. Trigeminal somatosensory-evoked potential: A neurophysiological tool to monitor the extent of lesion of ganglion radiofrequency thermocoagulation in idiopathic trigeminal neuralgia: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5872. doi: 10.1097/MD.0000000000005872.

Zheng G, Hong S, Hayes JM, Wiley JW. Corrigendum to "Chronic stress and peripheral pain: Evidence for distinct, region-specific changes in visceral and somatosensory pain regulatory pathways". [*Exp Neurol*. 2015 Nov.; 273: 301-11]. *Exp Neurol*. 2016 May;279:290. doi:10.1016/j.expneurol.2016.03.003.

Zhu J, Zhang X, Zhao H, Tang YD, Ying TT, Li ST. Utility of Brainstem Trigeminal Evoked Potentials in Patients With Primary Trigeminal Neuralgia Treated by Microvascular Decompression. *J Craniofac Surg*. 2017 Sep;28(6):e571-e577. doi: 10.1097/SCS.0000000000003882.

Živančević-Simonović S. Odgovor organizma na stres. In: Živančević-Simonović S, editor. Opšta patološka fiziologija. Kragujevac: Medicinski fakulte u Kragujevcu; 2002. pp.139-149.

Žuljević D, Jovanović V, Gavrilov Jerković V. Latentna struktura srpske adaptacije indikatora strategija prevladavanja. *Primenjena psihologija*. 2015; 8(3):265-288.



## PRILOZI

Prilog 1. Informisani pristanak za učešće u istraživanju.

### PRISTANAK ZA UČESTVOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Pozvani ste da učestvujete u studiji koja ispituje evocirane potencijale orofacijalne regije u stanjima stresa i bola. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta u Pančevu Univerziteta Privredna Akademija u Novom Sadu (1240/1-20-2015).

Vaše učešće podrazumeva da popunite Skalu depresije, anksioznosti i stresa 21 (DASS-21) i da nam date anamnestičke podatke. Zatim da nam dopustite da Vam uradimo neurološki i stomatološki pregled, izmerimo krvni pritisak, puls, prag percepcije bola na gornjim centralnim sekutićima i somatosenzorne evocirane potencijale zubne pulpe. Nakon toga treba da popijete jedan od sledećih lekova: Brufen (400 mg); Bromazepam (1,5 mg) ili vitamin B sa folnom kiselinom (3 $\mu$ g + 400  $\mu$ g). Posle 45 minuta ponovo se meri krvni pritisak, puls, prag percepcije bola na gornjim centralnim sekutićima i somatosenzorni evocirani potencijali zubne pulpe. Ovo ispitivanje traje 80 – 90 minuta zajedno sa pauzom od 45 minuta.

Da bi zaštitili Vašu privatnost nećemo koristiti Vaše ime nego jedinstveni identifikacioni broj kada budmo prezentovali rezultate istraživanja.

Vaše učešće u ovom istraživanju je dobrovoljno. Možete da odbijete da odgovorite na neka pitanja ili da učestvujete u nekim merenjima. Takođe možete odustati od učestvovanja u bilo kom trenutku bez uticaja na odnos sa istraživačima ili Stomatološkim fakultetom u Pančevu. Ako budete imali bilo kakva pitanja u vezi studije možete kontaktirati dr Branislavu Vuković putem maila [branislavavukovic@yahoo.com](mailto:branislavavukovic@yahoo.com) ili telefonom na broj 063 728 56 53.

Ja, \_\_\_\_\_, svojim potpisom dobrovoljno pristajem da učestvujem u ovoj studiji.

\_\_\_\_\_  
potpis ispitanika

\_\_\_\_\_  
datum

## Prilog 2. Anamneza

Ime i prezime:

Pol: muški / ženski

Godine života:

Zanimanje / školska sprema:

Broj telefona:

1. Da li bolujete od neke hronične bolesti? da / ne  
Ako da, od koje:
2. Da li pijete neke lekove? da / ne  
Ako da, koje:
3. Da li ste juče ili danas popili nekakav lek? da / ne  
Ako da, koji:
4. Da li ste alergični na hranu, lekove ili dezinfekciona sredstva? da / ne  
Ako da, na koje:  
Kako znate da jeste:
5. Da li ste imali nekakvu povredu ili operaciju u predelu glave ili vrata? da / ne  
Ako da, kakvu:  
Kada:
6. Da li imate česte glavobolje? da / ne  
Ako da, da li su:
  - a. jednostrane / obostrane
  - b. stalne / povremene
  - c. Gde je mesto najjače glavobolje?
  - d. Gde počinje?
  - e. Da li se pojavljuje u određeno doba dana?
  - f. Da li je praćeno gađenjem i povraćanjem?
7. Da li ste ikada imali ili imate:

<ol style="list-style-type: none"><li>a. neuralgije</li><li>b. epilepsiju</li><li>c. infarkt mozga</li><li>d. meningitis</li><li>e. multiplu sklerozu</li><li>f. Parkinsonovu bolest</li><li>g. povišen krvni pritisak</li><li>h. infarkt miokarda</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>i. ugrađen pace maker</li><li>j. bronhijalnu astmu</li><li>k. dijabetes</li><li>l. hipertireozu</li><li>m. čir na želucu ili dvanaestopalačnom crevu</li><li>n. Kronovu bolest ili ulcerozni kolitis</li><li>o. virusni hepatitis</li><li>p. HIV</li></ol>
--	--

Prilog 3. Skala depresije, anksioznosti i stresa – DASS-21

**DASS-21**

Molimo Vas da pročitate svaku izjavu i zaokružite broj 0,1,2 ili 3 koji pokazuje u kojoj meri se tvrdnja odnosi na Vas u poslednjih 7 dana. Ne postoje tačni i netačni odgovori. Nemojte trošiti previše vremena na svaku izjavu. Služite se sledećom skalom:

0 – to se NI MALO ne odnosi na mene ili NIKADA

1 – to se POMALO odnosi na mene ili PONEKAD

2 – to se U PRILIČNOJ MERI odnosi na mene ili ČESTO

3 – to se UGLAVNOM odnosi na mene ili SKORO UVEK

		NIKADA	PONEKAD	ČESTO	UVEK	
1.	Primetio/la sam de me sitnice iznerviraju.	0	1	2	3	S
2.	Primetio/la sam da mi se suše usta.	0	1	2	3	A
3.	Nisam imao/la nikakvo lepo osećanje.	0	1	2	3	D
4.	Imao/la sam poteškoća sa disanjem (recimo, osetio/la sam ubrzano disanje a nisam se fizički zamorio/la).	0	1	2	3	A
5.	Nisam imao/la snage da se pokrenem.	0	1	2	3	D
6.	Preterano reagujem u nekim situacijama.	0	1	2	3	S
7.	Osećam da se tresem (noge me “izdaju”).	0	1	2	3	A
8.	Teško mi je da se opustim.	0	1	2	3	S
9.	Nalazio/la sam se u situacijama u kojima sam bio/la toliko nervozan/nervozna da mi je bilo pravo olakšanje kada su se završile.	0	1	2	3	A
10.	Osećao/la sam da nemam cemu da se nadam.	0	1	2	3	D
11.	Primetio/la sam da se lako iznerviram.	0	1	2	3	S
12.	Primetio/la sam da koristim dosta “nervozne energije”.	0	1	2	3	S
13.	Osećao/la sam se tužno i depresivno.	0	1	2	3	D

14.	Primetio/la sam da gubim strpljenje kada me nešto sputava (recimo kada čekam u redu, na semaforu i sl.)	0	1	2	3	S
15.	Imao/la sam osećaj da ću se onesvestiti.	0	1	2	3	A
16.	Primetio/la sam da sam izgubio/la interes za većinu stvari.	0	1	2	3	D
17.	Osećao/la sam se da kao osoba ne vredim mnogo.	0	1	2	3	D
18.	Bio/la sam jako osetljiv/a.	0	1	2	3	S
19.	Vidno sam se znojio/la (npr. dlanovi) iako nije bilo vruće niti sam se fizički zamorio/la.	0	1	2	3	A
20.	Osećao/la sam se uplašeno bez razloga.	0	1	2	3	A
21.	Mislio/la sam da život ne vredi baš mnogo.	0	1	2	3	D

<http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/Serbian/Serbian.htm>

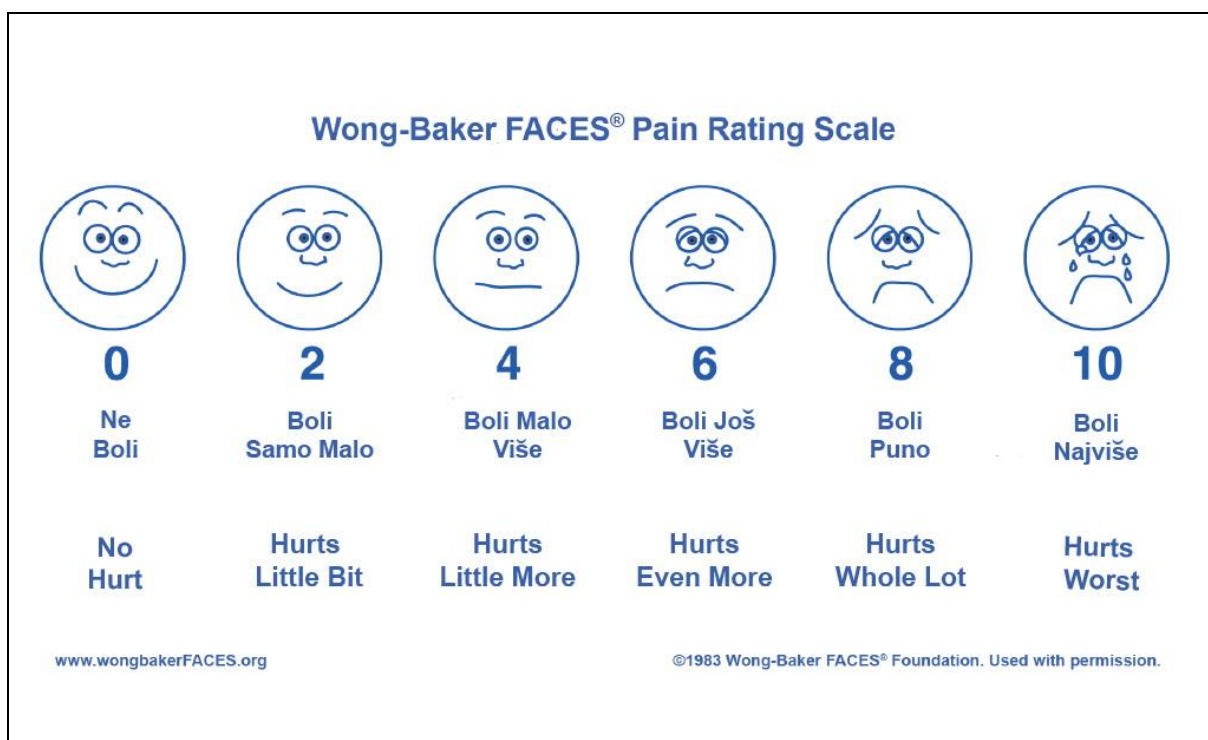
Dr. Peter F. Lovibond, University of New South Wales, Australia, Adaptacija: Mr. Zoran Protulipac MPsych, MAPS

### Ključ DASS-21

DASS-21	Depresija	Anksioznost	Stres
Normalan	0 - 4	0 - 3	0 - 7
Blag	5 - 6	4 - 5	8 - 9
Umeren	7 - 10	6 - 7	10 - 12
Ozbiljan	11 - 13	8 - 9	13 - 16
Izuzetno ozbiljan	14 +	10 +	17 +

[www.cesphn.org.au/preview/templates-1/641-dass-21-pdf/file](http://www.cesphn.org.au/preview/templates-1/641-dass-21-pdf/file)

Prilog 4. Wong-Bekerova vizuelno deskriptivna skala za procenu intenziteta bola



## BIOGRAFIJA

Dr Branislava Vuković rođena je 1979. godine u Kikindi. Osnovnu školu i Gimnaziju završila je u Kikindi sa odličnim uspehom. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,31. Po završetku osnovnih studija upisala je specijalističke akademske studije iz oblasti Citologije, histochemije, elektronske mikroskopije i embriologije; koje je završila sa prosečnom ocenom 9,00. Završni akademski specijalistički rad pod nazivom „Klasifikacija, genetika i razvoj neoplastičnih polipa i polipoza debelog creva“ odbranila je u martu 2012. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Na Stomatološkom fakultetu u Pančevu, Univerzitet „Privredna akademija“ u Novom Sadu diplomirala je jula 2014. godine sa prosečnom ocenom 9,06. Po završetku osnovnih studija upisala je Doktorske akademske studije. Od novembra 2014. godine radi kao Saradnik u nastavi za užu naučnu oblast Bazična i pretklinička stomatologija na katedri za Fiziologiju i Patološku fiziologiju na Stomatološkom fakultetu u Pančevu. U aprilu 2016. godine upisala je zdravstvenu specijalizaciju iz oblasti Oralne hirurgije. Septembra iste godine izabrana je u zvanje Asistenta za užu naučnu oblast Bazična i pretklinička stomatologija. Aktivno je uključena u proces nastave i naučne aktivnosti na katedri za Fiziologiju i Patološku fiziologiju. Prezentovala je i objavila više naučno stručnih radova.