

**ОДНОВРЕМЕННОЕ СУЩЕСТВОВАНИЕ ДВУХ ТИПОВ РАЗРЯДОВ
НЕКОНВУЛЬСИВНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ ЖИВОТНЫХ (КРЫСЫ WAG/Rij)**

¹Габова А.В., ¹Кузнецова Г.Д., ¹Самотаева И.С., ¹Шацкова А.Б., ²Обухов Ю.В.,
²Морозов А.А., ²Полупанов А.Ф., ³Гнездицкий В.В., ⁴van Luijtelaaar G.

¹*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
(117485, Ул. Бутлерова, 5А), e-mail: agabova@yandex.ru*

²*Институт радиотехники и электроники им. Котельникова, РАН, Москва, Россия
(125009, ул. Моховая 11, корп.7), e-mail: yuvobukhov@cplire.ru*

³*Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия (125367, Волоколамское шоссе, д. 80),
e-mail: gnezdvv@kvidex.ru*

⁴*Donders Centre for Cognition, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud
University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, (Montessorilaan 3 Postbox 91046500 HE
Nijmegen) , e-mail: g.vanluijtelaaar@donders.ru.nl*

Резюме

У пациентов с абсансной эпилепсией и на генетической модели этой болезни (крысы WAG / Rij) было исследовано одновременное появление двух типов неконвульсивных эпилептических разрядов в ЭЭГ. С помощью модифицированного вейвлет-преобразования, было показано, что частотно-временная структура генерализованных и окципитальных разрядов у пациентов и, соответственно, разрядов 1-го и 2-го типа у крыс похожи. И у пациентов и у генетической модели (крысы WAG/Rij) выявлено, что помимо отдельных разрядов в окципитальной области имеются также “сцепленные” разряды этих двух типов. Эти “сцепленные” пароксизмы всегда начинаются с окципитального разряда и далее, без разрыва во времени следует генерализованный разряд. В экспериментах с крысами WAG/Rij был показан противоположный эффект действия фармакологических веществ на неконвульсивные разряды 1-го и 2-го типов. Полученные данные указывают на возможность использования популяции крыс WAG / Rij в качестве хорошей модели для исследования особенностей фармакотерапии этой сложной патологии головного мозга.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, окципитальная эпилепсия, пациенты с абсансной эпилепсией, животная модель абсансной эпилепсии, вейвлет-анализ

**COEXISTENCE OF TWO TYPES OF NONCONVULSIVE EPILEPSY IN PATIENTS
AND GENETIC ANIMAL MODEL (WAG/Rij RATS)**

¹Gabova A.V, ¹Kuznetsova G.D, ¹Samotaeva I.S., ¹Shackova A.B., ²Obukhov Yu.V.,
²Morozov A.A., ²Polupanov A.F., ³Gnezditsky V., ⁴van Luijtelaaar G

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia(117485,
Butlerova str. 5A), e-mail: agabova@yandex.ru*

²*Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics RAS, Moscow, Russia; Institute of
Radioengineering RAS, Moscow, Russia (125009, Mochovaya str, 11, buid.7), e-mail:
yuvobukhov@cplire.ru*

³*Research Center of Neurology, RAMS, Moscow, Russia(125367, Volokolamskoye shosse, 80), e-mail: gnezdvv@kvidex.ru*

⁴*Donders Centre for Cognition, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, (Montessorilaan 3Postbox 91046500 HE Nijmegen) , e-mail: g.vanhuijelaar@donders.ru.nl*

Abstract

Simultaneous appearance in EEG of two types of nonconvulsive epileptic discharges was investigated in patients and in a genetic animal model (WAG/Rij rats). It was shown using a modified wavelet transform that the time-frequency structures of generalized (1st type) and occipital (2nd type) of discharges in patients and in rats are similar. Patients and the model showed besides separate occipital discharges also coupling of these two types of discharges. This combined paroxysm always began with the occipital discharge and it's time-frequency structure was also similar in patients and WAG/Rij rats. In experiments with animals opposite effect of pharmacological substances on the nonconvulsive discharges of the 1st and 2nd types were shown. This data suggest the possibility to consider the WAG/Rij rat population as a good model for the investigation of the specifics of pharmacotherapy of this complex brain pathology.

Key words: Absence epilepsy, occipital epilepsy, absence epilepsy patients, animal model of absence epilepsy, wavelet analysis

Введение

Информация, полученная при регистрации и анализе электрической активности мозга, имеет большое значение для диагностики и адекватной фармакотерапии всех видов эпилепсии, в том числе и неконвульсивной эпилепсии. Для этого вида эпилепсии типичны двусторонние симметричные генерализованные разряды пик-волна, которые можно найти в ЭЭГ у пациентов с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ), юношеской абсансной эпилепсией (ЮАЭ), юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), абсансной миоклонической эпилепсией (АМЭ), абсансной миоклонии с опущением века и случаях нетипичной абсансной эпилепсии [1, 2]. Сосуществование двух различных типов разрядов были описаны у пациентов. Классические генерализованные разряды, типичные для детской абсансной эпилепсии могут наблюдаться в сочетании с менее генерализованными эпизодами эпилептоморфной активности, ограничивающиеся затылочной корой. Однако, типичные абсансы с сопутствующими затылочными пароксизмами наблюдаются нечасто [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Крысы линии WAG / Rij являются генетической моделью абсансной эпилепсии и могут быть использованы для исследования механизмов и особенностей неконвульсивной эпилепсии [10, 11, 12, 13,]. Около 30% этих крыс имеют два типа эпилептических разрядов в ЭЭГ. Разряды 1-го типа являются генерализованными и двусторонними симметричными, они сопровождаются слабыми изменениями поведения. Разряды 2-го типа короче, имеют более низкий пик частоты и локализованы в затылочной коре [14, 15, 16]. В наших предыдущих работах для анализа разрядов пик-волна мы использовали вейвлет-преобразование. Специальная модификация метода вейвлет-преобразования была разработана [17] для извлечения частотно-временной динамики основной частоты разряда.

Частотно-временные характеристики разрядов и их изменения под действием различных препаратов были исследованы на крысах WAG/Rij в работах [18, 19]. Частотно-временной анализ разрядов у пациентов с ДАЭ и ЮАЭ, а в некоторых случаях с атипичной абсансной эпилепсией, выполненный с помощью модифицированного вейвлет-преобразования описан в работах [20, 21]. В настоящем исследовании мы проанализировали ЭЭГ 16 пациентов с ДАЭ и ЮАЭ. Сосуществование типичных, генерализованных разрядов и окципитальных затылочных разрядов было выявлено в ЭЭГ четырех пациентов. В данной работе описываются результаты частотно-временной структуры и анализа частотно-временной динамики двух типов неконвульсивных разрядов у пациентов с абсансной эпилепсией и проводится их сопоставление с двумя

типами разрядов у животных с генетической абсансной эпилепсией (крысы WAG / Rij).

Для подтверждения важности проблемы, в качестве примера представлены результаты влияния препарата, который имеет противоположное влияние на оба типа неконвульсивных разрядов.

Материал и методы

Пациенты с абсансной эпилепсией были обследованы в Научном центре неврологии РАМН, Москва. Восемь мужчин и восемь женщин в возрасте от 4 до 18 лет были ранее диагностированы как ЮАЭ (n = 8) и ЮАЭ (n = 8). В период регистрации ЭЭГ, двенадцать пациентов принимали депакин в различных дозах (суточная доза 500-1000 мг), один пациент принимал Керпра-1000 (суточная доза 1500 мг), один принимал Suxiler (суточная доза 1000 мг), один пациент принимал Топамакс (суточная доза 100 мг), и один пациент не принимал никаких лекарств. Все лекарства принимались orally. Пациенты прошли стандартное клиническое обследование в лаборатории клинической электрофизиологии. ЭЭГ записывали со стандартным расположением электродов (Международная система 10x20), монополярная запись с рефренным ипсилатеральным электродом на ухе. Регистрация длилась 20 - 25 мин. Для сбора данных была использована система "Neuromed" (Москва). ЭЭГ отфильтровывали (постоянная времени равнялась 0,3 сек, фильтр нижних частот до 100 Гц, частота дискретизации 256 отсчетов в сек.). У животных с абсансной эпилепсией (крысы WAG / Rij) ЭЭГ записывали до и после введения препарата. Были исследованы взрослые самцы и самки весом 222-345 г, содержащиеся в стандартных лабораторных условиях. Запись ЭЭГ у крыс с предварительно имплантированными электродами всегда выполнялась в одно и то же время суток. Эксперименты проводились в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва. Хронические эпидуральные электроды были имплантированы под нембуталом (40 мг / кг) и местной 2% анестезией прокаинам. Электроды были размещены на лобной, теменной, и затылочной коры (А. П. +3, L 3, А. П. 0, L 5, А. П. -6, L 3, [22]). Электроды были помещены выше мозжечка. Животным давали возможность восстановиться после операции в течение 7-10 дней. ЭЭГ записи были сделаны на Bioscript BST-2000 электроэнцефалограф с постоянной времени, установленной на уровне 0,3 сек, фильтр нижних частот 70 Гц, частотой дискретизации 256 отсчетов в секунду. Эксперименты проводились в соответствии с директивами Европейского Совета 86 / 609 об условиях записи ЭЭГ, все усилия были сделаны, чтобы минимизировать боль и дискомфорт.

Анализ сигналов. Для обработки данных были использованы программы EEGview (автор А. Спиридонов) и Proga (ИРЭ РАН им. В.А. Котельникова, Москва). Для анализа сигналов был применён так называемый модифицированный вейвлет Морле. Метод обработки сигналов подробно описан в наших работах [17, 19], поэтому здесь будет приведено лишь его краткое описание.

Непрерывное вейвлет-преобразование W исследуемого сигнала f определяется формулой [23]:

$$Wf(a,b) = 1/\sqrt{a} \int f(x) \psi\left(\frac{x-b}{a}\right) dx \quad (1)$$

где a and b – коэффициенты растяжения и сдвига соответственно.

Для частотно-временного анализа сигналов обычно используется вейвлет Морле, потому что этот вейвлет обеспечивает наилучшее разрешение как в частотной, так и во временной областях [Daubechies, 1992]. При этом, как правило, используют комплексный вейвлет Морле:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} \exp(2i\pi F_c x) \exp(-\frac{x^2}{F_b}) \quad (2)$$

где F_b – параметр ширины полосы пропускания и F_c – параметр центральной частоты (мы использовали значения $F_b = 1$, $F_c = 1$). В результате частотно-временной декомпозиции сигнала получается трёхмерная структура, напоминающая горные вершины и хребты. Хребты при этом соответствуют ведущей частоте в составе исследуемого сигнала. Ведущую частоту можно оценить, построив проекции экстремумов абсолютных значений вейвлет-коэффициентов на плоскость «время-частота». Мы разработали специальный вейвлет, выделяющий эту проекцию экстремумов вейвлет-коэффициентов на плоскость «время-частота» и помогающий оценить зависимость ведущей частоты сигнала от времени (рис. 1а):

$$\Psi^* = \frac{x}{F_b} \exp(2i\pi F_c x) \exp(-\frac{x^2}{F_b}) \quad (3)$$

Этот комплексный вейвлет является обобщением действительного модифицированного вейвлета Морле, описанного ранее [17].

Модифицированный вейвлет Морле (3) обращает в нуль хребты, получаемые с помощью обычного вейвлета Морле. Это позволяет получить более чёткую картину зависимости ведущей частоты сигнала от времени (рис. 1б).

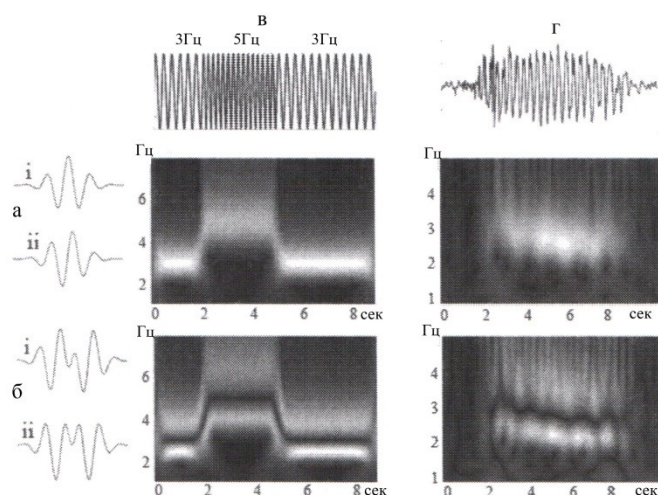


Рис.1. Анализ частоты разрядов пик-волна обычным и модифицированным вейвлет-преобразованием Морле: а) вещественная (i) и мнимая (ii) части материнского комплексного вейвлета Морле, $Fb=1$, $Fc=1$; б) материнский комплексный вейвлет Морле (вещественная (i) и мнимая (ii) части), $Fb=1$, $Fc=1$; в) сверху-вниз: тестовый сигнал 3-5-3 Гц, вейвлет преобразование этого сигнала и модифицированное вейвлет преобразование соответственно (координаты: абсцисса – время в сек, ордината – частота в Гц, цветовая шкала черно-белая означает изменения от минимума до максимума амплитуды); г) сверху вниз: пик-волновой разряд у пациента с абсансной эпилепсией, преобразование вейвлет этого разряда и модифицированное вейвлет преобразование соответственно (координаты те же, что и на рисунке в).

Результаты.

1. Характеристика генерализованных разрядов пик-волна у пациентов.

У всех 16 рассмотренных пациентов с ДАЭ и ЮАЭ были зарегистрированы двусторонние симметричные и широко генерализованные пик-волновые разряды. Среднее число разрядов составляла $5,6 \pm 0,62$ разряда за 15 мин, а их средняя продолжительность была $5,09 \pm 0,58$ сек. Существовали незначительные различия в продолжительности разрядов между пациентами с ДАЭ и ЮАЭ. Максимум амплитуды разряда был в лобной коре. Частота разрядов составляла около 3 Гц. Типичный разряд, записанный в лобной коре, и его частотно-временные характеристики показаны на рисунке 2а, б.

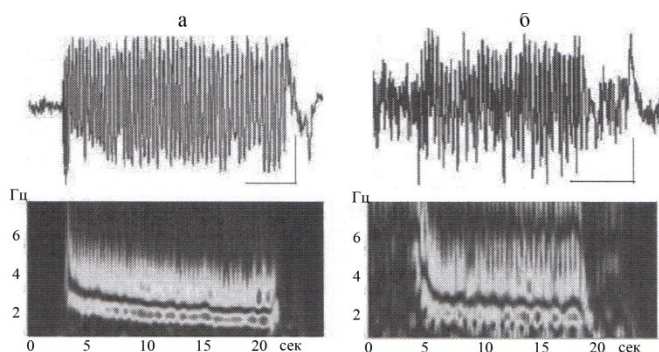


Рис.2. Типичные разряды пик-волна и результаты их частотно-временного анализа: а) пациент А, 11 лет, ДАЭ; б) пациент К, 16 лет, ЮАЭ. Сверху - ЭЭГ разряда пик-волна, внизу – их 2-D модифицированное вейвлет преобразование. Калибровка ЭЭГ: 500мкВ, 5 сек. Оси на изображении модифицированного вейвлета преобразования: X, Y те же, что и на рис.1, в.

Это разряды из ЭЭГ пациентов Д., (11 лет, ДАЭ (Рис 2 а)) и К., (16 лет, ЮАЭ (Рис 2 б)). Компьютерные записи разрядов представлены в верхней, а модифицированные вейвлет-преобразования представлены в нижней части рисунка. Как видно на рисунках, как у ДАЭ, так и у ЮАЭ пациентов, в начальной части разряда наблюдается максимальная частота около 5-6 Гц. В течение первой секунды разряда частота уменьшается быстро до 3-3.5 Гц. Эта величина частоты всегда упоминается в литературе об абсансных разрядах. Модифицированный вейвлет-анализ показывает некоторые периодические колебания частоты в диапазоне десятых Гц и периодами 1-2 сек в течение разряда. В конце разряда, частота падает до 2,5-3 Гц. Анализ с помощью модифицированного вейвлета показывает, что частотно-временные характеристики разрядов довольно схожи для пациентов с ДАЭ и ЮАЭ.

Вейвлет-анализ разрядов записанных в разных областях коры выявил специфические региональные особенности их частотно-временной организации. На рисунке 3 показано изменение вейвлет преобразования разряда записанного в лобных, центральных и затылочных областях у пациента Б., 16 лет, ЮАЭ. Типичной характеристикой частотно-временной динамики разрядов в лобных областях коры является период увеличенной частоты в начальной части разрядов. В затылочной коре разряд всегда начинается позже, а начальный период высокой частоты разрядов отсутствует.

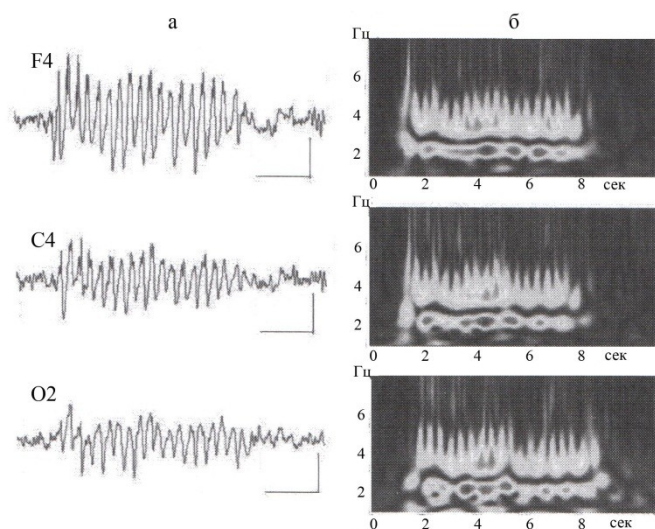


Рис.3. ЭЭГ разряда пик-волна (а) и его модифицированное вейвлет-преобразование (б) во фронтальной, центральной и окципитальной областях коры пациента Б, 16 лет, ЮМЭ. Калибровка ЭЭГ: 500мкВ, 2 сек. Оси X, Y те же, что и на рис.1, в.

II. Сосуществование генерализованных и окципитальных разрядов.

У 4 из 16 обследованных больных, кроме генерализованных разрядов в затылочной коре также наблюдались локализованные разряды с большой амплитудой ритмических колебаний. У больного А. (4 года, ДАЭ) в дополнение к генерализованным разрядам, были зарегистрированы семнадцать периодов эпилептической активности затылочной локализации. Продолжительность затылочных пароксизмов составляла от 1 до 12 сек. С На рисунке 4а, б, приведен пример, где представлены ЭЭГ от лобных, центральных и затылочных областей коры и соответствующие им 2-D графики модифицированного вейвлета. Средняя частота окципитальных разрядов равнялась 2,5-3 Гц, но начальный период высокой частоты типичный для генерализованных разрядов у них не наблюдался. Средняя продолжительность затылочных разрядов составляет $6,1 \pm 0,8$ сек и ничем не отличается от продолжительности генерализованных разрядов. Их амплитуда меньше, чем у классических генерализованных разрядов, а их максимальная амплитуда локализуется в затылочной области, в центральных и лобных областях эта активность почти не наблюдается. Затылочная локализации - главная особенность этих неконвульсивных разрядов.

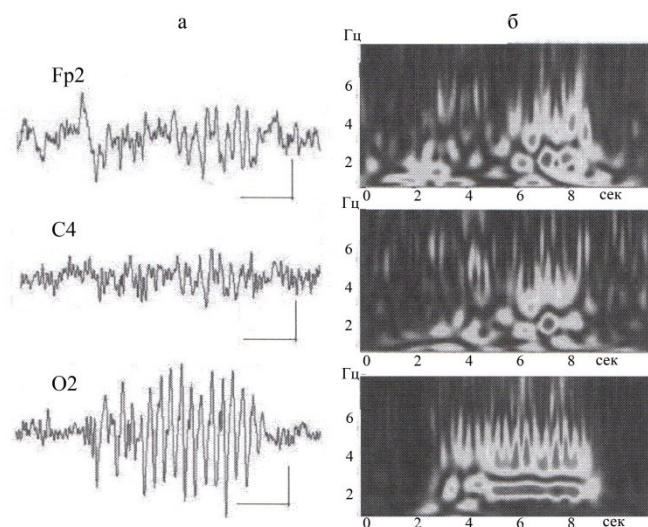


Рис.4. ЭЭГ окципитального разряда (а) и его модифицированное вейвлет преобразование (б) во фронтальной, центральной и окципитальной областях коры пациента А., 4 года, ДАЭ. Калибровка ЭЭГ: 500мкВ, 2 сек. Оси X, Y те же, что и на рис.1, в.

Рисунок 5 (пациент А.) показывает случай "сцепления" разрядов двух типов в затылочной области и его вейвлет преобразование: в первой части "сцепленного" разряда затылочный пароксизмальный разряд длится 6 секунд, затем он внезапно изменяется на генерализованный разряд.

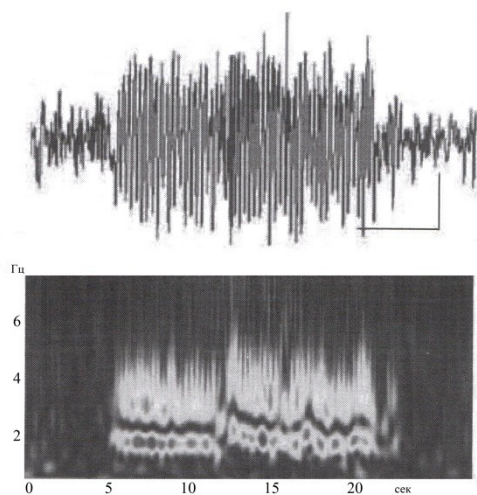


Рис.5. Случай “сцепления” окципитального и генерализованного разрядов коры и их модифицированное вейвлет преобразование у пациента А., 4 года, ДАЭ: а) ЭЭГ разряда. Калибровка 500мкВ, 5 сек; б) модифицированное вейвлет преобразование разряда. Калибровка 500мкВ, 5 сек. Оси X, Y те же, что и на рис.1, в.

Пространственная организация первой части разряда такая же, как в изолированных затылочных разрядах и его частота немного ниже, чем частота последующей генерализованной пароксизмальной активности. Семь обычных генерализованных разрядов и один “сцепленный” пароксизм были обнаружены в двух записях ЭЭГ пациента Д. (11 лет, ДАЭ). “Сцепленный” разряд состоял из короткой начальной части колебаний затылочной локализации и последующего генерализованного разряда. Динамика окципитальной части разряда была похожа на такие разряды у пациента А., хотя его продолжительность была короче, а его амплитуда меньше. В ЭЭГ этого пациента не было обнаружено изолированных окципитальных разрядов. В данных, полученных от больного Н. (19 лет, ЮАЭ) был найден один типичный “сцепленный” разряд в левом полушарии. В правом полушарии были найдены только генерализованные разряды. На рисунке 6а, б показаны ЭЭГ разряда и его вейвлет преобразования в затылочной области для обоих полушарий.

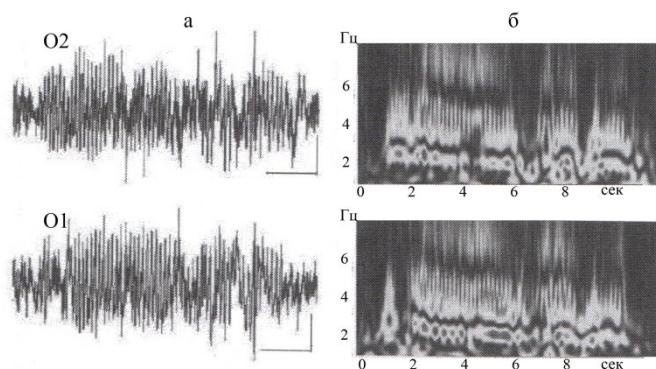


Рис.6. Односторонний “сцепленный” разряд (окципитальная область правого полушария) у пациента Н., 19 лет, ЮАЭ: а) ЭЭГ разряда. Калибровка 500мкВ, 5 сек; б) модифицированное вейвлет преобразование разряда. Оси X, Y те же, что и на рис.1, в.

III. Характеристика двух типов разрядов у крыс WAG/Rij с абсансной эпилепсией.

Примеры типичных (генерализованных) разрядов (1-й тип), записанных в коре крыс приведены на рисунке 7. Средняя продолжительность разряда пик-волна составляет $7,1 \pm 2,2$ сек. Средняя частота начала разряда пик-волна составляет $9,9 \pm 0,8$ Гц, в конце это $7,1 \pm 2,2$ Гц. Неконвульсивные (окципитальные) разряды 2-го типа, ранее описаны у крыс WAG / Rij в работах [14, 15, 16,]. Наши данные показывают, что около 1 / 3 популяции крыс WAG / Rij имеют этот тип разрядов. На рисунке 7б, представлены разряды 2-го типа у крыс, и на рис 7в показан случай сцепленных разрядов 1-го типа и 2-го типа.

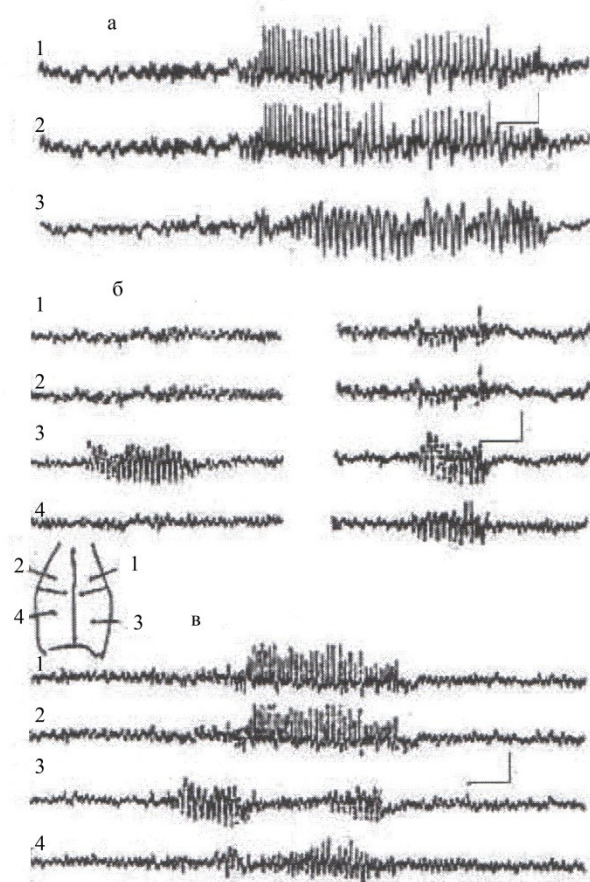


Рис.7. Два типа разрядов у крыс WAG/Rij и сцепленный разряд в разных областях коры: а) типичный генерализованный разряд пик-волна; б) окципитальный разряд, справа – в обоих полушариях, слева – только в правой полушарии; в) сцепленный разряд в правой окципитальной области коры.

Пароксизмы 2-го типа локализуются в затылочной коре. Их продолжительность меньше, чем разряды 1-го типа ($1,4 \pm 0,1$ сек), а также их частота меньше частоты разрядов первого типа ($6,3 \pm 0,7$ Гц).

Поэтому можно сделать вывод, что и локализация и общие характеристики разрядов 2-го типа у крыс WAG / Rij похожи на окципитальные разряды у пациентов с абсансной эпилепсией. Частотно-временной структуру разрядов у крыс WAG / Rij исследовали с помощью модифицированного вейвлет-преобразования. Этот анализ сделал возможным детальное сравнение двух типов разрядов у животных с неконвульсивной генетической эпилепсией и у пациентов с абсансной эпилепсией.

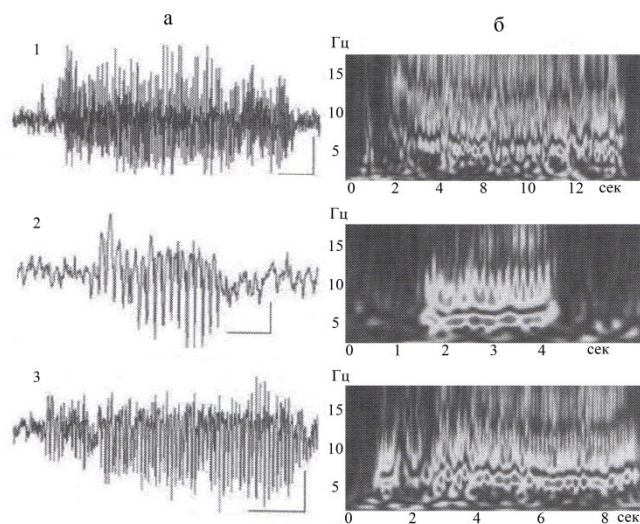


Рис. 8. Два типа разрядов и сцепленный разряд у крыс WAG/Rij, разряды – слева (а) и их вейвлет преобразования – справа (б): 1) типичный пик-волновой разряд у крыс WAG/Rij и его модифицированное вейвлет преобразование. Калибровка ЭЭГ 500мкВ, 2 сек. 2) разряд 2-го типа у крысы WAG/Rij и его модифицированное вейвлет преобразование. Калибровка ЭЭГ 500мкВ, 1 сек. 3) случай “сцепления” разрядов 1-го и 2-го типа у крыс WAG/Rij. Калибровка ЭЭГ 500мкВ, 2 сек. Оси X, Y те же, что и на рис.1, в.

Рисунок 8.1 показывает типичный разряд пик-волна 1-го типа (а) и его модифицированное вейвлет-преобразование (б), демонстрирующее все особенности частотно-временной структуры разрядов. Разряд начинается в лобной области коры головного мозга. Максимальная частота (12-15 Гц) достигается в течение короткого начального периода. Затем частота уменьшается быстро до 7-8 Гц, с периодическими колебаниями частоты в диапазоне от десятых долей Гц с периодом не более 1 сек и медленным уменьшением частоты разряда. Разряд в окципитальной коре начинается чуть позже, и начальная часть с более высокой частотой отсутствует. Частотно-временная структура разрядов 2-го типа проще. Рисунок 8.2 показывает, что в затылочной области разряд 2-го типа имеет длительность около двух секунд. Его частота составляет около 6-6,5 Гц. Рисунок 8.3 представляет случай сцепления двух типов разрядов. Вначале идет разряд 2-го типа и после него с более высокой амплитудой возникает разряд 1-го типа с той же динамикой, как в сцепленных разрядах двух типов у пациентов.

На рисунке 9 показано, что разрядов 2-го типа становится больше после введения метоприна (10 мг / кг, внутривенно).

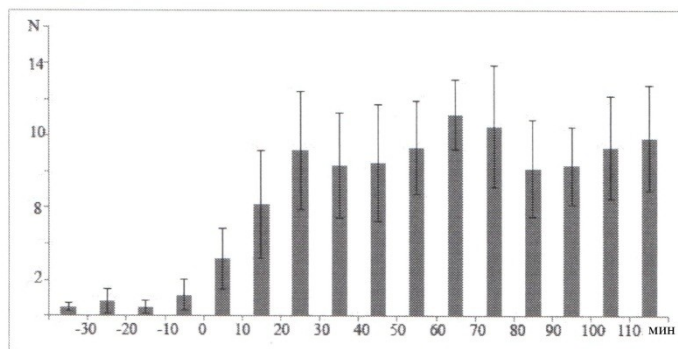


Fig.9. Возрастающее количество разрядов 2-го типа после воздействия метоприна (10 мг.кг). По оси абсцисс – время в минутах, по оси ординат – количество разрядов.

Введение растворителя основного вещества не увеличило число разрядов 2-го типа. В течение 30-ти минут до инъекции растворителя количество разрядов было $0,6 \pm 0,1$ разрядов на 10 минут. После инъекции растворителя количество разрядов в течение 2 часов не изменилось ($0,6 \pm 0,1$ на 10 минут). Влияние метоприна на разряды 1-го типа, как было показано, зависит от дозы вещества: низкие дозы (5 и 10 мг / кг, внутривенно) индуцировали небольшое увеличение количества разрядов 1-го типа, а более высокие дозы препарата (20 мг / кг) вызвали их длительное подавление [24, 25].

Обсуждение.

В этой работе была исследована частотно-временная динамика двух типов неконвульсивных эпилептических разрядов в ЭЭГ у больных с абсансной эпилепсией (группы ДАЭ и ЮАЭ) и у крыс WAGRi с неконвульсивными, являющимися животной моделью абсансной эпилепсии. Хотя случаи сосуществования двух типов неконвульсивных эпилептических разрядов у пациентов встречаются достаточно редко, они заслуживают внимания и изучения. У пациентов с абсансной эпилепсией сосуществование типичных генерализованных разрядов пик-волна и окципитальных разрядов было показано в работах [5, 7, 9]. В большинстве этих исследований лишь немногие из этих случаев были описаны. Мы наблюдали одновременное существование двух типов разрядов у 4 из 16 пациентов с абсансной эпилепсией. Количество окципитальных пароксизмов и “сцепленных” разрядов в ЭЭГ у наших пациентов полностью совпадает с примерами, приведенными другими авторами. Крысы линии WAG / Rij - известная генетическая модель животных с абсансной эпилепсией [13, 14, 26, 10, 27, 28].

Характерной особенностью этого штамма крыс является спонтанное возникновение и сосуществование двух типов разрядов пик-волна в ЭЭГ [14, 15, 16], они были названы 1-й тип и 2-ой тип. В наших экспериментах разряды двух типов наблюдались в 30% крыс WAG / Rij, то есть такой же процент, как описано ранее [14]. При помощи модифицированного вейвлет-преобразование было показано, что частотно-временная структура 1-го (генерализованные) и 2-го (окципитальные) типов разрядов у крыс и у пациентов довольно похожи. Затылочные разряды низкой частоты были обнаружены у животных и у пациентов. Были описаны также случаи “сцепленных” разрядов 1-го и 2-го типа у пациентов и у крыс. Эти сложные пароксизмы всегда начинались с затылочного разряда. Частотно-временная структура “сцепленного” разряда была одинаковой у крыс WAG / Rij и у пациентов. Полученные данные подтверждают, что крысы WAG / Rij могут рассматриваться в качестве животной модели для экспериментального изучения абсансной эпилепсии и сосуществования двух типов неконвульсивных процессов. Главным вопросом для этой двойной патологии головного мозга является возможность противоположного действия (ингибирование одного типа эпилептических разрядов и стимулирование другого типа) широкого спектра препаратов. Как у крысы WAG / Rij так и крыс GAERS (обе линии получили широкое признание в качестве моделей генетической абсансной эпилепсии) фармакологический профиль разрядов 1-го типа исследован достаточно широко [10, 13] и эти исследования продолжаются. Мало что известно о фармакологических свойствах разрядов пик-волна 2-го типа. Было показано, что препараты, влияющие на активность одних нейромедиаторных систем мозга, воздействуют на оба типа разрядов пик-волна сходным образом, а агенты других нейромедиаторных систем оказывают противоположное влияние на разряды 1-го и 2-го типа. Так, активация ГАМК-ергической системы с помощью тиагабина или вигабатрина приводит к усилению пик-волновых разрядов 1-го и 2-го типа [29, 30, 31]. В свою очередь неселективный агонист дофаминовых рецепторов апоморфин полностью подавляет разряды первого типа, но усиливает разряды 2-го типа [15]. Про антагонист дофаминовых рецепторов галоперидол известно только, что он существенно повышает пик-волновую активность 1-го типа.

В данной работе было показано, что ингибитор фермента катаболизма гистамина в мозге, метоприн (10 мг/кг), вызвал существенное увеличение (в 6-9 раз) количества разрядов 2-го типа у крыс WAG/Rij.

Тогда как количество разрядов 1-го типа под влиянием препарата сначала (первые 30 мин) снизилось, а затем (через час после введения) увеличилось, но не так явно (в 1.5-2 раза) как количество окципитальных разрядов.

Хорошо известно, что судорожные и неконвульсивные эпилепсии значительно отличаются по фармакологическому профилю. Наиболее известным примером служит ГАМК-миметики и этосуксимид. ГАМК-агонисты усугубляют абсансные, но подавляют судорожные припадки, в то время как этосуксимид очень эффективен в подавлении абсансных припадков [32] без какого-либо влияния на другие типы приступов. В данной работе показано, что противоположные эффекты препарата могут быть получены для генерализованных и окципитальных разрядов пик-волна. Во время лечения пациентов у которых наблюдаются как судорожные так и неконвульсивные разряды, возникает много трудностей с адекватным выбором препарата, поэтому вальпроаты чаще всего предпочтительны, поскольку они влияют как на судорожные так и несудорожные припадки.

Случаев сосуществования двух типов неконвульсивной эпилепсии меньше. Но возможность противоположного эффекта препаратов на разряды двух типов также существует. Об этом свидетельствует ситуация, полученная в данном эксперименте и в наших предыдущих экспериментах на генетических неконвульсивных моделях эпилепсии крысах WAG/Rij [15]. Важно, что возможность сосуществования двух типов неконвульсивных разрядов у крыс WAG / Rij достаточно высока. Это дает основание считать эту субпопуляцию животных хорошей моделью для изучения осложнений при фармакотерапии этой патологии головного мозга.

Выводы

1. Модифицированный вейлет анализ разрядов абсансной эпилепсии позволяет детально описать их частотно-временную структуру.
2. У 25% обследованных нами пациентов с диагнозом абсансная эпилепсия кроме типичных генерализованных разрядов пик-волна обнаружены неконвульсивные разряды окципитальной локализации.
3. Показано сходство частотно-временной структуры разрядов 1-го типа (генерализованные) и 2-го типа (окципитальные у генетической модели абсансной эпилепсии крыс WAG/Rij с структурой генерализованных и окципитальных разрядов у пациентов.

4. Выявлена возможность противоположного эффекта препаратов на разряды двух типов у крыс WAG/Rij, связанная с особенностями нейромедиаторных систем мозга.
5. Крысы WAG/Rij могут являться моделью для выбора фармакотерапии пациентов с абсансной эпилепсией, у которых в ЭЭГ выявляются одновременно генерализованные и окципитальные разряды.

Список литературы

- [1] Loiseau P., Duché B, Pédespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia*. 1995;12:1182-1186
- [2] Карлов В.А. Гнездицкий И.И. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. Москва: Пресервис; 2006, 235с
- [3] Martinović Z, Clinical correlations of electroencephalographic occipital epileptiform paroxysms in children. *Seizure*, 2001; 10: 379-381.
- [4] Ferrie CD, Koutroumanidis M, Rowlinson S, Sanders S, Panayiotopoulos CP., Atypical evolution of Panayiotopoulos syndrome: a case report. *Epileptic Disord*. 2002; 4: 35-42.
- [5] Caraballo R.H., Sologuestua A., Grañana N., Adi J.N., Cersósimo R.O., Mazza E., Foster O., Fejerman N. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr. Neurol.*, 2004; 30:24-28.
- [6] Caraballo R.H., Cersósimo, R.O., Fejerman, N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*, 2008; 49:288-297.
- [7] Caraballo R., Koutroumanidis M., Panayiotopoulos C.P., Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J. Child Neurol*. 2009; 24:1536-42.
- [8] Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics*, 2006; 118: 1237-1243.

- [9] Panayiotopoulos C.P., Michael M., Sanders S., Valeta T., Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*, 2008; 131:2264-2286.
- [10] Depaulis A., van Luijtelaar G. Genetic model of absence epilepsy in rat. In: Pitkanen A., Schwartzkroin P., Moshe S. eds, "Models of seizures and epilepsy ". San Diego: Elsevier; 2006: 233-243.
- [11] Coenen A.M., van Luijtelaar E.L. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav. Genet.*, 2003; 33:535-655.
- [12] Габова А.В., Боснякова Д.Ю. Шацкова А.Б., Кузнецова Г.Д. Структура пик-волновых разрядов генетической абсансной эпилепсии. *Доклады ДАН*, 2004; 396:557-560.
- [13] van Luijtelaar G., Coenen A. Genetic models of absence epilepsy: New concepts and insights. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Res.*, 2009; 1:1-8.
- [14] van Luijtelaar E.L., Coenen A.M., Two types of electrocortical paroxysms in inbred strain of rats. *Neurosci Lett*. 1986 70:393-397.
- [15] Midzyanovskaya I.S., Kuznetsova G.D., Coenen A.M., Spiridonov A.M., van Luijtelaar E.L. Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res.*, 2001; 911:62-70.
- [16] Sitnikova E, van Luijtelaar G. Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia*. 2007; 48:2296-311.
- [17] Bosnyakova D.Yu., Obuchov Yu.V. Extraction of dominant features in biomedical signals. *Pattern Recogn. Image Anal*. 2005; 15:513-515.
- [18] Bosnyakova D., Gabova A., Kuznetsova G. Using wavelet transform for time-frequency analysis of spike-wave discharges. In: *The WAG/Rij model of absence epilepsy. The Nijmegen-Russian Federation Papers* (eds. van Luijtelaar G., Kuznetsova G., Coenen A., Chepurnov A.,) Nijmegen, 2004, pp. 381-389.
- [19] Bosnyakova D., Gabova A., Kuznetsova G., Obukhov Yu., Midzyanovskaya I., Salonin D., van Rijn C., Coenen A., Tuomisto L., van Luijtelaar G. Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform. *J. Neurosci. Methods*. 2006; 154:80-88.

- [20] Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijtelaar G. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in human and rats. *Clin. Neurophysiol.* 2007; 118:1736-1743.
- [21] Габова А.В., Гнездицкий В.В., Боснякова Д.Ю., Жарикова А.В., Самотаева И.С., Обухов В.Ю., Кузнецова Г.Д.. Частотно-волновая динамика разрядов пик-волна у пациентов с абсансной эпилепсией. *Технологии живых систем.* 2008; 5:81-85.
- [22] Paxinos G., Watson C. The rat brain of stereotaxic coordinates. Academic Press, LTD, London, 1997.
- [23] Daubechies I. Ten lectures on wavelet. Philadelphia Society for industrial and applied mathematics. Philadelphia, 1992.
- [24] Samotaeva I.S., Kuznetsova G.D., Tuomisto L. Immediate and delayed effects of metoprine injection in WAG/Rij rats. EHRS-2008. In: 37th meeting of European Histamine Research Society, Stockholm. Abstracts. 2008, 04, P.31.
- [25] Самотаева И.С.. Гистаминовые системы мозга в регуляции абсансных судорог. Тезисы диссертации, Москва, 2011
- [26] van Luijtelaar G., Sitnikova, E., Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30:983-1003.
- [27] Meeren H.K., Pijn J.P., van Luijtelaar E.L., Coenen A.M., Lopes da Silva F.H. Cortical focus drives widespread corticothalamic network during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.*, 2002; 22:1480-1495.
- [28] Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concept on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.*, 2005; 62:371-376.
- [29] Coenen AM, Blezer EH, van Luijtelaar EL. Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats. *J. Med Ethics.* 1995; 21:185-186
- [30] Bouwman B.M., van den Broek P.L.C., van Luijtelaar G., van Rijn C.M. The effects of vigabatrine on type II spike-wave discharges in rats. *Neurosci. Lett.* 2003; 338:77-8

- [31] Bouwman B.M., Suffczynski P., Midzyanovskaya I.S., Maris E., van den Broek P.L., van Rijn C.M. The effects of vigabatrine on absence epileptic spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.* 2007; 76:34-40.
- [32] Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S, M.D., Ph.D., Deborah G. Hirtz, D.G., Dlugos, D., Masur, D., Clark, P.O., Capparelli, E.V., Adamson, P.C. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy, *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362:790-799.

