

UNIVERZITET U BEOGRADU
BIOLOŠKI FAKULTET

mr Gordana M. Stojadinović

SPEKTRALNE I FRAKTALNE
KARAKTERISTIKE ELEKTRIČNE
AKTIVNOSTI MOZGA PACOVA POD
AKUTNIM UTICAJEM ETARSKOG ULJA
KAMFOROVOG DRVETA

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF BIOLOGY

mr Gordana M. Stojadinović

SPECTRAL AND FRACTAL
CHARACTERISTICS OF RAT BRAIN
ELECTRICAL ACTIVITY AFTER ACUTE
CAMPBOR TREE ESSENTIAL OIL
ADMINISTRATION

PhD thesis

Beograd, 2013.

Mentori:

Dr Pavle Anđus, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet

Dr Slađana Spasić, viši naučni saradnik, Univerzitet u Beogradu,
Institut za multidisciplinarna istraživanja

Članovi komisije za odbranu:

Dr Pavle Anđus, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet

Dr Slađana Spasić, viši naučni saradnik, Univerzitet u Beogradu, Institut za
multidisciplinarna istraživanja

Dr Branka Janać, naučni savetnik, Univerzitet u Beogradu,
Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“

Datum odbrane:

ZAHVALNICA

Ova doktorska disertacija je rezultat istraživanja predviđenih u okviru projekta: Efekti traumatskih, neurotoksičnih i neuroprotektivnih faktora na električnu aktivnost mozga sisara. Analiza i modeliranje (br. 143021), čiji je nosilac Institut za biološka istraživanja, a rukovodilac dr Milka Ćulić, odobrenog i finansiranog od strane Ministarstva za nauku i zaštitu životne sredine Republike Srbije u periodu 2006-2011. godine.

Zahvalna sam svim saradnicima Neurofiziološke jedinice Odeljenja za neurobiologiju Instituta za biološka istraživanja i Instituta za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu, koji su mi pomogli kako u eksperimentalnom radu, tako i u analizi podataka, tumačenju rezultata i savladavanju naučne literature. Posebno se zahvaljujem svojim mentorima prof. dr Pavlu Anđusu, dr Milki Ćulić i dr Slađani Spasić na usmeravanju, sugestijama i podršci tokom izrade doktorske disertacije. Zahvaljujem se dr Branki Janać na svetima u pisanju i finalnoj obradi disertacije. Zahvaljujem se dr Goranu Kekoviću i dr Marini Soković. Zahvaljujem se i svojim najbližim saradnicima mr Ljiljani Martać, Dr Jeleni Podgorac, Srđanu Kesiću i dr Aleksandru Kalauziju na susretljivosti, ljubaznosti i pomoći u obradi i prikazivanju rezultata. Zahvaljujem se i našem tehničkom saradniku Siniši Veličkoviću.

Spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti mozga pacova pod akutnim uticajem etarskog ulja kamforovog drveta

Rezime

Odlučili smo se za istraživanje pojave epileptičnih napada kod pacova, izazvanih etarskim uljem kamforovog drveta ili njegovim glavnim konstituentom 1,8-sineolom. Eksperimenti su izvedeni na odraslim pacovima muškog pola Wistar soja. Operativni zahvati i akutna registrovanja elektrofizioloških signala su obavljani pod Nembutal anestezijom. Registrovani su lokalni potencijali polja kore velikog i malog mozga u uslovima pre i 1 h posle intraperitonealne (i.p.) administracije etarskog ulja kamforovog drveta ili 1,8-sineola. Pacovima je intraperitonealno ubrizgavano etarsko ulje kamforovog drveta (150-750 $\mu\text{l/kg t.m.}$, u 1 ml fiziološkog rastvora i.p.) ili 1,8-sineol (300-500 $\mu\text{l/kg t.m.}$, u 1 ml fiziološkog rastvora, i.p.). Digitalizovani elektrokortikalni signali (frekvence semplovanja: 256 Hz) su analizirani uz pomoć brze Furijeove transformacije, a potom je izračunavana vrednost fraktalne dimenzije (FD) i Hurstovog eksponenta (H). Etarsko ulje kamforovog drveta ($\geq 450 \mu\text{l/kg t.m.}$) ili 1,8-sineol ($\geq 300 \mu\text{l/kg t.m.}$) indukuju epileptičnu aktivnost sa pojavom pojedinačnih i grupnih šiljaka velike amplitude u elektrokortikogramu sa povremenim kloničnim konvulzijama ekstremiteta, 3-15 minuta nakon administracije supstanci. Na velikom mozgu, nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i 1,8-sineola, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, bio je prisutan veliki porast ukupne snage kao i povećanje relativne snage u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu, odnosno smanjenje relativne snage u teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnim opsezima. Potvrđeno je dominantno učešće delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega a vrednost relativne snage se kretala od 47 do 87 %. Na malom mozgu, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, relativne snage frekventnih opsega su se različito ponašale u odnosu na veliki mozak i različito nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta. Razlike između velikog i malog mozga, kao i razlike u delovanju etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola, bile su izraženije u parametrima fraktalne analize. Na velikom mozgu pacova, nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, postoji povećanje vrednosti FD u odnosu na kontrolu, a na malom mozgu smanjenje. Suprotno, nakon administracije 1,8-sineola postoji smanjenje vrednosti FD na velikom, odnosno povećanje na malom mozgu. Postojala je i dozna zavisnost odgovora nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola. Na velikom mozgu, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je povećanjem relativne snage delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, odnosno smanjenjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnih opsega. Suprotno, na malom mozgu, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je smanjenjem relativne snage delta (0,1-4,0 Hz), odnosno povećanjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz) i beta (15,1-32,0 Hz) frekventnih opsega. Na malom mozgu, povećanje

doze 1,8-sineola u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je povećanjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), odnosno smanjenjem relativne snage gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega. I na velikom i na malom mozgu pacova, promene vrednosti FD negativno su korelisane sa povećanjem doze kako etarskog ulja kamforovog drveta tako i 1,8-sineola. Neophodno je dalje ispitati doznu zavisnost svakog konstituenta etarskog ulja kamforovog drveta na aktivnost mozga kako bi se rasvetlila sigurna upotreba etarskih ulja biljaka koje sadrže ove terpenoide.

Ključne reči: električna aktivnost mozga, spektralna analiza, fraktalna analiza, etarsko ulje kamforovog drveta

Naučna oblast: Neuronauke

Uža naučna oblast: Elektrofiziologija

UDK broj: 591.481.1:616.8.24]:517.518.45]:581.135.5(043.3)

Spectral and fractal characteristics of rat brain electrical activity after acute camphor tree essential oil administration

Summary

We investigated the rat brain activity in acute seizures evoked by camphor tree essential oil or its main constituent 1,8-cineole. The experiments were performed on adult male *Wistar* rats. The surgery and acute electrophysiological recordings were performed under pentobarbital sodium anesthesia. Local field potentials of cerebral and cerebellar parietal cortex were recorded before and 1 h after intraperitoneal (i.p.) camphor essential oil or 1,8-cineole administration. The rats were intraperitoneally injected with camphor essential oil (150-750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ b.w., in 1 ml of saline, i.p.) or 1,8-cineole (300-500 $\mu\text{l}/\text{kg}$ b.w., in 1 ml of saline, i.p.). The digitized electrocortical signals (sampling frequency: 256 Hz) were analyzed by the Fast Fourier Transform, and were calculated Fractal dimension (FD) and Hurst exponent (H) also. Camphor essential oil (≥ 450 $\mu\text{l}/\text{kg}$ b.w.) and 1,8-cineole (≥ 300 $\mu\text{l}/\text{kg}$ b.w.) induced seizure-like activity with single and multiple spiking of high amplitudes in the parietal electrocorticogram and occasional clonic limb convulsions, 3-15 min after their administration. On the cerebrum, after camphor essential oil and 1,8-cineole administration, in epochs with epileptic activity, there was high increase in total power and an increase in relative power in delta (0,1-4,0 Hz) frequency range, as well as a decrease in relative power in theta (4,1-8,0 Hz), alpha (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) and gamma (32,1-128,0 Hz) frequency ranges. It was confirmed the dominant presence of the delta (0,1- 4,0 Hz) frequency range and the values of the relative power ranged from 47 to 87 %. On the cerebellum, in epochs with epileptic activity, the relative power of the frequency ranges were behaving differently than cerebrum, as well as after administration of 1,8-cineole compared to the camphor essential oil. The differences between the cerebrum and cerebellum, as well as differences in the activities of the camphor essential oil and 1,8-cineole, were more pronounced in the parameters of fractal analysis. On the cerebrum, after camphor essential oil administration, in epochs with epileptic activity, there was an increase in the FD value compared to the control, and the decrease on the cerebellum. In contrast, after 1,8-cineole administration there was a decrease in FD value on the cerebrum, and increase on the cerebellum. There was a dose dependence of response after the camphor essential oil and 1,8-cineole administration. On the cerebrum, increasing the dose of the camphor essential oil and 1,8-cineole, in epochs with epileptic activity, correlated with an increase in relative power in delta (0,1 to 4,0 Hz) frequency range and a decrease in relative power in theta (4,1-8,0 Hz), alpha (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) and gamma (32,1-128,0 Hz) frequency ranges. In contrast, on the cerebellum, increasing the dose of the camphor essential oil in epochs with epileptic activity, correlated with a decrease in relative power in delta (0,1 to 4,0 Hz) and increase in relative power in theta (4,1 to 8,0 Hz), alpha (8,1 to 15,0 Hz) and beta (15,1 to 32,0 Hz) frequency ranges. On the cerebellum, increasing the dose of 1,8-cineole, in epochs with epileptic activity, correlated with an increase in relative power in theta (4,1-8,0 Hz) and a decrease in relative power in gamma (32,1-128,0 Hz)

frequency range. On the cerebrum and cerebellum, FD changes were negatively correlated with camphor essential oil and 1,8-cineole doses increasing. It is necessary to investigate further the dose dependent effectiveness of each terpenoid constituent of camphor essential oil on the brain activity in order to elucidate the relative safety of the usage of essential oils with these terpenoids.

Key words: electric brain activity, spectral analysis, fractal analysis, camphor tree essential oil

Science field: Neuroscience

Science area: Electrophysiology

UDC number: 591.481.1:616.8.24]:517.518.45]:581.135.5(043.3)

SADRŽAJ

I UVODNE NAPOMENE	1
II ELEKTROFIZIOLOŠKE OSNOVE MOŽDANE AKTIVNOSTI POD UTICAJEM ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA	3
2.1 Električna aktivnost mozga - osnovni pojmovi.....	3
2.2 Posebnost električne aktivnosti malog mozga i njenog registrovanja.....	5
2.3 Epilepsija - osnovni pojmovi.....	6
2.3.1 Definicija i klasifikacija epilepsije.....	6
2.3.2 Epileptogeneza.....	8
2.4 Primena etarskog ulja kamforovog drveta i opšte karakteristike delovanja.....	8
2.5 Epileptogena svojstva etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8- sineola.....	10
2.6 Značaj ispitivanja epileptogenog dejstva etarskog ulja kamforovog drveta.....	10
2.7 Linearne i nelinearne metode u analizi električne moždane aktivnosti.....	11
III CILJ ISTRAŽIVANJA	14
IV MATERIJAL I METODE	16
4.1 Eksperimentalni animalni model.....	16
4.2 Operativna procedura za postavljanje elektroda.....	16
4.3 Sastav etarskog ulja kamforovog drveta.....	16
4.4 Eksperimentalna procedura davanja kamforovog etarskog ulja i 1,8 sineola.....	17
4.5 Tehnika registrovanja električne moždane aktivnosti pacova i akvizicija biosignala...17	
4.6 Analiza moždane aktivnosti.....	18
4.6.1 Spektralna analiza.....	18
4.6.2 Fraktalna analiza.....	19
4.7 Statistička analiza.....	20

V REZULTATI	24
5.1 Spektralna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta.....	24
5.1.1 Veliki mozak.....	24
5.1.2 Mali mozak.....	39
5.2 Fraktalna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta.....	51
5.2.1 Veliki mozak.....	51
5.2.2 Mali mozak.....	62
5.3 Spektralna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja 1,8-sineola	71
5.3.1 Veliki mozak	71
5.3.2 Mali mozak	80
5.4 Fraktalna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja 1,8-sineola.....	88
5.4.1 Veliki mozak.....	88
5.4.2 Mali mozak.....	94
5.5 Sličnosti i razlike između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola u delovanju na spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti mozga pacova.....	99
5.6 Spektralna i fraktalna analiza električne aktivnosti malog mozga pacova na različitim dubinama elektroda	105
VI DISKUSIJA	106
VII ZAKLJUČAK	118
LITERATURA	120

I UVODNE NAPOMENE

Elektroencefalografija je metoda kojom se registruje električna aktivnost mozga preko registrujućih elektroda smeštenih na poglavini ili subduralno, odnosno unutar moždanog tkiva. Pojedina normalna (budnost, spavanje, dremanje) i patološka stanja (epilepsija, encefalopatija, moždani udar ili druge strukturne lezije mozga) imaju svoj specifičan elektroencefalografski (EEG) zapis, zahvaljujući kojem je elektroencefalografija uvrštena kao neophodna dijagnostička metoda u ispitivanju poremećaja mozga.

Poremećena električna moždana aktivnost može da nastane i nakon korišćenja etarskih ulja pojedinih biljaka. U biljke koje mogu da imaju konvulzivno dejstvo ubrajaju se eukaliptus (Harbeson, 1936; Duke, 1985), ruzmarin, žalfija (Whitling, 1908; Millet i sar., 1981; Duke, 1985; Burkhard i sar., 1999), pelin (Duke, 1985; Arnold, 1988), razne vrste četinara (Harbeson, 1936; Early, 1961; Anderson i sar., 1996) mirođija, miloduh (Millet i sar., 1981), nana, kleka, vratić, tuja i kamforovo drvo usled visoke koncentracije reaktivnih monoterpenskih ketona kao što su kamfor, 1,8-sineol, pinokamfon, tujon, pulegon, sabinilacetat i fenhon. Poremećaji u električnoj moždanoj aktivnosti koji nastaju kao posledica epileptogenog delovanja etarskog ulja kamforovog drveta, predstavljaju predmet istraživanja ove doktorske disertacije. Prikazani rezultati zasnivaju se na višegodišnjem eksperimentalnom i timskom radu na animalnim modelima različitih patofizioloških procesa mozga sisara i na sledećim radovima:

- **Grbić G.**, Ćulić M., Martać Lj., Kesić S., Soković M., Spasić S., Đoković D. (2006). Camphor oil poisoning-spectral analysis of rat brain activity. *Acta Physiologica et Pharmacologica Serbica* 42(3): 233-238.
- **Grbić G.**, Ćulić M., Martać Lj., Soković M., Spasić S., Đoković D. (2008). Effect of camphor essential oil on rat cerebral cortex activity as manifested by fractal dimension changes. *Archives of Biological Sciences* 60(4): 547-553.

- Čulić M., Keković G., **Grbić G.**, Martać Lj., Soković S., Podgorac J., Sekulić S. (2009) Wavelet and fractal analysis of rat brain activity in seizures evoked by camphor essential oil and 1,8-cineole. *General Physiology and Biophysics* 28, Special Issue: 33-40.
- Čulić M., **Stojadinović G.**, Martać Lj., Soković M. (2010). Use of the Hurst exponent for analysis of electrocortical epileptiform activity induced in rats by administration of camphor essential oil or 1,8-cineole. *Neurophysiology* 42(1): 57-62.

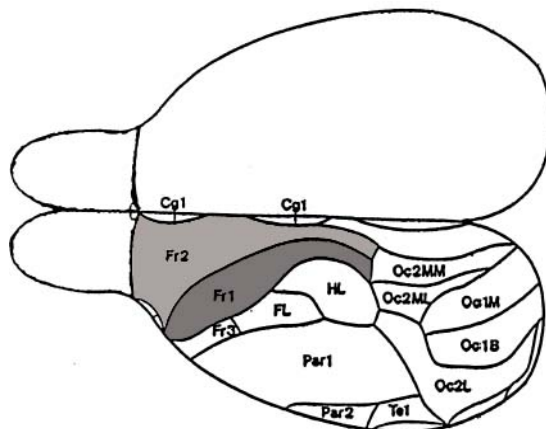
II ELEKTROFIZIOLOŠKE OSNOVE MOŽDANE AKTIVNOSTI POD UTICAJEM ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA

2.1 Električna aktivnost mozga - osnovni pojmovi

Elektroencefalografski (EEG) zapis predstavlja rezultat sabiranja ekscitatornih i inhibitornih sinaptičkih potencijala piramidalnih neurona kore velikog mozga koja je građena iz šest slojeva (**slika 1**). Električna aktivnost velikog mozga može se registrovati postavljanjem elektroda direktno na kožu glave (EEG) ili postavljanjem elektroda na ili u koru velikog mozga (elektrokortikografija, ECoG). S obzirom da je poznata prostorna raspodela funkcionalnih delova u kori velikog mozga moguće je na osnovu EEG signala uočiti neka fiziološka i patofiziološka stanja subjekta (stanje budnosti i sna, epileptična aktivnost, učenje i pamćenje, stanje nakon moždane lezije i druga patološka stanja). Slične fiziološke promene mogu se pratiti i na animalnim modelima postavljanjem elektroda i registrovanjem grupne ili pojedinačne neuronske aktivnosti. Na osnovu frekvencije i amplitude električnih zapisa elektroencefalograma čoveka i drugih sisara, mogu se razlikovati sledeći moždani talasi (ritmovi): delta, teta, alfa, beta i gama.

Delta ritam

Delta ritam se karakteriše sporim kolebanjem potencijala frekvence od 1-4 Hz. Delta ritam se zapaža za vreme sna i u uslovima anestezije. Mölle i saradnici (2002) su zapazili da se kod čoveka, delta ritam javlja i prilikom mentalne aktivnosti. Tada je snaga delta frekventne oblasti veća tokom učenja nego tokom mentalne relaksacije. Kod pacova koji miruje (budan i nepokretan) u moždanoj aktivnosti preovladava delta frekventni opseg (Bringmann, 1995). Delta frekventna aktivnost je prisutna kod pacova i prilikom pokreta čišćenja i to u frontalnoj kori broj 1 (Fr1) i frontalnoj kori broj 2 (Fr2). Oblast Fr1 je primarna motorna zona, dok je oblast Fr2 suplementarna motorna zona. Verovatno da obe ove zone učestvuju u pokretanju šapa tokom pokreta čišćenja i da je delta ritam u vezi sa ovim pokretima.



Slika 1: Šematski prikaz kore velikog mozga pacova
(modifikovano McNeill i sar., 1999)

Teta ritam

Teta ritam predstavlja kolebanje potencijala frekvence od 4-7 Hz. Kod čoveka teta talasi se zapažaju za vreme sna i u uslovima anestezije. Teta ritam je kod čoveka prisutan i tokom mentalne aktivnosti kao što je učenje (Mölle i sar., 2002). Kod pacova, teta ritam se javlja dok pacov njuška i hoda. Tada se u hipokampusu javlja ritmična spora aktivnost (RSA), pa se pretpostavlja da se zahvaljujući teta ritmu mirisne informacije prenose u hipokampus (Bringmann, 1995).

Alfa ritam

Alfa ritam predstavlja ritmično kolebanje električnih potencijala frekvence od 8 do 13 Hz. Alfa ritam je jasno izražen kad se čovek nalazi u uslovima psihičkog i fizičkog mira, ležeći ili sedeći, budan, sa olabavljenom muskulaturom i zatvorenim očima, bez spoljnih nadražaja. Alfa ritam ima najveću amplitudu i postojanost ako je poreklom sa parijetalnog i okcipitalnog režnja velikog mozga. Kolebanja koja liče na alfa ritam čoveka, registruju se u sličnim uslovima i kod laboratorijskih životinja i nazivaju se alfa-slični ritmovi.

Beta ritam

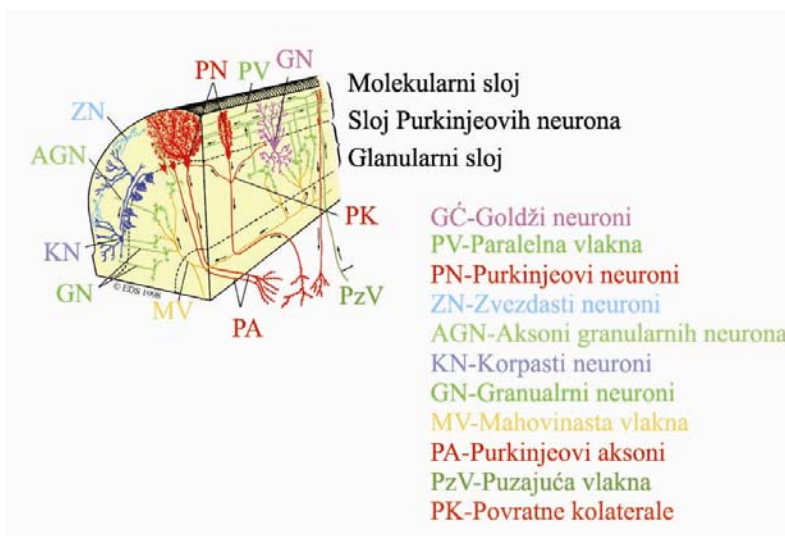
Beta ritam se karakteriše frekvencom kolebanja od 13-30 Hz. Javlja se u budnom stanju, tokom mentalne aktivnosti. Ovaj ritam je najbolje izražen u frontalnim i parijetalnim delovima kore velikog mozga.

Gama ritam

Gama ritam obuhvata brze promene moždanih potencijala sa frekvencom preko 40 Hz. Smatra se da u nastanku gama ritma značajnu ulogu imaju neuroni koji na svojim sinaptičkim završecima luče glutamat i gama-aminobuternu kiselinu (GABA). Takođe razne hemijske supstance koje imaju sposobnost da se vežu za GABA receptore i tako ih blokiraju mogu da dovedu do poremećaja sinaptičke transmisije i povećanja gama moždane aktivnosti. Tako na primer aplikacija bikukulina i izoflurana koji su GABA antagonisti dovodi do povećanja zastupljenosti gama ritma (Antkowiak i Hentscheke, 1997).

2.2 Posebnost električne aktivnosti malog mozga i njenog registrovanja

Električna aktivnost malog mozga predstavlja odraz električne aktivnosti neurona troslojne kore: sloja Purkinjeovih neurona, granularnog i molekularnog sloja (**slika 2**). Posebnost Purkinjeovih neurona je da primaju aferentne ulaze sa mahovinastih i puzajućih vlakana (i drugih kao na primer noradrenergičkih) i mogu da ispolje dve vrste akcionih potencijala u zavisnosti od toga koji sistem aferentnih vlakana ih aktivira. Jednostavni akcioni potencijali (17-150 Hz) nastaju kada su Purkinjeovi neuroni aktivirani od strane paralelnih vlakana, dok složeni akcioni potencijali (>300 Hz) nastaju kada su Purkinjeovi neuroni aktivirani od strane puzajućih vlakana.



Slika 2: Šematski prikaz kore malog mozga

(modifikovano: <http://oraculartree.com/works/cerebellar-cortex-organization>)

Anatomski položaj malog mozga čoveka je takav da je mali mozak “skriven“ ispod okcipitalnog režnja velikog mozga i dobro izolovan slojevima dure, kostima lobanje, te je registrovanje njegove električne aktivnosti preko klasičnog EEG nedostupno. Električnu aktivnost malog mozga čoveka moguće je registrovati postavljanjem intrakranijalnih elektroda što se retko sprovodi i to prilikom posebnih operativnih zahvata. Kod pacova, položaj malog mozga je pristupačniji, te se lako mogu postaviti registrujuće elektrode na površinu dure ili na/u koru malog mozga i uspešno zabeležiti njegova električna aktivnost (Paxinos i Watson, 2004; Ćulić i sar, 2005). Eksperimenti na majmunima su pokazali da postoji sinhronizovanost i usklađenost između pokretanja ruke i električne aktivnosti Purkinjeovih neurona malog mozga. Može se reći da se šema za budući pokret začinje u malom mozgu (Ebner i Pasalar, 2008). Pojedine supstance poreklom iz biljaka mogu da modulišu električnu aktivnost Purkinjeovih neurona. Na primer linalol je terpenski alkohol koji ulazi u sastav esencijalnih ulja biljaka a pokazano je da on suprimira voltažne struje Purkinjeovih neurona malog mozga (Narusuye i sar., 2005).

2.3 Epilepsija - osnovni pojmovi

2.3.1 Definicija i klasifikacija epilepsije

Epileptični napad predstavlja neurološki poremećaj koga prate brojne senzorne i motorne manifestacije. Osnovna karakteristika epileptičnog napada je intenzivna i poremećena električna aktivnost neurona koje se može uočiti na EEG zapisu mozga. Epileptični napadi i epilepsije mogu se podeliti u dve velike grupe: parcijalni (fokalni) i generalizovani epinapadi (Commission, 1981, 1985). Parcijalni napadi su poreklom sa male grupe neurona koji obrazuju fokus, dok su generalizovani napadi poreklom sa kore obe polovine mozga. Parcijalni napadi mogu se podeliti na dve grupe: jednostavni i složeni. Kod jednostavnih parcijalnih napada ne dolazi do gubitka svesti i ovakvi napadi vode poreklo sa neokorteksa, dok kod složenih parcijalnih napada dolazi do poremećaja svesti i oni vode poreklo sa subkortikalnih struktura temporalnog režnja. Primer parcijalnog napada je grčenje mišića koje započinje u desnoj ruci i širi se u grčenje mišića celog ramena. Ako se parcijalni napad proširi i na druge regione mozga, pacijent može izgubiti svest, rigidno opružiti ekstremitete (tonična faza) a potom imati grčenje u svim ekstremitetima (klonična

faza) i tada je reč o sekundarno generalizovanoj epilepsiji (Westbrook, 2000). Simptomi koji prethode pojavi parcijalnog napada zovu se aura. Aura uključuje abnormalne senzacije kao što su osećanje straha, čudan osećaj u stomaku, osećanje posebnih mirisa. Aura se javlja usled električne aktivnosti koja je poreklom sa fokusa i predstavlja najraniju manifestaciju jednostavnog napada (Westbrook, 2000).

Generalizovani napadi započinju bez aure i tada su uključene obe polovine velikog mozga. Generalizovane epilepsije se dalje mogu podeliti na konvulzivne i nekonvulzivne u zavisnosti od toga da li je napad udružen sa toničnim ili kloničnim pokretima. Tipičan nekonvulzivni generalizovani napad je absans napad ili *petit mal* koji se obično javlja kod dece. Napad počinje iznenada. Odlikuje se prestankom svih motornih aktivnosti a rezultuje gubitkom svesti. Pacijent može da ispoljava blage motorne manifestacije kao što su treptanje. Tipičan absans napad ima jasnu sliku na elektroencefalogramu u vidu šiljak-talas visokovoltažnih pražnjenja frekvence 2,5-4 Hz (Westbrook, 2000).

Ostali generalizovani napadi mogu da se odlikuju motornim pokretima (mioklonični, klonični ili tonični) ili iznenadnim gubitkom motornog tonusa (atonični). Međutim, najčešći generalizovani napad je tonično-klonični napad ili *grand mal*. Pacijent iznenada pada na zemlju, gubi kontrolu pražnjenja bešike i creva i postaje cijanotičan. Ova tonična faza obično traje 30 s a potom se javlja klonična faza tj. trzanje ekstremiteta u trajanju 1-2 min. Ova aktivna faza generalizovanog tonično-kloničnog napada je praćena postiktalnom fazom tokom koje je pacijent pospan i može se žaliti na glavobolju i bol u mišićima. Klinički je teško razlikovati primarno generalizovani tonično-klonični napad od sekundarno generalizovanog tonično-kloničnog napada (Westbrook, 2000).

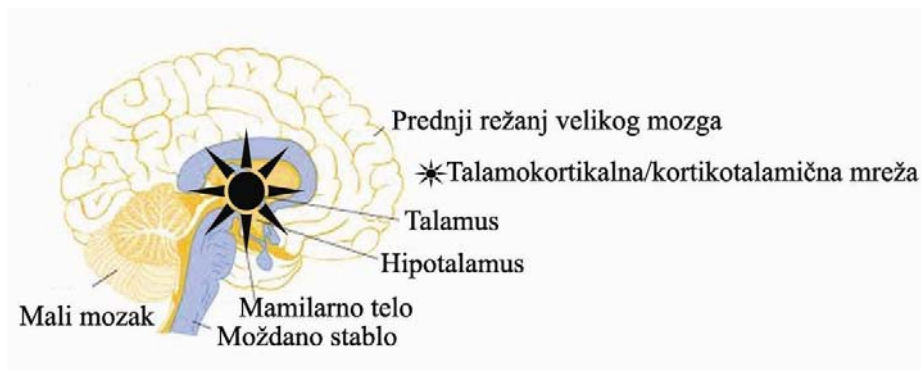
Dijagnoza i klasifikacija epi-napada zasniva se na promenama ponašanja tokom napada kao i promenama u EEG zapisu koje se najčešće prate tokom interiktalnog perioda. Na EEG zapisu mogu se uočiti električna pražnjenja u vidu pojedinačnih šiljaka¹ kao i pojava kompleksnih zapisa koga čine šiljak-talas (Westbrook, 2000). U prvoj fazi epileptičnog napada dolazi do pojave iznenadne depolarizacije neurona (paroksizmalna depolarizacija)

¹ eng. spike

koja se na nivou EEG zapisa vidi kao šiljkoviti talas. Paroksizmalna depolarizacija na nivou neurona odnosno pojava šiljkovitih talasa u EEG zapisu dovodi to uspostavljanja sinhronog i intenzivnog pražnjenja neurona tj epi-napada (Westbrook, 2000).

2.3.2 Epileptogeneza

Epileptogena aktivnost mozga objašnjava se poremećajem talamokortikalne i kortikotalamične mreže (**slika 3**). Talamokortikalnu mrežu čine neuroni ventroposterolateralnog i ventroposteromedijalnog talamusa, koji daju glutamatergične projekcije ka piramidalnim neuronima kore velikog mozga, prvenstveno ka sloju III i IV. Piramidalni neuroni u okviru pomenutih slojeva III i IV se dalje projektuju direktno ili indirektno preko GABA-ergičnih interneurona ka piramidalnim neuronima V i VI sloja kore, a oni u okviru kortikotalamične mreže inervišu neurone ventrobazalnog talamusa posredstvom glutamata. Talamokortikalnu mrežu čine i neuroni retikulotalamičnih jedara koji se nalaze na bočnim ivicama talamičnog regiona. Ovi neuroni su GABA-ergični i oni primaju glutaminergične kolateralne projekcije sa piramidarnih i talamičnih neurona. S druge strane, neuroni retikulotalamičnih jedara međusobno grade sinapse što dovodi do pojave lateralne inhibicije. Neuroni retikulotalamičnih jedara grade sinapse i sa talamičnim projekcionim neuronima. Neuroni retikulotalamičnih jedara pored GABA na krajevima svojih aksona oslobađaju somatostatin i acetilholin. Talamokortikalna mreža nije ni morfološki ni funkcionalno izdvojeni region mozga. Različite strukture kao što su mali mozak, bazalna jedra, jedra rafe, pedunkulopontinska i laterodorzalna tegmentalna jedra takođe se projektuju i modifikuju aktivnost talamokortikalne mreže preko različitih neuromodulatora kao što su noradrenalin, histamin, serotonin i acetilholin (Manning i sar., 2003; Khosravani i Zamponi, 2006). Talamokortikalni projekcioni neuroni kao i neuroni retikularnih talamičnih jedara imaju sposobnost da prelaze iz jedne faze aktivnosti u drugu tj. da prelaze iz tonična faze i fazu pražnjenja.



Slika 3: Šematski prikaz talamokortikalne/kortikotalamične mreže
 (<http://www.news-medical.net/health/Thalamus-What-is-the-Thalamus.aspx>)

2.4 Primena etarskog ulja kamforovog drveta i opšte karakteristike delovanja

Etarsko ulje kamforovog drveta ima dugu upotrebu, skoro 2000 godina, pre svega u medicini. Zbog svojih antimikrobnih osobina koristi se još od Persije kao sredstvo protiv zaraze dok danas ovo etarsko ulje ulazi u sastav raznih preparata za samomedikaciju prehlade, kašlja i astme. Obično je reč o preparatima koji se uzimaju oralno a mogu se koristiti i u vidu obloga i kupki kako bi se olakšalo disanje i iskašljavanje. Ovo etarsko ulje deluje i na kožu tako što je lokalno anestezira i “hladi”, te najčešće ulazi u sastav sprejeva i gelova koji otklanjanju bol u mišićima i zglobovima i u sastav krema za ublažavanje svraba kod ujeda insekata, posekotina, ekcema i labijalnog herpesa. Takođe, etarsko ulje kamforovog drveta dovodi do vazodilatacije krvnih sudova što daje osećaj prijatnosti i topline zbog čega se često primenjuje u pravljenju krema za ublažavanje neuralgija. Etarsko ulje kamforovog drveta primenjuje se i u lečenju niskog krvnog pritiska. Prodornog je i oštrog mirisa te se primenjuje u pravljenju parfema, kozmetike i u industriji hrane za poboljšanje njenog mirisa, ukusa i kao konzervans. U tehnici služi za dobijanje plastičnih masa a koristi se i u proizvodnji lakova, eksploziva i preparata protiv moljaca. Ovo ulje se upotrebljavalo još i kao kontraceptivno i abortivno sredstvo, stimulant centralnog nervnog sistema, sredstvo za zaustavljanje laktacije, afrodizijak i kao supstanca za odbijanje glodara.

Etarsko ulje kamforovog drveta se dobija procesom parne destilacije listova, grančica i kore kamforovog drveta *Cinnamomum camphora*. Kamforovo drvo kao samonikla biljka uspeva u tropskim i subtropskim delovima Azije, kao što su Formoza (Tajvan), Kina, Japan, Vijetnam i ostrva Tihog okeana. Kao i većinu etarskih ulja čine ga terpeni kao što su 1,8-sineol (Schütte, 1984), kamfor, alfa-pinen, terpinen-4-ol, borneol i p-cimen (Möllenbeck i sar., 1997). Sastav etarskog ulja kamforovog drveta može da varira u zavisnosti od geografskog porekla biljke, vremena branja i hemotipa kojem biljka pripada (Stubbs i Specht, 2004).

2.5 Epileptogena svojstva etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola

Etarska ulja biljaka koja u svom sastavu sadrže veliku količinu monoterpena, kao što su kamfor i 1,8-sineol, mogu da izazovu epileptičnu aktivnost kod ljudi i životinja (Carracio i McGuigan, 2004). Millet i saradnici (1981) su na anestetiziranim pacovima izazvali konvulzije nakon oralne aplikacije etarskog ulja miloduha i žalfije. Etarska ulja ovih biljaka bogata su konstituentima kao što su cis-pinokamfon, tujon, kamfor i 1,8 sineol. Steinmetz i saradnici (1987) su pokazali da etarsko ulje ruzmarina koje kao glavnu komponentu sadrži α -pinen ima konvulzivno dejstvo. S obzirom da ovo ulje sadrži oko 12 % 1,8-sineola, odnosno 2-3 % kamfora, može se smatrati da konvulzivna sposobnost ovog ulja potiče i od pomenutih komponenti etarskog ulja. Konvulzivna svojstva kamfora poznata su odavno, a Medvedev i saradnici (1990) su pokazali da hronična administracija sintetičkog kamfora na neanestetiziranim pacovima izaziva spektralne promene u električnim signalima mozga koje su slične promenama koje se javljaju tokom epileptičnog napada, odnosno konvulzija. Epileptična aktivnost mozga koja se javlja nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta opisana je i u našem radu Grbić i saradnici (2006).

2.6 Značaj ispitivanja epileptogenog dejstva etarskog ulja kamforovog drveta

Mnoga etarska ulja biljaka se upotrebljavaju već duže vreme kao sastavni deo medicinskih preparata, hrane, pića, parfema, sapuna, deterdženata, sveća. Postoji neophodnost da se istraži sigurnost etarskih ulja biljaka upravo zbog njihove raširene upotrebe ali i zbog podataka o njihovoj toksičnosti. Toksičnost etarskog ulja kamforovog drveta je poznata, a

njegova upotreba *per os* se izbegava. Etarsko ulje kamforovog drveta se prvenstveno koristi spolja tj. nanosi se na kožu bilo mazanjem, bilo u vidu obloga, a koristi se i za inhalaciju. U našim istraživanjima, etarsko ulje kamforovog drveta smo aplikovali intraperitonealno i to u dozama koje su bile veće od terapijskih. Istraživana je pojava epileptičnih napada nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta i njegove glavne komponente 1,8- sineola, odnosno karakterizacija epileptičnog napada pomoću parametara spektralne i fraktalne analize. U tom smislu, spektralne i fraktalne promene električne aktivnosti mozga koje nastaju neposredno pre, u toku i nakon epileptičnog napada mogu doprineti unapređenju analize EEG aktivnosti u patološkim stanjima. Takođe, postoji mali broj članaka koji sadrži informacije o praćenju doznog efekta etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola a naša istraživanja mogu doprineti razjašnjenju dozne zavisnosti spektralnih i fraktalnih promena električne aktivnosti mozga (Ćulić i Keković, 2008).

2.7 Linearne i nelinearne metode u analizi električne moždane aktivnosti

Svojstva biosignala nastalih snimanjem kako pojedinačne tako i grupne električne aktivnosti neurona mozga, nametnula su potrebu za razvojem novih metoda analize biosignala, koje će prevazići ograničenja tradicionalnih metoda, kao što je na primer brza Furijeova transformacija². Kada se signal propusti kroz FFT analizator, dobija se spektar snage signala tj. raspodela snage po frekventnim opsezima (Cooley i Tukey, 1965; Cooley i sar., 1969), ali ne i informacija o vremenskoj određenosti nekih pojava kao što je na primer pojava epi-pražnjenja.

Sledeći logičan korak u razvoju teorije analize biosignala bio je da se signal podeli na vremenske segmente ili prosto rečeno "prozore" u okviru kojih bi se računao FFT. Na taj način se dobija raspodela snage signala u dvodimenzionom parametarskom prostoru, koji pored frekvencije obuhvata i vreme. Tako je nastala kratka Furijeova transformacija ili skraćeno STFT (Allen 1977, 1982), kao i niz drugih diskretnih funkcija sa prozorima raznih oblika (pravougaoni, u obliku zvona tj. Gauss-ov, itd.). Korak dalje u razvoju

² eng. Fast Fourier Transform ili kraće FFT

procesiranja signala je bio uvođenje varijabilnih vremenskih prozora, odnosno prozora različite dužine u zavisnosti od frekventnog opsega koji se analizira. To je dovelo do pojave nove metode koja se naziva analiza talasićima³ (Haar, 1910; Daubechies, 1990; Radunović, 2005) Metodom talasića omogućena je bolja analiza niskofrekventnih opsega, vremenskim prozorima veće dužine, kao i visokofrekventnih opsega, vremenskim prozorima manje dužine. Ova metoda, kao i gore navedene, čine jedan skup linearnih metoda analize biosignala.

Mada se verovalo da će linearne metode analize biosignala biti dovoljan teorijski okvir, ipak, svojstvo samosličnosti biosignala nije se moglo opisati tim metodama. Pokazalo se da biološki signali imaju neke fraktalne karakteristike (Mandelbrot, 1982). Zbog toga su istraživači u analizu signala uveli fraktalnu analizu kao jednu od nelinearnih metoda za analizu signala (Higuchi, 1988; Katz, 1988; Petrosian, 1995). Začetnici primene nelinearnih metoda obrade signala u EEG analizi bili su Rapp i Babloyantz koji su 1985. godine sa svojim saradnicima objavili prve rezultate primene teorije haosa u analizi neuronske aktivnosti mozga majmuna (Rap i sar., 1985) i čoveka (Babloyantz i sar., 1985). Neki od mnogobrojnih parametara nelinearne analize kao što su korelaciona dimenzija, Hurstov eksponent, Ljapunovljev eksponent, entropija i fraktalna dimenzija imaju široku primenu u analizi EEG zapisa dobijenih u različitim fiziološkim i patofiziološkim stanjima mozga. Na primer: spavanje (Shen i sar., 2003), epilepsija (Ferri i sar., 2004; Indiradevi i sar., 2009), koma (Kim i sar., 1996), anestezija (Keković i sar., 2010b, Spasić i sar., 2011a), demencija (Jeong i sar., 2001), depresija (Pezard i sar., 1996), šizofrenija (Breakspear i sar., 2003) i fokalna povreda mozga (Spasić i sar., 2008).

Iako je nelinearna analiza postala široka naučna oblast, još uvek se najviše pažnje posvećuje fraktalnoj dimenziji (FD) koja u EEG analizi predstavlja meru samosličnosti i kompleksnosti signala. Fraktalna dimenzija može da se menja u zavisnosti od fiziološkog stanja mozga, te predstavlja dobar nelinearni pokazatelj fizioloških i patofizioloških stanja električne moždane aktivnosti (Spasić i sar., 2005a,b, 2008, 2011a; Čulić i sar 2009;

³ eng. Wavelet analysis

Keković i sar., 2010a,b). Pored toga, Hurstov eksponent (H), koji slično FD meri stepen samosličnosti biosignala, ukazuje i na moguće trendove rasta ili opadanja amplitude signala. Na ovaj način se vrši ispitivanje korelacije između raznih tačaka diskretne vremenske serije, odnosno ponašanje autokorelacione funkcije. Tako, u slučaju kratkodometnih korelacija u signalu, parametar H je ispod ili oko 0,5 ukazujući na tipično variranje amplitude EEG signala snimljenog u dužem vremenskom intervalu. Nasuprot tome, u slučaju pojave neurobioloških poremećaja, parametar H ima vrednosti $0,5 < H < 1$ što ukazuje na pojavu dugodometnih korelacija u signalu dužeg vremenskog trajanja, odnosno, trendova rasta ili opadanja njegove amplitude. Ovo može da posluži kao dobar pokazatelj patofizioloških stanja u EEG zapisu, posebno epileptičnih napada (Ćulić i sar., 2010).

III CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja ove doktorske disertacije bio je ispitivanje akutnog epileptogenog delovanja etarskog ulja kamforovog drveta i njegove glavne komponente 1,8-sineola na spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti mozga pacova.

U tom smislu bilo je potrebno ispitati prvo da li se spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova menjaju nakon intraperitonealnog davanja etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno njegove glavne komponente 1,8- sineola u odnosu na kontrolu (pre davanja) i drugo, da li postoji dozna zavisnost spektralnih odnosno fraktalnih promena električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova nakon intraperitonealnog ubrizgavanja etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola.

S obzirom, da spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti malog mozga pacova zavise i od položaja elektroda, bilo je potrebno ispitati kako se elektrokortikalna aktivnost malog mozga menja sa promenom dubine registrujućih elektroda.

Na osnovu definisanog cilja istraživanja postavljene su sledeće hipoteze:

- Apsolutna i relativna srednja snaga spektara električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova se menja nakon akutnog intraperitonealnog ubrizgavanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola,
- Postoji korelaciona veza između doze etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola i promene relativne snage spektara električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova,
- Vrednost fraktalne dimenzije (FD) električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova se menja nakon akutnog intraperitonealnog ubrizgavanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola,
- Postoji korelaciona veza između doze etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola i promene vrednosti fraktalne dimenzije (FD) električne aktivnosti velikog i malog mozga pacova,

- Relativna srednja snaga spektara i vrednost fraktalne dimenzije (FD) električne aktivnosti malog mozga pacova se menjaju sa promenom dubine registrujućih elektroda, odnosno postoji korelaciona veza između dubine registrujućih elektroda i promene relativne snage spektara i vrednosti fraktalne dimenzije (FD) električne aktivnosti malog mozga pacova.

IV MATERIJAL I METODE

4.1 Eksperimentalni animalni model

Eksperimenti su rađeni na odraslim pacovima muškog pola Wistar soja. Eksperimentalne životinje su gajene i negovane pojedinačno u kavezima, u dvanestočasovnom ciklusu svetlost-tama, na optimalnoj temperaturi od oko 21-24°C, sa neograničenim pristupom hrani i vodi. Za eksperimente su korišćeni pacovi koji su pri prvom registrovanju elektrokortikalne aktivnosti velikog i malog mozga bili starosti od 2-2,5 meseci, a eksperimentalne procedure su bile odobrene od strane Etičkog komiteta Instututa za biološka istraživanja „Siniša Stanković“ u Beogradu.

4.2 Operativna procedura za postavljanje elektroda

Operativna procedura za postavljanje elektroda, rađena je na pacovima anestetiziranim Nembutalom (Pentobarbitalnatrijum, Serva, Nemačka) i to datog intraperitonealno (i.p.) u dozi od 40 mg po kilogramu telesne mase. Tokom eksperimenta, vršeno je dodavanje anestezije u dozi od oko 8mg/kg na svakih 50-60 min prema potrebi. Anestetizirana životinja je bila fiksirana u stereotaksički ram. Operativna procedura za postavljanje elektroda je rađena na parijetalnim kostima, bušenjem rupica dijametra 2 mm, čije su koordinate za veliki mozak bile postavljene 2-2,5 mm posteriorno od bregme i 2-2,5 mm lateralno od sagitalne suture, a za mali mozak 10,5-11,0 mm posteriorno od bregme i 1,5-2 mm lateralno od sagitalne suture (Paxinos i Watson, 2004).

4.3 Sastav etarskog ulja kamforovog drveta

Etarsko ulje koje je korišćeno u našim radovima (Grbić i sar, 2006; Grbić i sar, 2008; Ćulić i sar, 2009a,b, 2010) i u ovoj disertaciji dobijeno je od strane Instituta za lekovito bilje "Josif Pančić", Beograd i ono odgovara etarskom ulju kamforovog drveta *Cinnamomum camphora*, poznatom kao kamforovo ulje 1,8-sineološkog tipa. Hemijska analiza etarskog ulja urađena je GC-MS metodom na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a glavni konstituenti etarskog ulja kamforovog drveta bili su: 1,8-sineol (73,01 %), kamfor (9,18 %), α -terpineol (2,14 %), borneol (1,96 %), p-cimen (1,65 %), terpinen-4-ol (1,05 %).

4.4 Eksperimentalna procedura davanja etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola

U toku eksperimenta, vršeno je intraperitonealno davanje etarskog ulja kamforovog drveta u dozama od 150, 300, 400, 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ telesne mase eksperimentalne životinje, rastvoreno u 1 ml fiziološkog rastvora. 1,8-sineol (Sigma, USA) je takođe ubrizgavan intraperitonealno u toku eksperimenta, u dozama od 300, 400 i 500 $\mu\text{l/kg}$ telesne mase, rastvoreno u 1 ml fiziološkog rastvora.

4.5 Tehnika registrovanja električne moždane aktivnosti pacova i akvizicija biosignala

U eksperimentima je registrovana grupna električna neuronska aktivnost, odnosno lokalni potencijali polja (LFP⁴) kore velikog i malog mozga na anestetiziranim eksperimentalnim pacovima. Registrovanje je vršeno monopolarno sa 2 tipa elektroda različitog prečnika i materijala: srebrne i volfram elektrode. Elektroda koja je služila kao uzemljenje postavljena je na površinu mišića frontalnih kostiju lobanje. Registrujuće srebrne, loptaste elektrode (prečnik: 0,5 mm) su u toku registrovanja bile postavljene na površinu dure, dok su volfram mikroelektrode (prečnik: 0,25 mm) bile postavljene u koru velikog i malog mozga na određenim dubinama. Nad velikim mozgom elektrode su bile postavljane počev od površinskog sloja (0 mm), a potom i na dubini od 0,5 mm, 1 mm i 2 mm. Nad malim mozgom registrujuće elektrode su bile postavljane počev takođe od površinskog sloja (0 mm), a potom i na dubinama od 0,5 mm, 0,65 mm, 0,75 mm, 1 mm, 1,5 mm, i 2 mm. Prilikom postavljanja mikroelektroda korišćen je aparat Microdriving Terminal za navođenje i dubinsko pomeranje elektroda (Alpha Omega Engineering, Izrael).

Električni signali velikog i malog mozga pacova su posmatrani na dvokanalnom osciloskopu sa memorijom (Tektronix, USA). Pojačavanje i filtriranje signala vršeno je višekanalnim aparatom Multi Channel Processor-Plus (Alpha Omega Engineering, Izrael). Parametri filtera bili su DC za visokopropusni filter, 150 Hz za niskopropusni filter i 50 Hz za „notch“ filter. Registrovana električna aktivnost kore velikog i malog mozga, u trajanju

⁴ eng. Local Field Potentials

od 121 sekunde, unosila se u računar preko ploče za analogno-digitalnu konverziju (Burr-Brown, Multifunctional board PCI-20428W-1), sa frekvencom uzorkovanja od 256 Hz. Za registrovanje signala korišćen je poseban program SIGVIEW (Jovanović, 2004) pod operativnim sistemom Windows 95. Registrovani signali su pamćeni u bin formatu. Registrovanje je vršeno na svakih 5-15 min tokom dva eksperimentalna perioda: pre (30 min) i posle (60 min) ubrizgavanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola. Nakon završetka registrovanja, eksperimentalne životinje su ušivene i potom vraćene u laboratorijske kaveze gde su čuvane i negovane za sledeće registrovanje. Interval oporavka eksperimentalnih životinja tj. interval između dva registrovanja bio je najmanje 14 dana.

4.6 Analiza moždane aktivnosti

4.6.1 Spektralna analiza

Analiza registrovanih signala elektrokortikograma velikog i malog mozga pacova vršena je programima u Fortranu pod operativnim sistemom DOS i u programu Matlab 6.5. pod operativnim sistemom Windows. Ovi programi su dizajnirani od strane saradnika naše neurofiziološke laboratorije (dr A. Kalauzi), a za ovu doktorsku disertaciju korišćeni su:

- CB2A, program za konverziju signala iz bin u ASCII format
- TESTLS, program za testiranje slobodnih imena za formiranje matrica signala
- SAVDAT, program za formiranje matrice signala,
- FMBS, program za filtriranje signala na zadatim frekvencama,
- FCDA, program za brzu Furijeovu transformaciju registrovanih signala,
- EEGS1, program za prikaz signala po epohama,
- AXYAS1, program za grafički i tabelarni prikaz srednjeg spektra snage signala.

Svi registrovani signali su u cilju smanjenja smetnji filtrirani na 50, 60, 100, 106 i 120 Hz u programu FMBS. Svaki registrovani signal trajanja od 121 s je podeljen na 15 epoha, pri čemu je trajanje svake epohe iznosilo 8 s (odnosno 2048 tačaka). Signali su posmatrani u vremenskom domenu kako bi se uočile i otklonile eventualne nepravilnosti registrovanja, drift, tranzienti ili smetnje. Takvi delovi signala, odnosno epohe su isključivani iz dalje analize, a preostale epohe su dalje analizirane programom za brzu Furijeovu transformaciju (FFT). Takođe, sa posebnom pažnjom su analizirani signali u kojima je prisutna epileptična

moždana aktivnost, odnosno u kojima postoji smenjivanje preiktalne, iktalne i interiktalne moždane aktivnosti nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola. Epohe u kojima je prisutna preiktalna i interiktalna aktivnost (tj. epohe bez epileptične aktivnosti) analizirane su odvojeno od epoha sa iktalnom aktivnošću (tj. epoha sa epileptičnom aktivnošću). Najmanji broj epoha koji je bio uzet za analizu po jednom signalu iznosio je 2 epohe, a najveći 15 epoha (tj. ceo signal) kako za veliki tako i za mali mozak. Kao rezultat Furijeove spektralne analize, dobijeni su apsolutni i relativni srednji spektri snage elektrokortikograma velikog i malog mozga pacova, u kojima je ukupan frekventni opseg (0,1-128 Hz) registrovanog signala podeljen na pet frekventnih područja: delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,0-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz).

4.6.2 Fraktalna analiza

Fraktalna analiza i izračunavanje vrednosti Hurstovog eksponenta (H) električne aktivnosti velikog i malog mozga eksperimentalnih pacova vršena je programima (DFHIGPO500, HURST1, HURSTVREME) napisanih od strane saradnika naše neurofiziološke laboratorije (dr S. Spasić, dr G. Keković) u softveru Matlab 6.5. Vrednost fraktalne dimenzije (FD) električne aktivnosti velikog i malog mozga anestetiziranih pacova izračunavana je po Higučijevom algoritmu (Higuchi, 1988; Klonowsky i sar., 2003; Spasić i sar., 2005b), pri čemu je veličina nepreklapajućeg prozora iznosila 200 tačaka, što pri frekvenci semplovanja od 256 Hz odgovara epohi trajanja od 0,781 sekundi (Cizsewski i sar., 1999). Za vrednost parametra k_{\max} odabrana je optimalna vrednost $k_{\max}=8$ (Spasić i sar., 2005a). Kao u spektralnoj analizi i u fraktalnoj analizi je vršeno odbacivanje delova signala tj. epoha u kojima su uočene nepravilnosti registrovanja, drift, tranzieti ili smetnje. Iste epohe koje su uzimane za spektralnu analizu su uzete u obzir i za fraktalnu analizu. Na osnovu dobijenih vrednosti fraktalne dimenzije pojedinačnih prozora, izračunavana je srednja vrednost i standardna devijacija fraktalne dimenzije celog signala. Vrednosti fraktalne dimenzije kreću se u intervalu od 1,000–2,000, kako je i očekivano imajući u vidu svojstvo necelobrojne dimenzije fraktalnih objekata.

Pored fraktalne dimenzije (FD) izračunavan je i Hurstov eksponent (H) (Bassingthwaighte i Raymond 1995; Zhou i sar., 2007) pri čemu je veličina prozora iznosila 256 tačaka (odnosno 1 s), dok je veličina preklapanja između prozora iznosila 200 tačaka. Ovde je važno napomenuti da su vrednosti Hurstovog eksponenta pojedinačne epohe (prozora) bile nešto veće nego kada se razmatra dužina čitavog signala. Opravdanje za ovakav postupak leži u činjenici da se na ovaj način mogu uočiti promene H u okviru epohe, odnosno uočiti pojava neurobioloških poremećaja, kao što je epileptični napad. Vrednosti Hurstovog eksponenta se, po definiciji, kreću u opsegu od 0 do 1.

4.7 Statistička analiza

Veliki i mali mozak pacova su istovremeno registrovani na 12 eksperimentalnih životinja u uslovima pre i posle administracije etarskog ulja kamforovog drveta. Na dve eksperimentalne životinje registrovan je samo veliki mozak a na druge dve samo mali mozak tako da ukupan broj eksperimentalnih životinja na kojima je registrovan veliki odnosno mali mozak iznosi 14 (**tabela 1**). U uslovima pre i posle administracije 1,8- sineola, veliki i mali mozak su istovremeno registrovani na 5 eksperimentalnih životinja. Na jednoj eksperimentalnoj životinji registrovan je samo veliki mozak, tako da ukupan broj eksperimentalnih životinja na kojima je registrovan veliki mozak iznosi 6, odnosno 5 za mali mozak (**tabela 1**).

Tabela 1: Broj eksperimentalnih životinja koji je uzet za analizu za veliki i mali mozak

Struktura	Etarsko ulje kamf. drveta		1,8-sineol	
	VM	MM	VM	MM
Broj pacova	12	12	5	5
Broj pacova	2	2	1	
Ukupno	14	14	6	5

VM – veliki mozak; MM – mali mozak

Registrovani signali (ili delovi signala) su grupisani u 3 grupe u zavisnosti od toga u kojim eksperimentalnim uslovima je registrovana električna moždana aktivnost:

- u uslovima pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola (kontrolni uslovi),
- u uslovima nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola i bez pojave epileptične aktivnosti (epohe bez epileptične aktivnosti),
- u uslovima nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola sa pojavom epileptične aktivnosti (epohe sa epileptičnom aktivnošću).

U **tabelama 2 i 3** prikazan je broj signala (ili delova signala) koji je uzet za statističku analizu.

Tabela 2: Broj signala (ili delova signala) koji je uzet za analizu na velikom i malom mozgu pacova u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću).

	Kontrola	Epohe bez EA	Epohe sa EA	Ukupno
Veliki mozak	63	113	24	200
Mali mozak	61	101	19	181

EA – epileptična aktivnost

Tabela 3: Broj signala (ili delova signala) koji je uzet za analizu na velikom i malom mozgu pacova u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću).

	Kontrola	Epohe bez EA	Epohe sa EA	Ukupno
Veliki mozak	46	55	16	117
Mali mozak	27	33	17	74

EA – epileptična aktivnost

Statističkom analizom je prvo bilo potrebno ispitati da li se spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti velikog odnosno malog mozga pacova menjaju nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta odnosno njegove glavne komponente 1,8-sineola u odnosu na kontrolu (pre davanja) i drugo, da li postoji dozna zavisnost spektralnih odnosno fraktalnih promena električne aktivnosti velikog odnosno malog mozga pacova nakon intraperitonealnog ubrizgavanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola.

Za potrebe prvog dela statističke analize postavljena je nulta hipoteza: srednje vrednosti relativne snage u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,0-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom području električne aktivnosti velikog / malog mozga se ne menjaju nakon intraperitonealnog davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola u odnosu na kontrolu (pre intraperitonealnog davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola). Naspram nulte hipoteze definisana je alternativna hipoteza koja glasi: srednje vrednosti relativne snage u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,0-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom području električne aktivnosti velikog / malog mozga se menjaju nakon intraperitonealnog davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8 sineola u odnosu na kontrolu (pre davanja). Testiranje nulte hipoteze urađeno je upotrebom programa Statistica 6.0. Korišćena je jednofaktorska multivarijantna analiza varijanse tj. MANOVA test za 5 zavisnih promenljivih spektralne analize (tj. relativna snaga u delta, teta, alfa, beta i gama frekventnom području). Kao faktor promena uzet je eksperimentalni uslov sa tri nivoa: 1. pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola (kontrolni uslov), 2. nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola i bez pojave epileptične aktivnosti (epohe bez epileptične aktivnosti) i 3. nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola sa pojavom epileptične aktivnosti (epohe sa epileptičnom aktivnošću). MANOVA test je rađen prvo za sve doze zajedno, a potom za svaku aplikovanu dozu etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola posebno. Nakon MANOVA testa, rađeni su ANOVA test i post-hoc Fišerov least significant test (LSD). Ceo postupak statističke analize urađen je posebno za parametar fraktalne analize tj. za vrednosti fraktalne dimenzije (FD).

U drugom delu statističke analize urađena je korelaciona analiza. Hteli smo da utvrdimo da li između povećanja doze etarskog ulja kamforovog drveta / 1,8-sineola i promene relativne snage u frekventnim područjima (delta, teta, alfa, beta i gama) postoji korelaciona veza. U tom cilju izračunavan je Pirsonov koeficijent proste linearne korelacije, r nad podacima relativne snage frekventnih područja (delta, teta, alfa, beta i gama). Ceo postupak korelacione analize ponovljen je i za fraktalnu dimenziju (FD). Za ispitivanje uticaja položaja tj. dubine registrujućih elektroda na spektralne i fraktalne karakteristike elektrokortikalne aktivnosti malog mozga pacova takođe je korišćena korelaciona analiza.

V REZULTATI

5.1 Spektralna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta

5.1.1 Veliki mozak

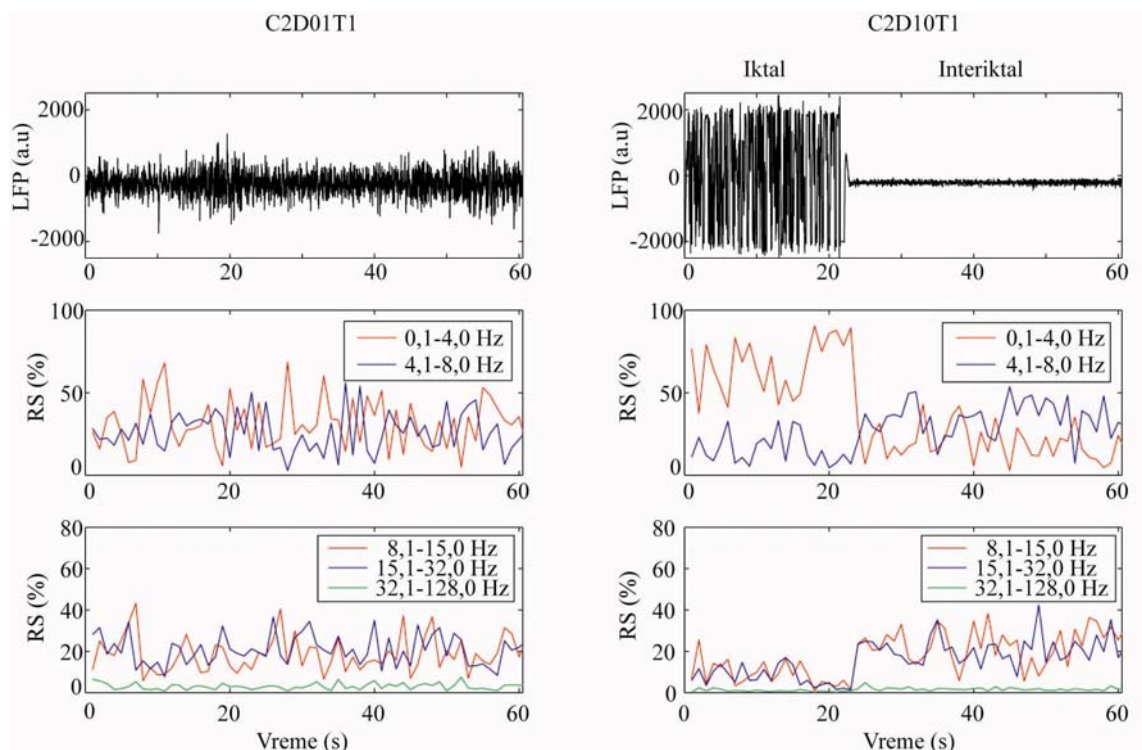
Naši rezultati su potvrdili da etarsko ulje kamforovog drveta ima konvulzantska svojstva čak i na anesteziranim pacovima.

Efekat intraperitonealne administracije etarskog ulja kamforovog drveta može se prepoznati u okviru 3-15 minuta nakon administracije supstance u vidu povećanja amplitude električnog signala, povećanja ukupne srednje snage spektra signala i promene u relativnoj snazi (RS) frekventnih opsega. Znaci neurotoksičnosti etarskog ulja kamforovog drveta u promeni ponašanja i u vidu tonično-kloničnih konvulzija prednjih i zadnjih ekstremiteta, bili su ponekad prisutni, ali su obično bili potisnuti delovanjem anestezije. Iktalna elektrokortikalna aktivnost sa povremenim pojedinačnim ili grupnim šiljcima velike amplitude i niske frekvencije može se javiti ne samo na početku davanja etarskog ulja kamforovog drveta već i u toku 1-2 sata nakon administracije supstance sa kraćim ili dužim interiktalnim periodima.

Najmanja doza etarskog ulja kamforovog drveta koja je u našim eksperimentima dovela do pojave vidljivih promena u elektrokortikogramu pacova u vidu epileptičnih pražnjenja tj. pojave iktalne i interiktalne aktivnosti, iznosila je 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p.

Na **slici 4** i u **tabeli 4**, može se izvršiti poređenje tipičnog signala u kojem je zastupljena epileptična elektrokortikalna aktivnost velikog mozga C2D pacova koja se javila 35 minuta nakon intraperitonealne administracije 600 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta sa kontrolnim signalom (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) delta frekventnog opsega (0,1-4,0 Hz) se povećala nakon intraperitonealnog davanja etarskog ulja kamforovog drveta i u prikazanom signalu, u

iktal stanju iznosila je 63,20 %, dok je u kontrolnim uslovima tj. pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta, RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila 31,46%.



Slika 4: Raspodela relativne snage (RS) signala u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu elektrokortikalne aktivnosti velikog mozga pacova, u uslovima pre (signal C2D01T1) i posle (signal C2D10T1) davanja 600 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta. LFP - lokalni potencijali polja.

Za razliku od delta (0,1-4,0 Hz), srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu je pokazivala trend opadanja u iktalnoj, a zatim trend rasta u interiktalnoj fazi epileptičnog napada. Konkretno, srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu se sa 26,10 % u uslovima pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta smanjila na 16,58 % u iktalnoj fazi napada, a potom je porasla na 34,61 % u interiktalnoj fazi. RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se takođe smanjila sa 18,68 % na 10,18 % (u iktalnoj fazi), a potom se povećala na 23,01 % (u interiktalnoj fazi). RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila sa 20,72 % na 8,92 % (u iktalnoj fazi), a potom se

povećala na 20,82 % (u interiktalnoj fazi). I na kraju, RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se takođe smanjila sa 3,04 % na 1,12 % (u iktalnoj fazi), a zatim se povećala na 1,67 % (u interiktalnoj fazi).

Tabela 4: Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) \pm SD frekventnih opsega elektrokortikalne aktivnosti velikog mozga pacova u uslovima pre (signal C2D01T1) i posle (signal C2D10T1) davanja 600 μ l/kg i.p etarskog ulja kamforovog drveta.

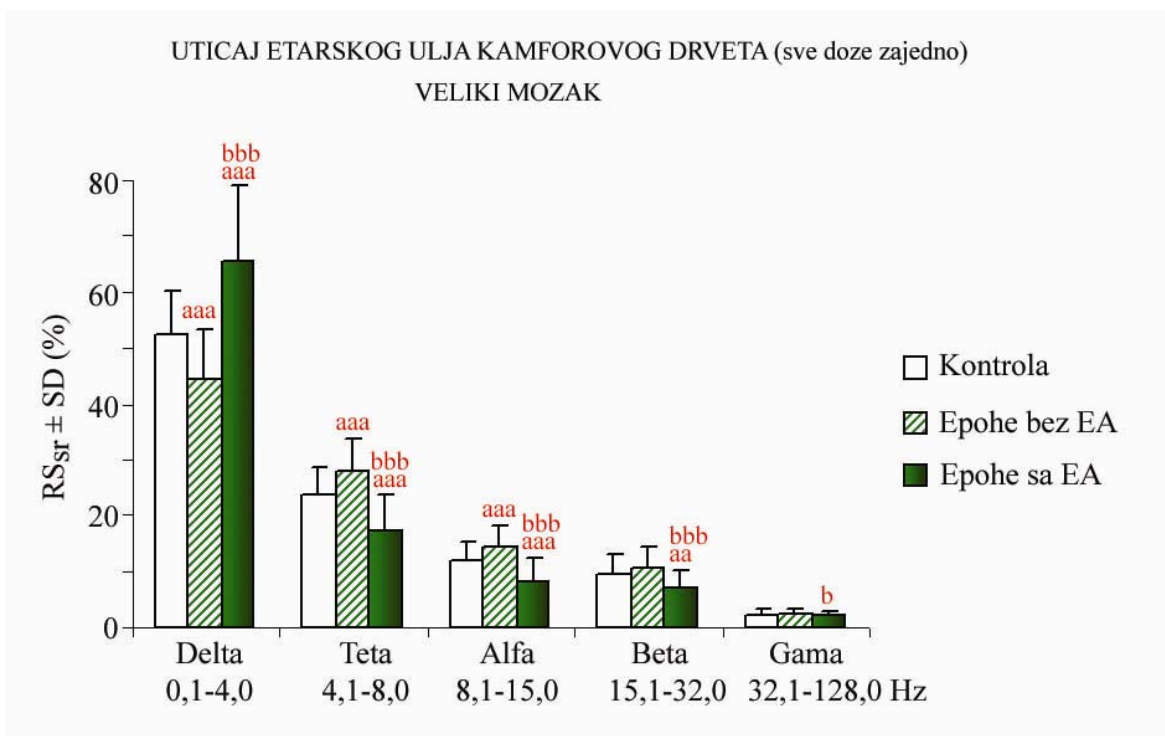
Frekventni opseg (Hz)	Pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta	Posle davanja 600 μ l/kg etarskog ulja kamforovog drveta	
	C2D01T1	Iktal C2D10T1	Interiktal C2D10T1
0,1-4,0	31,46 \pm 15,31	63,20 \pm 21,28	19,86 \pm 10,39
4,1-8,0	26,10 \pm 12,30	16,58 \pm 9,99	34,61 \pm 10,90
8,1-15,0	18,68 \pm 8,70	10,18 \pm 7,24	23,01 \pm 8,70
15,1-32,0	20,72 \pm 7,31	8,92 \pm 6,48	20,82 \pm 7,04
32,1-128,0	3,04 \pm 1,56	1,12 \pm 0,98	1,67 \pm 0,61

Rezultati MANOVA i ANOVA testa su pokazali da je nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta (objedinjeni podaci za sve doze) došlo do statistički značajnih promena u svih 5 frekventnih opsega velikog mozga pacova (**tabela 5** i **slika 5**). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno smanjila sa 52,34 % (kontrola) na 44,51 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno povećala na 65,54 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} vrednosti ostalih frekventnih opsega su se suprotno ponašale od RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) tj. povećale su se (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom smanjile (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 23,91 % (kontrola) na 27,94 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a onda se statistički značajno smanjila na 17,10 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 11,99 % (kontrola) na 14,51 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a zatim se značajno smanjila na 8,37 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 9,58 % (kontrola) na 10,61 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila

na 6,99 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 2,18 % (kontrola) na 2,47 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), dok se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 1,99 %.

Tabela 5: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za veliki mozak pacova za sve aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta zajedno na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA (sve doze zajedno) VELIKI MOZAK			
MANOVA		F(10,386)=12,89	p<0,001
Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,197)=56,40	p<0,001
Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,197)=40,02	p<0,001
Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,197)=33,91	p<0,001
Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,197)=10,63	p<0,001
Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,197)=3,09	p<0,05



Slika 5: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 14 eksperimentalnih životinja. ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$, ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

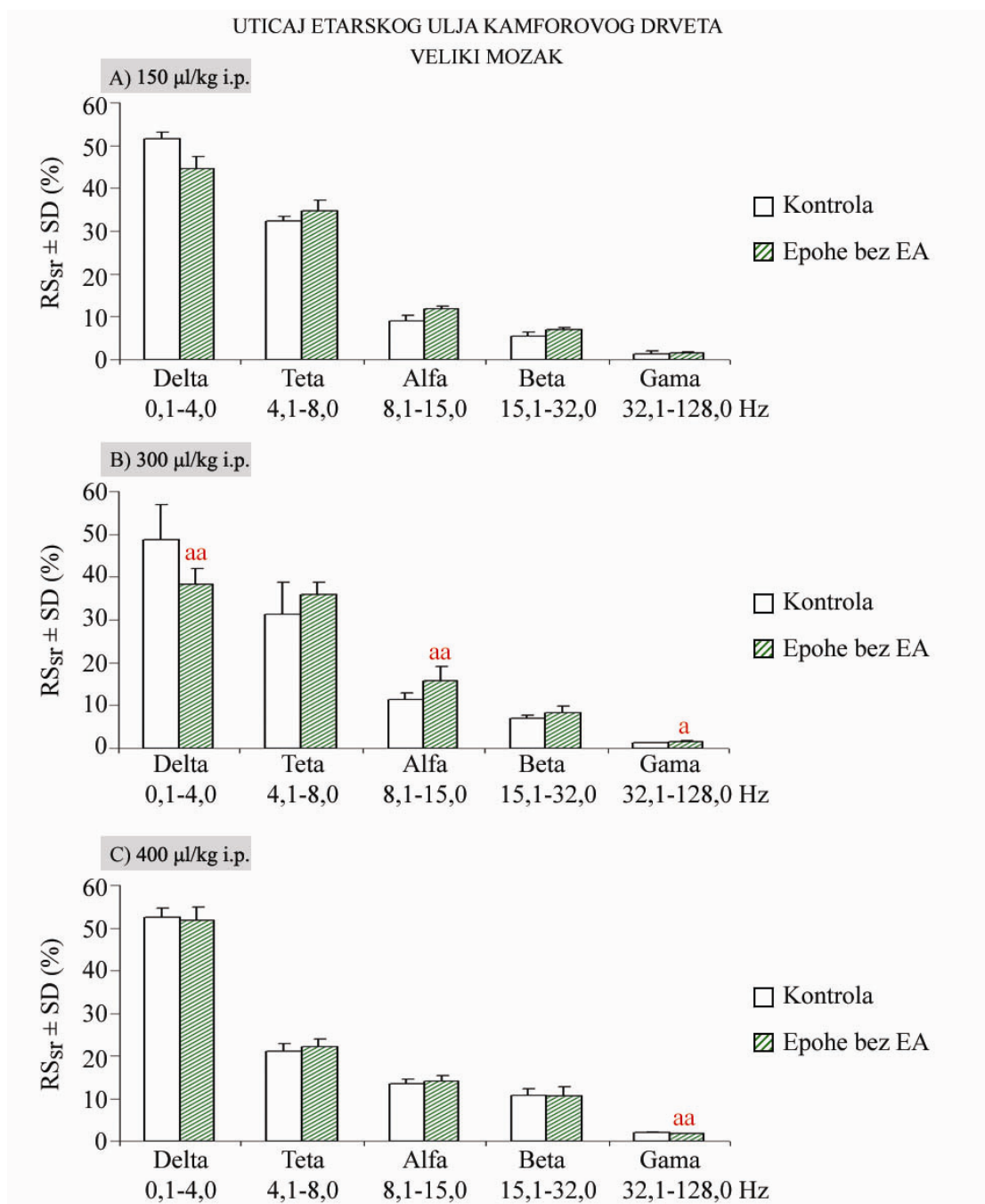
U daljem prikazu rezultata, biće predstavljen uticaj svake aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta na promene relativne snage frekventnih opsega. Konkretno, nakon davanja 150 $\mu\text{l/kg}$ ip. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega, ali one nisu statistički značajne (**tabela 6** i **slika 6**). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 51,74 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 44,69 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 32,47 % u kontrolnim uslovima, povećala na 34,84 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,08 % u kontrolnim uslovima, povećala na 11,84 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 5,49 % u kontrolnim uslovima, povećala na 7,08 %. I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 1,25 % u kontrolnim uslovima, povećala na 1,56 %.

Nakon davanja 300 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne u delta (0,1-4,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 48,80 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 38,36 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 31,39 % u kontrolnim uslovima, povećala na 35,97 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,47 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 15,81 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 7,03 % u kontrolnim uslovima, povećavala na 8,33 %. I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 1,31 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 1,54%.

Nakon davanja 400 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne jedino u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. Nakon davanja 400 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 52,62 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 51,87 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 21,16 % u kontrolnim uslovima, povećala na 22,21 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 13,40 % u kontrolnim uslovima, povećala na 14,70 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 10,83 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 10,63 %. I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 1,99 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 1,69 %.

Tabela 6: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za veliki mozak pacova nakon davanja 150, 300 i 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 4 eksperimentalne životinje.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK			
150 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	MANOVA	F(4,1)=13,91	p>0,05
300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	MANOVA	F(5,12)=3,96	p<0,05
400 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	MANOVA	F(5,10)=6,84	p<0,01



Slika 6: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez epileptične aktivnosti - EA) na 4 eksperimentalne životinje: A) 150 µl/kg i.p., B) 300 µl/kg i.p. i C) 400 µl/kg i.p. ^a $p < 0,05$, ^{aa} $p < 0,01$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu.

U našim eksperimentima, 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta predstavlja najmanju dozu koja je dovela do pojave epileptične aktivnosti (**tabela 7** i **slika 7**). Nakon davanja ove doze došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne u gama (31,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. Pri ovoj dozi, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 50,18 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 43,50 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 47,53 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 20,62 % u kontrolnim uslovima, povećala na 21,83 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom i dalje povećala na 22,96 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 14,71 % u kontrolnim uslovima, povećala na 16,82 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 13,51 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,92 % u kontrolnim uslovima, povećala na 13,58 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 12,43 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 2,57 % (kontrola) na 4,27 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 3,58 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne u delta (0,1-4,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz) i gama (31,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. Nakon administracije 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 50,54 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 42,32 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno povećala na 60,01 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 7** i **slika 7**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 25,11 % u kontrolnim uslovima, povećala na 29,22 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom smanjila na 27,04 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 12,42 % u kontrolnim uslovima, povećala na 15,25 % (u epohama bez

epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 6,44 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,92 % u kontrolnim uslovima, povećala na 10,85 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom smanjila na 4,99 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 2,01 % (kontrola) na 2,37 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 1,53 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

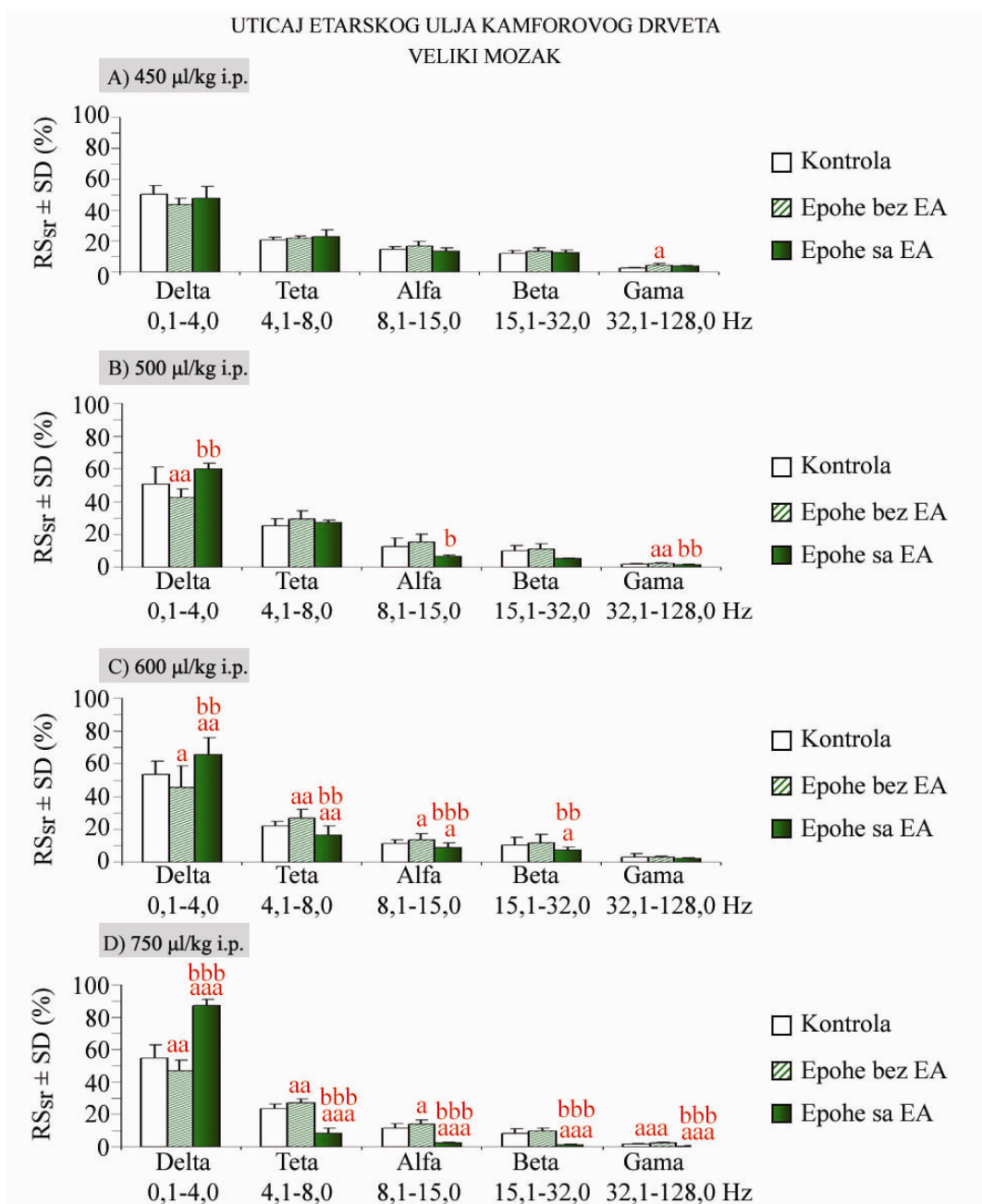
Nakon davanja 600 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do statistički značajnih promena relativne snage 4 frekventna opsega. RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 53,46 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 45,26 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno povećala na 65,54 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 7** i **slika 7**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 21,94 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 26,62 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 16,40 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,35 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 13,61 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno smanjila na 8,77 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 10,31 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 11,68 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno smanjila na 7,27 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se smanjila sa 2,93 % (kontrola) na 2,83 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se dodatno smanjila na 2,03 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

I na kraju, nakon davanja 750 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 54,78 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 47,05 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno povećala na 87,27 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 7** i **slika 7**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 23,58 % u

kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 26,98 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 8,37 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,47 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 13,94 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 2,41 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 8,42 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 9,66 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 1,43 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 1,75 % (kontrola) na 2,39 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 0,50 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Tabela 7: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za veliki mozak pacova nakon davanja 450, 500, 600 i 750 µl/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 10 eksperimentalnih životinja.

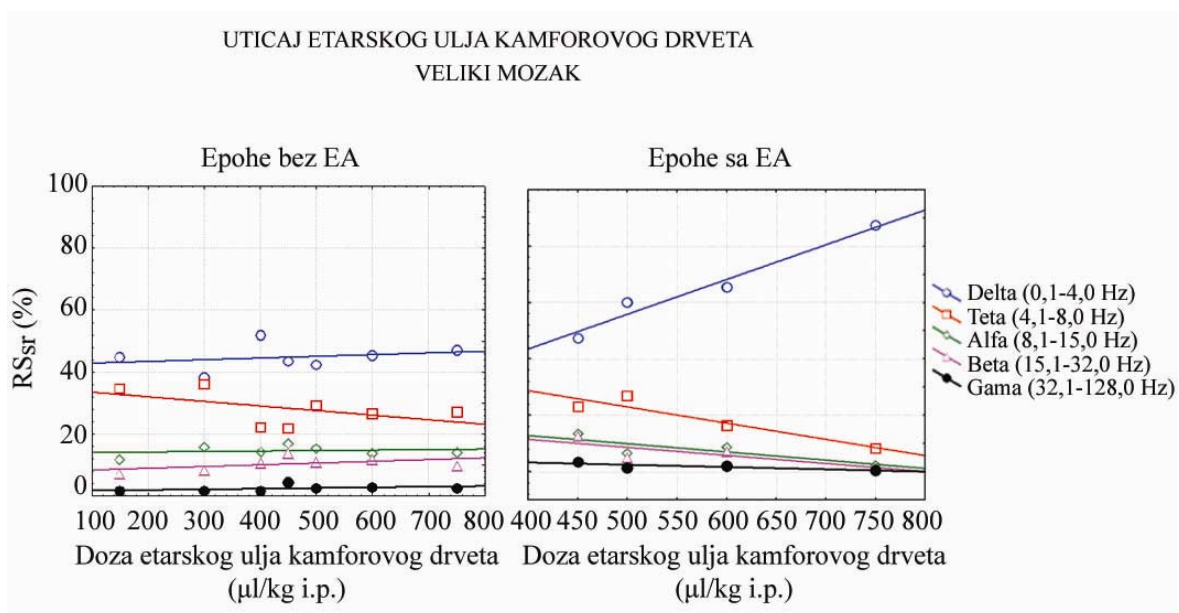
UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK				
450 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,16)=2,64	p<0,05
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,12)=2,27	p>0,05
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,12)=0,94	p>0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,12)=2,52	p>0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,12)=0,97	p>0,05
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,12)=4,50	p<0,05
500 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,68)=3,45	p<0,01
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,38)=9,86	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,38)=2,75	p>0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,38)=3,86	p<0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,38)=2,86	p>0,05
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,38)=8,74	p<0,001
600 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,118)=4,34	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=16,80	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=21,93	p<0,001
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=12,70	p<0,001
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=5,43	p<0,01
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=2,87	p>0,05
750 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,62)=13,54	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=45,59	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=59,06	p<0,001
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=25,48	p<0,001
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=23,11	p<0,001
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=4,32	p<0,001



Slika 7: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 10 eksperimentalnih životinja: A) 450 µl/kg i.p., B) 500 µl/kg i.p., C) 600 µl/kg i.p. i D) 750 µl/kg i.p.; ^a $p < 0,05$, ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$, ^{bb} $p < 0,01$, ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega u epohama bez epileptične aktivnosti, nisu u korelacionoj vezi sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta (**slika 8** i **tabela 8**). Drugim rečima, u epohama bez epileptične aktivnosti, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta ne utiče na promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega. U epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega pokazuju visoki stepen korelacione veze sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta. Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je povećanjem RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu ($r = 0,98$). Konkretno, pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 47,53 %, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 60,01 %. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} nastavila je da raste na 65,54 % da bi pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ dostigla najveću vrednost 87,27%. Za razliku od delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta bilo je praćeno smanjenjem RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) ($r = -0,93$), alfa (8,1-15,0 Hz) ($r = -0,83$), beta (15,1-32,0 Hz) ($r = -0,83$) i gama (32,1-128,0 Hz) ($r = -0,83$) frekventnom opsegu. Pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 22,96 %, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 27,04 %. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} nastavlja da opada na 16,40 %, da bi pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ dostigla najnižu vrednost 8,37 %. RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila je 13,51 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila na 6,44 %, a pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 8,77 %. Pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila i dostigla najmanju vrednost 2,41 %. RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila je 12,43 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila na 4,99 %, a zatim se pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 7,27 %. Pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila i dostigla najmanju vrednost 1,43 %. RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila je 3,58 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u gama (32,1-

128,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila na 1,53 %, a zatim se pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 2,03 %. Pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila i dostigla najmanju vrednost 0,50 %.



Slika 8: Uticaj povećanja doze etarskog ulja kamforovog drveta na srednju vrednost relativne snaga (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

Tabela 8: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga i doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK				
	Epohe bez epileptične aktivnosti		Epohe sa epileptičnom aktivnošću	
	Doza		Doza	
Delta (0,1-4,0 Hz)	$r = 0,26$	$p > 0,05$	$r = 0,98$	$p < 0,05$
Teta (4,1-8,0 Hz)	$r = -0,52$	$p > 0,05$	$r = -0,93$	$p > 0,05$
Alfa (8,1-15,0 Hz)	$r = 0,19$	$p > 0,05$	$r = -0,83$	$p > 0,05$
Beta (15,1-32,0 Hz)	$r = 0,51$	$p > 0,05$	$r = -0,82$	$p > 0,05$
Gama (32,1-128,0 Hz)	$r = 0,42$	$p > 0,05$	$r = -0,83$	$p > 0,05$

5.1.2 Mali mozak

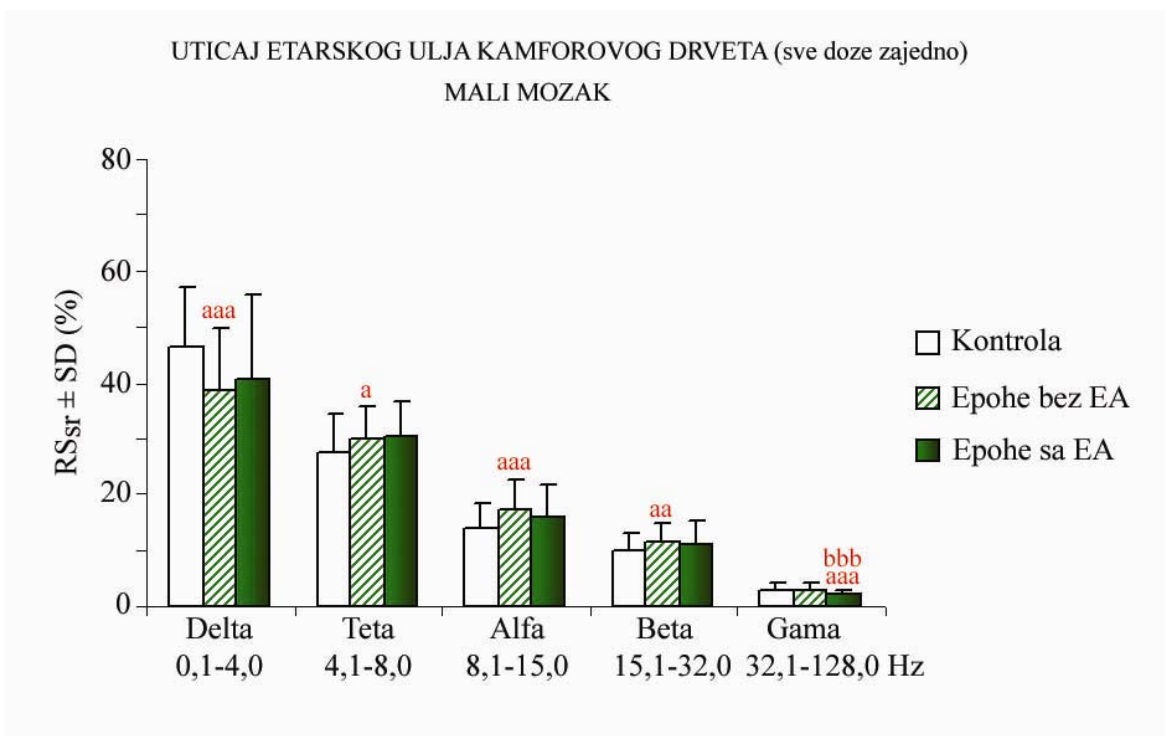
Efekat intraperitonealne administracije etarskog ulja kamforovog drveta može se prepoznati i na malom mozgu pacova u okviru 3-15 minuta nakon administracije ulja u vidu povećanja amplitude električnog signala, povećanja ukupne srednje snage spektra signala i promene u relativnoj snazi (RS) frekventnih opsega.

Rezultati MANOVA i ANOVA testa su pokazali da nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta (objedinjeni podaci za sve doze), dolazi do statistički značajnih promena u svih 5 frekventnih opsega malog mozga pacova (**tabela 9** i **slika 9**). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno smanjila sa 46,16 % (kontrola) na 38,36 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se povećala na 40,74 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 27,33 % (kontrola) na 29,84 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se dalje povećavala na 30,18 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 13,97 % (kontrola) na 17,33 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a zatim se smanjila na 16,03 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 9,68 % (kontrola) na 11,40 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 10,96 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} u

gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 2,86 % (kontrola) na 3,06 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), dok se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 2,09 %.

Tabela 9: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za mali mozak pacova za sve aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta zajedno na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA (sve doze zajedno) MALI MOZAK			
	MANOVA	F(10,348)=3,78	p<0,001
Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,178)=8,65	p<0,001
Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,178)=3,37	p<0,05
Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,178)=8,52	p<0,001
Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,178)=6,02	p<0,05
Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,178)=3,09	p<0,01



Slika 9: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 14 eksperimentalnih životinja. ^a $p < 0,05$, ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

U daljem prikazu rezultata, biće predstavljen uticaj svake aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta na promene relativne snage frekventnih opsega. Konkretno, nakon davanja 150 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta dolazi do promena relativne snage frekventnih opsega, ali su promene statistički značajne samo pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. (**tabela 10** i **slika 10**). Nakon administracije 150 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 47,72 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 41,09 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 34,18 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 33,75 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,78 % u kontrolnim uslovima, povećala na 13,68 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 7,58 % u

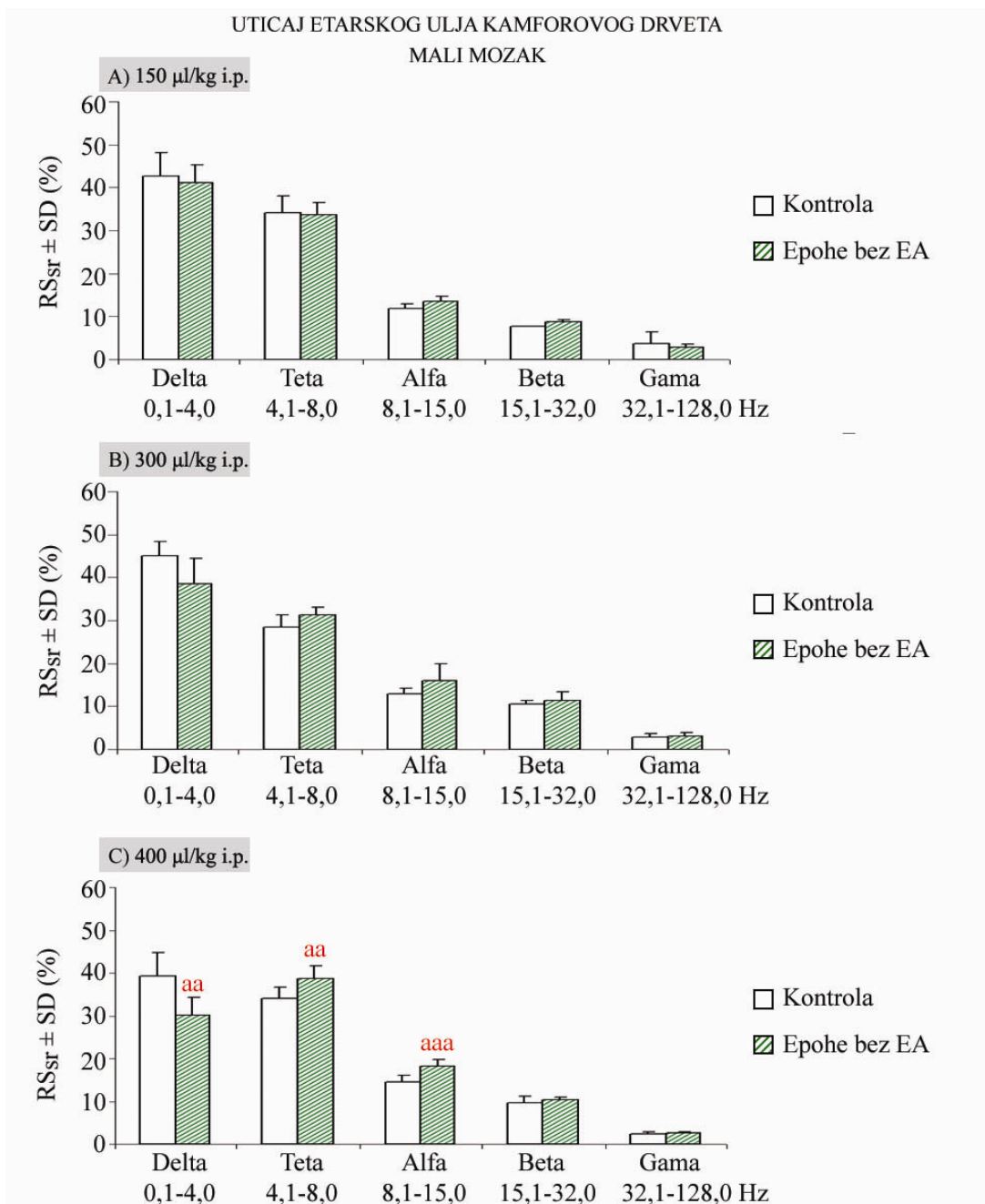
kontrolnim uslovima, povećala na 8,68 %. I na kraju RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 3,74 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 2,80 %.

Nakon davanja 300 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 45,15 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 38,45 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 28,50 % u kontrolnim uslovima, povećala na 31,34 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 12,99 % u kontrolnim uslovima, povećala na 15,89 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 10,56 % u kontrolnim uslovima, povećala na 11,30 %. I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 2,79 % u kontrolnim uslovima, povećala na 3,02 %.

Nakon davanja 400 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne jedino u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz) i alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu. Nakon davanja 400 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 39,31 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 30,03 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 34,07 % u kontrolnim uslovima, povećala na 38,74 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 14,41 % u kontrolnim uslovima, povećala na 18,20 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,70 % u kontrolnim uslovima, povećala na 10,39 %. RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 2,51 % u kontrolnim uslovima, povećala na 2,64%.

Tabela 10: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za mali mozak pacova nakon davanja 150, 300 i 400 µl/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 4 eksperimentalne životinje.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK			
150 µl/kg i.p.	MANOVA	F(4,1)=4,07	p>0,05
300 µl/kg i.p.	MANOVA	F(5,12)=2,64	p>0,05
400 µl/kg i.p.	MANOVA	F(5,10)=5,02	p<0,05



Slika 10: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez epileptične aktivnosti - EA) na 4 eksperimentalne životinje: A) 150 µl/kg i.p., B) 300 µl/kg i.p. i C) 400 µl/kg i.p.; ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu.

Nakon davanja 450 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta dolazi do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu (**tabela 11** i **slika 11**). Pri ovoj dozi, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 56,14 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 51,26 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 64,09 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 19,93 % u kontrolnim uslovima, povećala na 23,46 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 20,35 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 11,01 % u kontrolnim uslovima, povećala na 12,48 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 7,60 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 8,64 % u kontrolnim uslovima, povećala na 9,24 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom smanjila na 5,29 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se smanjila sa 4,28 % (kontrola) na 3,56 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se smanjuje na 2,67 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 500 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 41,34 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 36,55 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 57,21 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 26,16 % u kontrolnim uslovima, povećala na 28,22 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 25,06 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 17,20 % u kontrolnim uslovima, povećala na 19,38 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 10,44 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 12,37 % u kontrolnim uslovima, veoma malo promenila tj smanjila se na 12,36 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se smanjuje na 5,88 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se povećala sa 2,93 % (kontrola) na 3,49 % (u

epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 1,40 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

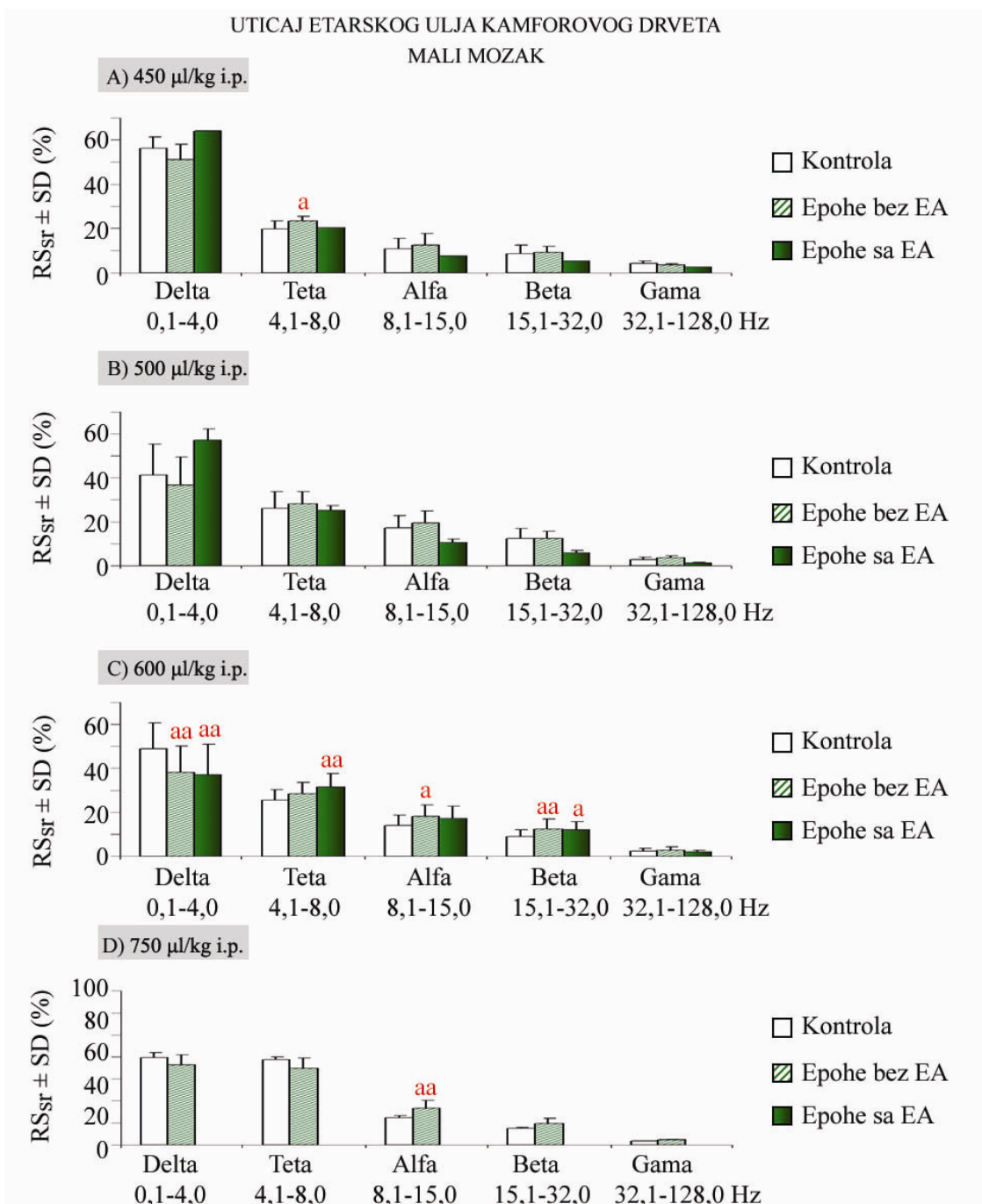
Nakon davanja 600 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta došlo je do statistički značajnih promena relativne snage frekventnih opsega. RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 48,85 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 38,08 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno smanjuje na 37,23 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 25,62 % u kontrolnim uslovima, povećala na 28,45 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno povećava na 31,43 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 14,21 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 18,10 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 17,25 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 8,93 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 12,42 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 11,95 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se povećala sa 2,40 % (kontrola) na 2,99 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 2,14 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Doza etarskog ulja kamforovog drveta od 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. bila je aplikovana na dve eksperimentalne životinje, a na samo jednoj eksperimentalnoj životinji je ova doza izazvala epileptičnu aktivnost pri čemu u tom slučaju nije bio registrovan mali mozak. Iz tog razloga posmatrajući uticaj administracije 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p etarskog ulja kamforovog drveta na mali mozak, nemamo epohe sa epileptičnom aktivnošću kao u slučaju velikog mozga. Nakon davanja 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se sa 39,82 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 36,53 %. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se sa 38,81 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 34,91 %. RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 12,25 % u kontrolnim uslovima, povećala na 16,69 %. RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega

se u odnosu na vrednost 7,41 % u kontrolnim uslovima, povećala na 9,66 %. I na kraju RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 1,72 % u kontrolnim uslovima, povećala na 2,20 %.

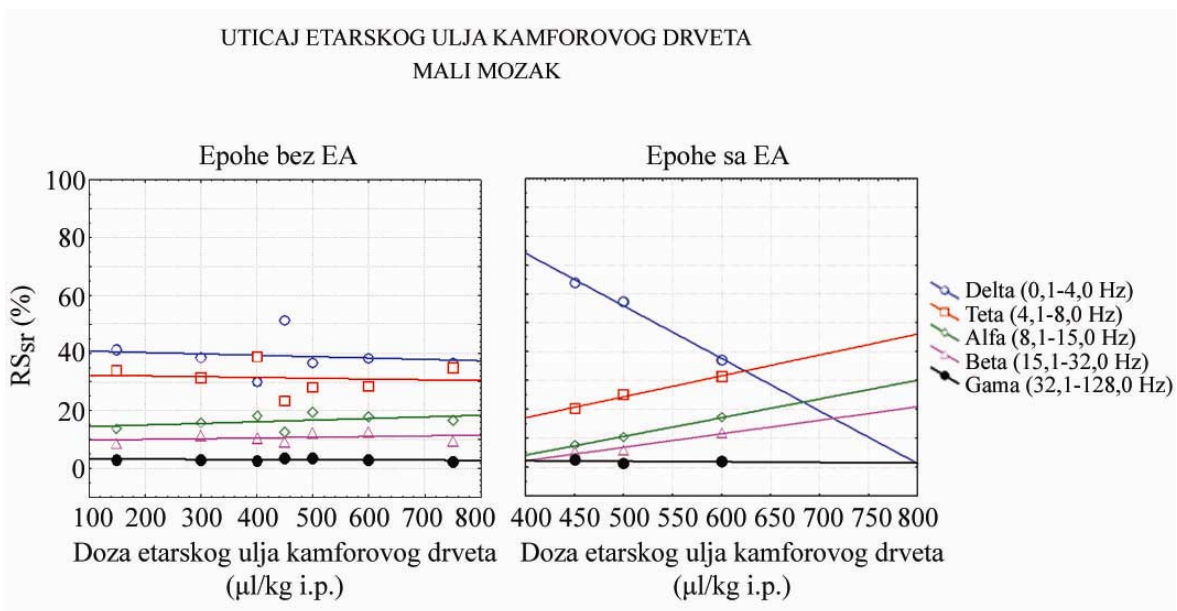
Tabela 11: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za mali mozak pacova nakon davanja 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 10 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK				
450 $\mu\text{l/kg}$ i.p.		MANOVA	F(10,28)=2,66	p<0,05
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,18)=3,05	p>0,05
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,18)=4,00	p<0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,18)=0,56	p>0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,18)=0,67	p>0,05
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,18)=2,60	p>0,05
500 $\mu\text{l/kg}$ i.p.		MANOVA	F(10,68)=1,70	p>0,05
600 $\mu\text{l/kg}$ i.p.		MANOVA	F(10,118)=2,28	p<0,05
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=5,29	p<0,01
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=5,12	p<0,01
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=3,39	p<0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=4,81	p<0,05
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,63)=2,78	p>0,05
750 $\mu\text{l/kg}$ i.p.		MANOVA	F(5,7)=5,40	p<0,05
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=45,59	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=59,06	p<0,001
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=25,48	p<0,001
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=23,11	p<0,001
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,35)=36,82	p<0,001



Slika 11: Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) \pm SD u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 10 eksperimentalnih životinja: A) 450 µl/kg i.p., B) 500 µl/kg i.p., C) 600 µl/kg i.p. i D) 750 µl/kg i.p.; ^a $p < 0,05$, ^{aa} $p < 0,01$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega malog mozga u epohama bez epileptične aktivnosti nisu u korelacionoj vezi sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta (**slika 12** i **tabela 12**). Drugim rečima na malom mozgu pacova, u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta ne utiče na promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega malog mozga. U epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene RS_{sr} frekventnih opsega malog mozga pokazale su visoki stepen korelacione veze sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta. Za razliku od velikog mozga, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je smanjenjem RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu ($r = -0,996$). Konkretno, pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 64,09 %, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 57,21 %. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da opada i dostigla je vrednost od 37,23 %. Za razliku od delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta bilo je praćeno povećanjem RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) ($r = 0,995$), alfa (8,1-15,0 Hz) ($r = 0,999$) i beta (15,1-32,0 Hz) ($r = 0,968$) frekventnom opsegu. Pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 20,35 %, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 25,06 %. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da raste na vrednost 31,43 %. RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu je nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila 7,60 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala na 10,44 %, a pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ je nastavila da raste i dostigla je vrednost 17,25 %. RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila je 5,29 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala na 5,88 %, a zatim je pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ nastavila da raste i dostigla je vrednost 11,95 %. RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu nakon administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta iznosila je 2,67 %. Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila na 1,40 %, a zatim se pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 2,14 %.



Slika 12: Uticaj povećanja doze etarskog ulja kamforovog drveta na srednju vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

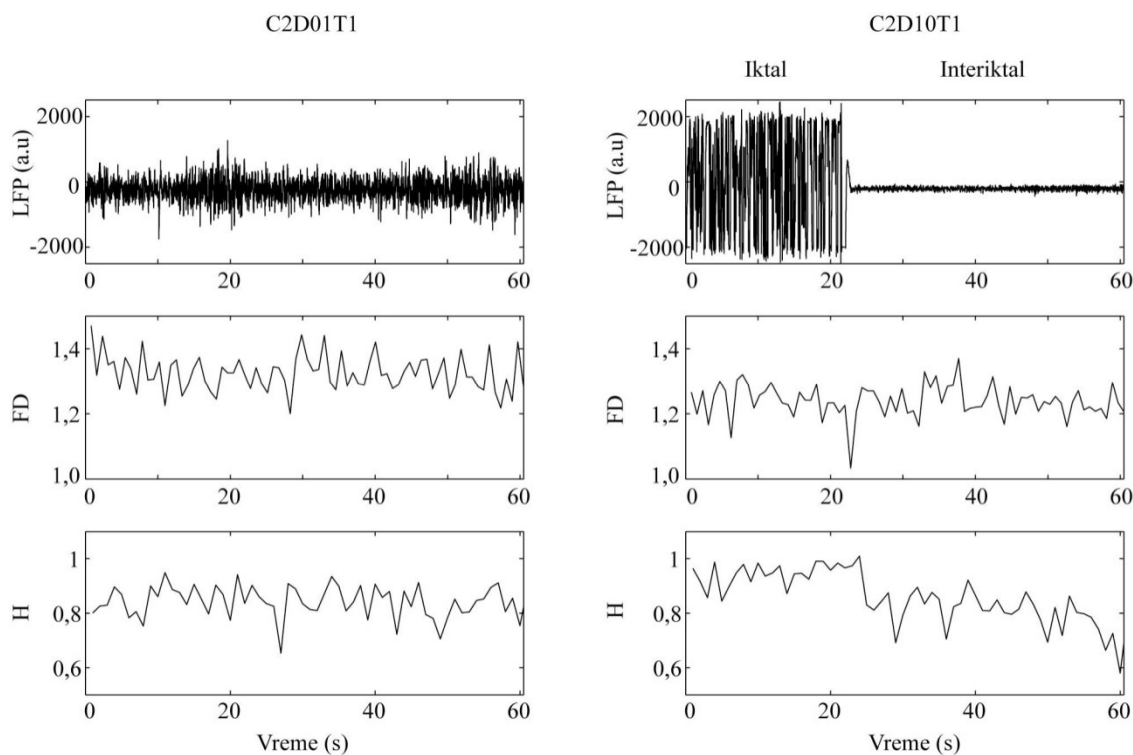
Tabela 12: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga i doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću na 14 eksperimentalnih životinja

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK				
	Epohe bez epileptične aktivnosti		Epohe sa epileptičnom aktivnošću	
	Doza		Doza	
Delta (0,1-4,0 Hz)	$r = -0,14$	$p > 0,05$	$r = -0,996$	$p > 0,05$
Teta (4,1-8,0 Hz)	$r = -0,10$	$p > 0,05$	$r = 0,995$	$p > 0,05$
Alfa (8,1-15,0 Hz)	$r = 0,44$	$p > 0,05$	$r = 0,999$	$p < 0,05$
Beta (15,1-32,0 Hz)	$r = 0,32$	$p > 0,05$	$r = 0,968$	$p > 0,05$
Gama (32,1-128,0 Hz)	$r = -0,27$	$p > 0,05$	$r = -0,240$	$p > 0,05$

5.2. Fraktalna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta

5.2.1 Veliki mozak

Kako bi smo kompletirali naš analitički pristup u istraživanju epileptogenog delovanja etarskog ulja kamforovog drveta, bile su primenjene i nelinearne metode analize, odnosno izračunate su vrednosti fraktalne dimenzije (FD) i Hurstovog eksponeta (H). Na **slici 11** prikazani su isti signali koji su već prikazani na **slici 4** (C2D01T1 i C2D06T1) sa odgovarajućim vrednostima FD i H. Na osnovu **slike 11** i **tabele 13** može se uočiti da se u toku samog epileptogenog napada (iktal faza ili epohe sa epileptičnom aktivnošću) vrednost fraktalne dimenzije (FD) smanjila, dok se vrednost Hurstovog eksponenta (H) povećala. Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u iktalnoj fazi napada iznosila je 1,2370 i ona je bila niža nego pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta (1,3251). Za razliku od vrednosti fraktalne dimenzije, srednja vrednost Hurstovog eksponenta (H_{sr}) u iktalnoj fazi napada iznosila je 0,7002, što znači da je bila veća nego pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta (0,4030).



Slika 13: Raspodela vrednosti fraktalne dimenzije (FD) i Hurstovog eksponenta (H) elektrokortikalne aktivnosti velikog mozga pacova u uslovima pre (signal C2D01T1) i posle (signal C2D10T1) davanja 600 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta. LFP - lokalni potencijali polja.

Tabela 13: Srednja vrednost \pm SD fraktalne dimenzije (FD) i Hurstovog eksponenta (H) elektrokortikalne aktivnosti velikog mozga pacova pre (signal C2D01T1) i posle (signal C2D10T1) davanja 600 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta.

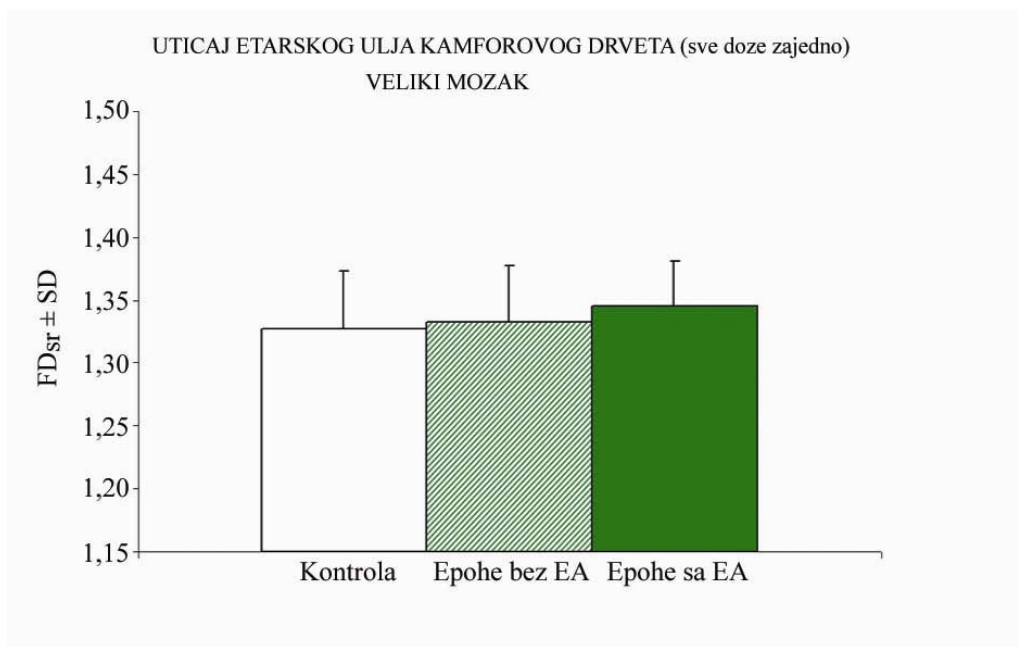
	Pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta	Posle davanja 600 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta	
		Iktal	Interiktal
	C2D01T1	C2D10T1	C2D10T1
FD_{sr}	$1,3251 \pm 0,0562$	$1,2370 \pm 0,0582$	$1,2481 \pm 0,0526$
H_{sr}	0,4030	0,7002	

Rezultati ANOVA testa su pokazali da nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta dolazi do promena srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}), ali da ove promene

nisu bile statistički značajne (**tabela 14** i **slika 14**). Nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta (sve doze zajedno), srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga pacova u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3328 što je veće u odnosu na vrednost 1,3268 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama sa epileptičnom aktivnošću raste i iznosi 1,3447.

Tabela 14: ANOVA test za fraktalnu dimenziju (FD) za veliki mozak pacova za sve aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta zajedno na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA (sve doze zajedno) VELIKI MOZAK			
Fraktalna dimenzija (FD)	ANOVA	F(2,197)=1,44	p>0,05



Slika 14: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD velikog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

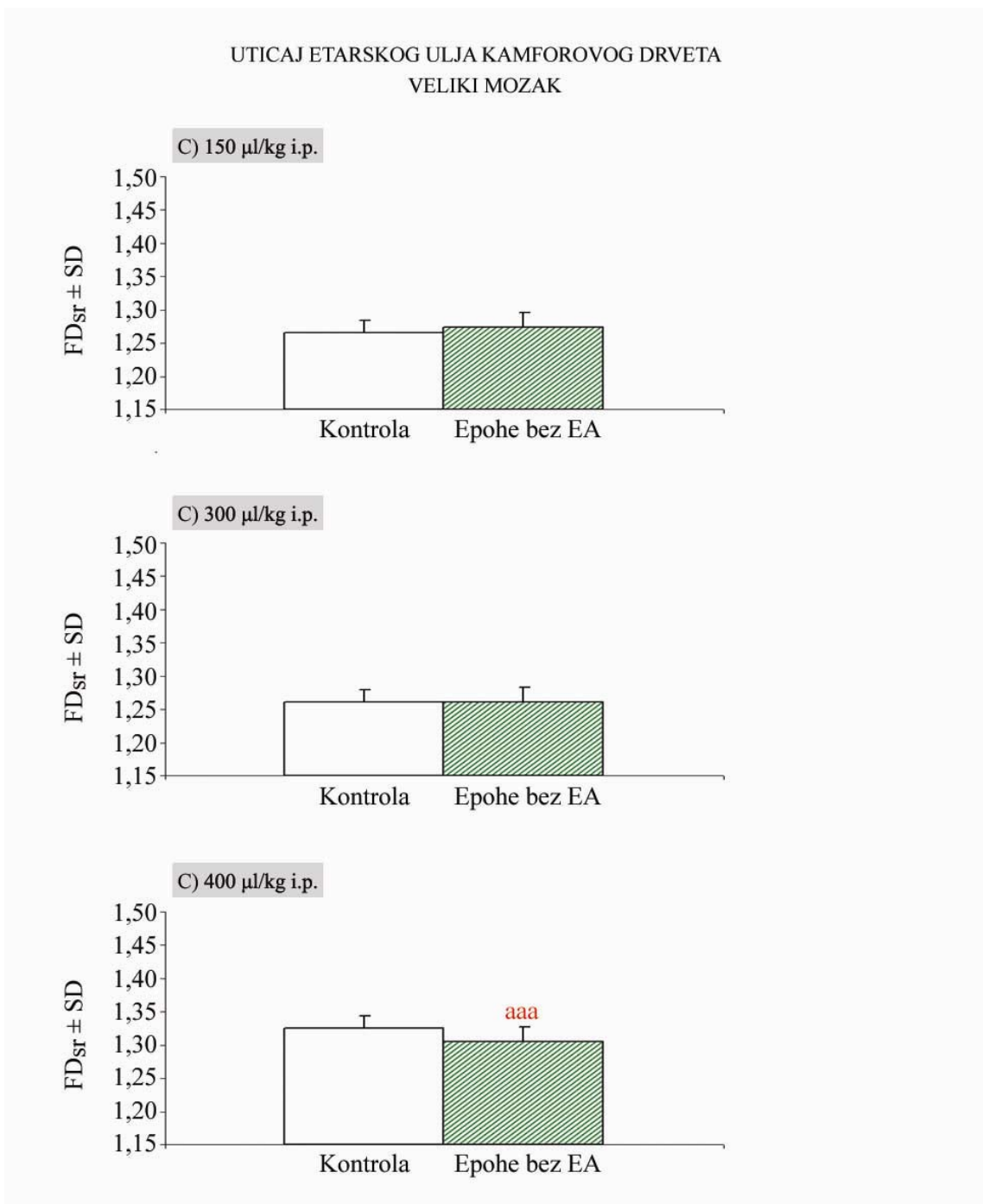
U daljem prikazu rezultata, biće predstavljen uticaj svake pojedinačne doze etarskog ulja kamforovog drveta na promene vrednosti fraktalne dimenzije (FD). Nakon davanja 150 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga pacova iznosila je 1,2748 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,2653 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta) (**tabela 15** i **slika 15**).

Nakon administracije 300 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga pacova iznosila je 1,2602 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,2598 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta).

Nakon aplikacije 400 μ l/kg i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga pacova iznosila je 1,3046 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3243 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). LSD test je pokazao da su ove promene vrednosti fraktalne dimenzije bile statistički značajne.

Tabela 15: LSD test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za veliki mozak pacova nakon davanja 150, 300 i 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 4 eksperimentalne životinje.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK			
150 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,4)=0,06	p>0,05
300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,16)=0,01	p>0,05
400 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,14)=27,93	p<0,001



Slika 15: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD velikog mozga u uslovima pre (kontrolni uslovi) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 4 eksperimentalne životinje: A) 150 µl/kg i.p., B) 300 µl/kg i.p. i C) 400 µl/kg i.p.; ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu.

Najmanja doza etarskog ulja kamforovog drveta koja je u našim eksperimentima dovela do pojave vidljivih promena u elektrokortikogramu pacova u vidu epileptičnih pražnjenja tj. pojave iktalne i interiktalne aktivnosti, iznosila je 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. Pri dozi etarskog ulja kamforovog drveta od 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,4050 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3554 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) pokazuje rasta pri čemu dostiže vrednost 1,4045 (**tabela 16, slika 16**).

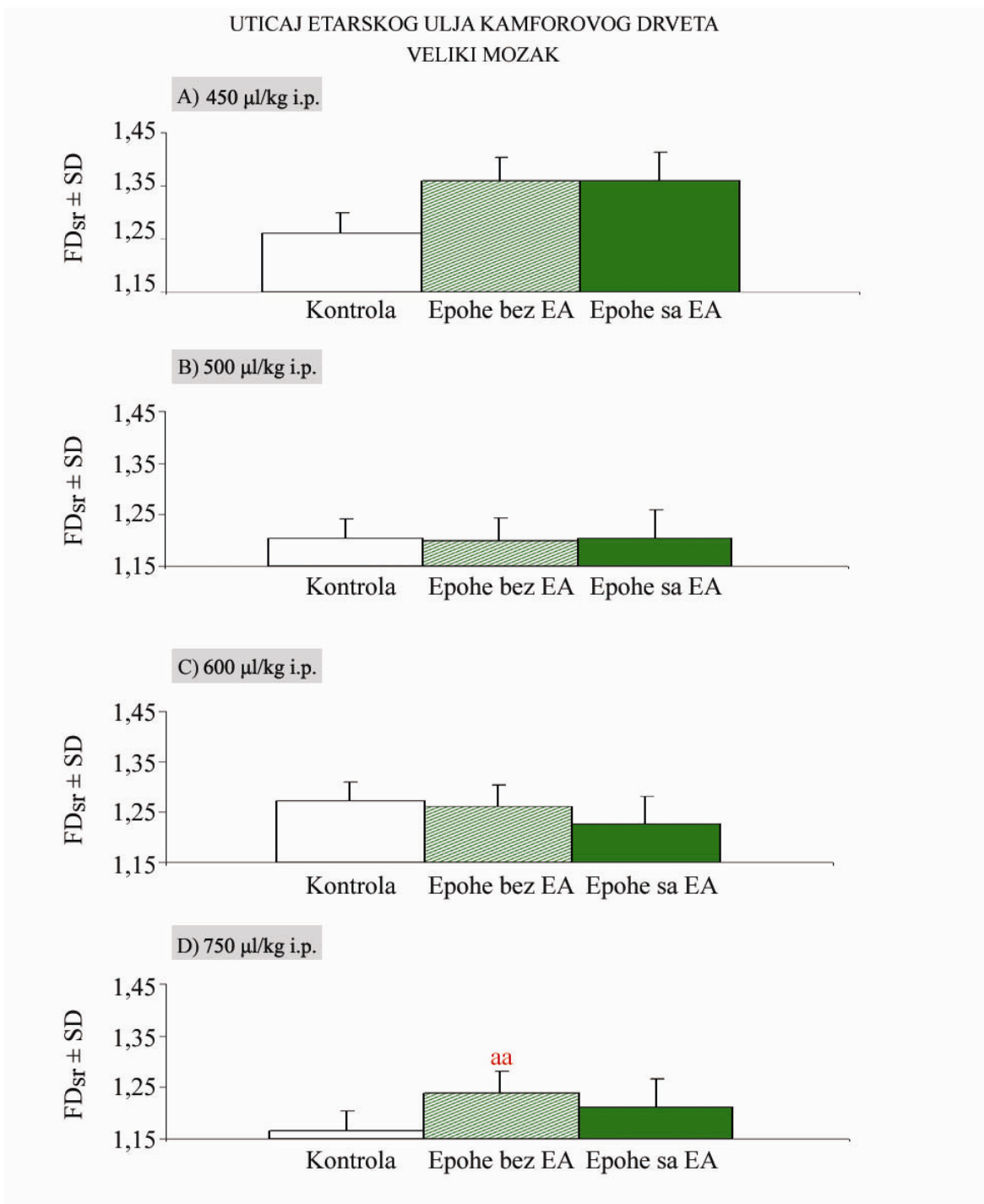
Pri dozi etarskog ulja kamforovog drveta od 500 $\mu\text{l/kg}$ ip. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3250 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3372 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) raste i dostiže vrednost 1,3272.

Nakon aplikacije 600 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3554 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3609 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) dodatno opada i dostiže vrednost 1,3383.

I na kraju, nakon administracije 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3441 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3082 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjuje i dostiže vrednost 1,3307. Rezultat ANOVA testa $F(2,35)=11,34$; $p<0,001$ je pokazao da su ove promene statistički značajne.

Tabela 16: ANOVA test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za veliki mozak pacova nakon davanja 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 10 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK				
450 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,12)=2,19	p>0,05
500 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,38)=0,06	p>0,05
600 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,63)=1,44	p>0,05
750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,35)=11,34	p<0,001

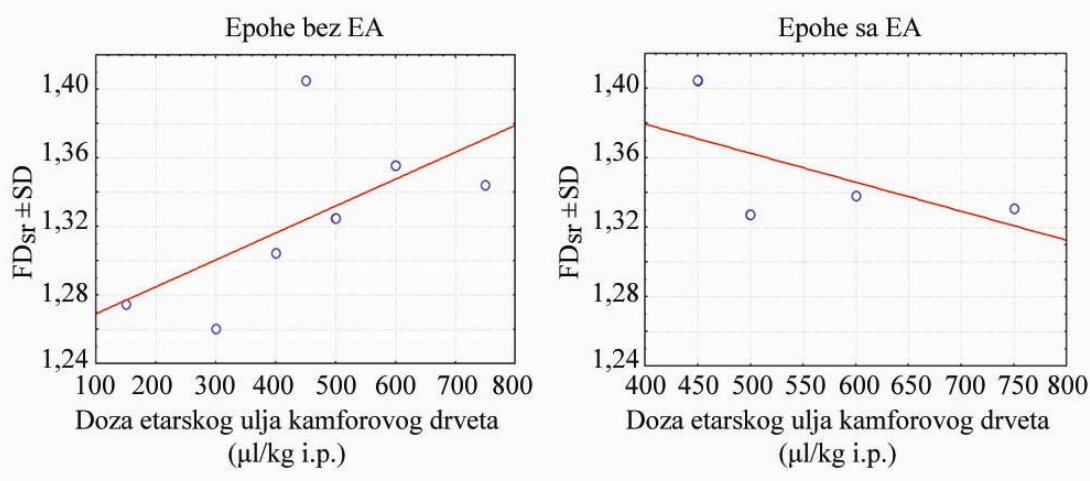


Slika 16: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD velikog mozga u uslovima pre (kontrolni uslovi) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 10 eksperimentalnih životinja: A) 450 μ l/kg i.p., B) 500 μ l/kg i.p., C) 600 μ l/kg i.p. i D) 750 μ l/kg i.p.; ^{aa} $p < 0,01$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti jesu u korelacionoj vezi sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta (**slika 17** i **tabela 17**). Drugim rečima, u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta utiče na povećanje srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) sa koeficijentom korelacije $r = 0,62$. Konkretno, pri dozi od 150 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,2748, da bi se pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,2602. Pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) porasla je na 1,3046, da bi pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ dostigla najveću vrednost 1,4050. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3250, a zatim se pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 1,3554. Pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3441.

Za razliku od epoha bez epileptične aktivnosti, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) pokazuju negativnu korelacionu vezu ($r = -0,60$) sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta. Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta bilo je praćeno smanjenjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}). Konkretno, pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,4045, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,3272. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) neznatno se povećala na 1,3383 da bi se pri dozi od 750 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,3307.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA
VELIKI MOZAK



Slika 17 Uticaj povećanja doze etarskog ulja kamforovog drveta na srednju vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga, u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

Tabela 17: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga i doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

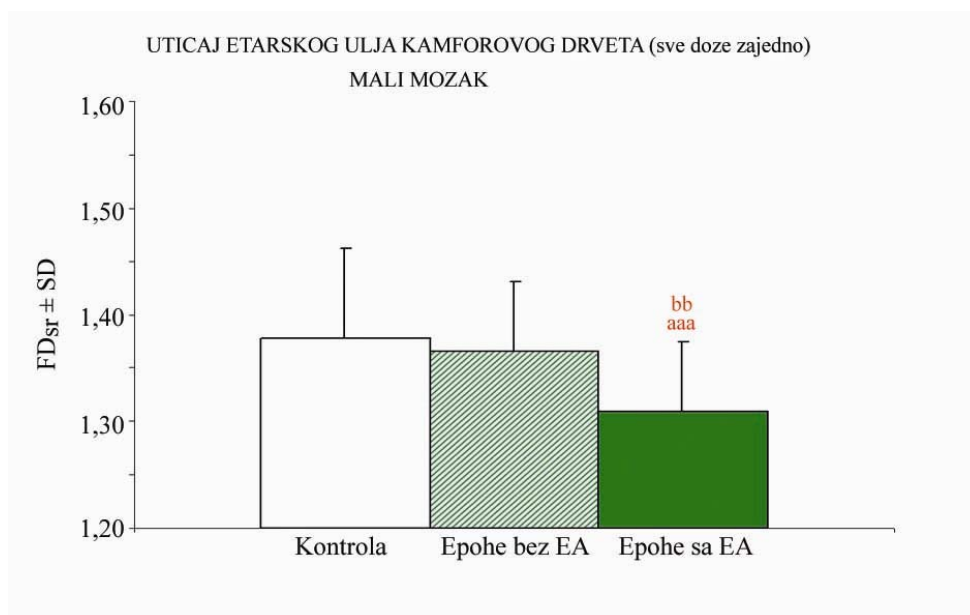
UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA VELIKI MOZAK				
	Epohe bez EA		Epohe sa EA	
	Doza		Doza	
FD_{sr}	$r = 0,62$	$p > 0,05$	$r = -0,60$	$p > 0,05$

5.2.2 Mali mozak

Nakon davanja etarskog ulja kamforovog drveta (sve doze zajedno), srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga pacova u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3654 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3780 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 1,3090 (**tabela 18** i **slika 18**).

Tabela 18: ANOVA test za fraktalnu dimenziju (FD) za mali mozak pacova za sve aplikovane doze etarskog ulja kamforovog drveta zajedno na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA (sve doze zajedno) MALI MOZAK			
Fraktalna dimenzija (FD)	ANOVA	F(2,178)=6,68	p<0,01



Slika 18: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD malog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 14 eksperimentalnih životinja; ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bb} $p < 0,01$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

U daljem prikazu rezultata biće predstavljen uticaj svake pojedinačne doze etarskog ulja kamforovog drveta na promene vrednosti fraktalne dimenzije (FD) malog mozga pacova. Nakon davanja 150 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga pacova iznosila je 1,3430 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,4240 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta) (**tabela 19** i **slika 19**).

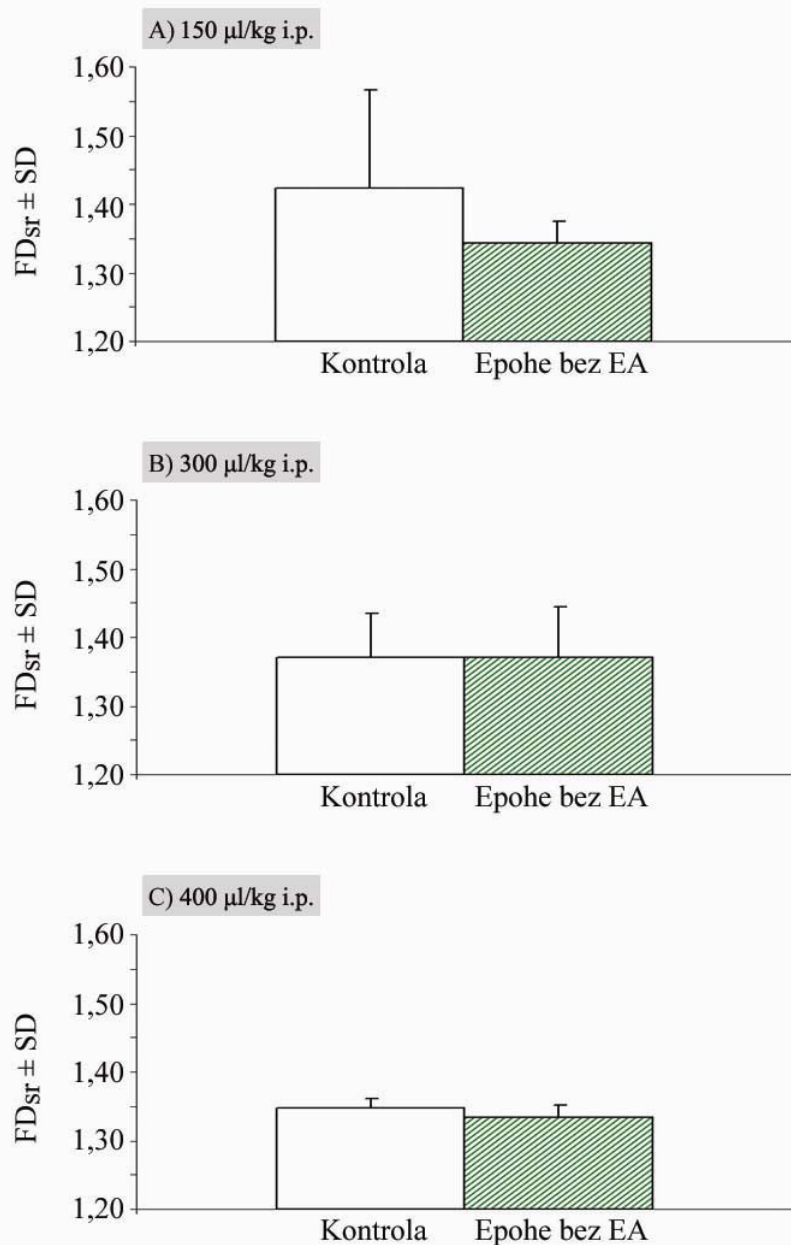
Nakon administracije 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga pacova iznosila je 1,3715 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3712 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta).

Nakon aplikacije 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga pacova iznosila je 1,3341 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3471 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta).

Tabela 19: LSD test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za mali mozak pacova nakon davanja 150, 300 i 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 4 eksperimentalne životinje.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK			
150 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,4)=1,51	p>0,05
300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,16)=0,0001	p>0,05
400 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	LSD test	F(1,14)=2,91	p>0,05

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA
MALI MOZAK



Slika 19: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD malog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez epileptične aktivnosti - EA) na 4 eksperimentalne životinje: A) 150 μ l/kg i.p., B) 300 μ l/kg i.p. i C) 400 μ l/kg i.p.

Najmanja doza etarskog ulja kamforovog drveta koja je u našim eksperimentima dovela do pojave vidljivih promena u elektrokortikogramu pacova u vidu epileptičnih pražnjenja tj. pojave iktalne i interiktalne aktivnosti, iznosila je 450 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. Pri dozi etarskog ulja kamforovog drveta od 450 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga u epohama bez epileptične aktivnosti iznosi 1,4576 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,5080 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se povećala na vrednost 1,4846 (**tabela 20** i **slika 20**).

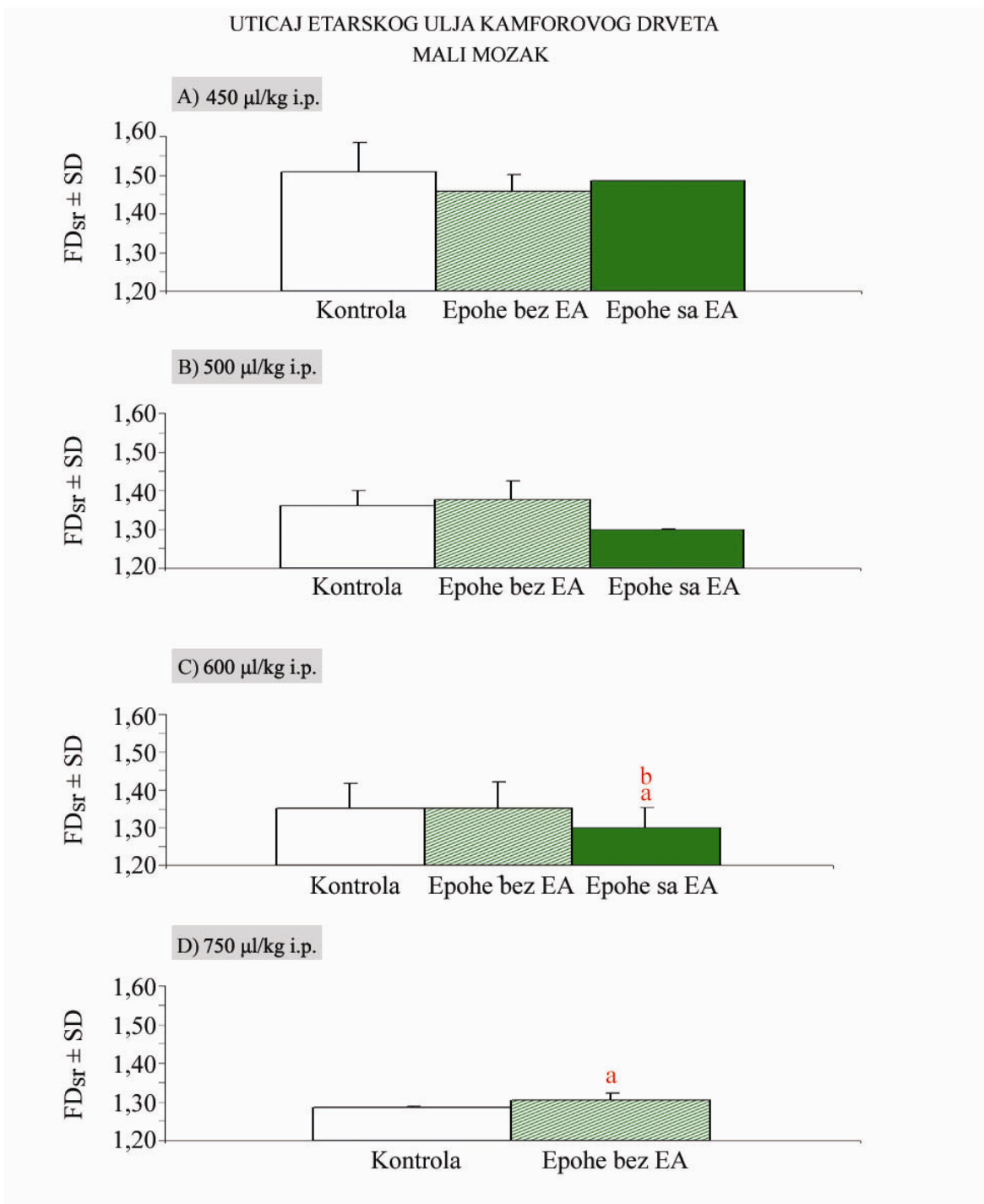
Pri dozi etarskog ulja kamforovog drveta od 500 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3763 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3608 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na vrednost 1,2981.

Nakon aplikacije 600 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3520 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3504 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se statistički značajno smanjila i dostigla vrednost 1,2994.

Doza etarskog ulja kamforovog drveta od 750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. bila je aplikovana na dve eksperimentalne životinje, a na samo jednoj eksperimentalnoj životinji je ova doza izazvala epileptičnu aktivnost pri čemu nije bio registrovan mali mozak, već samo veliki. Iz tog razloga posmatrajući uticaj administracije 750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na mali mozak, nemamo epohe sa epileptičnom aktivnošću kao u slučaju velikog mozga. Nakon administracije 750 $\mu\text{l}/\text{kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,3058 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,2848 u kontroli (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta).

Tabela 20: ANOVA i LSD test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za mali mozak pacova nakon davanja 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta na 10 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK				
450 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,18)=1,60	p>0,05
500 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,38)=2,95	p>0,05
600 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,63)=3,91	p<0,05
750 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	LSD	F(2,11)=6,05	p<0,05

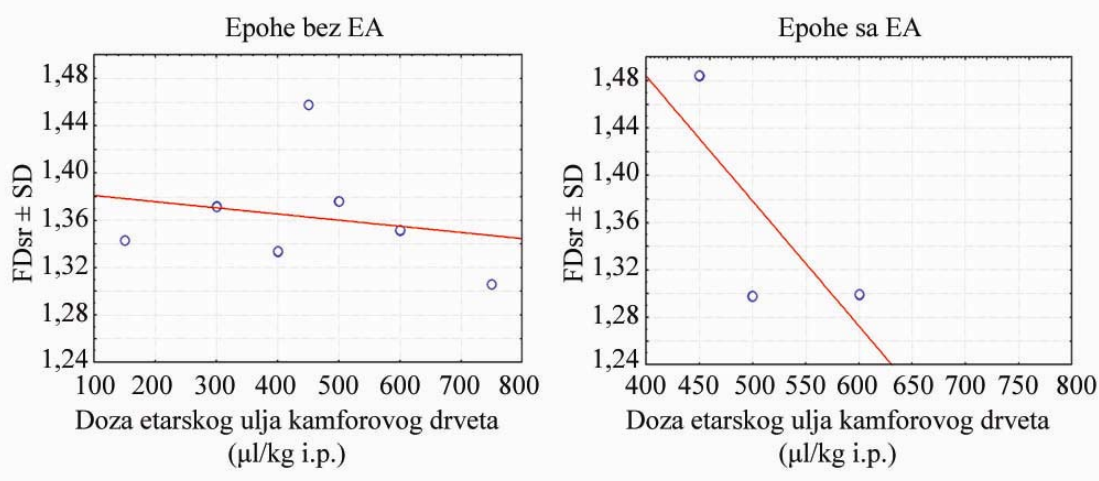


Slika 20: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD malog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja etarskog ulja kamforovog drveta (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 10 eksperimentalnih životinja: A) 450 μ l/kg i.p., B) 500 μ l/kg i.p., C) 600 μ l/kg i.p. i D) 750 μ l/kg i.p.; ^a $p < 0,05$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti, nisu u korelacionoj vezi sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta (**slika 21** i **tabela 21**). Drugim rečima u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta nije bilo praćeno povećanjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) ($r = -0,21$). Konkretno, pri dozi od 150 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,3430, da bi se pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 1,3715. Pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3341, da bi se pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ povećala i dostigla najveću vrednost 1,4576. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3763, da bi se pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ dodatno smanjila na 1,3520.

Za razliku od epoha bez epileptične aktivnosti, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) pokazuju korelacionu vezu sa promenom doze etarskog ulja kamforovog drveta. Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta bilo je praćeno smanjenjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}). ($r = -0,75$). Konkretno, pri dozi od 450 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,4846, da bi se pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,2981. Pri dozi od 600 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) neznatno se povećala na vrednost 1,2994.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA
MALI MOZAK



Slika 21: Uticaj povećanja doze etarskog ulja kamforovog drveta na srednju vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga, u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

Tabela 21: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga i doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 14 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ ETARSKOG ULJA KAMFOROVOG DRVETA MALI MOZAK				
	Epohe bez EA		Epohe sa EA	
	Doza		Doza	
FD_{sr}	$r = -0,21$	$p > 0,05$	$r = -0,75$	$p > 0,05$

5.3 Spektralna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja 1,8-sineola

5.3.1 Veliki mozak

Naši rezultati su potvrdili da 1,8-sineol ima kao i etarsko ulje kamforovog drveta konvulzantska svojstva čak i na anesteziranim pacovima. Efekat intraperitonealne administracije 1,8-sineola može se prepoznati u okviru 3-15 minuta nakon administracije supstance u vidu povećanja amplitude električnog signala, povećanja ukupne srednje snage spektra signala i promene u relativnoj snazi (RS) frekventnih opsega. Znaci neurotoksičnosti 1,8-sineola u promeni ponašanja i u vidu tonično-kloničnih konvulzija prednjih i zadnjih ekstremiteta bili su ponekad prisutni, ali su obično bili potisnuti delovanjem anestezije. Iktalna elektrokortikalna aktivnost sa povremenim pojedinačnim ili grupnim šiljcima velike amplitude i niske frekvencije može se javiti ne samo na početku davanja 1,8-sineola već i u toku 1-2 sata nakon administracije supstance sa kraćim ili dužim interiktalnim periodima.

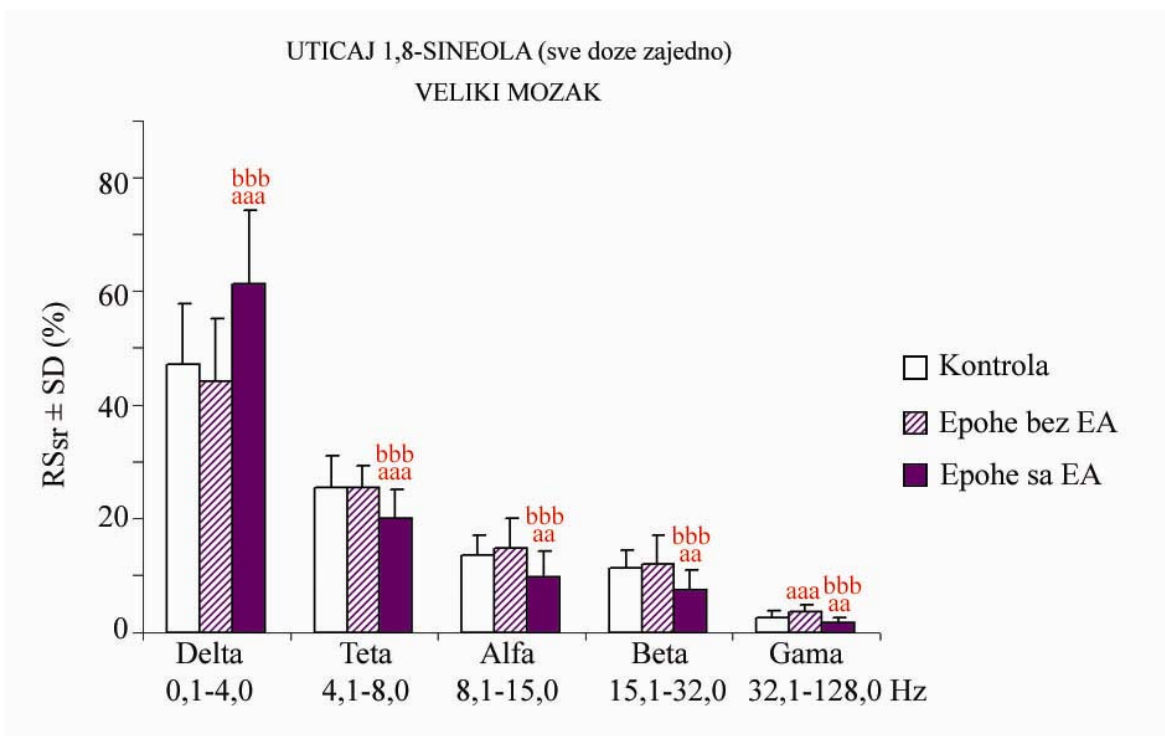
Najmanja doza 1,8-sineola koja je u našim eksperimentima dovela do pojave vidljivih promena u elektrokortikogramu pacova u vidu epileptičnih pražnjenja tj. pojave iktalne i interiktalne aktivnosti, iznosila je 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.

Rezultati MANOVA i ANOVA testa su pokazali da je nakon davanja 1,8-sineola (objedinjeni podaci za sve doze), došlo do statistički značajnih promena u svih 5 frekventnih opsega velikog mozga pacova (**tabela 22** i **slika 22**). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila sa 46,96 % (kontrola) na 44,16 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno povećala na 61,24 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} vrednosti ostalih frekventnih opsega su se suprotno ponašali od RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu tj. povećavale su se (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom su se smanjivale (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 25,61 % (kontrola) na 25,62 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 20,09 % (u epohama sa

epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 13,56 % (kontrola) na 14,74 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a zatim se statistički značajno smanjila na 9,81 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 11,17 % (kontrola) na 11,92 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 7,27 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 2,68 % (kontrola) na 3,55 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), dok se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 1,68 %.

Tabela 22: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za veliki mozak pacova za sve aplikovane doze 1,8-sineola zajedno na 6 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA (sve doze zajedno) VELIKI MOZAK			
	MANOVA	F(10,220)=7,39	p<0,001
Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,114)=14,84	p<0,001
Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,114)=9,74	p<0,001
Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,114)=7,29	p<0,01
Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,114)=7,39	p<0,001
Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,114)=15,99	p<0,001



Slika 22: Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) \pm SD u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 6 eksperimentalnih životinja; ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

U daljem prikazu rezultata, biće predstavljen uticaj svake aplikovane doze 1,8 sineola na promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega. U našim eksperimentima, 300 μ l/kg i.p. 1,8-sineola predstavljala je najmanju dozu koja je dovela do pojave epileptične aktivnosti (**tabela 23** i **slika 23**). Nakon davanja 300 μ l/kg i.p. 1,8- sineola dolazilo je do promena srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega i ove promene su statistički značajne u teta (4,1-8,0 Hz) i gama (31,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. Pri ovoj dozi, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 49,21 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 44,46 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 47,78 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 25,77 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 29,17 % (u epohama bez epileptične

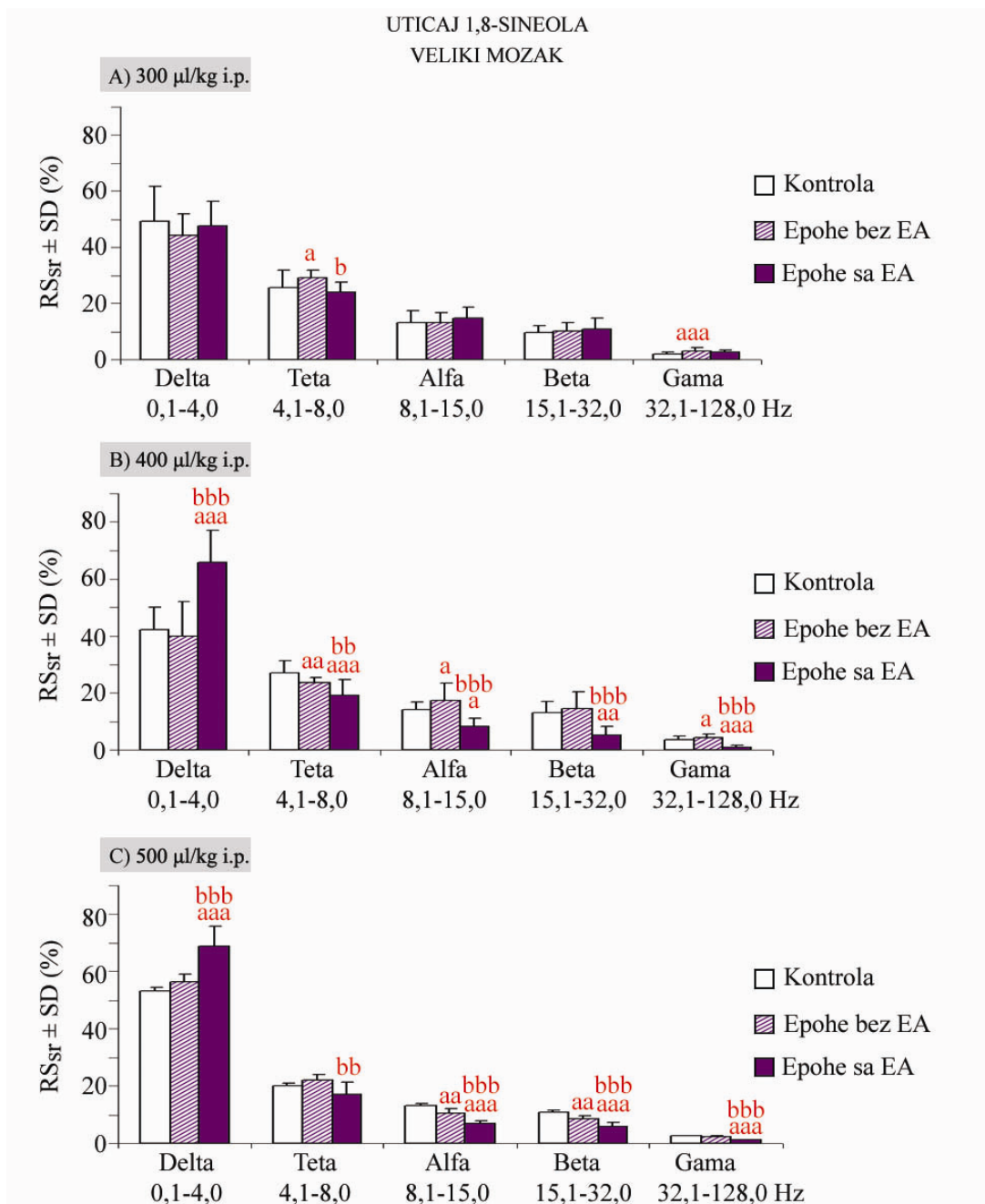
aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 23,96 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 13,26 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 13,20 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 14,63 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,68 % u kontrolnim uslovima, povećala na 10,06 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se povećava na 10,89 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 2,08 % (kontrola) na 3,10 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 2,74 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 400 μ l/kg i.p. 1,8-sineola došlo je do statistički značajnih promena relativne snage frekventnih opsega. Nakon administracije 400 μ l/kg i.p. 1,8-sineola RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 42,33 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 39,92 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno povećala na 65,90 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 23 i slika 23**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 26,98 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 23,64 % (u epohama bez epileptične aktivnosti) a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno smanjuje na 19,28 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 14,06 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 17,44 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno smanjila na 8,31 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 13,15 % u kontrolnim uslovima, povećala na 14,63 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno smanjila na 5,38 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 3,49 % (kontrola) na 4,38 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 1,15 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola došlo je do statistički značajnih promena relativne snage svih 5 frekventnih opsega. RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 53,34 % u kontrolnim uslovima, povećala na 56,56 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno povećava na 69,13 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 23** i **slika 23**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 20,02 % u kontrolnim uslovima, povećala na 22,07 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 17,19 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 13,19 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 10,56 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno smanjuje na 6,80 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 10,91 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 8,61 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno smanjuje na 5,90 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 2,54 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 2,21 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je i dalje nastavila da se statistički značajno smanjuje na 1,25 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Tabela 23: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za veliki mozak pacova nakon davanja 300, 400, i 500 µl/kg i.p. 1,8-sineola na 6 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA VELIKI MOZAK				
300 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,86)=3,55	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,47)=1,23	p>0,05
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,47)=4,22	p<0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,47)=0,29	p>0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,47)=0,39	p>0,05
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,47)=8,90	p<0,001
400 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,84)=7,50	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,46)=14,89	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,46)=12,10	p<0,001
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,46)=9,39	p<0,001
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,46)=8,41	p<0,001
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,46)=15,42	p<0,001
500 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,22)=5,85	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,15)=23,63	p<0,001
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,15)=5,29	p<0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,15)=34,29	p<0,001
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,15)=28,92	p<0,001
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,15)=14,14	p<0,001

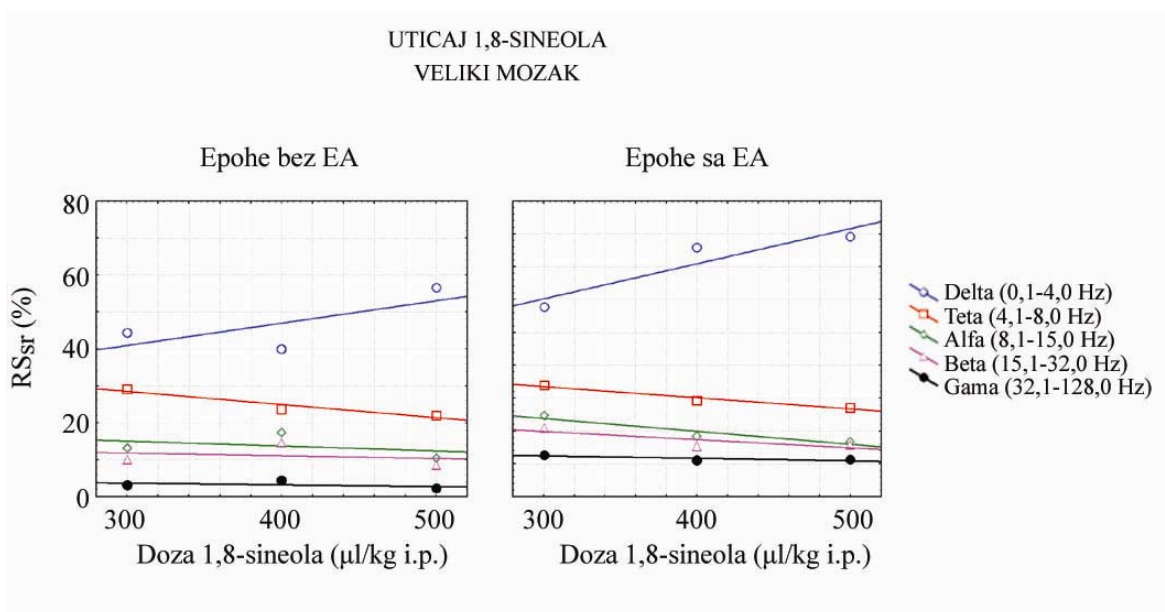


Slika 23: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{Sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 6 eksperimentalnih životinja: A) 300 µl/kg i.p., B) 400 µl/kg i.p. i C) 500 µl/kg i.p.; ^a $p < 0,05$, ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$, ^{bb} $p < 0,01$, ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) sporih frekventnih opsega u epohama bez epileptične aktivnosti jesu u korelacionoj vezi sa promenom doze 1,8-sineola (**slika 24** i **tabela 24**). Drugim rečima u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze 1,8-sineola utiče na promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz) ($r = 0,70$) i teta (4,1-8,0 Hz) ($r = -0,95$) frekventnog opsega. Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 44,46 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 39,92 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} raste i dostiže najveću vrednost 56,56 %. Pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 29,17 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 23,64 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da opada na najnižu vrednost 22,07 %.

U epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega pokazuju takođe visoki stepen korelacione veze sa promenom doze 1,8-sineola. Povećanje doze 1,8-sineola praćeno je povećanjem RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu ($r = 0,93$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 47,78 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 65,90 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da raste na najveću vrednost 69,13 %. Za razliku od delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, povećanje doze 1,8-sineola bilo je praćeno smanjenjem RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) ($r = -0,98$), alfa (8,1-15,0 Hz) ($r = -0,94$), beta (15,1-32,0 Hz) ($r = -0,82$) i gama (32,1-128,0 Hz) ($r = -0,84$) frekventnom opsegu. Pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 23,96 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 19,28 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da se smanjuje na najnižu vrednost 17,19 %. RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 14,63 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 8,31 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da opada na najnižu vrednost 6,80 %. RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ 1,8-sineola iznosila je 10,89 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 5,38 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} nastavila je da opada na vrednost 5,90 %. I na kraju, nakon administracije 300 $\mu\text{l/kg}$ 1,8-sineola RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 2,74 %, da bi se

pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,15 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je i dalje bila mala tj 1,25 %.



Slika 24: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 6 eksperimentalnih životinja.

Tabela 24: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog mozga i doze 1,8-sineola u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću na 6 eksperimentalnih životinja.

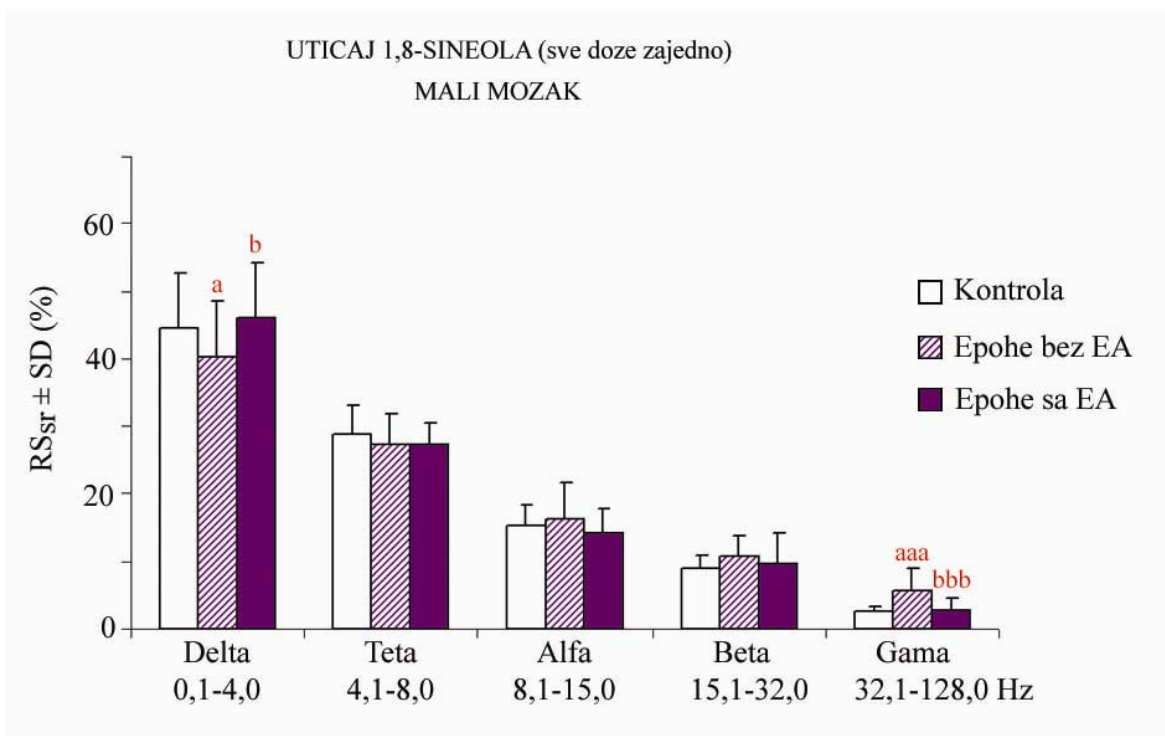
UTICAJ 1,8-SINEOLA VELIKI MOZAK				
	Epohe bez epileptične aktivnosti		Epohe sa epileptičnom aktivnošću	
	Doza		Doza	
Delta (0,1-4,0 Hz)	$r = 0,70$	$p > 0,05$	$r = 0,93$	$p > 0,05$
Teta (4,1-8,0 Hz)	$r = -0,95$	$p > 0,05$	$r = -0,98$	$p > 0,05$
Alfa (8,1-15,0 Hz)	$r = -0,38$	$p > 0,05$	$r = -0,94$	$p > 0,05$
Beta (15,1-32,0 Hz)	$r = -0,23$	$p > 0,05$	$r = -0,82$	$p > 0,05$
Gama (32,1-128,0 Hz)	$r = -0,41$	$p > 0,05$	$r = -0,84$	$p > 0,05$

5.3.2 Mali mozak

Rezultati MANOVA i ANOVA testa su pokazali da je nakon davanja 1,8-sineola (objedinjeni podaci za sve doze), na malom mozgu pacova došlo do statistički značajnih promena u delta (0,1-4,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu (**tabela 25** i **slika 23**). Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno smanjila sa 44,48 % (kontrola) na 40,15 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno povećala na 46,09 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu se smanjila sa 28,78 % (kontrola) na 27,27 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se smanjuje na 27,19 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 15,22 % (kontrola) na 16,31 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a zatim se smanjila na 14,18 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} u beta (15,1-32,0 Hz) frekventnom opsegu se povećala sa 9,00 % (kontrola) na 10,67 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 9,62 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se statistički značajno povećala sa 2,51 % (kontrola) na 5,59 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), dok se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 2,92 %.

Tabela 25: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za mali mozak pacova za sve aplikovane doze 1,8-sineola zajedno na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA (sve doze zajedno) MALI MOZAK			
	MANOVA	F(10,134)=4,11	p<0,001
Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,71)=3,39	p<0,05
Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,71)=1,12	p>0,05
Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,71)=1,31	p>0,05
Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,71)=2,26	p>0,05
Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,71)=13,45	p<0,05



Slika 25: Srednja vrednost relativne snage ($RS_{sr} \pm SD$) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga pacova, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 5 eksperimentalnih životinja; ^a $p < 0,05$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$, ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

U daljem prikazu rezultata, biće predstavljen uticaj svake pojedinačne doze 1,8-sineola na promene relativne snage frekventnih opsega. U našim eksperimentima, 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola predstavlja najmanju dozu koja je dovela do pojave epileptične aktivnosti (**tabela 26** i **slika 26**). Nakon davanja 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola došlo je do promena relativne snage frekventnih opsega i ove promene su bile statistički značajne u svim frekventnim opsezima. Pri ovoj dozi, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 41,98 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 35,37 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom povećala na 40,70 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na

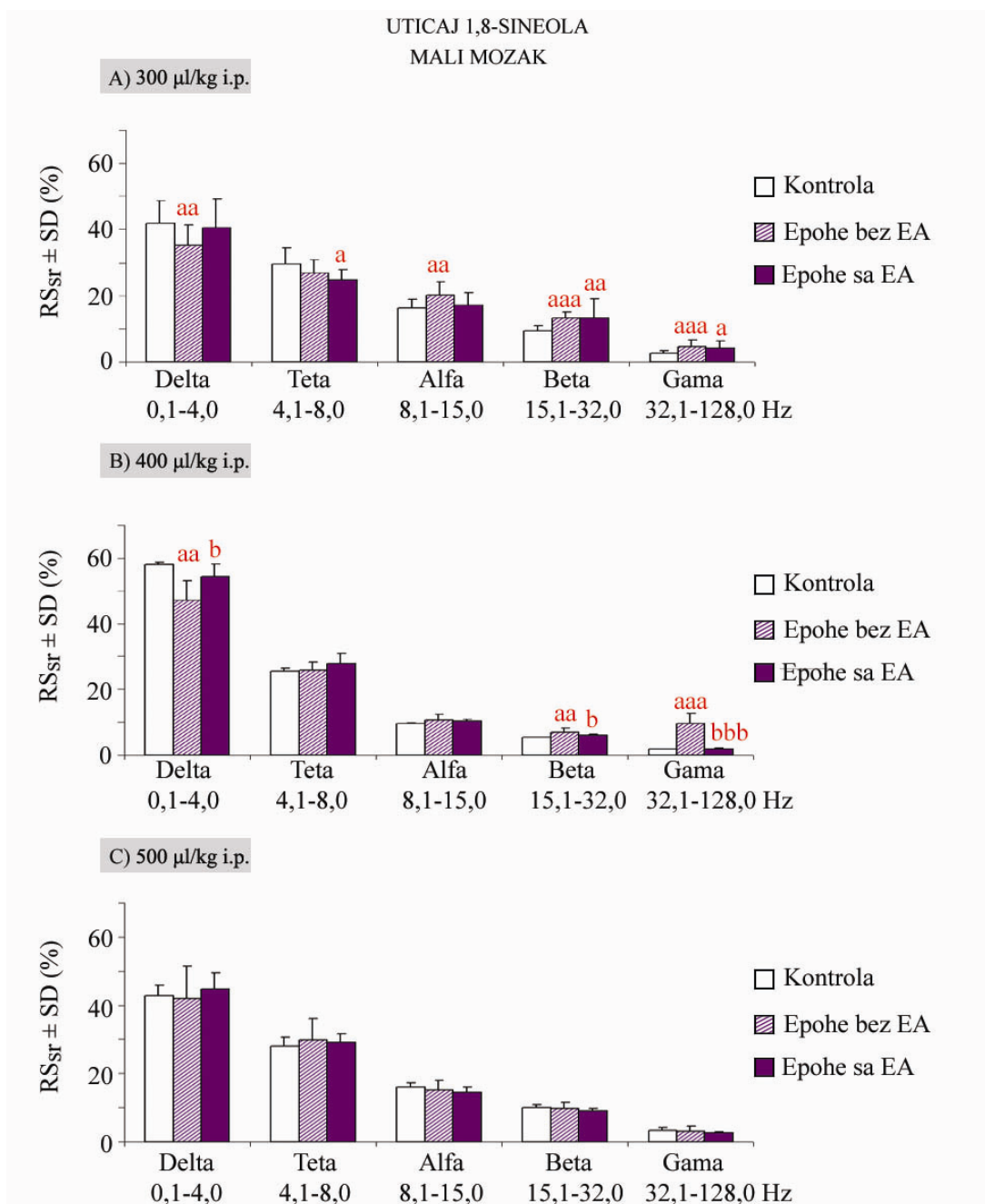
vrednost 29,74 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 26,81 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se statistički značajno smanjuje na 24,75 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 16,27 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 20,14 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 17,05 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,56 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 13,16 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje statistički značajno da se povećava na 13,31 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 2,45 % (kontrola) na 4,53 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 4,19 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 400 μ l/kg i.p. 1,8-sineola došlo je do statistički značajnih promena relativne snage frekventnih opsega u delta (0,1-4,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu. Nakon administracije 400 μ l/kg i.p. 1,8-sineola RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 57,86 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno smanjila na 47,09 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno povećala na 54,38 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 26 i slika 26**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 25,52 % u kontrolnim uslovima, povećala na 25,75 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom smanjila na 27,72 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,48 % u kontrolnim uslovima, povećala na 10,51 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se smanjila na 10,26% (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 5,32 % u kontrolnim uslovima, statistički značajno povećala na 7,04 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom statistički značajno smanjila na 5,80 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). I na kraju, RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se statistički značajno povećala sa 1,82 % (kontrola) na 9,62 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se statistički značajno smanjila na 1,85 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Nakon davanja 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 42,80 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 41,91 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se povećala na 44,85 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću) (**tabela 26** i **slika 26**). RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 27,94 % u kontrolnim uslovima, povećala na 29,93 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom se neznatno smanjila na 29,21 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 16,04 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 15,19 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se smanjuje na 14,45 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 9,91 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 9,80 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se smanjuje na 8,99 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću). RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega se u odnosu na vrednost 3,31 % u kontrolnim uslovima, smanjila na 3,17 % (u epohama bez epileptične aktivnosti), a potom je nastavila i dalje da se smanjuje na 2,50 % (u epohama sa epileptičnom aktivnošću).

Tabela 26: MANOVA i ANOVA test za delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventni opseg za mali mozak pacova nakon davanja 300, 400 i 500 µl/kg i.p. 1,8-sineola na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA MALI MOZAK				
300 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,64)=4,52	p<0,001
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,36)=4,25	p<0,05
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,36)=3,40	p<0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,36)=5,80	p<0,01
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,36)=10,65	p<0,001
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,36)=7,44	p<0,01
400 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,20)=3,68	p<0,01
	Delta (0,1-4,0 Hz)	ANOVA	F(2,14)=1,01	p<0,01
	Teta (4,1-8,0 Hz)	ANOVA	F(2,14)=0,80	p>0,05
	Alfa (8,1-15,0 Hz)	ANOVA	F(2,14)=6,78	p>0,05
	Beta (15,1-32,0 Hz)	ANOVA	F(2,14)=23,47	p<0,01
	Gama (32,1-128,0 Hz)	ANOVA	F(2,14)=15,42	p<0,001
500 µl/kg i.p.		MANOVA	F(10,22)=0,92	p>0,05

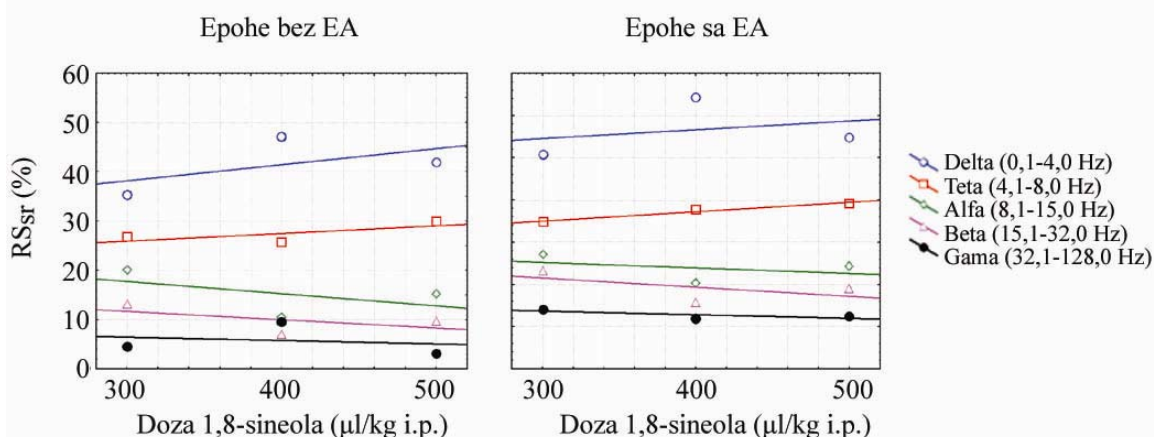


Slika 26: Srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) \pm SD u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga, u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 5 eksperimentalnih životinja: A) 300 $\mu\text{l/kg}$ ip., B) 400 $\mu\text{l/kg}$ ip., i C) 500 $\mu\text{l/kg}$ ip; ^a $p < 0,05$ ^{aa} $p < 0,01$ ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^b $p < 0,05$ ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da je samo promena srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega u epohama bez epileptične aktivnosti u korelacionoj vezi sa promenom doze 1,8-sineola (**slika 27** i **tabela 27**). Drugim rečima, u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze 1,8-sineola uticalo je na promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega ($r = 0,72$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 26,81 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 25,75 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} se povećala na vrednost 29,93 %.

U epohama sa epileptičnom aktivnošću, na malom mozgu pacova, jedino promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) teta (4,1-8,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega su pokazale visoki stepen korelacione veze sa promenom doze 1,8 sineola. Povećanje doze 1,8-sineola bilo je praćeno povećanjem RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu ($r = 0,98$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola RS_{sr} u teta (4,1-8,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 24,75 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 27,72 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} je nastavila da raste na najveću vrednost 29,21 %. Za razliku od teta (4,1-8,0 Hz), povećanje doze 1,8-sineola bilo je praćeno smanjenjem RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu ($r = -0,70$). Pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola. RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu iznosila je 4,19 %, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,85 %. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ RS_{sr} se povećala na vrednost 2,50 %.

UTICAJ 1,8-SINEOLA
MALI MOZAK



Slika 27: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 5 eksperimentalnih životinja.

Tabela 27: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu malog mozga i doze 1,8-sineola u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA MALI MOZAK				
	Epohe bez epileptične aktivnosti		Epohe sa epileptičnom aktivnošću	
	Doza		Doza	
Delta (0,1-4,0 Hz)	$r = 0,56$	$p > 0,05$	$r = 0,29$	$p > 0,05$
Teta (4,1-8,0 Hz)	$r = 0,72$	$p > 0,05$	$r = 0,98$	$p > 0,05$
Alfa (8,1-15,0 Hz)	$r = -0,51$	$p > 0,05$	$r = -0,38$	$p > 0,05$
Beta (15,1-32,0 Hz)	$r = -0,55$	$p > 0,05$	$r = -0,57$	$p > 0,05$
Gama (32,1-128,0 Hz)	$r = -0,10$	$p > 0,05$	$r = -0,70$	$p > 0,05$

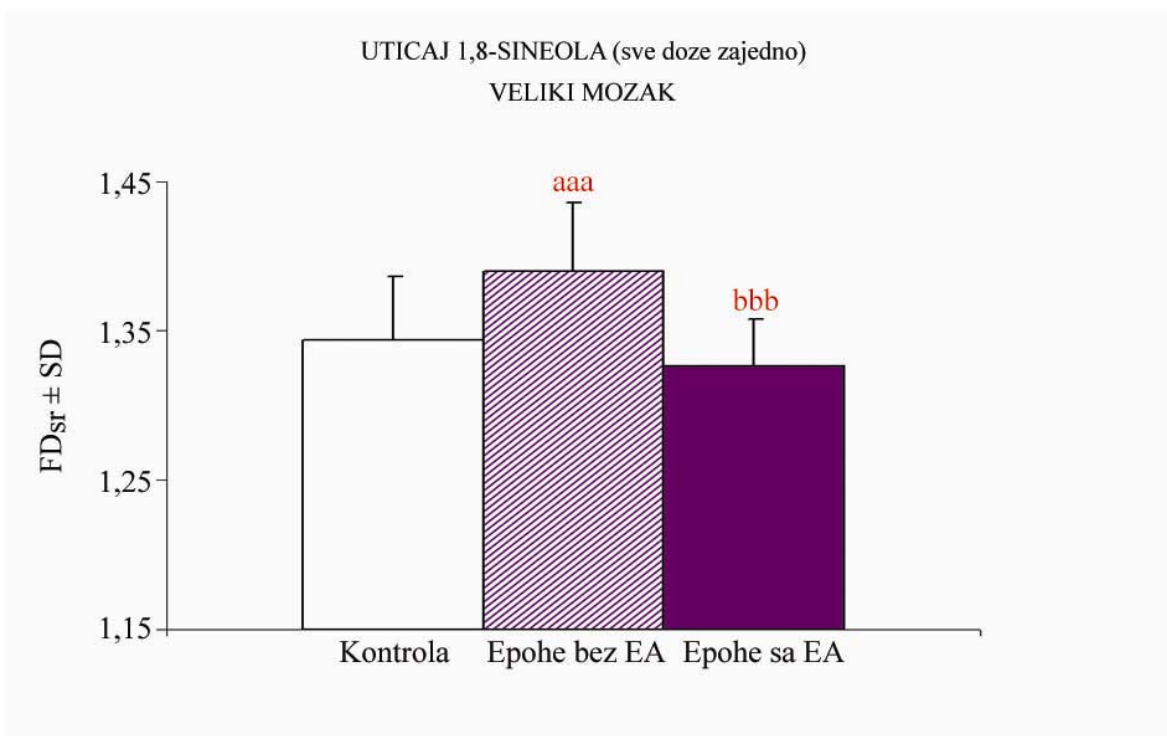
5.4 Fraktalna analiza električne aktivnosti mozga pacova u uslovima pre i posle davanja 1,8-sineola

5.4.1 Veliki mozak

Nakon davanja 1,8-sineola (sve doze zajedno), srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga pacova u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3896 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3441 u kontroli (pre davanja 1,8-sineola). Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na vrednost 1,3267 (**tabela 28** i **slika 28**).

Tabela 28: ANOVA test za fraktalnu dimenziju (FD) za veliki mozak pacova za sve aplikovane doze 1,8-sineola na 6 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA (sve doze zajedno) VELIKI MOZAK			
Fraktalna dimenzija (FD)	ANOVA	F(2,114)=20,69	p<0,001



Slika 28: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD velikog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 6 eksperimentalnih životinja; ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

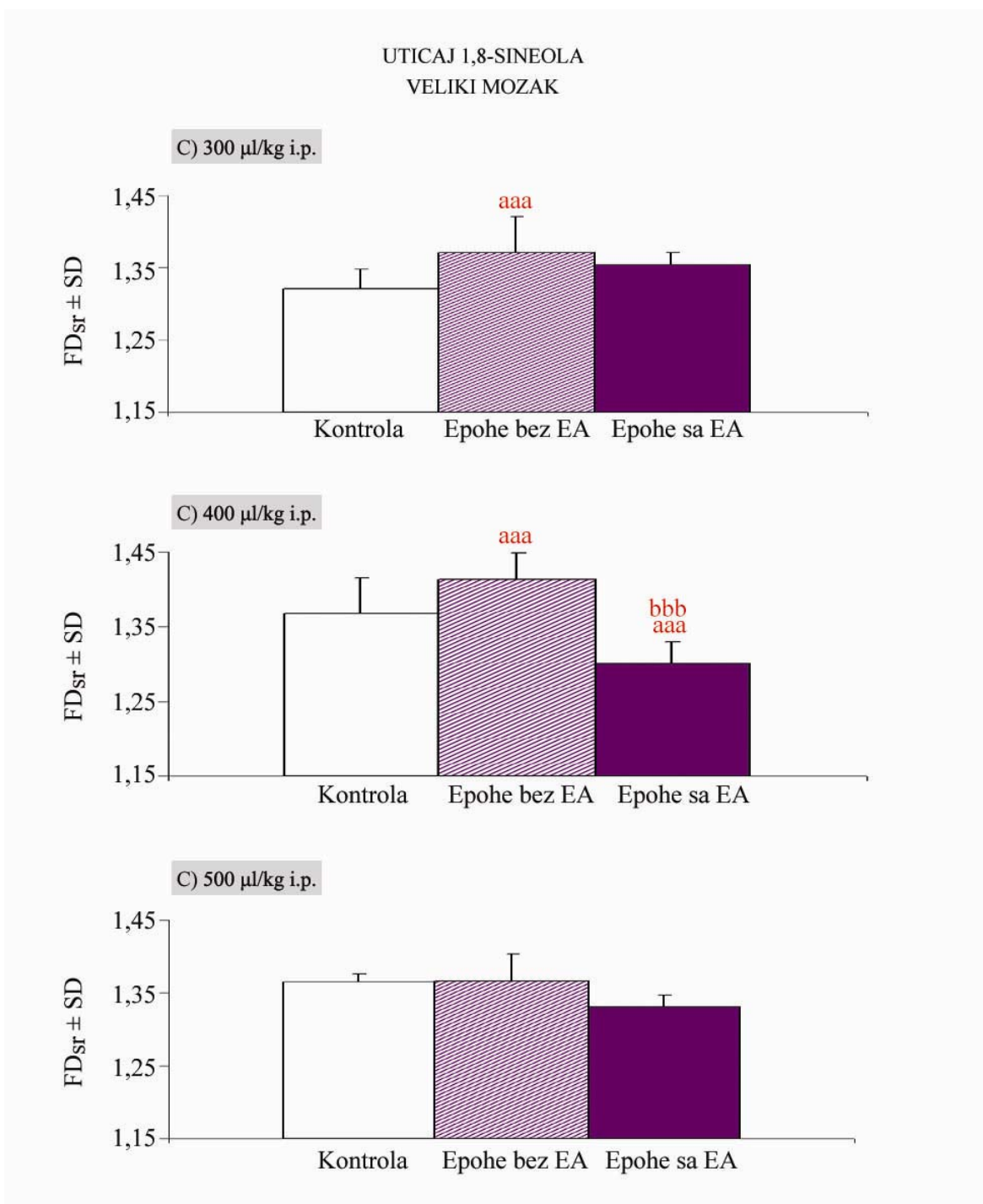
Pri dozi 1,8-sineola od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3714 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3213 u kontroli (pre davanja 1,8 sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjuje i dostiže vrednost 1,3543. Rezultat ANOVA testa $F(2,47)=9,67$; $p > 0,001$, je pokazao da ove promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) jesu statistički značajne (**tabela 29** i **slika 29**).

Pri dozi 1,8-sineola od 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,4129 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3671 u kontroli (pre davanja 1,8 sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se statistički značajno smanjila na vrednost 1,3003.

Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3669 i ona je bila veća u odnosu na vrednost 1,3660 u kontroli (pre davanja 1,8-sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila i dostigla vrednost 1,3308.

Tabela 29: ANOVA test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za veliki mozak pacova nakon davanja 300, 400 i 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola na 6 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA VELIKI MOZAK				
300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,47)=9,67	p<0,001
400 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,46)=21,22	p<0,001
500 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,15)=3,24	p>0,05

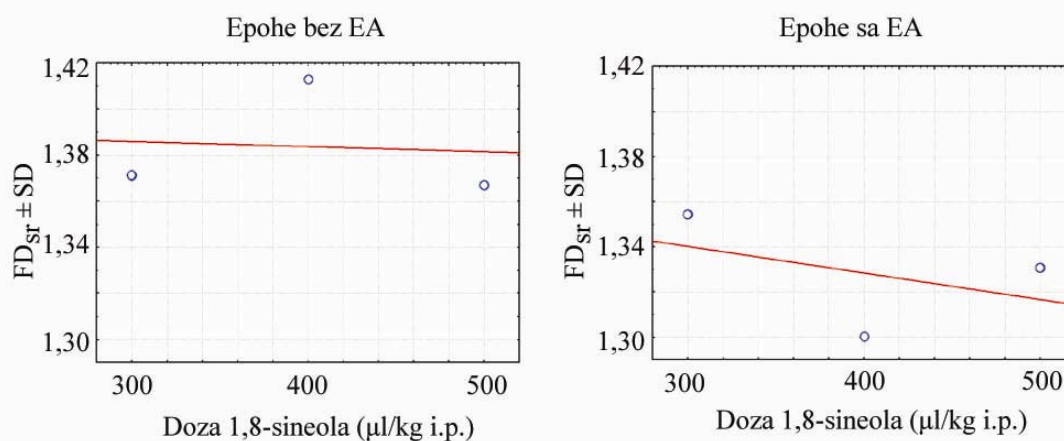


Slika 29: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD velikog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 6 eksperimentalnih životinja: A) 300 µl/kg i.p., B) 400 µl/kg i.p. i C) 500 µl/kg i.p.; ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti, nisu u korelacionoj vezi sa promenom doze 1,8-sineola (**slika 30** i **tabela 30**). Drugim rečima, u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze 1,8-sineola nije uticalo na povećanje srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) ($r = -0,09$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,3714, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ povećala na 1,4129. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3669.

Za razliku od epoha bez epileptične aktivnosti, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) pokazuju korelacionu vezu sa promenom doze 1,8-sineola. Povećanje doze 1,8-sineola bilo je praćeno smanjenjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}). ($r = -0,43$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,3543 da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,3003. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) neznatno je porasla na 1,3308.

UTICAJ 1,8-SINEOLA
VELIKI MOZAK



Slika 30: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga, u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 6 eksperimentalnih životinja.

Tabela 30: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog mozga i doze 1,8-sineola u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 6 eksperimentalnih životinja.

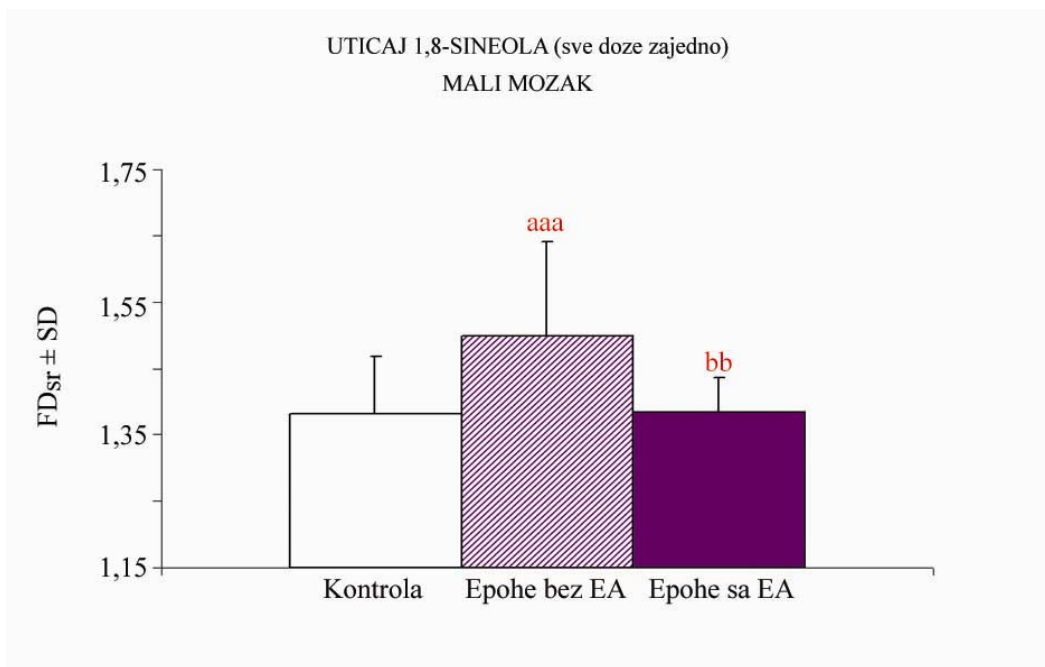
UTICAJ 1,8-SINEOLA VELIKI MOZAK				
	Epohe bez EA		Epohe sa EA	
	Doza		Doza	
FD_{sr}	$r = -0,09$	$p > 0,05$	$r = -0,43$	$p > 0,05$

5.4.2 Mali mozak

Nakon davanja 1,8-sineola (sve doze zajedno), srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga pacova u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,4672 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3547 u kontroli (pre davanja 1,8 sineola). Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se u epohama sa epileptičnom aktivnošću statistički značajno smanjila na 1,3742 (tabela 31 i slika 31).

Tabela 31: ANOVA test za fraktalnu dimenziju (FD) za mali mozak pacova za sve aplikovane doze 1,8-sineola na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA (sve doze zajedno) MALI MOZAK			
Fraktalna dimenzija (FD)	ANOVA	F(2,71)=11,64	p<0,001



Slika 31: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD malog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 5 eksperimentalnih životinja; ^{aaa}p<0,001 statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bb}p<0,01 statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

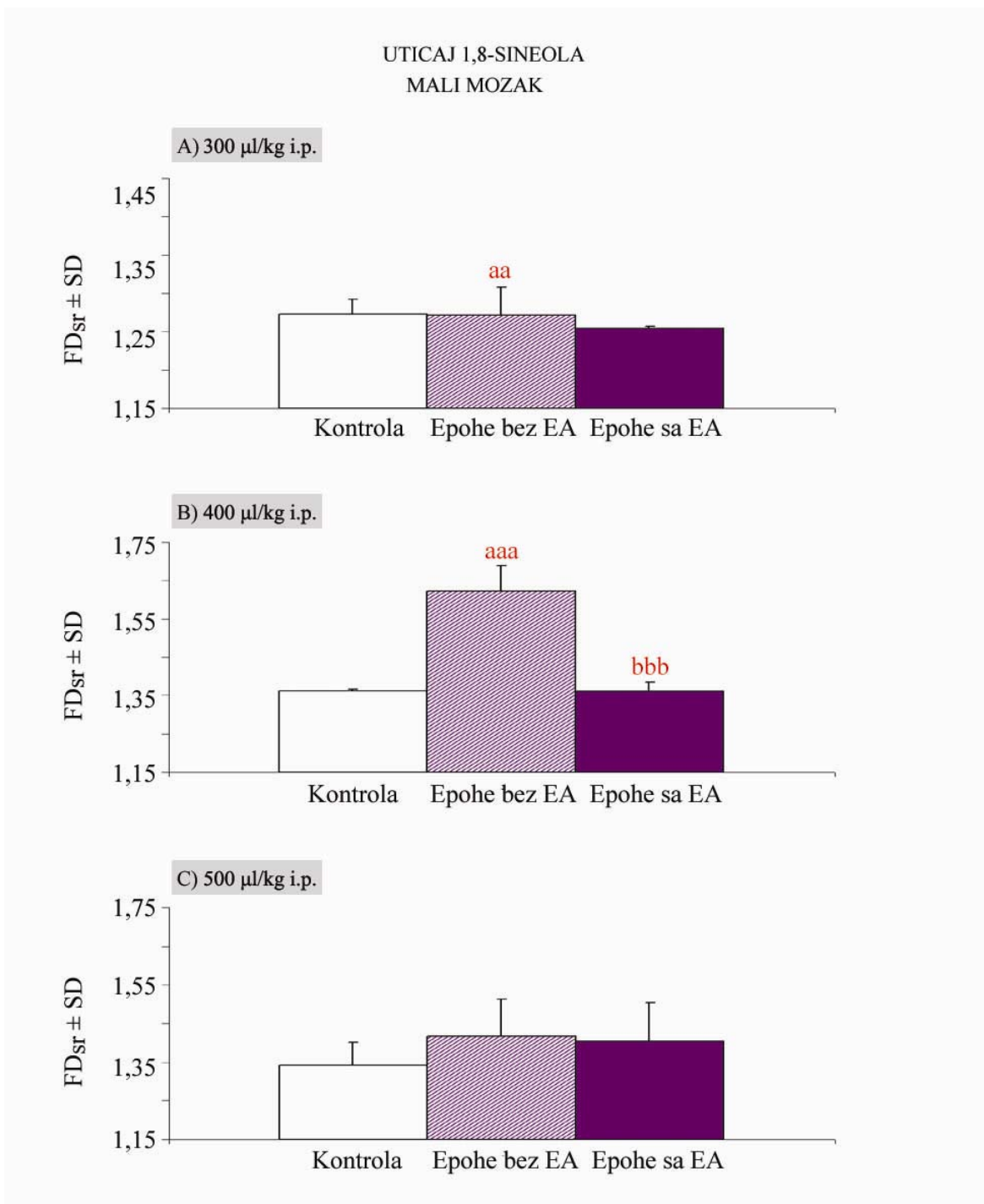
Pri dozi 1,8-sineola od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,4179 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3420 u kontroli (pre davanja 1,8-sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) raste i dostiže vrednost 1,4031 (**tabela 32** i **slika 32**).

Pri dozi 1,8-sineola od 400 $\mu\text{l/kg}$ i.p. srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,6217 i ona je bila statistički značajno veća u odnosu na vrednost 1,3612 u kontroli (pre davanja 1,8-sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se statistički značajno smanjuje i dostiže vrednost 1,3596.

Nakon aplikacije 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti iznosila je 1,3922 i ona je bila manja u odnosu na vrednost 1,3953 u kontroli (pre davanja 1,8-sineola). U epohama sa epileptičnom aktivnošću srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjuje i dostiže vrednost 1,3571.

Tabela 32: ANOVA test za vrednost fraktalne dimenzije (FD) za mali mozak pacova nakon davanja 300, 400 i 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA MALI MOZAK				
300 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,36)=3,92	p<0,05
400 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,14)=53,11	p<0,01
500 $\mu\text{l/kg}$ i.p.	FD	ANOVA	F(2,15)=0,82	p>0,05

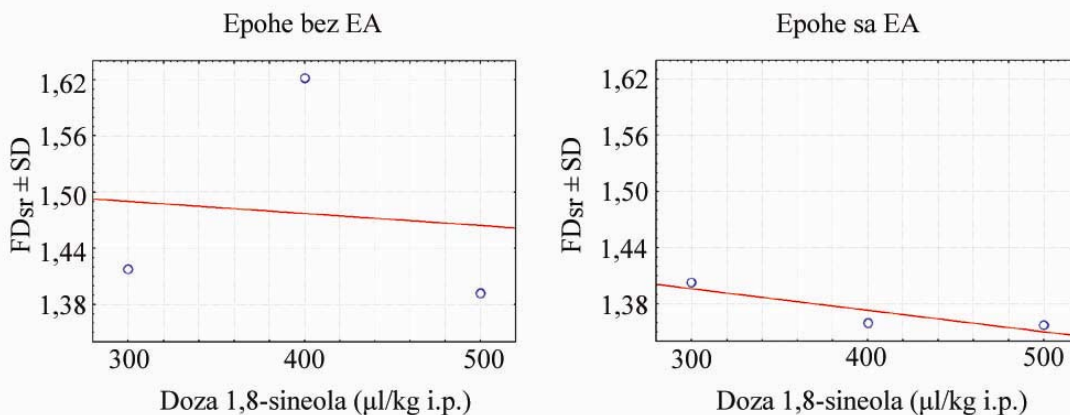


Slika 32: Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) \pm SD malog mozga u uslovima pre (kontrola) i posle davanja 1,8-sineola (u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću - EA) na 5 eksperimentalnih životinja: A) 300 µl/kg i.p., B) 400 µl/kg i.p. i C) 500 µl/kg i.p.; ^{aa} $p < 0,01$, ^{aaa} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na kontrolu; ^{bbb} $p < 0,001$ statistički značajne razlike u odnosu na epohe bez EA.

Rezultati korelacione analize su pokazali da promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama bez epileptične aktivnosti nisu u korelacionoj vezi sa promenom doze 1,8 sineola (**slika 33** i **tabela 33**). Drugim rečima, u epohama bez epileptične aktivnosti povećanje doze 1,8-sineola nije uticalo na povećanje srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) ($r = -0,10$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. 1,8-sineola srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,4179, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ povećala na vrednost 1,6217. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3922.

Za razliku od epoha bez epileptične aktivnosti, u epohama sa epileptičnom aktivnošću promene srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) pokazuju korelacionu vezu sa promenom doze 1,8-sineola. Povećanje doze 1,8-sineola bilo je praćeno smanjenjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) ($r = -0,89$). Konkretno, pri dozi od 300 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) iznosila je 1,4031, da bi se pri dozi od 400 $\mu\text{l/kg}$ smanjila na 1,3596. Pri dozi od 500 $\mu\text{l/kg}$ srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) se smanjila na 1,3571.

UTICAJ 1,8-SINEOLA
MALI MOZAK



Slika 33: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga, u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 5 eksperimentalnih životinja.

Tabela 33: Koeficijent korelacije r između srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) malog mozga i doze 1,8-sineola u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) na 5 eksperimentalnih životinja.

UTICAJ 1,8-SINEOLA MALI MOZAK				
	Epohe bez EA		Epohe sa EA	
	Doza		Doza	
FD_{sr}	$r = -0,10$	$p > 0,05$	$r = -0,89$	$p > 0,05$

5.5 Sličnosti i razlike između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola u delovanju na spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti mozga pacova

Zastupljenost 1,8-sineola u etarskom ulju kamforovog drveta iznosila je 73,01 %, a preračunavanjem se dobija da doze etarskog ulja kamforovog drveta koje su bile aplikovane u našim eksperimentima od 150, 300, 400, 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p. odgovaraju dozama 1,8-sineola od 109, 219, 292, 329, 365, 438 i 548 $\mu\text{l/kg}$ i.p. S obzirom da su u našim eksperimentima bile aplikovane doze 1,8-sineola od 300, 400 i 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. koje nisu ekvivalentne dozama 1,8-sineola u etarskom ulju kamforovog drveta, ne može se izvršiti poređenje efekata etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola analizom apsolutnih promena već samo analizom relativnih, tj. posmatranjem smera tih promena.

Sličnosti u delovanju između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola su bile više izražene na nivou velikog mozga u odnosu na mali mozak, i više izražene kada se posmatraju parametri spektralne analize u odnosu na parametre fraktalne analize (**tabela 34**).

U epohama bez epileptične aktivnosti, i na velikom i na malom mozgu pacova, smer promena srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) u 4 frekventna opsega bio je isti nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i nakon administracije 1,8-sineola. Tačnije, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega velikog mozga je nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, bila manja u odnosu na RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega pre davanja supstanci (kontrola). RS_{sr} ostalih frekventnih opsega: alfa (8,1 - 15,0 Hz), beta (15,1 - 32,0 Hz) i gama (32,1 - 128,0 Hz) bile su veće u odnosu na RS_{sr} pre davanja supstanci (kontrola). Jedino se smer promena RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega, i to na malom mozgu, razlikovao nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta. Tačnije, RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga se nakon administracije 1,8-sineola smanjila u odnosu na kontrolu, dok se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta povećala.

Što se tiče smjera promena srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}), u epohama bez epileptične aktivnosti, na velikom mozgu pacova bio je isti nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i nakon administracije 1,8-sineola. Tačnije, postoji povećanje srednje vrednosti fraktalne dimenzije u odnosu na FD_{sr} pre davanja supstanci (kontrola). Na malom mozgu u epohama bez epileptične aktivnosti, FD_{sr} ponašala se različito nakon davanja 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta. FD_{sr} bila je veća nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na kontrolu, dok je nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta bila manja.

Tabela 34: Promene (smanjenje/povećanje) srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega i fraktalne dimenzije (FD_{sr}), nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, u epohama bez epileptične aktivnosti (EA) u odnosu na kontrolu i u epohama sa epileptičnom aktivnošću u odnosu kontrolu. Podaci se odnose za sve doze zajedno kako etarskog ulja kamforovog drveta, tako i 1,8-sineola.

	Etarsko ulje kamforovog drveta		1,8-sineol	
	Ep. bez EA vs. kontrola	Ep. sa EA vs. kontrola	Ep. bez EA vs. kontrola	Ep. sa EA vs. kontrola
Veliki mozak				
Delta (0,1-4,0 Hz)	s	p	s	p
Teta (4,1-8,0 Hz)	p	s	o	s
Alfa (8,1-15,0 Hz)	p	s	p	s
Beta (15,1-32,0 Hz)	p	s	p	s
Gama (32,1-128,0Hz)	p	s	p	s
FD_{sr}	p	p	p	s
Mali mozak				
Delta (0,1-4,0 Hz)	s	s	s	p
Teta (4,1-8,0 Hz)	p	p	s	s
Alfa (8,1-15,0 Hz)	p	p	p	s
Beta (15,1-32,0 Hz)	p	p	p	p
Gama (32,1-128,0Hz)	p	s	p	p
FD_{sr}	s	s	p	p

s - smanjenje, p - povećanje, o -nema promena

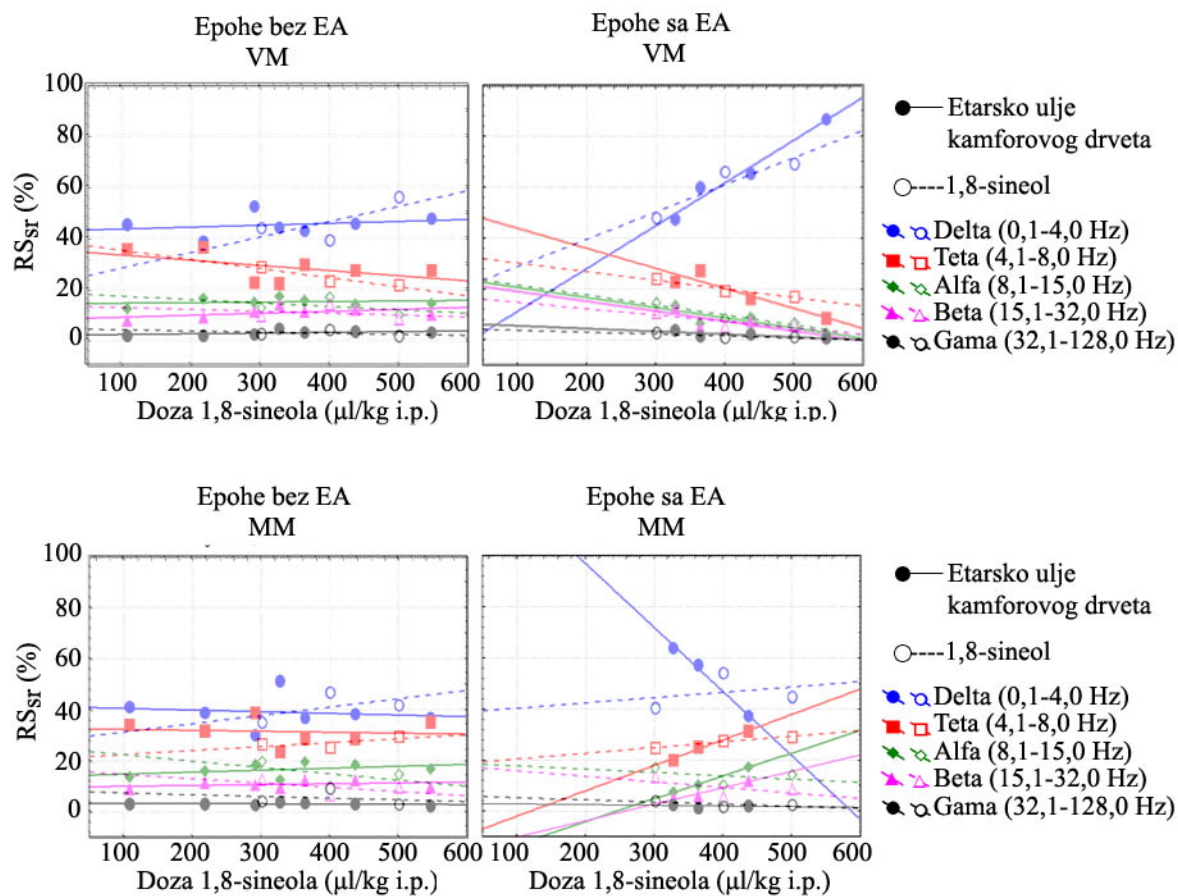
Siva polja - označavaju razlike između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola

U epohama sa epileptičnom aktivnošću, na velikom mozgu pacova, smer promena srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) svih frekventnih opsega, bio je isti nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i nakon administracije 1,8-sineola, dok je na malom mozgu bio različit. RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega velikog mozga se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, povećala u odnosu na RS_{sr} u kontroli i predstavlja dominantan frekventni opseg čije su vrednosti RS_{sr} varirale od 47 do 87 %. Srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnih opsega su se smanjile u odnosu na RS_{sr} vrednosti u kontroli. Na malom mozgu, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, smer promena RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnih opsega je različit nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta. Tačnije, RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnih opsega malog mozga su se nakon administracije 1,8-sineola povećale u odnosu na kontrolu, dok su se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta smanjile. RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) i alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnih opsega su se nakon administracije 1,8-sineola smanjile u odnosu na kontrolu, a nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta povećale. Jedino su se vrednosti RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega ponašale isto tj. povećale su se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i nakon 1,8-sineola.

Što se tiče smera promena srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}) u epohama sa epileptičnom aktivnošću, on je bio različit nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta i na velikom i na malom mozgu. Na velikom mozgu, vrednost FD_{sr} se nakon administracije 1,8-sineola smanjila u odnosu na vrednosti FD_{sr} u kontroli, dok se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta povećala. Na malom mozgu je obrnuto, tj. vrednost FD_{sr} se nakon administracije 1,8-sineola povećala u odnosu na kontrolu, dok se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta smanjila.

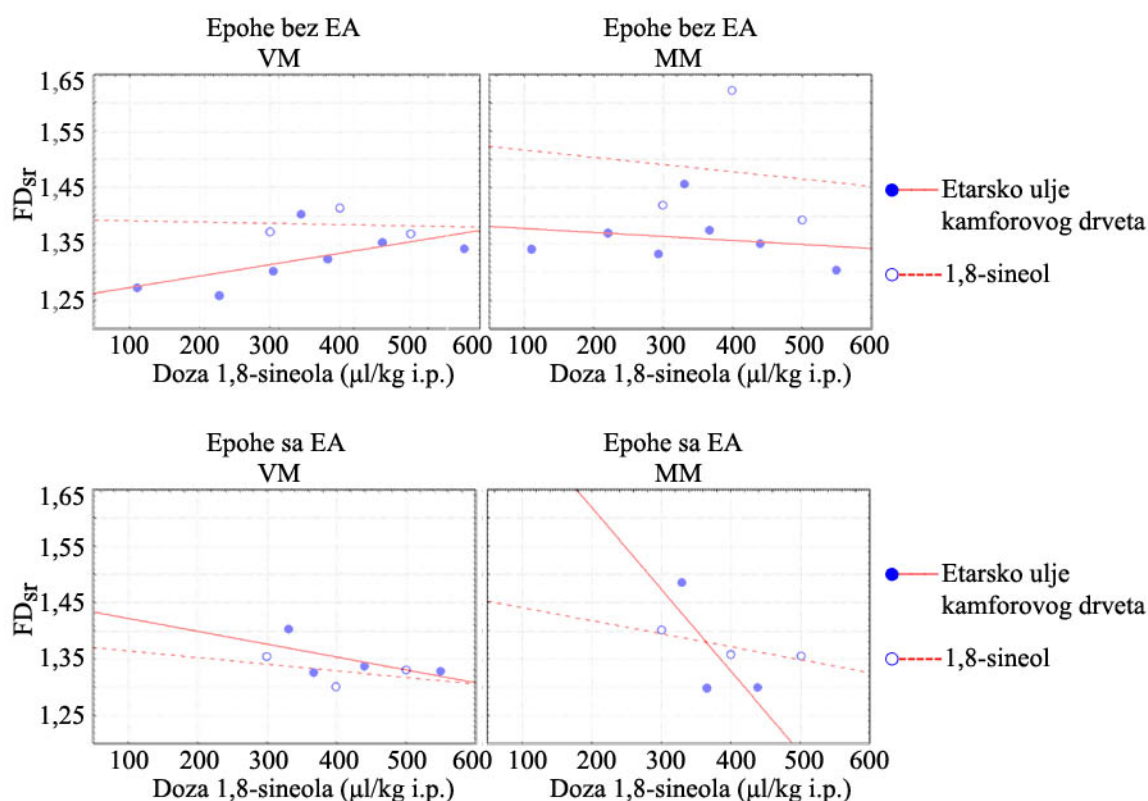
Sličnosti u delovanju etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola mogu se analizirati i poređenjem koeficijenta korelacije. U epohama bez epileptične aktivnosti, promene RS_{sr} frekventnih opsega i velikog i malog mozga pacova nisu u korelaciji sa povećanjem doze

etarskog ulja kamforovog drveta (**slika 34**). Za razliku od etarskog ulja kamforovog drveta, promene RS_{sr} frekventnih opsega i na velikom i na malom mozgu pokazuju korelaciju sa povećanjem doze 1,8-sineola. Korelacija je bila prisutna u promenama RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) ($r = 0,70$) i teta (4,1-8,0 Hz) ($r = -0,95$) frekventnog opsega velikog mozga i promenama RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) ($r = 0,72$) frekventnog opsega malog mozga.



Slika 34: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost relativne snaga (RS_{sr}) u delta (0,1-4,0 Hz), teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu velikog (VM) i malog mozga (MM) pacova u epohama bez i sa epileptičnom aktivnošću (EA) Doze etarskog ulja kamforovog drveta su preračunate na doze 1,8-sineola.

U slučaju fraktalne dimenzije korelaciona analiza je pokazala da u epohama bez epileptične aktivnosti, promene vrednosti FD_{sr} su korelisane jedino sa povećanjem doze etarskog ulja kamforovog drveta i to samo na velikom mozgu pacova ($r = 0,62$) (**slika 35**). Na malom mozgu, promene vrednosti FD_{sr} nisu korelisane niti sa povećanjem doze etarskog ulja kamforovog drveta ($r = -0,21$), niti sa povećanjem doze 1,8-sineola ($r = -0,10$).



Slika 35: Uticaj povećanja doze 1,8-sineola na srednju vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) velikog (VM) i malog mozga (MM) pacova u epohama bez i epohama sa epileptičnom aktivnošću. Doze etarskog ulja kamforovog drveta su preračunate na doze 1,8-sineola.

U epohama sa epileptičnom aktivnošću postoje sličnosti u doznoj zavisnosti etarskog ulja i 1,8-sineola i one su izraženije na nivou velikog mozga u odnosu na mali mozak. Tačnije, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola praćeno je povećanjem srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega

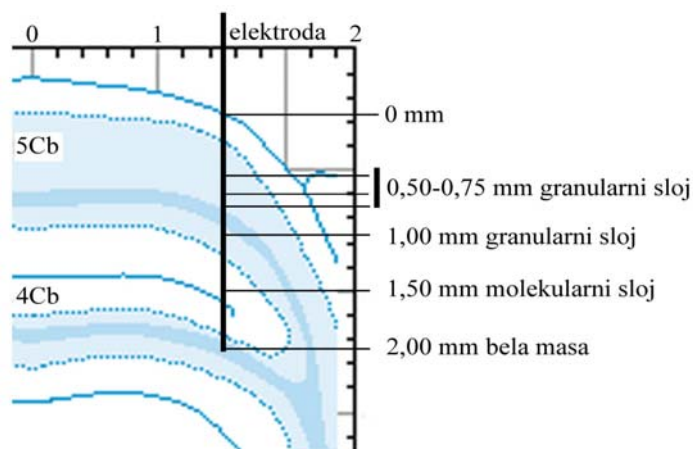
($r_{eu} = 0,98$; $r_{sin} = 0,93$)⁵, odnosno smanjenjem RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) ($r_{eu} = -0,93$; $r_{sin} = -0,98$), alfa (8,1-15,0 Hz) ($r_{eu} = -0,83$; $r_{sin} = -0,94$), beta ($r_{eu} = -0,82$; $r_{sin} = -0,82$) i gama (32,1-128,0 Hz) ($r_{eu} = -0,83$; $r_{sin} = -0,84$) velikog mozga. Na malom mozgu pacova, sličnosti u delovanju između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola bile su prisutne samo u promenama teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega tj. povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola praćeno je povećanjem RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega ($r_{eu} = 0,9946$; $r_{sin} = 0,98$). U ostalim frekventnim opsezima bile su prisutne razlike. Konkretno, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je smanjenjem RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,996$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) ($r = 0,29$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je povećanjem RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = 0,9991$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,38$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je povećanjem RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = 0,9681$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene ($r = -0,57$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta ne utiče na promene RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = -0,24$), dok povećanje doze 1,8-sineola utiče na smanjenje RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) ($r = -0,70$).

Ako se posmatra fraktalna dimenzija, korelaciona analiza je pokazala da su promene vrednosti FD_{sr} u epohama sa epileptičnom aktivnošću i na velikom i na malom mozgu korelisane sa povećanjem doze kako etarskog ulja kamforovog drveta, tako i 1,8-sineola. Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, praćeno je smanjenjem FD_{sr} na velikom ($r_{eu} = -0,60$; $r_{sin} = -0,43$) i malom mozgu ($r_{eu} = -0,75$; $r_{sin} = -0,89$) pacova.

⁵ eu-etarsko ulje kamforovog drveta
sin-1,8-sineol

5.6 Spektralna i fraktalna analiza električne aktivnosti malog mozga pacova na različitim dubinama elektroda

Na spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti malog mozga utiče položaja tj dubina registrujućih elektroda (**slika 36**). Promena dubine elektroda deluje različito na promene srednje relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega (**tabela 35**). Promene RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu pokazuju najveći koeficijent korelacije sa promenom dubine elektrode, a promene RS_{sr} u gama (32,0-128,0 Hz) najviše utiču na promene vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}). Sa povećanjem dubine elektroda, RS_{sr} u gama (32,1-128,0 Hz) frekventnom opsegu se povećava, a samim tim se povećava i vrednost FD_{sr} .



Slika 36: Šematski prikaz položaja elektrode u malom mozgu, Bregma 10,44 mm
(Paxinos i Watson, 2005)

Tabela 35: Vrednosti koeficijenata korelacije r između promena RS_{sr} frekventnih opsega, vrednosti FD_{sr} i dubine registrujućih elektroda (mm) na malom mozgu na 14 eksperimentalnih životinja.

	Dubina (mm)		FD_{sr}	
	r	p	r	p
Delta (0,1-4,0 Hz)	0,14	$p>0,05$	0,54	$p>0,05$
Teta (4,1-8,0 Hz)	-0,23	$p>0,05$	-0,38	$p>0,05$
Alfa (8,1-15,0 Hz)	-0,02	$p>0,05$	-0,42	$p>0,05$
Beta (15,1-32,0 Hz)	0,11	$p>0,05$	-0,28	$p>0,05$
Gama (32,1-128,0 Hz)	0,38	$p>0,05$	0,95	$p<0,05$
FD_{sr}	0,41	$p>0,05$	1,00	$p>0,05$

VI DISKUSIJA

Etarsko ulje kamforovog drveta koje je korišćeno u našim radovima i u ovoj doktorskoj disertaciji, odgovara etarskom ulju *Cinnamomum camphora* poznatom kao kamforovo ulje 1,8-sineolskog tipa (Behra i sar., 2001; Juliani i sar., 2005). Rezultati ove doktorske disertacije su potvrdili da etarsko ulje kamforovog drveta i njegova glavna komponenta 1,8-sineol imaju konvulzantsko dejstvo čak i na anestetiziranim pacovima. Detektovali smo elektrokortikografske znake epileptičnog napada u oblasti parijetalne kore 15 minuta nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola. U našim istraživanjima epileptična aktivnost mozga pacova se pojavila nakon ubrizgavanja većih doza etarskog ulja kamforovog drveta (450-750 $\mu\text{l/kg}$ i.p.). Najmanja doza etarskog ulja kamforovog drveta pri kojoj je došlo do pojave epileptične aktivnosti na mozgu pacova iznosila je 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p., a najmanja doza 1,8-sineola iznosila je 300 $\mu\text{l/kg}$ i.p. Etarsko ulje kamforovog drveta i njegova glavna komponenta 1,8-sineol su imali veoma slično dejstvo na spektralne i fraktalne karakteristike elektrokortikalne aktivnosti mozga pacova. Elektrofiziološki efekti 1,8-sineola nakon parenteralne administracije u dozi od 300-500 $\mu\text{l/kg}$ u potpunosti podsećaju na efekat etarskog ulja kamforovog drveta u dozama od 450-750 $\mu\text{l/kg}$. Dominantno učešće delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega u cerebralnoj elektrokortikalnoj aktivnosti bilo je potvrđeno učešćem srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) sa 46-52 % u kontrolnim uslovima (pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola), a zatim je usledio porast srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) na 61-87 % tokom iktalnog perioda. Suprotno od toga, RS_{sr} ostalih frekventnih područja su opadale tokom iktalne faze. Ovakvo ponašanje frekventnih opsega može biti objašnjeno hipotezom o hijerarhijskoj organizaciji neuronskih oscilacija, odnosno ritmova u mozgu. Spori frekventni opsezi nastoje da budu u saglasnosti sa bržim frekventnim opsezima, ali se to tokom epileptičnog napada ne događa, jer postoji narušen red u vidu nekontrolisanih električnih pražnjenja neurona. U postiktalnom i interiktalnom stanju RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega kretale su se u opsegu od 39-56 % tj. opadale su u odnosu na kontrolne uslove, dok se RS_{sr} ostalih frekventnih opsega povećavala u odnosu na kontrolu. Naročito je interesantno da su se vrednosti RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) i beta (15,1-32,0 Hz)

frekventnog opsega povećavale u odnosu na kontrolu i to može biti dobar pokazatelj interiktalnog stanja.

Tokom epileptičnog napada, postoji generalni trend povećanja relativne snage u niskim frekventnim opsezima i smanjenja relativne snage u visokim frekventnim opsezima (Kharlamov, 2003). Ove činjenice, još jednom, jasno potvrđuju predominantnost delta frekventnog opsega ne samo tokom anestezije već i u uslovima neuroksičnosti. Postoji interesantni izveštaj sa Berklija (Canolty i sar., 2006) da spore moždane oscilacije utiču na brze oscilacije ili gama talase. To daje novo sagledavanje o funkcionisanju mozga i uvodi nove pretpostavke u vezi hijerarhije oscilacija u mozgu.

Etarsko ulje kamforovog drveta 1,8-sineološkog tipa ima primenu u lečenju bakterijskih i virusnih respiratornih infekcija, prehlada, gripa, bronhitisa i kašlja. Koristi se i za ublažavanje bola u mišićima i zglobovima. Smatra se da ovo ulje može da otkloni i simptome stresa i depresije. *Cinnamomum camphora* etarsko ulje 1,8-sineološkog tipa koristi se samo za spoljnu upotrebu odnosno za masažu, za pravljenje obloga i kupki, a doze koje se primenjuju u ovu svrhu su veoma male i iznose od 2-12 kapi (tj. 1,6-10 μ l/kg preračunato na prosečnu telesnu masu čoveka od 60 kg). U našim eksperimentima etarsko ulje kamforovog drveta je bilo aplikovano intraperitonealno i bile su korišćene veće doze etarskog ulja nego što se koristi u terapijske svrhe, jer sa malim dozama ne bi bilo moguće izazvati epileptičnu aktivnost. U radu Medvedeva i saradnika (1990) korišćen je sintetički kamfor (0,02-0,05 g/kg) u količinama koje su približno odgovarale količini kamfora koji je ulazio u sastav etarskog ulja aplikovanog u našim eksperimentima (0,014-0,069 g/kg). Medvedev je u svojoj studiji na Krushinskii-Molodkina (KM) soju pacova koji je genetski predisponiran ka dobijanju konvulzija, u uslovima registrovanja životinje u budnom stanju, dobio epileptičnu aktivnost mozga, dok smo mi u našim istraživanjima uspeali da izazovemo epileptičnu aktivnost čak i u uslovima anestezije i to na Wistar pacovima. Mi smo, kao i Medvedev, dobili povećanje amplitude signala i povećanje relativne snage u delta (0,1-4,0 Hz) i teta (4,1-8,0 Hz) frekventnoj oblasti kore velikog mozga. Farhat i saradnici (2001) su ispitivali toksičnost etarskog ulja *Salvia libanotica* koje se koristi u tradicionalnoj medicini u lečenju prehlade, kašlja i stomačnih tegoba, koje kao glavni

konstituent sadrži 1,8-sineol (57,4%). Najmanja smrtonosna doza (LD₅₀) kod miševa, nakon intraperitonealnog ubrizgavanja ovog etarskog ulja, kretala se u rasponu od 839 do 1200 mg/kg, a to je ekvivalentno 481-688 mg/kg 1,8-sineola. Značajan podatak predstavlja i to da su pri ovim dozama uočene konvulzije. Mi smo u našim eksperimentima konvulzivnu aktivnost dobili pri manjim dozama 1,8-sineola tj. 300 µl/kg i.p.

Još uvek nije razjašnjen mehanizam delovanja etarskog ulja kamforovog drveta. Mi smatramo da epileptogeno delovanje etarskog ulja kamforovog drveta potiče od prisustva veoma reaktivnih monoterpena: 1,8-sineola i kamfora i to usled njihovog sinergističkog delovanja (Burkhard i sar., 1999). Postavlja se pitanje da li etarsko ulje kamforovog drveta deluje direktno na ćelije mozga ili posredno tako što menja krvni pritisak koji inače ima veliki uticaj na pravilno funkcionisanje mozga odnosno neurona. Mehanizmi delovanja terpenoida nisu dobro poznati, ali se zna da se preparati dobijeni iz biljaka koji se koriste za poboljšanje kognitivnih sposobnosti u Alchajmerovoj bolesti baziraju na inhibiciji enzima acetilholinesteraze (Miyazawa i sar., 2001). Perry i saradnici (2003) su pokazali da etarsko ulje španske žalfije *Salvia lavandulaefolia* koja se koristi u tretmanu Alchajmerove bolesti ima antiacetilholinesteraznu aktivnost. Ovo etarsko ulje sadrži oko 12,7 % 1,8-sineola i 29,6 % kamfora i deluje tako što inhibira enzim acetilholinesterazu, odnosno povećava količinu acetilholina u nervnom tkivu pacova nakon oralne aplikacije u trajanju od 5 dana. Takođe, značajan je i podatak da su pomenuti autori u svojim istraživanjima dobili povećanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod pacijenata koji su 6 nedelja uzimali etarsko ulje *Salvia lavandulaefolia*. Nije novo da se sve više govori o tome da etarska ulja biljaka deluju na mozak posredno tako što snižavaju krvni pritisak, a veliki mozak je veoma osetljiv na promene krvnog pritiska i kiseonika koje mogu izazvati pojavu epileptičnog napada. Lahlou i saradnici (2002) su pokazali da 1,8-sineol snižava krvni pritisak tako što deluje na opuštanje glatkih mišića krvnih sudova tj. izaziva vazodilataciju. Dejstvo 1,8-sineola ostvaruje se direktno na kalcijumske kanale mišića krvnih sudova.

Drugi po redu konstituent po svojoj zastupljenosti u etarskom ulju kamforovog drveta koje smo koristili u našim istraživanjima bio je kamfor (9,18 %). Poznato je da kamfor ima epileptična svojstva. Kamfor je poznat po svojoj toksičnosti čak i u malim dozama naročito

među decom (Craig, 1953; Love i sar., 2004; Guilbert i sar., 2007). Postoje izveštaji o pojavi konvulzija kod dece koja su bila izložena kozmetičkim balzovima koji su sadržali terpena, a među njima i kamfor (Laribiere i sar., 2004). Na osnovu podataka dobijenih iz bolnica i toksikoloških centara utvrđeno je da je minimalna akutna toksična doza kamfora kod odraslih 30 mg/kg telesne težine (Anderson i Topliff, 2001; Carracio i McGuigan, 2004). U našim eksperimentima najmanja doza kamfora (kao konstituent etarskog ulja kamforovog drveta) koja je izazvala epileptičnu aktivnost bila je nešto veća od granične tj. 41,31 mg/kg (odnosno 450 µl/kg etarskog ulja kamforovog drveta). Administracija za droge i lekove Sjedinjenih američkih država je 1983. godine donela propis po kome biljni preparati koji se koriste u samomedikaciji ne bi smeli da sadrže preko 11 % kamfora. Kamfor deluje tako što blokira nikotinske acetilholinske receptore i povećava sekreciju kateholamina (Park i sar., 2001), tako da i ovaj mehanizam delovanja može biti pisutan kada se razmatra delovanje etarskog ulja kamforovog drveta.

Značajan doprinos naših istraživanja ogleda se u paralelnom prikazu spektralnih i fraktalnih promena. Smer promena srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}), u epohama bez epileptične aktivnosti, na velikom mozgu pacova bio je isti nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i nakon administracije 1,8-sineola. Tačnije, kao što se i očekivalo bilo je prisutno povećanje srednje vrednosti fraktalne dimenzije u odnosu FD_{sr} pre davanja supstanci (kontrola). Ovo povećanje se može objasniti povećanjem relativne snage brzih frekventnih opsega: alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128, 0 Hz) (Spasić i sar., 2011b). Na malom mozgu u epohama bez epileptične aktivnosti, FD_{sr} ponašala se različito nakon davanja 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta. FD_{sr} bila je veća nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na kontrolu, dok je nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta bila manja. Pojava da je u epohama bez epileptične aktivnosti, FD_{sr} manja u odnosu na kontrolu može se objasniti time što je u kontrolnim uslovima vrednost FD_{sr} bila relativno visoka posebno u slučajevima gde su registrujuće elektrode bile postavljene u dubljim slojevima kore malog mozga. Naši rezultati na malom mozgu pacova su pokazali da povećanje dubine registrujućih elektroda povećava vrednost RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega, a samim tim se povećava i vrednost FD_{sr} .

Poredeći naše rezultate na animalnim modelima sa rezultatima dobijenim u raznim tipovima epi-napada kod ljudi, uočili smo prisustvo sličnosti, a to je da je tokom preiktalnog perioda srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) bila relativno niska, da bi se tokom početnog stanja epi-napada povećala. Srednja vrednost fraktalne dimenzije (FD_{sr}) ostaje povećana i u interiktusu, ali najmanju vrednost imala je prilikom pojave epileptičnog pražnjenja tj visokovoltazne šiljkovite aktivnosti (Esteller i sar., 1999). Fraktalna analiza cerebralne elektrokortikalne aktivnosti je pokazala da je tokom iktalnog stanja FD_{sr} niža nego pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta (Grbić i sar., 2008). Promene FD_{sr} mogu se objasniti preko promena relativne snage frekventnih opsega. Tačnije, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, kako raste relativna snaga sporih frekventnih opsega, tako opada relativna snaga brzih frekventnih opsega, odnosno opada i vrednost fraktalne dimenzije. Najniže vrednosti fraktalne dimenzije zabeležene su u toku samog iktusa kada je najveće učešće sporog tj. delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega. Ovo smanjenje vrednosti FD može ići i ka nižim vrednostima ne samo u odnosu na epohe bez epileptične aktivnosti već i u donosu na epohe pre davanja etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola (kontrola). Naši rezultati su pokazali da se FD_{sr} u epohama sa epileptičnom aktivnošću, ponašala različito nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta i na velikom i na malom mozgu. Na velikom mozgu, vrednost FD_{sr} se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta povećala u odnosu na vrednosti FD_{sr} u kontroli, dok se nakon administracije 1,8-sineola smanjila. Na malom mozgu je obrnuto, tj. vrednost FD_{sr} se nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta smanjila u odnosu na kontrolu, dok se nakon administracije 1,8-sineola povećala. Ovo neočekivano povećanje FD_{sr} velikog mozga može se objasniti i prisustvom velike varijabilnosti vrednosti fraktalne dimenzije. Zbog veličine prozora u fraktalnoj analizi koja je iznosila 200 tačaka (0,7812 s) dešavalo se da u istom prozoru budu zastupljene preiktalna moždana aktivnost kada vrednost FD raste i iktalna moždana aktivnost kada vrednost FD opada. Otuda se može desiti da srednja vrednost fraktalne dimenzije jednog prozora bude visoka usled dominantne zastupljenosti preiktalne aktivnosti. Takođe, bila je prisutna i pojava da su se vrednosti fraktalne dimenzije razlikovale između eksperimenata što je dovelo do toga da FD_{sr} bude veća, odnosno drugačija od očekivanog. Iz tog razloga bolji uvid u promene vrednosti fraktalne dimenzije pruža posmatranje promena za svaku dozu etarskog ulja

kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola posebno. Tako je u slučaju administracije 450 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, došlo do blagog pada vrednosti fraktalne dimenzije u epohama sa epileptičnom aktivnošću, u odnosu na epohe bez epileptične aktivnosti. Nakon administracije 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p. etarskog ulja kamforovog drveta, došlo je do blagog porasta vrednosti fraktalne dimenzije, dok je u slučaju administracije najvećih doza (600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p.) došlo do izrazitog pada vrednosti fraktalne dimenzije. Još bolji uvid u opisane promene pruža posmatranje promena vrednosti fraktalne dimenzije u vremenskom domenu, odnosno kada se registrovani signal posmatra kao vremenska serija.

Značajan doprinos ovih istraživanja ogleda se u tome što je ispitana dozna zavisnost konvulzantske aktivnosti mozga. U našoj korelacionoj analizi iako u većini slučajeva nije dobijena statistička značajnost, dobijene su visoke vrednosti koeficijenta korelacije. Statistička značajnost nije dobijena zbog malog obima uzorka, jer na velikim uzorcima statističku značajnost mogu doseći sasvim mali koeficijenti korelacije te smo se u našem rezultatu prvenstveno fokusirali na veličinu vrednosti koeficijenta korelacije (Pallant, 2007).

Korelaciona analiza podataka, u uslovima nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, u epohama bez epileptične aktivnosti, je pokazala da promene srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) frekventnih opsega i velikog i malog mozga pacova nisu bile u korelaciji sa povećanjem doze etarskog ulja kamforovog drveta. Za razliku od etarskog ulja kamforovog drveta, nakon administracije 1,8-sineola, promene RS_{sr} frekventnih opsega i na velikom i na malom mozgu pokazale su postojanje korelacije. Korelacija je bila prisutna u promenama RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) ($r = 0,70$) i teta (4,1-8,0 Hz) ($r = -0,95$) frekventnog opsega velikog mozga i promenama RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) ($r = 0,72$) frekventnog opsega malog mozga. Ove razlike u delovanju 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta, mogu se objasniti time što su u našim eksperimentima bile aplikovane samo tri doze 1,8-sineola (300, 400 i 500 $\mu\text{l/kg}$ i.p.), dok je u eksperimentima sa etarski uljem kamforovog drveta bilo aplikovano sedam doza (150, 300, 400, 450, 500, 600 i 750 $\mu\text{l/kg}$ i.p.). Korelaciona analiza je pokazala da u epohama bez epileptične aktivnosti, promene FD_{sr} jesu korelisane sa povećanjem doze i to samo etarskog ulja kamforovog drveta i samo

na velikom mozgu pacova ($r = 0,62$). Tačnije, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, na velikom mozgu pacova praćeno je povećanjem FD_{sr} . Na malom mozgu pacova, u epohama bez epileptične aktivnosti, promene FD_{sr} nisu korelisane niti sa povećanjem doze etarskog ulja kamforovog drveta, niti sa povećanjem doze 1,8 sineola.

U epohama sa epileptičnom aktivnošću, korelaciona analiza je pokazala da postoje sličnosti u doznoj zavisnosti etarskog ulja i 1,8-sineola koje su bile izraženije na nivou velikog mozga u odnosu na mali mozak. Tačnije, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola praćeno je povećanjem RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega ($r_{eu} = 0,98$; $r_{sin} = 0,93$), odnosno smanjenjem RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) ($r_{eu} = -0,93$; $r_{sin} = -0,98$), alfa (8,1-15,0 Hz) ($r_{eu} = -0,83$; $r_{sin} = -0,94$), beta ($r_{eu} = -0,82$; $r_{sin} = -0,82$) i gama (32,1-128,0 Hz) ($r_{eu} = -0,83$; $r_{sin} = -0,84$) frekventnog opsega velikog mozga. Na malom mozgu pacova sličnosti u delovanju između etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola bile su prisutne samo u promenama teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega tj. povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola praćeno je povećanjem RS_{sr} teta (4,1-8,0 Hz) frekventnog opsega ($r_{eu} = 0,9946$; $r_{sin} = 0,98$). U ostalim frekventnim opsezima bile su prisutne razlike. Konkretno, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je smanjenjem RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,996$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene RS_{sr} delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega ($r = 0,29$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je povećanjem RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = 0,9991$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene RS_{sr} alfa (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,38$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta praćeno je povećanjem RS_{sr} beta (15,1-32,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = 0,9681$), dok povećanje doze 1,8-sineola ne utiče na promene RS_{sr} beta (8,1-15,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,57$). Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta ne utiče na promene RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega malog mozga ($r = -0,24$), dok povećanje doze 1,8-sineola utiče na smanjenje RS_{sr} gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega ($r = -0,70$).

U slučaju fraktalne dimenzije, korelaciona analiza je pokazala da u epohama sa epileptičnom aktivnošću, promene FD_{sr} i na velikom i na malom mozgu pacova jesu korelisane sa povećanjem doze kako etarskog ulja kamforovog drveta, tako i 1,8-sineola. Povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, praćeno je smanjenjem FD_{sr} na velikom ($r_{eu} = -0,60$; $r_{sin} = -0,43$) i malom mozgu pacova ($r_{eu} = -0,75$; $r_{sin} = -0,70$). Iako je u slučaju administracije 1,8-sineola na velikom mozgu pacova dobijeno da r vrednost nije bila velika ($r = -0,43$) ipak je ona znatno veća nego vrednost koja je dobijena u epohama bez epileptične aktivnosti ($r = 0,09$).

Fraktalna analiza predstavlja dobar alat u predikciji epileptičnog napada. Fraktalna analiza intrakranijalnog elektroencefalograma u pacijenata sa epilepsijom temporalnog režnja tokom hirurške operacije je efikasna metoda za karakterizaciju elektrokortikalne kompleksnosti i obećavajuća metoda za određivanje početka epileptičnog napada (Esteller i sar., 1999). Naši poslednji rezultati na moždanoj aktivnosti nakon moždane ozlede studirane uz pomoć fraktalne analize (Spasić i sar., 2005b) ukazuju na moguće korišćenje takve analize kao obećavajuće metode za prepoznavanje nekih patofizioloških stanja (Klonowski i sar., 2001). Haotično ponašanje može biti tipičan odgovor u biološkim sistemima (Savi, 2005). Epileptična aktivnost mozga kao posledica uzimanja etarskih ulja biljaka predstavlja novi izazov za naša istraživanja. Još uvek nije razjašnjeno da li normalni elektroencefalografski signali imaju veću kompleksnost nego signali patofizioloških stanja (epileptični napadi, na primer) koji imaju nisku vrednost dimenzionalne kompleksnosti. U nekim epizodama epileptične aktivnosti, sugerisano je da moždani signali gube kompleksnost (Lehnertz i Elger, 1995). Iktalna, interiktalna i čak preiktalna stanja mogu biti detektovana prećenjem moždane dinamike kod pacijenata sa neokortikalnom parcijalnom epilepsijom (Navarro i sar., 2002). Međutim, predviđanje epileptičnog napada iz elektroencefalografskih zapisa još uvek je otvoreno pitanje i ne postoji pouzdana metoda koja može sa sigurnošću predvideti epi-napad uprkos uspešnosti mnogih metoda iz raznih polja kao što su nelinearna dinamika, neuralne mreže, statističko testiranje, itd. (Stam, 2005; Kugiomitzs i sar., 2007).

Sackellares i saradnici (1999) su raspravljali da epileptični mozak pravi ponavljane prelaze u i izvan iktalnog stanja zato što epileptogeni fokus teži da se na ovaj način reorganizuje iz haosa u red. Takođe, autori pretpostavljaju da epileptični napad omogućava mozgu da se resetuje, odnosno da ponovo uspostavi svoje funkcije. Fraktalna, spektralna i analiza talasićima kod tri tipa epileptičnog napada pacova (Xiaoli i sar., 2005) je pokazala da postoje karakteristični znaci približavanja epi-napada. Poređenje linearnih i nelinearnih metoda za identifikaciju i predikciju epileptičnog napada (McSharry i sar., 2003) nije dalo mnogo konkretnih dokaza o postojanju determinističkog haosa u elektrokortikalnim signalima. Međutim, kolekcija kompleksnih kriterijuma mogla bi da pokaže da postoji generalna nestabilnost u pre-fokalnoj oblasti epileptičnog napada indukovano bikukulinom (Eftaxias i sar., 2006). Za naša buduća istraživanja planirano je da se ispita specifičnost delovanja glavnih konstituenata etarskog ulja kamforovog drveta na neokortikalnu i hipokampalnu aktivnost mozga pacova i to na mnogo dužim signalima (do 1800 s), a sve u cilju da se nađe novi analitički kriterijum koji bi poboljšao iktalnu prediktabilnost. Preliminarni rezultati ovakve studije već su objavljeni u radu Čulić i sar. (2010).

Naši rezultati su pokazali da nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola vrednost Hurstovog eksponenta (H) raste. Tačnije, vrednost Hurstovog eksponenta (H) se neposredno pre pojave iktal faze značajno povećava, da bi u samom iktusu dostigao najveću vrednost. Nakon iktusa i H vrednost se smanjuje. Sugerisano je da se dimenzionalne promene u moždanoj aktivnosti dešavaju pre početka napada (Babloyantz i Destexhe, 1986). Značajan je i nalaz da svojstva Hurstovog eksponenta, naročito njegovo povećanje u preiktalnoj fazi mogu poslužiti za predviđanje napada (Čulić i sar., 2010). Naši rezultati izračunavanja H vrednosti su u skladu sa nalazima drugih autora o nelinearnim svojstvima moždanih signala (Zhou i sar., 2007; Indiradevi i sar., 2009). Promene H vrednosti koje su indukovane parenteralnom administracijom etarskog ulja kamforovog drveta/1,8-sineola su u saglasnosti sa rezultatima ostalih istraživača koji su našli da na početku *grand mal* napada postoji značajno smanjenje vrednosti fraktalne dimenzije (FD), odnosno povećanje relativne snage spektra u sporom frekventnom opsegu (Rosso i sar., 2003).

U našim radovima objavljeni su i rezultati analize elektrokortikalne aktivnosti mozga pomoću talasića, u uslovima nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola (Ćulić i Keković, 2008; Ćulić i sar., 2009a). Rezultati analize u ovoj studiji su u saglasnosti sa nedavnom studijom sa etarskim uljem kamforovog drveta urađenoj spektralnom (Grbić i sar., 2006) i fraktalnom analizom (Grbić i sar., 2008). Analiza talasićima je moćna i pogodna metoda za analizu nestacionarnih signala, a nova šema klasifikacije epileptičnih napada bazirana na ovoj vrsti analize elektroencefalograma objavljena je nedavno (Ocak, 2008). Korišćenje talasića u analizi ima prednosti jer se pomoću njih može predvideti epi-napad definisanjem preiktalnog stanja. Primena analize talasićima (Davidson, 2009) u obradi signala velikog i malog mozga u akutnom epi-napadu može obezbediti više detalja ne samo o predikciji već i o prestanku epi-napada.

Postoje različiti pristupi u istraživanju neurofizioloških mehanizama koji su značajni u razumevanju prelaska iz interiktalnog stanja u iktalno stanje. Takvi su na primer teorijski modeli EEG aktivnosti (Wendling i sar., 2005) i eksperimentalni animalni modeli (Gorter i sar., 2002; Grbić i sar., 2006). U našim radovima opisali smo neke karakteristične promene u spektralnim, fraktalnim i parametrima talasića u analizi elektrokortikalne aktivnosti na pacovskom modelu akutne epilepsije (Gorter i sar., 2002; Grbić i sar., 2006; Ćulić i Keković, 2008; Grbić i sar., 2008; Ćulić i sar., 2009). Kompleksnost epileptoformnih EEG signala je analizirana izračunavanjem vrednosti FD, H i ostalih nelinearnih pokazatelja (Klonowski i sar., 2000; Kannathai i sar., 2004; 2005). Oscilatorna aktivnost mozga koja se reflektuje na elektroencefalogramu ili na elektrokortikogramu ima fraktalne osobine, što je značajno za izvesne neurokognitivne funkcije u zdravlju i bolesti. Fraktalni procesi definisani uz pomoć samo-sličnosti se povezuju sa fraktalnom dimenzijom ili Hurstovim eksponentom različitih procesa (Hurst i sar., 1965; Higuchi, 1988). Primena nelinearnih metoda u analizi cerebralne električne aktivnosti govori u prilog tome da su ovakvi modeli korisni u interpretaciji patofizioloških stanja kao što su epizode poremećene aktivnosti i haotično ponašanje (Acharya i sar., 2005). Primena nelinearne determinističke dinamike i moćni algoritmi bili su korišćeni u cilju analize epileptičnog napada (Schiff, 1998).

Primenom principa nelinearne dinamike na vremenske serije moguća je karakterizacija fundamentalnih informacija o kompleksnoj dinamici mozga (Elger i sar., 2000).

Još jedan značajan nalaz ove disertacije je da je u navedenom akutnom animalnom modelu epileptičnog napada, linearnim i nelinearnim analitičkim pristupom delimično rasvetljena eventualna uloga malog mozga u genezi epilepsije (Brighina i sar., 2006; Daghinara i sar., 2007; Ćulić i sar., 2009b). Hermann i sar., (2005) su pokazali da epilepsija temporalnog režnja može biti povezana sa atrofijom malog mozga. Električna aktivnost malog mozga je inače, u fiziološkim uslovima, manje amplitude i veće frekvence nego električna aktivnost velikog mozga (Adrian, 1935). I mali mozak čoveka može ispoljiti epileptičnu aktivnost u vidu pojave sinhronizovane šiljkovite aktivnosti (Niedermeyer i Uematsu, 1974; Kandel i Buzsáki, 1993). U našim rezultatima, u iktusu mali mozak se ponaša drugačije nego veliki mozak, odnosno sa povećanjem doze etarskog ulja kamforovog drveta srednja vrednost relativne snage (RS_{sr}) delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega se smanjuje, dok se srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) ostalih frekventnih opsega povećavaju. Ovakvo ponašanje može se objasniti time što je pokazano da električna stimulacija malog mozga nikada ne dovodi do pojave niskih frekvenci kao u slučaju velikog mozga (Dow, 1938). Jaka električna stimulacija malog mozga izaziva povećanje amplitude njegove električne aktivnosti i pojavu izražene regularnosti i povećanja frekvence. Činjenica da mali mozak spontano ima izraženu električnu aktivnost visoke frekvence i da se ta frekvencija nakon električne stimulacije povećava može ukazivati na to da mali mozak deluje inhibitory na one strukture koje ga inervišu (Adrian, 1935).

U istraživanjima za ovu doktorsku disertaciju ističe se još jedna razlika u spektralnim i fraktalnim karakteristikama elektrokortikalne aktivnosti malog i velikog mozga pacova. Naime, pokazano je da kod malog mozga ove karakteristike zavise i od položaja tj. dubine registrujućih elektroda. Povećanje dubine registrujućih elektroda praćeno je povećanjem srednje vrednosti relativne snage (RS_{sr}) gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega, a samim tim i povećanjem srednje vrednosti fraktalne dimenzije (FD_{sr}). Dow (1938) je pokazao da sa povećanjem dubine registrujućih elektroda dolazi do povećanja frekvence

registrovanih signala. Iz tog razloga, kada se analizira električna aktivnost malog mozga potrebno je voditi računa o položaju tj. dubini registrujućih elektroda.

Naravno, ne smemo prenebregnuti ni činjenicu da naši rezultati pokazuju varijabilnost u zavisnosti od eksperimentalnih uslova, načina registrovanja i tipa elektroda. Varijabilnosti rezultata svakako doprinosi i sama anestezija, jer se njena dubina menja tokom eksperimenta, a to se odražava na električnu aktivnost mozga (Belelli i sar., 1999). Nije u potpunosti razjašnjeno kako anestezija utiče na električnu aktivnost pojedinih moždanih struktura. Takođe, pokazatelji dubine anestezije još uvek nisu u potpunosti standardizovani (Dougherty i sar., 1997), a to sve zajedno otežava pokušaj da se anestezija tokom eksperimenta održava na istom nivou, tj. da se postigne stabilnost uslova registrovanja.

Studije o delovanju etarskih ulja biljaka uglavnom se zasnivaju na merenju fizioloških (Lahlou i sar., 2002), farmakoloških (Perry i sar., 2003), toksikoloških (Farhati i sar., 2001), mikrobioloških (Tzakou i sar., 2001) ili pokazatelja ponašanja (Le Bars i sar., 1997; Mix i Crews, 2000). Etarska ulja biljaka i njihovi konstituenti sa svojom farmakološkom aktivnošću mogu biti značajni u tretmanu kognitivnih poremećaja, ali su naši rezultati pokazali da postoji mogućnost pojave tonično-kloničnih konvulzija (Burkhard i sar., 1999). Biljni preparati, uključujući i one koji imaju uticaj na moždane funkcije, nisu u svojoj suštini bolji nego sintetički preparati ako se razmatra efikasnost i sigurnost u odnosu na ljudsko zdravlje (Johnston, 2003). Studije koje se zasnivaju na merenju elektrofizioloških promena u mozgu i ispitivanju konvulzantskog delovanja etarskih ulja biljaka ređe su zastupljene, te je u tom smislu doprinos naših istraživanja značajan. Takođe, značajan doprinos ove doktorske disertacije predstavlja ispitivanje dozne zavisnosti konvulzantske aktivnosti mozga, kao i uporedna analiza spektralnih i fraktalnih pokazatelja.

VII ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata koji opisuju epileptogeno delovanje etarskog ulja kamforovog drveta i njegove glavne komponente 1,8-sineola na veliki i mali mozak pacova, mogu se doneti sledeći zaključci:

- 1) Etarsko ulje kamforovog drveta ($\geq 450 \mu\text{l/ kg t.m.}$) ili 1,8-sineola ($\geq 300 \mu\text{l/ kg t.m.}$) indukuju epileptičnu aktivnost sa pojavom pojedinačnih i grupnih šiljaka velike amplitude u elektrokortikogramu sa povremenim kloničnim konvulzijama ekstremiteta, 3-15 minuta nakon administracije supstanci.
- 2) Sličnosti u delovanju etarskog ulja kamforovog drveta i njegove glavne komponente 1,8-sineola bile su izraženije na nivou velikog mozga u odnosu na mali mozak i izraženije u pogledu promena parametara spektralne analize u odnosu na parametre fraktalne analize.
- 3) Na velikom mozgu, nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta, kao i 1,8-sineola, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, bio je prisutan veliki porast ukupne snage, kao i povećanje relativne snage u delta (0,1-4,0 Hz) frekventnom opsegu, odnosno smanjenje relativne snage u teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnim opsezima.
 - a) Potvrđeno je dominantno učešće delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, a vrednost relativne snage se kretala od 47 do 87 %
- 4) Na malom mozgu, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, relativne snage frekventnih opsega su se različito ponašale u odnosu na veliki mozak i različito nakon administracije 1,8-sineola u odnosu na etarsko ulje kamforovog drveta.
- 5) Razlike između velikog i malog mozga, kao i razlike u delovanju etarskog ulja kamforovog drveta i 1,8-sineola bile su izraženije u parametrima fraktalne analize

- a) Na velikom mozgu pacova, nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta u epohama sa epileptičnom aktivnošću, postoji povećanje vrednosti FD u odnosu na kontrolu. Suprotno, nakon administracije 1,8-sineola postoji smanjenje FD.
- b) Na malom mozgu pacova, nakon administracije etarskog ulja kamforovog drveta u epohama sa epileptičnom aktivnošću postoji smanjenje vrednosti FD u odnosu na kontrolu. Suprotno, nakon administracije 1,8-sineola postoji povećanje FD.
- 6) Na velikom mozgu, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta, odnosno 1,8-sineola, u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je povećanjem relativne snage delta (0,1-4,0 Hz) frekventnog opsega, odnosno smanjenjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz), beta (15,1-32,0 Hz) i gama (32,1-128,0 Hz) frekventnih opsega.
- 7) Na malom mozgu, povećanje doze etarskog ulja kamforovog drveta u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je smanjenjem relativne snage delta (0,1-4,0 Hz), odnosno povećanjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), alfa (8,1-15,0 Hz) i beta (15,1-32,0 Hz) frekventnih opsega.
- 8) Na malom mozgu, povećanje doze 1,8-sineola u epohama sa epileptičnom aktivnošću, praćeno je povećanjem relativne snage teta (4,1-8,0 Hz), odnosno smanjenjem relativne snage gama (32,1-128,0 Hz) frekventnog opsega.
- 9) I na velikom i na malom mozgu pacova, promene FD negativno su korelisane sa povećanjem doze kako etarskog ulja kamforovog drveta tako i 1,8-sineola.

LITERATURA

Acharya R.U., Faust O., Kannathal N., Chua T., Laxminarayan S. (2005). Nonlinear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Comp Meth Prog Biomed* 80: 37-45.

Adrian E.D. (1935). Discharge frequencies in the cerebral and cerebellar cortex. *J Physiol (London)* 83: 32p-33p.

Allen J.B. (1977). Short term spectral analysis, synthesis, and modification by discrete Fourier transform. *IEEE T Acoust Speech Signal Process* 25(3): 235-238.

Allen J.B. (1982). Application of the short-time Fourier transform to speech processing and spectral analysis. In: *Proceedings of IEEE ICASSP-82*, pp 1012-1015.

Anderson D.L., Topliff A.R. (2001). Camphor and mothballs. In: Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T., eds. *Clinical toxicology*. Philadelphia: WB Saunders, pp 339-342.

Anderson I.B., Mullen W.A., Meeker J.E., Khojasteh-Bakht S.C., Oishi S., Nelson S.D., Blanc P.D. (1996). Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 124: 726-734.

Antkowiak B., Hentschke H. (1997). Cellular mechanisms of gamma rhythms in rat neocortical brain slices probed by the volatile anaesthetic isoflurane. *Neurosci Lett* 231: 87-90.

Arnold W. (1988). Vincent Van Gogh and the thujone connection. *JAMA* 260: 3042-3044.

Babloyantz A., Destexhe A. (1986). Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 83: 3153-3157.

Babloyantz A., Salazar J.M., Nicolis C. (1985). Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys Lett A* 111: 152-156.

- Bassingthwaite J.E., Raymond G.M. (1995). Evaluation of the dispersion analysis method for fractal time series. *Ann Biomed Eng* 23: 491-505.
- Behra O., Rakotoarison C., Harris R. (2001). Ravintsara vs ravensara a taxonomic clarification. *Int J Aromather* 11(1):4-7.
- Belelli D., Pistis M., Peters J.A., Lambert J.J. (1999). The interaction of general anesthetics and neurosteroids with GABA(A) and glycine receptors. *Neurochem Int* 34: 447-452.
- Breakspear M., Tery J.R., Friston K.J., Harris A.W.F., Williams L.M., Brown K., Brennan J., Gordon E. (2003). A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia. *Neuroimage* 20: 466-478.
- Brighina F., Daniele O., Piazza A, Giglia G., Fierro B. (2006). Hemispheric cerebellar rTMS to treat drug-resistant epilepsy: Case reports. *Neurosci Lett* 397: 229-233.
- Bringmann A. (1995). Topographic mapping of the cortical EEG power in the unrestrained rat: peripheral effects of neuroactive drugs. *Arch Ital Biol* 133: 1-16.
- Burkhard P.R., Burkhardt K., Haenggeli C-A., Landis T. (1999). Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol* 246: 667-670.
- Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S, Soltani M., Nagarajan S.S., Kirsh H.E., Berger M.S., Barbaro N.M., Knight R.T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313(5793): 1626-1628.
- Carracio T.R., McGuigan M.A. (2004). Over-the-counter products. In: Dart RC, ed. 3rd ed. *Medical toxicology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 1051-1062.
- Ciszewski J., Klonowski W., Stepien R., Jernajczyk W., Karlinski A., Niedzielska K. (1999). Application of chaos theory for EEG-signal analysis in patients with seasonal affective disorder. *Med Biol Eng Comput* 37: 359-360.

Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures [Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy] (1981). *Epilepsia* 22: 489-501.

Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes [Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy] (1985). *Epilepsia* 26: 268-278.

Cooley J., Lewis P., Welch P. (1969). The finite Fourier transform. *IEEE Trans. Audio Electroacoustics* 17(2): 77-85.

Cooley J.W., Tukey J.W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput* 19: 297-301.

Craig J. (1953). Poisoning by the volatile oil in childhood. *Arch Dis Child* 28: 475-483.

Ćulić M, Blanuša L.M., Grbić G.M., Spasić S.Z., Janković B., Kalauzi A. (2005). Spectral analysis of cerebellar activity after acute brain injury in anesthetized rats. *Acta Neurobiol Exp* 65(1): 11-17.

Ćulić M., Keković G. (2008). Electrocortical activity of rat brain and 1,8 cineole effect – spectral and continual wavelet analysis. IV Kongres of Serbian Society for Neuroscience, Kragujevac, September 11-14, (Abstract Book), p 33.

Ćulić M., Keković G., Grbić G., Martać Lj., Soković M., Podgorac J., Sekulić S. (2009a). Wavelet and fractal analysis of rat brain activity in seizures evoked by camphor essential oil and 1,8-cineole. *Gen Physiol Biophys (Special Issue)* 28: 33-40.

Ćulić M., Keković G., Martać L., Grbić G., Sekulić S. (2009b). Cerebellar role in brain injury and epilepsy: Linear and nonlinear analysis of electrocortical activity. In: *Proceedings of the VI Motor Control Conference*, September 5-8, 2009, Varna pp 39-40.

Ćulić M., Stojadinović G., Martać Lj., Soković M. (2010). Use of the Hurst exponent for analysis of electrocortical epileptiform activity induced in rats by administration of camphor essential oil or 1,8-cineole. *Neurophysiology* 42(1): 57-62.

Dagcinara A., Kayaa A.H, Tas-demira H.A., Kuruoglua E., Sabancilara Z., Savb A. (2007). A fourth ventricular ganglioneurocytoma representing with cerebellar epilepsy: A case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neuro* 11: 257-260.

Daubechies I. (1990). The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis. *IEEE T Inform Theory* 36(5): 961-1005.

Davidson D.J. (2009). Functional mixed-effect models for electrophysiology responses *Neurophysiology* 41: 79-87.

Dougherty T.B., Mikolajek J.A., Curley S.A. (1997). Safe anesthetic management of patients undergoing a novel method of treating human hepatocellular cancer. *J Clin Anesth* 9(3): 220-227.

Dow (1938). The electrical activity of the cerebellum and its functional significance. *J Physiol* 94(1): 67-86.

Duke J. (1985). *CRC handbook of medicinal herbs*. Boca Raton: CRC.

Early D. (1961). Pennyroyal: a rare cause of epilepsy. *Lancet* II: 580-581.

Ebner T.J., Pasalar S. (2008). Cerebellum predicts the future motor state. *Cerebellum* 7: 583-588.

Eftaxias K.A., Kaporis P.G., Balasis G.T., Peratzakis A., Karamanos K., Kopanas J., Antonopoulos G., Nomicos K.D. (2006). Unified approach to catastrophic events: from normal state to geological or biological shock in terms of spectral fractal and nonlinear analysis. *Nat Hazards Earth Syst Sci* 6: 205-228.

Elger C.E., Widman G., Andrzejak R., Arnhold J., David P., Lehnertz K. (2000). Nonlinear EEG analysis and its potential role in epileptology. *Epilepsia* 41: S34-38.

Esteller R., Vachtsevanos G., Eschauz J., Henry T., Pennel P., Epstein C., Bakay C., Litt B. (1999). Fractal dimension characterizes seizure onset in epileptic patients. *Proc. IEEE Conf. (ICASS P'99) Phoenix* 4: 2343-2346.

Farhat G.N., Affara N.I., Gali-Muhtasib H.U. (2001). Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (*Salvia libanotica*) and its toxicity in mice. *Toxicon* 39: 1601-1605.

Ferri R., Stam C.J., Lanuzza B., Cosentino F., Elia M., Musumeci S., Pennisi G. (2004). Different EEG frequency band synchronization during nocturnal frontal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 115: 1202-1211.

Gorter J.A., Van Vliet E.A., Aronica E., Lopes da Silva F. (2002). Long-lasting increased excitability differs in dentate gyrus vs. CA1 in freely moving chronic epileptic rats after electrically induced status epilepticus. *Hippocampus* 12: 311-324.

Grbić G., Čulić M., Martać Lj., Kesić S., Soković M., Spasić, Đoković D. (2006). Camphor oil poisoning-spectral analysis of rat brain activity. *Acta Physiologica et Pharmacologica Serbica* 42(3): 233-238.

Grbić G., Čulić M., Martać Lj., Soković M., Spasić S., Đoković D. (2008). Effect of camphor essential oil on rat cerebrocortical activity detected by changes in fractal dimension. *Arch Biol Sci* 60: 547-553.

Guilbert J., Flamant C., Haillalel F., Doummar D., Frata A., Renolleau S. (2007). Anti-flatulence treatment and status epilepticus: A case of camphor intoxication. *J Emerg Med* 24: 859-860.

Haar A. (1910). Zur Theorie der orthogonalen Funktionensysteme. *Math Ann* 69(3): 331-371.

Harbeson A. (1936). A case of turpentine poisoning. *Can Med Assoc J* 35: 549-550.

Hermann B.P, Bayless K., Hansen R., Parrish J., Seidenberg M. (2005). Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 7: 279-287.

Higuchi T.(1988). Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D* 31: 277-283.

Hurst H.E., Black R.P., Simaiki Y.M. (1965). *Long-Term Storage: An Experimental Study*. London: Constable.

Indiradevi K.P., Elias E., Sathidevi P.S. (2009). Complexity analysis of electroencephalogram records of epileptic patients using Hurst exponent. *Int J Med Eng Inform* 1: 368-380.

Jeong J., Chae J-H., Kim S.Y., Han S-H. (2001). Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurophysiol* 18: 58-67.

Johnston G.A.R. (2003). Dietary chemicals and brain function. *J Proc Roy Soc NSW* 135: 57-71.

Jovanović A. (2004). *Biomedical Image and Signal Processing*. School of Mathematics, University of Belgrade.

Juliani H., Behra O., Moharram H., Ranarivelo L., Ralijerson B., Andriantsiferana M., Ranjatoson N., Rasoarahona J., Ramanoelina P., Wang M, Simon J. (2005). Searching for the real ravensara (*Ravensara aromatica* Sonn.) essential oil. A case study for “NATIORA” – the Malagasy natural product label. *Perf Flavor* 30: 60-65.

Kandel A., Buzsáki G. (1993). Cerebellar neuronal activity correlates with spike and wave EEG patterns in the rat. *Epilepsy Res* 16(1): 1-9.

Kannathai M., Puthusserypady S.K., Min L.C. (2004). Complex dynamics of epileptic EEG. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 26: 604-607.

Kannathai N., Acharya U.R., Lim C.M., Sadasivan P.K. (2005). Characterization of EEG – A comparative study. *Comput Meth Prog Bio* 80: 17-23.

Katz M. (1988). Fractals and the analysis of waveforms. *Comput Biol Med* 18(3): 145-156.

Keković G., Čulić M, Martać Lj., Stojadinović G., Čapo I, Lalošević D., Sekulić S. (2010a). Fractal dimension values of cerebral and cerebellar activity in rats loaded with aluminium. *Med Biol Eng Comput* 48(7): 671-679.

Keković G., Stojadinović G., Martać Lj., Podgorac J., Sekulić S., Čulić M. (2010b). Spectral and fractal measures of cerebellar and cerebral activity in various types of anesthesia. *Acta Neurobiol Exp* 70(1): 67-75.

Kharlamov E.A., Jukkolap I., Schmitt K.L., Kellz K.M. (2003). Electrobehavioral characteristics of epileptic rats following photothrombotic brain infarction. *Epilepsy Res* 56: 185-203.

Khosravani H., Zamponi G.W. (2006). Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 86: 941-966.

Kim Y.W., Kriebel K.K., Kim Ch.B., Reed J., Rae-Grant A.D. (1996). Differentiation of alpha coma from awake alpha by nonlinear dynamics of electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 98: 35-41.

Klingensmith W. (1934). Poisoning by camphor. *J Am Med Assoc* 102(26): 2182-2183.

Klonowski W., Olejarczyk E., Stepień R. (2000). Nonlinear dynamics of EEG-signal reveals influence of magnetic field on the brain. In: *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE* 4: 2955-2958.

Klonowski W., Olejarczyk E., Stepień R. (2001). Chaosity and dimensional complexity of EEG signal. International symposium NOLTA 2001, Tokyo, Japan, October 28-November 1, *Proceedings 2001 International symposium of Nonlinear Theory and Application*, http://hrabriaibib.waw.pl/~lbaf/PDF_Da/nolta2001.pdf

Klonowski W., Olejarczyk E., Stepień R., Scelenberger. (2003). New methods of nonlinear and symbolic dynamics in sleep EEG-signal analysis. Feng D.D., Carson E.R., eds. In: *Proceedings 5th IFAC Symposium*. Melbourne: Elsevier, pp 241-244.

Kugiumtzis D., Vlachos I., Papana A., Larsson P.A. (2007). Assessment of measures of scalar time series analysis in discriminating preictal states. In: *Proceedings of the Neuromath Workshop 2007*, Rome, 4-5 December, pp 37-38.

Lahlou S., Figueiredo A.F., Magalhães P.J., Leal-Cardoso J.H. (2002). Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 80(12): 1125-1131.

Laribiere A., Miremont-Salame G., Moore N., Haramburu F. (2004). Hidden terpenes in cosmetics! *Fund Clin Pharmacol* 19: 234-241.

Le Bars P.L., Katz M.M., Bermann N., Itil T.M., Friedman A., Schatzberg A.F. (1997). A placebocontrolled double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group JAMA 278: 1327-1332.

Lehnertz K., Elger C.E. (1995). Spatio-temporal dynamics of the primary lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 95: 108-117.

Love J.N., Sammon M. Smerek J. (2004). Are one or two dangerous? Camphor exposure in toddlers. *J Emerg Med* 27: 49-54.

Mandelbrot B.B. (1982). *The fractal geometry of nature*. W. H. Freeman and Company.

Manning J.P.A., Richards D.A., Bowery N.G. (2003). Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 24: 542-549.

McNeill T.H., Mori N., Cheng H.W. (1999). Differential regulation of the growth-associated proteins, GAP-43 and SCG-10, in response to unilateral cortical ablation in adult rats. *Neuroscience* 90(4): 1349-1360.

McSharry P.E., Smith L.A., Tarassenko L. (2003). Comparison of predictability of epileptic seizures by a linear and a nonlinear method. *IEEE T Biomed Eng* 5: 628-633.

Medvedev A.V. (1990). The long term action of camphor on “audiosensitive” rats: electrophysiological research and mathematical modelling of the properties of the neuronal networks. *Neurophysiology* 22: 193-200.

Millet Y., Jouglan J., Steinmetz M., Tognetti P., Joanny P., Arditti J. (1981). Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clin Toxicol* 18: 1485-1498.

Mix J.A., Crews W.D. (2000). An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med* 6(3): 219-229.

Miyazawa M., Tougo H., Ishihara M. (2001). Inhibition of acetylcholinesterase activity by essential oil from citrus paradise. *Nat Prod Lett* 15: 205-210.

Mölle M., Marshall L., Fehm H., Born J. (2002). EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate encoding. *Eur J Neurosci* 15: 923-928.

Möllenbeck S., König T., Schreier P., Schwab W., Rajaonarivony J., Ranarivelo L. (1997). Chemical Composition and Analyses of Enantiomers of Essential Oils from Madagascar. *Flavour Frag J* 12: 63-69.

Narishetty S.T.K., Panchagnula R. (2005). Effect of l-menthol and 1,8-1,8 sineole on phase behavior and molecular organization of SC lipids and skin permeation of zidovudine. *J Control Release* 102: 59-70.

Navarro V., Martinerie J., Le Van Quyen M., Clemenceau S., Adam C., Baulac M., Varela F. (2002). Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain* 125: 640-655.

Niedermeyer E., Uematsu S. (1974). Electroencephalographic recordings from deep cerebellar structures in patients with uncontrolled epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37(4): 355-365.

Ocak H. (2008). Optimal classification of epileptic seizures in EEG using wavelet analysis and genetic algorithm. *Signal Process* 88: 1858-1867.

Pallant J. (2007). SPSS: priručnik za preživljavanje: postupni vodič kroz analizu podataka pomoću SPSS-a za Windows (verzija 15). Preveo Šućur Miljenko, 2009. Beograd: Mikro knjiga.

Park T-J., Seo H-K, Kang B-J., Kim K.T. (2001). Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol* 61: 787-793.

Paxinos G., Watson C. (2004). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th ed. Elsevier

Perry N.S.L., Chloe Bollen C., Perry E.K., Ballard C. (2003). Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. *Pharmacol Biochem Behav* 75: 651-659.

Petrosian A. (1995). Kolmogorov complexity of finite sequences and recognition of different preictal EEG patterns. *Proc IEEE Symposium on Computer-Based Medical System*, pp 212-217.

Pezard L., Nandrino J.L., Renault B., Massioui F., Allilaire F., Muller J., Varela F.J., Martinerie J. (1996). Depression as a dynamical disease. *Biol Psychiatry* 39: 991-999.

Radunović D. (2005). *Talasići (wavelets)*. Beograd: Akademska misao.

Rapp P.E., Zimmerman I.D., Albano A.M., Deguzman G.C., Greenbaum N.N. (1985). Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons. *Phys Lett* 110: 335-338.

Rosso O.A., Blanco S., Rabinowicz A. (2003). Wavelet analysis of generalized tonic-clonic epileptic seizures. *Signal Process* 83: 1275-1289.

Ruha A.M., Grame K.A., Field A. (2003). Late seizure following ingestion of Vick VapoRub. *Acad Emerg Med* 10: 691.

Sackellares J.C., Iasemidis L.D., Shiau D.S., Gilmore R., Roper S.N. (1999). Epilepsy – When Chaos Fails. In: K. Lehnertz and C. E. Elger eds. *Chaos in the Brain?* World Scientific.

Savi M.A. (2005). Chaos and order in biomedical rhythms. *J Braz Soc Mech Sci Eng* 27: 157-169.

Schiff S.J. (1998). Forecasting brain storms. *Nat Med* 4: 1117-1118.

Schütte H-R. (1984). Secondary plant substances. Monoterpenes. *Prog Bot* 46: 119-139.

Shen Y., Olbrich E., Achermann P., Meier PF (2003). Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep EEG. *Clin Neurophysiol* 114: 199-209.

Spasić S., Čulić M., Grbić G., Martać Lj., Kesić S., Soković M. (2006). Fractal analysis of rat brain activity after camphor administration. 9th Int. Conference on Fractal, Vienna, February 12-15, Booklet of Abstracts, pp 19-20.

Spasić S., Čulić M., Grbić G., Martać Lj., Sekulić S., Mutavdžić D. (2008). Spectral and fractal analysis of cerebellar activity after single and repeated brain injury. *B Math Biol* 70(4): 1235-1249.

Spasić S., Kalauzi A., Čulić M., Grbić G., Martać Lj. (2005a). Estimation of parameter k_{max} in fractal analysis of rat brain activity. *Ann NY Acad Sci* 1048: 427-429.

Spasić S., Kalauzi A., Čulić M., Grbić G., Martać Lj. (2005b). Fractal analysis of rat brain activity after injury. *Med Biol Eng Comput* 43: 345-348.

Spasić S., Kesić S., Kalauzi A., Šaponjić J. (2011a). Different anaesthesia in rat induces distinct inter-structure brain dynamic detected by Higuchi fractal dimension. *Fractals* 19(1): 113-123.

Spasić S., Kalauzi A., Kesić S., Obradović M., Šaponjić J. (2011b). Surrogate data modeling the relationship between high frequency amplitudes and Higuchi fractal dimension of EEG signals in anesthetized rats. *J Theor Biol* 289: 160-166.

Stam C.J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 116: 2266-2301.

Steinmetz M.D., Vial M., Millet Y. (1987). Actions of essential oils of rosemary and certain of its constituents (eucaliptol and camphor) on the cerebral cortex of the rat *in vitro*. *J Toxicol Clin Exper* 7: 259-271.

Stubbs B., Specht A. (2004). The Essential Oil of *Cinnamomum camphora* (L.) Nees and Eberm.- Variation in Oil Composition Throughout the Tree in Two Chemotypes from Eastern Australia. *J Essent Oil Res* 16: 200-205.

Tzakou O., Pitarokili D., Chinou I.B., Harvala C. (2001). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Salvia ringens*. *Planta Med* 67(1): 67-81.

Wendling F., Hernandez A., Bellanger J.J., Patrick C., Fabrice B. (2005). Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: Insights from a computational model of intracerebral EEG. *J Clin Neurophysiol* 22: 343-356.

Westbrook G.L. (2000). Seizures and Epilepsy. In: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.N., eds. *Principles of Neural Sciences*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, pp 910-935.

Whitling H. (1908). "Cures" for asthma: fatal case from an overdosage of oil of sage. *Lancet* I: 1074-1075.

Xiaoli L., Polygiannakis J., Kapiris P., Peratzakis A., Eftaxias K., Yao X. (2005). Fractal analysis of pre-epileptic seizures in terms of criticality. *J Neural Eng* 2: 11-16.

Zhou P., Li F., Liu W.Y., Yang M. (2007). Fractal analysis in normal EEG and epileptic EEG of rats. In: *Proceedings of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Berlin: Heidelberg: Springer, pp 1266-1269.

<http://oraculartree.com/works/cerebellar-cortex-organization>

<http://www.news-medical.net/health/Thalamus-What-is-the-Thalamus.aspx>

Biografija

Gordana Stojadinović rođena je 1974. godine u Rumi. Osnovnu školu i X gimnaziju „Mihajlo Pupin“, završila je u Beogradu. Diplomirala je 2000. godine na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu na studijskoj grupi opšta biologija sa prosečnom ocenom 8,86. Magistarsku tezu pod naslovom „Spektralne karakteristike elektrokortikografske aktivnosti prednjeg mozga anestetiziranih pacova posle ubodne ozlede mozga“ uspešno je odbranila 2004. godine, a 2006. godine prijavila je doktorsku disertaciju pod naslovom „Spektralne i fraktalne karakteristike električne aktivnosti mozga pacova pod akutnim uticajem etarskog ulja kamforovog drveta“ na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Od 2001. godine zaposlena je u Institutu za biološka istraživanja „Siniša Stanković“ u Odeljenju za neurobiologiju, a od 2011. godine u Odeljenju za neurofiziologiju. Učestvovala je na projektima osnovnih istraživanja finansiranim od strane Ministarstva nauke. Autor je i koautor naučnih publikacija iz oblasti električne aktivnosti mozga sisara u različitim patofiziološkim stanjima kao što su moždana povreda, epilepsija i Alchajmerova bolest. Trenutno je angažovana na projektu 173040 „Interakcije membrana sa unutarćelijskim i apoplastičnim prostorom: izučavanja bioenergetike i singalizacije koristeći biofizičke i biohemijske metode“ kojim rukovodi dr Željko Vučinić, Institut za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Гордана Стојадиновић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Спектралне и фракталне карактеристике електричне активности мозга пацова под акутним утицајем етарског уља камфоровог дрвета

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 04.09.2013

Потпис докторанда

Гордана Стојадиновић
Гордана Стојадиновић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Гордана Стојадиновић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____ Спектралне и фракталне карактеристике електричне активности мозга пацова под акутним утицајем етарског уља камфоровог дрвета

Ментор _ др Павле Анђус, редовни професор, Универзитет у Београду,
Биолошки факултет

_____ др Слађана Спасић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду,
Институт за мултидисциплинарна истраживања

Потписани/а _____ Гордана Стојадинвић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 04.09.2013. _____

Гордана Стојадиновић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Спектралне и фракталне карактеристике електричне активности мозга пацова под акутним утицајем етарског уља камфоровог дрвета

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 04.09.2013.


Гордана Стојадиновић

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.