

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 612.821.6 + 612.822.3 + 612.825

ВРЕМЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СПАЙК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ В НЕОКОРТЕКСЕ И СПОНТАННЫХ ВЗДРАГИВАНИЙ У КРЫС С АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ (WAG/Rij)

© 2006 г. И. П. Левшина*, Н. Н. Шуйкин*, Г. Д. Кузнецова*, Ж. ван Луителаар**

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

**Университет Наймегена, Институт когнитивных функций и сознания, Нидерланды,
e-mail: ilevshina@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.02.2006 г.

Принята в печать 29.06.2006 г.

У крыс WAG/Rij ($n = 7$), являющихся моделью абсансной эпилепсии, в состоянии пассивного бодрствования обнаружены аномальные комплексы движений шейно-грудного отдела (вздрагивания). На фоне десинхронизованной низкоамплитудной электрической активности париетальной и зрительной коры появлялись либо спайк-волновые разряды в кортикограмме, либо вздрагивания в актограмме грудной клетки. Возникновение спайк-волновых разрядов препятствовало вздрагиванию. Если разряд появлялся между вздрагиваниями, то интервал между вздрагиваниями увеличивался. Особенно важно, что в результате вычета длительности разряда распределение интервалов между вздрагиваниями получалось таким же, как при отсутствии спайк-волновых разрядов между ними. Этот результат показывает, что во время разряда развитие процесса, приводящего к вздрагиванию, останавливается на время разряда, т.е. по окончании разряда процесс развивается не с начального уровня возбуждения, а с того уровня, на котором его остановил разряд.

Ключевые слова: крысы WAG/Rij, абсансная эпилепсия, ЭЭГ, спайк-волновые разряды, вздрагивание, вставочный вдох.

Temporal Sequence of SWD Emergence and Spontaneous Jerks in WAG/Rij Rats with Absence Epilepsy

I. P. Levshina, N. N. Shuikin, G. D. Kuznetsova, Gilles van Luijtelaar

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

Nijmegen Institute for Cognition and Information, Nijmegen, Netherlands,

e-mail: ilevshina@ihna.ru

In rat model of absence epilepsy, abnormal complex movements of cervicothorathic part (jerks) were observed in the state of passive wakefulness. When a desynchronized low-amplitude electrical activity was recorded in the parietal and visual cortex, either SWD or jerks were observed. The SWD appearance prevented a jerk. If the discharge appeared between jerks, the interval between jerks increased. Particularly important is the fact that after subtraction of the discharge duration, the distribution of intervals between jerks became the same as in the absence of the SWD. This finding shows that an SWD just interrupts the development of a jerk. That is, when the discharge is over, the jerk develops from the level at which it was stopped by the discharge rather than from the initial level of excitation.

Key words: WAG/Rij rats, absence epilepsy, EEG, spike wave discharge, jerk, insert inhale.

Основным показателем неконвульсивной абсансной эпилепсии являются спонтанно возникающие в неокортексе генерализованные разряды пик-волна (spike-wave discharges, SWD). Известны хорошие модели генетической абсансной эпилепсии у животных. Это крысы GAERS и WAG/Rij [6, 9, 10, 16]. У этих животных кроме типичных разрядов исследователи отмечали целый ряд дополнительных признаков патологии, проявляющихся в

поведении крыс. Так, наблюдали миоклонии: характерные подергивания вибрисс, мышц морды, маятникообразные раскачивания головы, нистагм глаз [17, 20]. Все перечисленные особенности поведения относятся к проявлению врожденных двигательных актов животного, осуществляемых в искаженной форме неадекватно ситуации. У крыс WAG/Rij отмечены также изменения ритма и формы дыхательных движений, связанные с SWD. Бы-

ли описаны высокоамплитудные вставочные вдохи, искажающие ритмическое течение дыхания [19]. При визуальном наблюдении можно было заметить, что им соответствовали короткие вздрагивания животного. По всем признакам эти вздрагивания были вызваны краткими сокращениями мышц шейно-грудного отдела.

Целью настоящей работы, проведенной на крысах WAG/Rij, было сопоставление во времени возникновения разрядов пик-волна в коре мозга и аномальных движений грудной клетки – вздрагиваний. Детальное исследование временного хода центральных и периферических проявлений абсансной эпилепсии до сих пор не проводилось. Интерес к количественному сопоставлению временных характеристик центральных и периферических проявлений абсансной эпилепсии в экспериментах на животных обусловлен имеющимися в литературе данными о вздрагиваниях, возникающих независимо от припадков [4], и “провалах” времени у больших эпилепсией [5, 7, 8].

МЕТОДИКА

Работа выполнена на семи крысах самцах WAG/Rij. Возраст животных составлял 6–7 мес., масса 250–350 г. Животные содержались в виварии при естественной смене освещенности в течение суток и неограниченном доступе к воде и пище.

Скальпирование и вживление хронических электродов проводили с использованием хлоралгидрата (4%-ный раствор, 1 мл/100 г массы тела, внутривенно) и 2%-ного раствора новокаина для местной анестезии. Электроды (нихромовая проволока диаметром 150 мкм или стальные винты) имплантировали эпидурально над фронтальной, париетальной и затылочной областями коры. Индифферентный электрод находился над мозжечком. Период восстановления животных после операции составлял 7–10 дней. Монопольную запись электрической активности мозга проводили на энцефалографе BST-2000 фирмы “Bioscript” (Германия). Верхняя граница частот регистрации ЭЭГ составляла 70 Гц, постоянная времени 0.3 с. Одновременно на одном из каналов энцефалографа регистрировали актограмму шейно-грудного отдела крысы с помощью угольного датчика, электрическое сопротивление которого изменялось в зависимости от степени натяжения. Сигнал датчика проходил фильтрацию с верхней границей 15 Гц и постоянной времени 1.5 с. Датчик движений закрепляли на вентральной стороне грудной клетки животного. Датчик вырабатывал сигнал, пропорциональный дыхательным движениям, а также реагировал на другие движения, составлявшие двигательную активность животного, в том числе, по визуальному наблюдению, на вздрагивания шейно-грудного отдела.

Небольшой (200 × 200 × 400 мм) ящик, в котором находилась крыса, помещали в звукозаглушенную экранированную затемненную камеру. Длительность регистрации составляла 2–4 ч. Опыты проходили в вечернее время (от 18:00 до 22:00).

В анализ включали отрезки записи, не содержавшие общую двигательную активность, которая выявлялась по виду сигнала датчика движений. Измеряли длительности спайк-волновых разрядов и интервалы между ними. В записях, полученных с помощью датчика движений, измеряли длительность аномальных комплексов движений, отличавшихся от рисунка типичных дыхательных сокращений амплитудой, а от вставочных вдохов – сложной структурой. Далее будем коротко называть эти движения вздрагиванием, хотя в их сложную структуру могут вписываться элементы дыхательных движений.

Анализ смены этих событий (SWD и вздрагиваний) проводили с целью выяснения возможного взаимного влияния их появления. Выделяли отрезки записей, не содержащие активных движений животных, а также длительной медленноволновой активности на ЭЭГ. По данным, полученным при обработке записей отобранных отрезков, проводили сопоставление длительностей интервалов между вздрагиваниями и SWD. Это позволило провести статистическую оценку, влияет ли возникновение SWD на длительность интервалов между вздрагиваниями, если SWD прерывали вздрагивания. Определяли статистическую значимость появления вздрагиваний перед и после SWD.

Оценку достоверности получаемых результатов проводили в пакете программ STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разряды пик-волна у крыс WAG/Rij в состоянии пассивного бодрствования возникают спонтанно либо в виде одиночных эпизодов (рис. 1, А), либо в виде цепочек, состоящих из нескольких разрядов, разделенных интервалами от 2 до 25 с. Рис. 1, Б представляет диаграмму длительностей разрядов париетальной коры крыс WAG/Rij, построенную по данным, полученным в этой работе. Из диаграммы следует, что в 70% случаев длительность SWD лежит в пределах 1–8 с. Разряды длительностью 15 с и более встречаются редко.

Амплитуда и частота дыхательных движений при спокойном состоянии животного меняются мало. Однако время от времени правильный ритм дыхательных движений внезапно нарушается. Мы выделяем два типа изменений, возникающих на фоне ритмичных движений грудной клетки. Первый из них – это глубокие вдохи, получившие в физиологии дыхания название “вставочных”. Вставочный вдох хорошо виден в процессе обычного дыхания. Он состоит из одного глубокого вдоха и

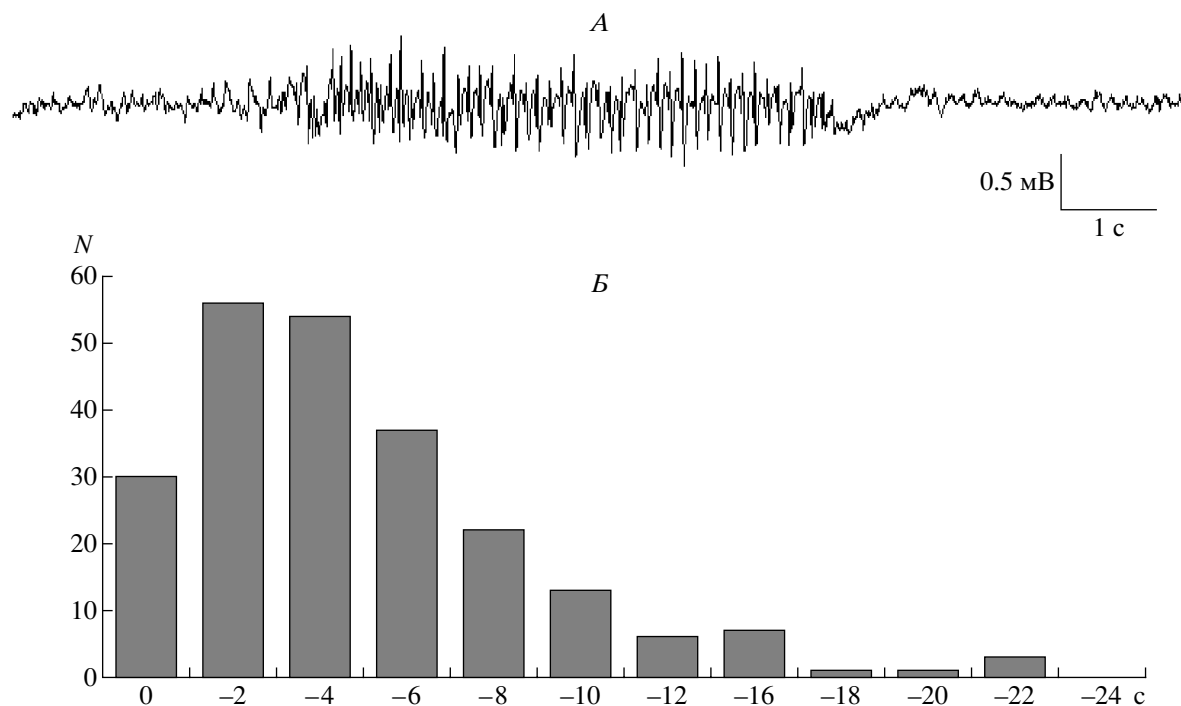


Рис. 1. Типичный спайк-волновой разряд (SWD) в электрограмме париетальной коры мозга крысы WAG/Rij (A) и диаграмма длительностей разрядов (B). B: по горизонтали – время, с; по вертикали – число разрядов N.
Fig. 1. Typical spike-wave discharge (SWD) in the electrogram of parietal brain cortex of the rat WAG/Rij (A) and diagram of discharges durations (B). B: abscissa – time, sec; ordinate – discharge number (N).

относительно затянутого выдоха. Вставочные вдохи характерны для крыс WAG/Rij. У этих крыс кроме типичных вставочных вдохов наблюдаются также вздрагивания шейно-грудного отдела – сложный двигательный акт, аномальный комплекс движений. На рис. 2, A показан фрагмент записи с аномальными движениями грудной клетки и с обычными вставочными вдохами, полученный в условиях спокойного бодрствования. Отклонение линии вниз соответствует вдоху. В большинстве случаев различие амплитуд не позволяет показать полностью запись вздрагивания в одном масштабе с дыхательными движениями. Для иллюстраций отобраны записи, на которых амплитуды обоих процессов соизмеримы.

Обычно начало вставочного вдоха “вписывается” в фазу очередного вдоха (рис. 2, B). В отличие от этого аномальное движение, визуальное соответствующее вздрагиванию, может прервать дыхательное движение в любой момент независимо от фазы вдоха или выдоха (рис. 2, B). Еще одна существенная особенность вздрагивания состоит в том, что в начале развития процесса могут возникать низкоамплитудные осцилляции (рис. 2, Г), частота которых в несколько раз выше частоты регулярного дыхания. Иногда вздрагивание выражается в сжатии грудной клетки, в записи является “зеркальным” по сравнению с нормальным вставочным

вдохом, т.е. определенно не содержит вдох.

Вздрагивания могут быть одиночными, как и вставочные вдохи, но чаще регистрировались группы, состоящие из глубоких вдохов и аномальных сокращений грудной клетки, которые чередовались с ритмичными дыхательными движениями (рис. 2, A).

Сопоставление параллельных записей ЭЭГ и актограмм грудной клетки показало, что визуально во время вздрагивания в записях электрической активности коры мозга не обнаруживается каких-либо изменений. Вздрагивания появлялись перед разрядами (рис. 3, A), иногда после разряда (рис. 3, B), но во время разряда вздрагивания встречались редко. Только два совпадения случились у одного животного на 80 зарегистрированных у него разрядов. Отношение совпадений к общему числу записанных разрядов в группе ~2 : 300. При наличии серии вздрагиваний разряды появлялись, как правило, только по окончании серии. В свою очередь цепочка SWD редко прерывалась вздрагиваниями. Подсчет случаев одиночных вздрагиваний и их серий перед SWD показал, что перед 57% SWD ($n > 100$ событий) с некоторым опережением появляются вздрагивания. После SWD вздрагивания появлялись несколько реже (47%), однако это различие недостоверно ($p = 0.14$), и следует считать, что

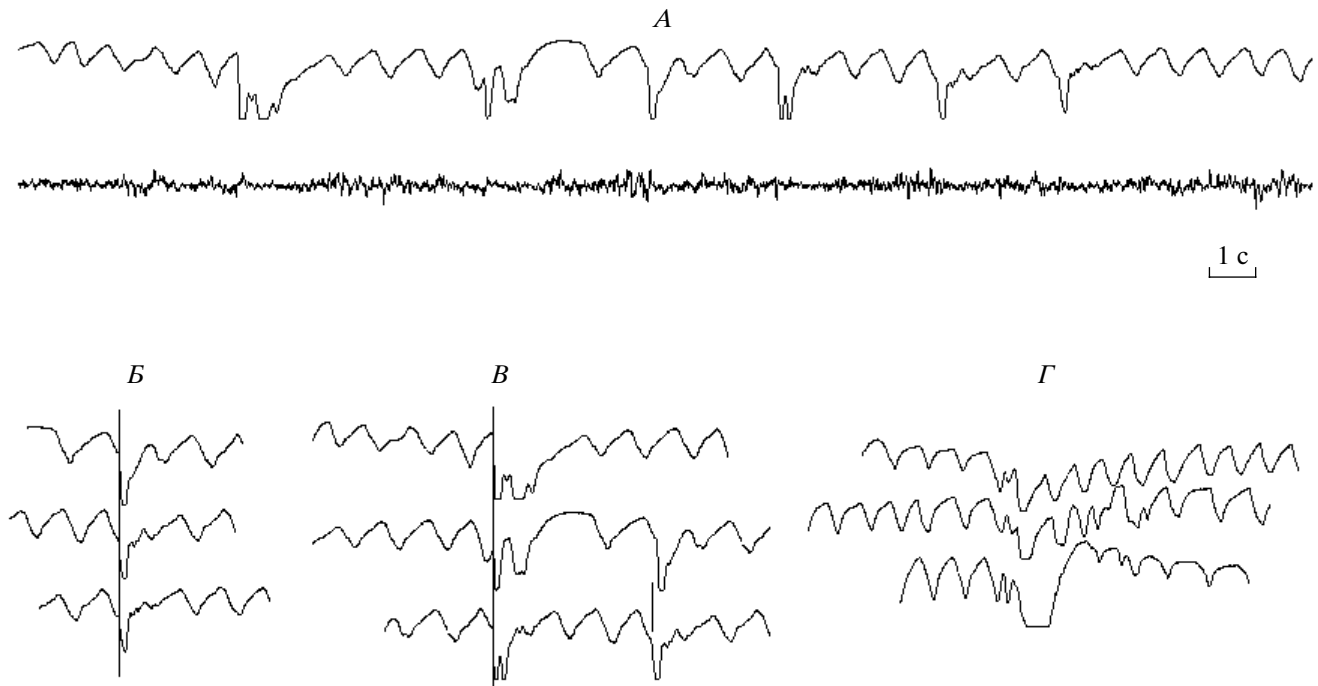


Рис. 2. Актограммы грудной клетки и электрограмма париетальной коры мозга крысы WAG/Rij. А – верхняя запись показывает чередование вздрагиваний, вставочных вдохов и обычных дыхательных сокращений в актограмме грудной клетки (отклонение линии вниз соответствует вдоху); нижняя запись – ЭЭГ. Б–Г – совмещение фрагментов из приведенной на А нативной актограммы. Б – совмещены вставочные вдохи, начало вдохов приходится на одинаковую фазу дыхательного цикла. Г – совмещены anomальные комплексы движений, вздрагивания начинаются в разные моменты дыхательного цикла. Г – примеры низкоамплитудных осцилляций, предшествующих вздрагиванию.

Fig. 2. Actograms of thorax and electrogram of parietal brain cortex of the rat WAG/Rij. А – the upper recording shows the alterations of jerks, inserted inhales and usual breathing constructions in the thorax actogram (the line deviation downward corresponds to the inhale); the lower recording – EEG. Б–Г – superposition of native recording fragments shown in А. Б – superposition of inserted inhales, the beginning of the inhale coincides with the identical phase of breathing cycle. Б – superposition of anomalous movement sets, the jerks begin at different moments of the breathing cycle. Г – examples of low-amplitude oscillations which precede jerks.

мы имеем дело с равновероятным появлением вздрагиваний перед и после SWD – 50%.

Тем не менее низкий уровень совпадений еще не означает отсутствия влияния SWD на проявление вздрагиваний. Во-первых, вздрагивания практически никогда не регистрируются во время SWD. Во-вторых, как видно из рис. 4, А, интервалы между вздрагиваниями при возникновении между ними SWD более длительны – по критерию Манна – Уитни $p < 0.0003$. Однако при этом в оценку длительностей интервалов между вздрагиваниями входит также длительность SWD, когда есть разряд между вздрагиваниями. На рис. 4, Б представлена та же диаграмма, что и на рис. 4, А, но сделан вычет длительностей SWD. Теперь достоверного различия диаграмм нет.

Таким образом, статистика вздрагиваний показывает, что их возникновение не связано с SWD, но возникновение SWD задерживает развитие процесса, конечным выражением которого является вздрагивание.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе получены два основных факта: у крыс WAG/Rij обнаружены anomальные комплексы движений шейно-грудного отдела (типа вздрагивания) и показано существование последовательной смены обсуждаемых феноменов – SWD и вздрагиваний. SWD являются основной электрофизиологической характеристикой генетической абсансной эпилепсии. Был установлен ряд отличий anomальных комплексов движений грудной клетки у крыс WAG/Rij от глубоких вставочных вдохов.

1. Вставочные вдохи развиваются в конце выдоха и хорошо вписываются в очередной вдох, тогда как вздрагивания появляются на любой фазе дыхательного цикла.

2. Паттерн вздрагивания имеет более сложную форму, отражающую движения в области шейно-грудного отдела. Хотя в большинстве случаев вздрагивания содержат резкие расширения грудной клетки, они не вызваны потребностью усиления внешнего дыхания. Действительно, следом за

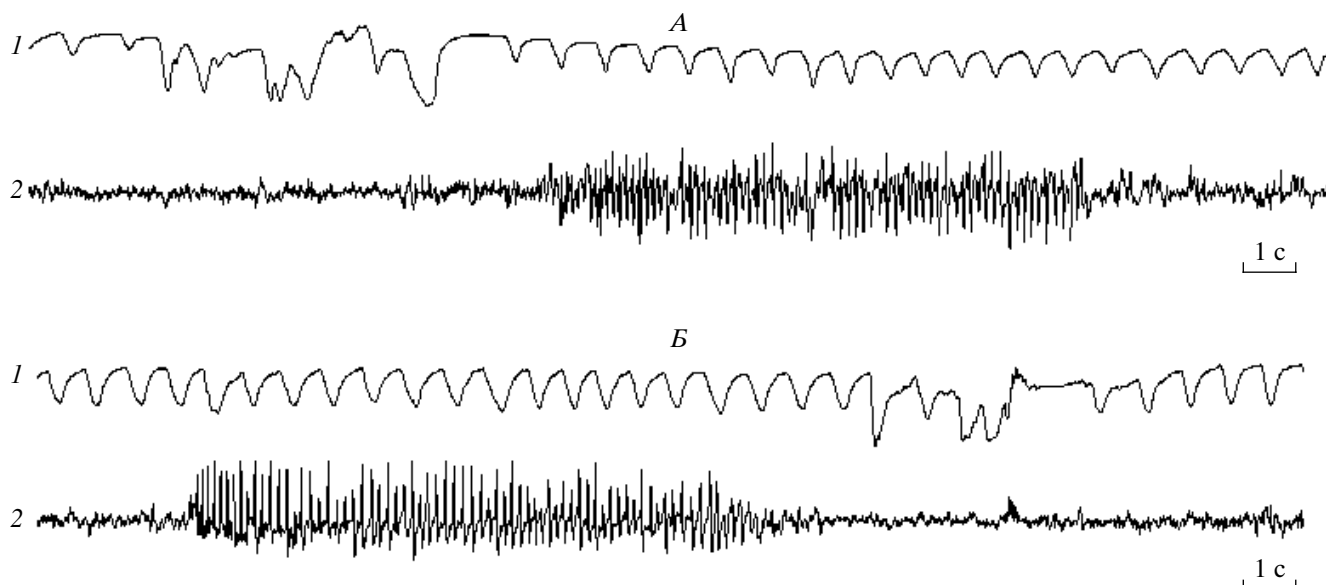


Рис. 3. Фрагменты параллельной записи актограммы (1) шейно-грудного отдела и электрокортикограммы (2) парietальной коры. Вздогивания возникают, как правило, при отсутствии SWD. Они могут предшествовать SWD (А) и следовать за ним (Б). Во время SWD рисунок актограммы меняется незначительно. Отклонение линии вниз соответствует расширению грудной клетки.

Fig. 3. Fragments of parallel recording of actograms of cervicothorathic area (1) and electrograms of parietal cortex (2). The jerks usually appear in the absence of SWD. They can precede SWD (A) and follow them (B). In the course of SWD the pattern of actogram changes insignificantly. The line deviation downward corresponds to dilatation of the thorax.

ними не происходит существенных изменений частоты и амплитуды дыхательных движений.

Мы рассматриваем вздрагивания крыс WAG/Rij в одном ряду с другими миоклониями, возникающими при абсансной эпилепсии, т. е. предполагаем, что они представляют собой короткие эпизоды неупорядоченных сокращений мышц грудной клетки и шеи.

В клиническом описании детской абсансной эпилепсии специально подчеркивается частое присутствие сложных абсансов как клонической (подергивания век, рук, периорбитальной мускулатуры, углов рта, глазных яблок), так и атонической природы (остановка движения, уменьшение постурального тонуса, свешивание головы и рук, “сползание” туловища). Абсансы могут сопровождаться алиментарными автоматизмами (жевание, глотание, облизывания) [7, 11]. Из приведенного перечня следует, что диапазон моторных проявлений при абсансах достаточно широк.

Известные модели абсансной эпилепсии животных (крыс Wag/Rji и GAERS) обладают признаками двигательных нарушений, аналогичными моторным проявлениям при абсансах у человека: неподвижность, дрожание вибрисс и глазных яблок, дрожание шейных мышц с градуальным опусканием головы [17, 20]. В модели абсансной эпилепсии на животных во время SWD двигательные нарушения возникают с латентностью примерно 1 с, степень их проявления у крыс индивидуальна [17]. Мы

не нашли в доступной нам литературе исследований, посвященных детальному сопоставлению временной последовательности развития двигательных и центральных электрографических проявлений (разрядов SWD) у крыс с абсансной эпилепсией.

Из клинических наблюдений известно, что абсанс не изменяет предшествующее состояние пациента. Больной продолжает речь с того места, на котором она была прервана малым припадком [4, 7, 8, 11]. Т.е. если из происшедших событий “вычисть” период собственно абсанса, то получится такая же последовательность действий, как при отсутствии приступа.

Результаты настоящего исследования показали, что на фоне десинхронизованной низкоамплитудной ЭЭГ присутствуют либо вздрагивания, либо разряды при отсутствии вздрагиваний, и эти два феномена совпадали редко. Данные, полученные в работе, свидетельствуют о том, что возникновение SWD препятствует вздрагиванию. Если разряд появлялся между вздрагиваниями, то интервал между вздрагиваниями увеличивался. Нам представляется особенно важным то обстоятельство, что в результате вычета длительности разряда распределение интервалов между вздрагиваниями оказывается таким же, как при отсутствии SWD между ними. Вид диаграммы может сохраниться только в том случае, если уровень возбуждения системы, порождающей вздрагивание, мало меняется за

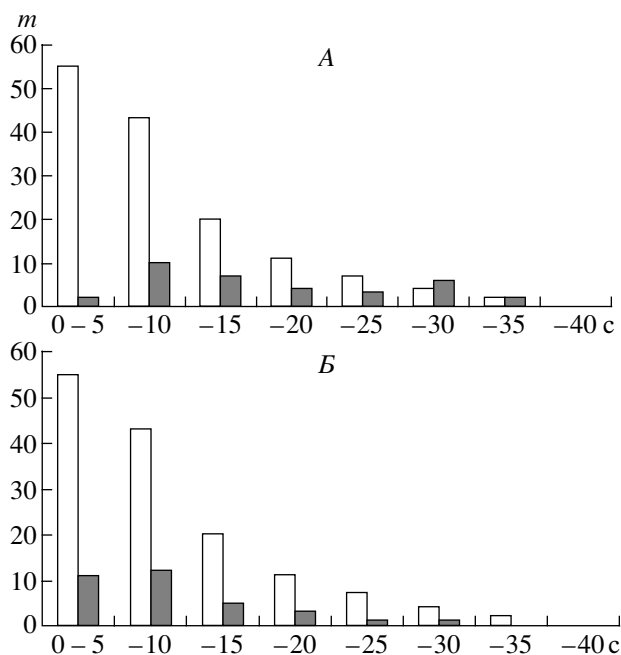


Рис. 4. Диаграммы распределения интервалов между вздрагиваниями. По горизонтали – интервалы между вздрагиваниями (время, с), по вертикали – число интервалов между вздрагиваниями (m). Светлые столбики – число соответствующих интервалов между вздрагиваниями при отсутствии SWD между ними на электрокортикограмме; темные – распределение интервалов между вздрагиваниями при возникновении SWD между ними: *A* – если длительность SWD не вычитается из длительности интервала, и *B* – если длительность каждого SWD вычли из соответствующего интервала между вздрагиваниями.

Fig. 4. The diagrams of intervals distribution between jerks. Abscissa – the inter-jerks intervals (time, s), ordinate – number of intervals between jerks (m). Light columns – the number of corresponding intervals between jerks with no SWD between them. Dark columns – distribution of intervals between jerks in the case of SWD occurrence between them. *A* – SWD duration is not subtracted from the interval duration, and *B* – duration of each SWD is subtracted from the corresponding interval of the inter-jerks period.

время разряда. Этот результат показывает, что во время разряда развитие процесса, приводящего к вздрагиванию, останавливается на время разряда. По окончании разряда процесс развивается не с начального уровня возбуждения, а с того уровня, на котором его остановил разряд.

В настоящее время известно, что у крыс Wag/Rji разряды являются следствием пароксизмальной ритмической активности, возникающей в таламо-кортикальной петле, а именно в той ее части, которая связана с тройничным нервом: в таламусе это VPM и NRT, в коре – участок сомато-сенсорной коры (зона представительства вибрисс и верхней губы [17, 18]). Миоклонии лица, губ, век, наблюдаемые у животных с генетической абсансной эпилепсией, можно отнести к системе тройничного нерва, а именно к V_{mes} , поскольку предпо-

лагают, что у позвоночных с его помощью “осуществляется координация движений глаз, уха, рта, носа, шеи, жевательных движений” [2], глотания и дыхания [1, 3]. Волокна мезэнцефалического корешка прослеживают в области средних шейных сегментов [2]. В этом отношении задержку вздрагивания можно было бы объяснить наличием общего нервного субстрата в структуре мезэнцефалического ядра для обоих феноменов. Однако, предполагая участие в акте вздрагивания ядер тройничного нерва, мы не исключаем участия других структур.

При обсуждении вопроса об отношениях между периферическими и центральными феноменами эпилепсии необходимо обратить внимание на работы С. Косака с сотр. [12–15], в которых было показано, что за несколько секунд до разряда пиковая абсансная эпилепсия (или мультипик-волн), возникающего в интериктальный период при эпилепсии конвульсивного типа, обнаруживается двухфазное изменение возбудимости дорзальной части ствола мозга. Поэтому можно ожидать появление периферических движений, контролируемых этим отделом ствола (в частности, сокращения мышц грудной клетки). На электрограмме париетальной коры в то же время не обнаружены изменения, связанные со вздрагиваниями.

Крысы WAG/Rij рассматриваются как модель детской абсансной эпилепсии, которая характеризуется “наличием сложных абсансов” [7]. Вполне вероятно, что наблюдаемые в модели WAG/Rij миоклонические эпизоды, включая вздрагивания, могут являться следствием эпилептизации многих структур мозга [17]. Для нас важно, что модель абсансной эпилепсии (крысы Wag/Rji) позволяет исследовать динамику отношений SWD и миоклонических эпизодов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс WAG/Rij ($n = 7$) разряды спайк-волна (SWD) на ЭЭГ и вздрагивания (аномальные комплексы движений шейно-грудного отдела) обнаруживаются в состоянии пассивного бодрствования. Вздрагивания содержат, как правило, резкие расширения грудной клетки, но они не вызваны потребностью усиления внешнего дыхания. Вздрагивание может также проявляться в записи как сжатие грудной клетки.

На фоне десинхронизованной низкоамплитудной ЭЭГ присутствуют либо вздрагивания, либо спайк-волновые разряды при отсутствии вздрагиваний, и эти два феномена совпадают редко. Возникновение SWD препятствует вздрагиванию: если разряд появляется между вздрагиваниями, то интервал между вздрагиваниями увеличивается. Особенно важно то обстоятельство, что в результате вычета длительности разряда распределение

интервалов между вздрагиваниями оказывается таким же, как при отсутствии SWD между ними. Этот результат показывает, что во время разряда развитие процесса, приводящего к вздрагиванию, останавливается на время разряда. По окончании разряда процесс развивается не с начального уровня возбуждения, а с того уровня, на котором его остановил разряд.

Работа выполнена при поддержке Российско-Нидерландского гранта (NWO-RFBR Grant 005-RUS 99/2); Российского фонда фундаментальных исследований (проект “Фундаментальная наука – медицине 2005”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белова Т.И. О закономерностях онтогенетического созревания центральной нервной системы млекопитающих // Успехи физиол. наук. 1971. Т. 2. № 2. С. 68–104.
2. Белова Т.И. Системное созревание структур мозга на ранних стадиях эмбрионального развития млекопитающих // Системогенез. М.: Медицина, 1980. С. 60–122.
3. Голубева Е.А. Формирование центральных механизмов регуляции дыхания в онтогенезе. М.: Наука, 1971. 223 с.
4. Давиденков С.Н. Клинические лекции по нервным болезням. М.: Медгиз, 1961. С. 326.
5. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: Пресссервис, 2005. 64 с.
6. Меерен Х.К., Луителаар Е.Л.Дж.М. ван, Лопес да Сильва Ф.Х., Бердиев Р.К., Чепурнова Н.Е., Чепурнов С.А., Кунен А.М.Л. Кортикоталамическая теория происхождения генерализованных пик-волновых разрядов // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 1. С. 3–19.
7. Михеев В.В. Учебник нервных болезней. М.: Медгиз, 1962. С. 425.
8. Эпилепсия детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. Петрухина А.С. М.: Медицина, 2000. 623 с.
9. Coenen A.M.L., Drinkenburg W.H.I.M., Peeters B.W.M.M., Vossen. J.M.H., Luijtelaar E.L.J. M. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain // Neurosci. Biobehav. Rev. 1991. V. 15. № 2. P. 259–263.
10. Coenen A.M.L., Van Luijtelaar E.L.J.M. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors // Epilepsy Res. 1987. V. 1. P. 297–301.
11. Kaplan P.W. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus // Epilepsy and Behav. 2002. № 3. P. 122–139.
12. Kohsaka S., Kohsaka M., Mizukami S., Sakai T., Fukuda N., Kobayashi K. Brainstem activates paroxysmal discharge in human generalized epilepsy // Brain Res. 2001. V. 903. P. 53–61.
13. Kohsaka S., Mizukami S., Kohsaka M., Shiraishi H., Kobayashi K. Widespread activation of the brainstem preceding the recruiting rhythm in human epilepsy // Neuroscience. 2002. V. 115 № 3. P. 697–706.
14. Kohsaka S., Mizukami S., Uetaki K., Sakai T., Kohsaka M. Brainstem triggers absence seizures in human generalized epilepsy // Brain Res. 1999. V. 837. № 1–2. P. 277–288.
15. Kohsaka S., Sakai T., Kohsaka M., Mizukami S., Fukuda N., Kobayashi K. Dual control of the brainstem on the spindle oscillation in humans // Brain Res. 2000. V. 882. P. 103–111.
16. Kuznetsova G.D., Petrova E.V., Coenen A.M., Luijtelaar E.L. van. Generalized absence epilepsy and catalepsy in rats // Physiol. Behav. 1996. V.60 № 4. P. 1165–1169.
17. Luijtelaar E.L. van., Coenen A.M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // Neurosci. Lett. 1986. № 70. P. 393–397.
18. Meeren H.K.M., Pijn J.P.M., Luijtelaar E.L.J.M. van, Coenen A.M., Lopes da Silva F.H. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // Neuroscience. 2002. V. 22 № 4. P. 1480–1495.
19. Shuykin N.N., Nicolay A.A., Kuznetsova G.D. Spike-wave discharges and breathing patterns // The WAG/Rij rats model of absence epilepsy. The Nijmegen-Russian Federation Papers. Nijmegen: NICI, 2004. P. 263–265.
20. Vergnes M., Marescaux Ch., Micheletti G., Reis. J., Depaulis A., Rumbach L., Warter J. M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy // Neurosci. Lett. 1982. № 33. P. 97–101.