

УДК 530.182+616.853+57.087.1

Джіль Луїджелаар, професор,
Джерард Ойджен

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Центр когнітивних досліджень Дондерса, Редбоуд Університет, Наймеген, Нідерланди

Вступ

Доклінічний вибір моделі дослідження керується лише предиктивним потенціалом отриманих результатів, тобто наскільки отримані на моделі результати можуть передбачити відповідну ефективність за клінічних умов. Подібна здатність добре ілюструється на прикладі моделей спадкової форми абсансної епілепсії у щурів ліній GAERS і WAG/Rij під час тестування ефектів антиабсансних препаратів, таких як етосукцимід (ЕТЦ) та вальпроєва кислота (ВПА), а також бензодіазепінів. У всіх зазначених випадках характер впливу на модельовану та клінічну абсансну епілепсію є однаковим. Результати досліджень на вказаних моделях засвідчили коректність висновків щодо спектра дії препаратів, оскільки визначено дозозалежність, а також часову динаміку пригнічення біомаркерів абсансної епілепсії — спайк-хвильових розрядів (СХР) під впливом зазначених препаратів. Таким чином, електроенцефалографічні (ЕЕГ) показни-

ки є визначальними щодо оцінки впливу фармакологічних препаратів на прояви абсансної епілепсії. Огляд впливу більшості антиепілептичних препаратів на вказаних моделях епілепсії представлений у [19]. З того часу незначна кількість нових протиепілептичних (протиабсансних) препаратів з'явилася на фармацевтичному ринку.

Указані моделі також успішно використовують з метою передбачення можливої агравації СХР у пацієнтів. Так, зокрема, подібна дія була встановлена щодо ГАМК-міметиків тіагабіну і вігабатрину, низки блокторів натрієвого каналу, таких, наприклад, як ламотриджин, а також класичних протиепілептичних препаратів — фенітоїну та карбамазепіну. Подібні результати, які було отримано на моделях генетичних форм абсансної епілепсії, можна було б вважати коректними щодо заборони їхнього використання у відповідних випадках у клінічній практиці. Однак, наприклад, застосування ламотриджину, який є ефективним у клініч-

ній практиці та неефективний на спадкових моделях абсансної епілепсії, дозволяє вважати, що певні результати за умов експерименту можуть бути кваліфіковані як хибнопредиктивні. Також слід зазначити, що клінічна ефективність ламотриджину є меншою, ніж у ВПА та ЕТЦ [24; 27], і на щурах лінії WAG/Rij препарат здатен пригнічувати СХР, хоча тільки в седативних дозах [90].

Велику кількість інших лікарських засобів і лігандів було досліджено на моделі WAG/Rij абсансної епілепсії, таких як цитокіни [33; 56; 84], антидепресанти й антипсихотичні препарати [57], модулятори активності йонних каналів мембрани, інгібітори синтази оксиду азоту та його донори [54], нуклеозиди [32], агоністи канабіноїдних рецепторів CB1 [11; 91], алостеричні модулятори метаболічних глутаматних рецепторів [10; 44], а також нейропептиди (див. огляди [56; 89]). Останнім часом проводяться дослідження ефектів нових блокторів Т-типу кальцієвих каналів [55; 75], патофізіологічних механізмів антиепілептогенезу [5; 36; 57; 59; 86]. Також з метою екс-

периментального припинення проявів абсансної епілепсії досліджуються різні типи неінвазивного та інвазивного подразнення електричним струмом та імпульсним магнітним полем [25; 78; 89].

Абсансні судоми. Надійною ознакою абсансних судом (біомаркером) є реєстрація білатеральних, асиметричних відносно нульової лінії, синхронізованих і генералізованих СХР. Поведінкові кореляти СХР добре відомі для експериментальних тварин, але точна відповідність окремих порушень клінічним проявам залишається предметом дослідження. Так, під час розвитку бурст (періодів) СХР у WAG/Rij щурів спостерігається прискорення дихання, ритмічні рухи вібрисів, раптові моргання, слабкі міоклонуси м'язів морди, кивання голови на тлі іммобілізації тварини [76]. Періоди генерування СХР у щурів WAG/Rij віком 6 міс. тривають від 1 до 30 с, середній показник 5 с, іноді трохи більше (7–8 с) та можуть бути менш тривалими (3 с). Причому кількість періодів СХР становить 16–20 на годину, а за 24 год — кілька сотень. Слід зазначити, що тривалість бурсти до 1 с не береться до уваги, тому що за умови їхнього виникнення нечіткими є клінічні прояви, а сама морфологія потенціалів у подібних бурстах є дещо відмінною. Під час СХР WAG/Rij тварина «випадає» із поточної ситуації [79], що свідчить про порушення свідомості. Завданням цієї роботи є визначення методології оцінки дії протиепілептичних засобів на характеристики СХР як біомаркера абсансної епілепсії та можливостей інтерпретації отриманих результатів, що здійснюється на сучасній інженерно-технологічній основі.

Дизайн дослідження: вибір тварин для дослідження. Критичним для визначення впливу досліджуваної речовини на даній моделі є достатня кількість СХР задля встановлення відхилень як у бік їхнього пригнічення, так і посилення. Відповідно, незначна частота СХР не дозволяє виявити ефект їхнього гальмування, що важливо, наприклад, при дослідженні впливу тривалого застосування ЕТЦ. У разі застосування препарату VU0360372 визначався незначний гальмівний вплив порівняно до групи контролю з плацебо-контролем [18].

Зважаючи на те, що щури лінії WAG/Rij у двомісячному віці демонструють незначні за виразністю СХР, а з віком спостерігається підвищення відтворюваності комплексів СХР, доцільним є використання щурів лінії WAG/Rij віком 6 міс.; з власного досвіду слід зазначити, що саме в цьому віці можливим є визначення дозозалежності фармакологічних агентів, які викликають пригнічення СХР [7; 55; 60; 76]. У разі високої виразності протиабсансної активності досліджуваного препарату можливим є спостереження на щурах меншого віку, але не менше 5 міс. Залишається невідомим, чи можливо визначити проепілептогенні впливи препаратів на щурах молодшого віку. Слід зазначити, що в проведених нами дослідженнях відомі препарати, які провокують абсансні епілептичні прояви, не здійснювали подібного впливу у щурів WAG/Rij у двомісячному віці.

Щури лінії GAERS відрізняються від щурів лінії WAG/Rij більш інтенсивним генеруванням СХР та їхнім розвитком у більш ранньому онтогенезі [30]. Подібна відмінність має своїм наслідком скорочення періоду

реєстрації фонової ЕЕГ, який зазвичай триває 20 хв, а також ефективним використанням більш молодих щурів для проведення досліджень. Важливо зазначити, що характеристики СХР варіюють залежно від тривалості утримання щурів за різних лабораторних умов, а також генетичних змін у результаті їхнього схрещення. Так, встановлено вплив факторів навколишнього середовища на частоту та виразність СХР — соціального оточення в постнатальному періоді [49; 58; 63], а також особливостей утримання тварин [60]. Більше того, значні відмінності щурів лінії GAERS описані для тварин, яких досліджували на різних континентах [53].

Щури чоловічої та жіночої статі. Виникнення абсансної епілепсії є більш частим у дівчаток порівняно з хлопчиками, що є свідченням ролі статевих хромосом у розвитку захворювання. Щури-самиці лінії WAG/Rij мають більшу кількість СХР, ніж щури-самці за один і той же проміжок часу [12], що також відомо і для щурів лінії GAERS [87]. Сьогодні достеменно не встановлені гени, які є відповідальними за розвиток абсансної епілепсії, захворювання вважається полігенним, утім, жодний із установлених генів не локалізований у статевій хромосомі. Цей факт не визначає перевагу використання самиць у відповідних дослідженнях. Однак потрібно визначити відповідність переважанню самиць із проявами абсансної епілепсії щодо подібного співвідношення, яке спостерігається у клінічній практиці і яке відсутнє на моделях абсансної епілепсії, відтворюваних на щурах лінії Вістар. Слід також наголосити, що загалом щурів-самців і мишей-самиць викорис-

товують у фармакологічних дослідженнях у п'ять разів рідше, ніж щурів-самців [4].

Найчастіше для вивчення ефектів лікарських засобів використовують самців ліній WAG/Rij та GAERS; незначним недоліком використання щурів-самиць є те, що протягом 4–5 діб репродуктивного циклу у них реєструються коливання вмісту прогестерону, який модулює частоту СХР у щурів лінії WAG/Rij [82]. Так, протягом 6 год проєструсу кількість СХР зростає порівняно до відповідних показників у інші дні репродуктивного циклу. Під час проєструсу зростає вміст прогестерону і тимчасове (та короткочасне) підвищення частоти генерування СХР має своїм наслідком зростання варіабельності при гострому спостереженні в групі тварин, так само як і нестабільність цього показника в окремої тварини при хронічному експерименті. Однак зазначений ефект навряд чи є причиною виключення самиць із дослідження впливу антиабсансних препаратів, оскільки останні передбачається застосувати також у представниць жіночої статі. Таким чином, хоча самиць ліній GAERS та WAG/Rij не так часто використовують у дослідженні ефектів препаратів на прояви абсансної епілепсії, апріорно відсутні мотиви щодо їхнього виключення із відповідних спостережень.

Ще одним важливим аспектом створення коректного дизайну експерименту є питання щодо використання незалежних груп експериментальних тварин. Чи є такий підхід обов'язковим? Слід зазначити, що хоча поширеним є використання саме незалежних груп при вивченні дозозалежності ефектів препаратів у гострих дослідженнях, ця вимога не завжди

абсолютно необхідна. Так, після імплантації реєструючих електродів експериментальні тварини можуть бути використані в спостереженнях повторно, у тому числі для дослідження дозозалежності препарату. Однак у подібному випадку необхідно рандомізувати тварин таким чином, щоб індивідуально вони не брали участь у певному протоколі введення препаратів — у зростаючому або низхідному порядку їхніх доз. Такий підхід має назву «дизайну перехресного блокування», який нівелює фактор порядку введення окремих доз досліджуваних препаратів. Ще одним запобіжником для виправданого використання експериментальних тварин у повторних спостереженнях є дотримання необхідного проміжку між окремими введеннями препаратів, який залежить від показника періоду напіввиведення препарату з організму тварини, і стандарт у 48 год не є загальноприйнятним.

Яка кількість експериментальних тварин в експериментальній групі є виправданою? Наш досвід свідчить, що група із восьми експериментальних тварин, якій застосовують препарат певною дозою, є достатньою для надійного визначення ефекту препарату. Під час дослідження щури групи контролю повинні отримувати ін'єкцію розчинника досліджуваної речовини. Це є необхідним для дотримання однакових з основною (експериментальною) групою умов, як і утримання тварини при здійсненні ін'єкції препарату, утримання на період під'єднання реєструючих дродів, а також розміщення в камері для реєстрації ЕЕГ, що є причиною стресу (особливо у разі експерименту на мишах), який впливає на вміст кортикостероїдних гормонів у щурів із

генетично детермінованою епілепсією [74]. Слід зазначити, що стероїдні гормони викликають біфазний ефект на СХР і навіть умовнорефлекторне «відчуття» стресу впливає на частоту генерування СХР [74]. Подібний ефект відіграє значну роль при повторному введенні препаратів, і навіть перед черговим введенням на ЕЕГ верифікують значні стрес-зумовлені зміни СХР. Іншою причиною для введення розчинника тваринам групи контролю є те, що деякі розчинники, наприклад, Твін 80, а також суміш фізіологічного розчину, етанолу та пропіленгліколю при системному застосуванні збільшують частоту генерування СХР [48]. Більше того, внутрішньошкірне застосування розчинників впливає на СХР [73].

При дослідженні впливу різних доз препаратів важливою рекомендацією є необхідність застосування трьох доз, різниця у величині яких є кратною трьом. Найчастіше ефекти препаратів на СХР мають різну тривалість і залежать від часу досягнення максимальної концентрації препарату в крові та періоду його напіввиведення. Препарати, що мають короткі час досягнення максимального вмісту в крові та період напіввиведення, потребують 15 хв безперервної реєстрації протягом 90-хвилинного спостереження, наприклад тіагабін [15]. Протилежна ситуація склалася при вивченні впливів вігабатрину, ефекти якого реєструвалися протягом 6 год з моменту введення [7]. На основі отриманих результатів визначена можливість зміни спектральної потужності ЕЕГ у період більше ніж 48 год з моменту застосування вігабатрину. Іншим прикладом є результати експериментального дослі-

дження антиабсансного препарату RO0711401, який є модулятором метаботропних глутаматних рецепторів, ефекти якого на СХР тривали більше ніж 6 год з моменту застосування [45].

Адаптація тварин до умов реєстрації активності мозку знімними електродами й утримання в клітці (наприклад протягом 24 год), а також тримання в руках кілька хвилин на добу до проведення реєстрації ЕЕГ є необхідними задля отримання репрезентативних і надійно відтворюваних результатів дослідження. Виходячи з власного досвіду, двогодинна реєстрація ЕЕГ, проведена до застосування фармакологічного агента, є достатньою для надійного визначення фонових (вихідних) характеристик СХР. Критичними також є екранування тварини від поточного шуму, так само як і звикання до шумів, які виникають під час реєстрації ЕЕГ.

Камера реєстрації ЕЕГ повинна знаходитись у приміщенні з контрольованим циклом зміни світла та темряви, що збігаються з відповідним ритмом, якого дотримувались у віварії [66].

Залежність СХР від добового циклу. Стан неспання, повільнохвильового або парадоксального сну (сон зі швидкими рухами очей) впливає на частоту СХР. Найбільш виразно СХР реєструються під час пасивного неспання, а також у нестабільні перехідні періоди між активним і пасивним неспанням і переходом до поверхневого повільнохвильового сну [13; 22; 35; 65]. Частота СХР є найменшою під час глибокого повільнохвильового сну, активного неспання та парадоксального сну.

На тлі більш глибокого повільнохвильового сну, який ви-

никає на початку світлового періоду у нічних тварин, СХР практично відсутні [77]. Тому цей період не є зручним для виконання досліджень впливу препаратів на прояви абсансної епілепсії. Найбільш зручним для визначення антиабсансної дії досліджуваних чинників є дослідження в нічний період часу, особливо протягом перших кількох годин, коли інтенсивність генерування СХР є максимальною. Дослідження важливо проводити в одні й ті самі часові проміжки циркадіанного циклу, оскільки їхній вплив на прояви абсансної епілепсії є відчутними як за експериментальних, так і клінічних умов [64; 77].

Технічні особливості реєстрації ЕЕГ. Принципи реєстрації ЕЕГ у тварин за умов вільної поведінки систематизовані [16], не зазнали значних змін, але збагатилися нині новими технологічними прийомами, які націлені на отримання надійних і чітких записів електрограм упродовж тривалого періоду часу.

Слабкий електричний сигнал (мікрівольтовий діапазон), який походить зі структур мозку, потребує підсилення для його реєстрації. Зазвичай з цією метою застосовують диференційні підсилювачі, які посилюють різницю напруження між активним електродом і землею та між референтним (індиферентним — в україномовній літературі) електродом і землею. Тобто реєструється та посилюється різниця напруження між активним і референтним електродами (диференційна реєстрація). Перевагою подібної системи реєстрації електричних сигналів є те, що при виникненні синфазних сигналів, які надходять одночасно до активного та референтного електродів і є за-

звичай артефактами, останні автоматично видаляються із запису ЕЕГ. Подібне видалення артефактів під час застосування диференційних підсилювачів відоме як «спільне співвідношення видалення» (“common mode rejection ratio”).

Операційні підсилювачі є необхідною складовою при реєстрації ЕЕГ, вирізняються високим коефіцієнтом підсилення, на вхід надходять сигнали з активного та індиферентного електродів, кожний з яких реєструється відносно заземлення, та мають один вихід, що відображує ЕЕГ-сигнал, вимірюваний між активним та індиферентним електродами. Конфігурація операційного підсилювача дозволяє на його виході (відносно заземлення) отримувати сигнал, який є в сотні або тисячі разів більшим порівняно до різниці потенціалів між електродами входу на підсилювач. Сучасні підсилювачі підсилюють аналогові сигнали незалежно від їхньої фази (позитивної або негативної) та в значному діапазоні амплітуд, у тому числі досить низькими, що є важливим для розробки систем безпроводного передавання ЕЕГ з електродних платформ, закріплених на черепі експериментальної тварини.

Перед тим як ЕЕГ-сигнал можливо отримати з операційного підсилювача, незалежно від застосування дротових або бездротових технологій реєстрації ЕЕГ, попередньо використовують препідсилювач (фронтальний підсилювач), який розташовують максимально близько до джерела сигналу і який передає слабкий сигнал з високоопірного ланцюга, чутливого до інтерферуючих впливів і шуму, на низькоопірний ланцюг, нечутливий до збурень. Зазвичай такі препідсилювачі

кріплять на електродній платформі на черепі тварини. За такої схеми реєстрації ЕЕГ переміщення тварини і дротів не викликають артефактів.

Сигнал ЕЕГ теоретично можливо розглядати як сигнал з нескінченним частотним спектром. Однак загальноприйнятним є визначення спектра ЕЕГ у діапазоні від низькочастотних (> 0,1–1,0 Гц) до високочастотних коливань (< 40–100 Гц). Відповідно при проведенні детального аналізу ЕЕГ застосовують фільтри — високочастотні (блокують низькочастотні коливання) та низькочастотні (блокують високочастотні коливання). Частоти, які є нижчими від 0,1 Гц, важко надійно реєструвати і, відповідно, вимірювати. Причиною є повільні зміни йонного оточення реєструючих електродів. Подібні повільні зміни амплітуди низькочастотних сигналів відомі як зміщення постійного струму, або “digest current” (DC)-дрейф. Усунення подібного зміщення потребує застосування підсилювачів перемінного струму, які відсікають низькочастотні коливання. З другого боку, реєстрація постійного струму (DC, 0 Гц) потребує додаткових заходів щодо редукції зміщень — наприклад, використання електродів, яким не притаманна поляризація. Слід зазначити, що вимірювання DC стають усе більш поширеними, і багато фактів свідчать, що DC-зрушення передують виникненню генералізованих судом, включаючи генералізовані СХР, характерні для абсансної епілепсії. Залежно від завдань спостереження, застосування підсилювачів перемінного струму зі смугою пропускання від 0,1 до 1,0 Гц у більшості випадків є прийнятним для їхньої реєстрації, що використовувалося раніше, але іг-

норувалася роль цього феномена щодо розвитку таких базових процесів, як епохи дельта-активності, веретена сну, гамма-осциляції [17].

Низькочастотні фільтри традиційно мають досить незначну нижню частоту відсікання, починаючи з 30 Гц, у більшості випадків — 70 Гц і останнім часом — 200 Гц, що виправдовується необхідністю чіткої реєстрації гамма-коливань (40–80 Гц). Звуження смуги пропускання практикували через можливість зменшення шуму, який не тільки мав причиною виникнення високий вхідний опір, але й специфічні частотні характеристики. Так, шум 50–60 Гц технічного електричного струму є добре відомим явищем. Екранування з’єднувальних дротів, застосування камери Фарадея, а також електромагнітне екранування зменшують подібний шум і захищають біоелектричний сигнал від спотворення. Альтернативним розв’язанням проблеми є «вирізаючий» фільтр, який блокує коливання технічного струму частотою 50 або 60 Гц. Слід зазначити, що сьогодні ефективною є реєстрація «нефільтрованих» сигналів, які згодом можливо фільтрувати off-line, так само як і достатньо ефективною є фільтрація on-line. Перевагою такого підходу є те, що не втрачається інформація (не відфільтровується), але недолік полягає в утрудненому контролі якості ЕЕГ-сигналу та його моніторингу.

У разі реєстрації ЕЕГ на комп’ютері застосовують on-line фільтрування та безпосередньо на моніторі контролюють запис сигналів. Цифрова фільтрація має очевидні переваги перед аналоговою, тому що остання супроводжується виразною затримкою фази коливання, яка

практично відсутня за умови фільтрації з використанням відповідних програмних продуктів.

Невідфільтрована ЕЕГ є чутливою до DC-зрушень. Амплітуда подібних зрушень може досягати мілівольтового діапазону і набагато перевищувати амплітуду хвиль ЕЕГ (мікрівольти). Із власного досвіду відомо, що напрямок і амплітуда зрушення можуть варіювати протягом часу та непередбачувано для електродів: зрушення під індіферентним електродом може мати позитивну полярність і одночасно бути негативним під активними електродами. На тлі зрушень ЕЕГ коливання часто перестають реєструватися.

Сигнали, які передаються по з’єднувальних дротах, потребують використання механічних систем їхнього підвішування, щоб запобігти перешкоджанню вільним рухам експериментальних тварин. З цією метою використовують моторизовані та немоторизовані механічні блоки з мінімальним крутним моментом. При значній кількості каналів реєстрації (> 8) перевагу слід віддавати моторизованому блоку. Подібні блоки запобігають «провішуванню» дротів і відповідному навантаженню тварини під час горизонтальних і вертикальних переміщень, що досягається за рахунок конструктивного додання пружини або петлі. Елегантним рішенням запобігання провисанню дротів у разі спостереження за тваринами невеликої маси (миші), є урівноваження маси дрота додатковим контрвантажем, що виключає вплив дротового з’єднання на поведінку тварини.

Після виконання всіх зазначених процедур і запису біоелектричної активності виникає необхідність адекватного аналі-

зу ЕЕГ. При його проведенні необхідно зважати на те, що частота опитування каналів (дискретизація) повинна бути принаймні вдвічі вищою, ніж частота сигналу, який підлягає аналізу на запису ЕЕГ (теорема Найквіста). Так, найбільш прийнятними для аналізу частотного спектра ЕЕГ є частоти опитування (256, 512, 1024 Гц), які відрізняються від сусідніх удвічі («правило $2n$ »). Загальнопринятною частотою опитування при реєстрації сигналів нижче 70 Гц є 256 разів на секунду. Під час подібної діджиталізації використовують конвертор з 12-бітною розрядністю. Сучасні системи роботи з ЕЕГ-даними (“Windaq”, Dataq Instruments) дозволяють проводити одночасно реєстрацію, моніторинг, розміщувати в базі даних багатоканальні ЕЕГ. Зазвичай спостерігаються відмінності активності структур мозку, тимчасом як епілептична активність може мати локальний характер. Тому багатоканальна реєстрація є необхідною для визначення характеру відповідних змін. Завдяки сучасним досягненням електроніки, мініатюризації, підлаштуванню дизайну під окремі завдання, всі компоненти: багатоканальний аналогової підсилювач, аналогоцифровий конвертор, енкодер, передавач даних — виконують у вигляді єдиного компонента, який потребує ультранизького рівня електричного живлення. Подібні системи сьогодні доступні для встановлення на малих гризунах (у тому числі мишах) з можливістю бездротової передачі даних. Результати сприймають антени навколо клітки спостереження або ж приймачі WiFi або Bluetooth за допомогою мікроконтролера. Розроблені мікроконтролери можуть збільшувати потік да-

них через контроль заземлення або індиферентного електрода, включаючи диференціацію (порівняння) локальних сигналів (каналів), у тому числі із застосуванням зворотних негативних зв’язків індиферентного електрода з реєструючими електродами.

Бездротова технологія дозволяє реєструвати ЕЕГ у тварин за умов їхньої поточної активності під час поведінкових тестів та соціальної взаємодії без спотворення поведінкових реакцій та перешкоджання, яке зазвичай здійснюють з’єднувальні дроти, а також перебування тварин у природних умовах навколишнього середовища [92]. Бездротові технології також усувають механічні проблеми, які виникають при використанні знімних технологій відведення ЕЕГ під час вільної поведінки тварин, убезпечують від ураження електричним струмом. Значення відмінностей особливо зростає при застосуванні багатоканальних систем реєстрації ЕЕГ [2].

Замість традиційних пасивних електродів, використовують активні, які мають зворотний зв’язок з кожним із електродів. Сигнал, який надходить до активного електрода, є сигналом референтного електрода. Таким електродом порівняння можуть служити як фіксований референт-електрод (носові кісточки, мозочок), так і середня величина сигналу, розрахована за кількістю реєструючих електродів (загальний режим референс-електрода). При використанні подібного зворотного зв’язку підвищується чутливість і досягається більша частота опитування каналів на вході реєструючої системи. Тим же часом зменшення підсилення сигналів і частоти опитування знижує загальний обсяг корисної інфор-

мації для подальшого аналізу. У результаті відбувається відчутна редуція споживання електричної енергії на етапі роботи електроніки електродної платформи — єдиного компонента, що супроводжується подовженням періоду бездротового моніторингу ЕЕГ. Таким чином, подібний підхід дозволяє частково подолати суттєве обмеження цієї технології реєстрації ЕЕГ, а саме, подовжити дієздатність джерела живлення (батареї), закріпленої на електродній платформі. Системи бездротового живлення за умов вільної поведінки щурів знаходяться на стадії розробки, поки що невідомо, як ці системи впливають на головний мозок тварин.

Підсумовуючи, необхідно зазначити, що ідеальна система реєстрації ЕЕГ повинна дозволяти включати багатоканальну реєстрацію постійного струму (DC) з високоомним входом, з’єднану зі швидкодіючим мультиканальним високорозрядним (не менше 12 біт на канал) конвертором, з наступною реєстрацією даних на потужному комп’ютері. Отримані дані повинні відповідати вимогам подальшого фільтрування, очищення, аналізу та презентації.

Імплантація ЕЕГ-електродів. Оскільки СХР є генералізованим і білатерально симетричним типом судомних потенціалів, їхня реєстрація за допомогою електродів, розташованих тільки в одній півкулі мозку, є достатньою за умови чіткої ідентифікації спайк-хвильових потенціалів як маркерів абсансної епілепсії, як це встановлено на моделі WAG/Rij rats [41; 61]. Важливо СХР диференціювати від високоамплітудних веретен сну, для яких є характерним більш локальний генез.

Відповідно проблема найбільш оптимальної локалізації реєструючих електродів з мінімальними наслідками для виникнення артефактів, пов'язаних із переміщеннями з'єднувальних дротів, може бути розв'язана шляхом імплантації трьох епідуральних електродів. Так, фронтальний електрод локалізують на 2 мм латерально від сагітальної лінії та на 2 мм фронтально від брегми. Подібна локалізація електрода дозволяє найкращим чином візуалізувати дельта-хвилі, які є більш виразними у фронтальній корі порівняно з парієтальною корою. Крім того, СХР-розряди у щурів WAG/Rij також є найбільш виразними у фронтальній корі [41; 43].

Другий електрод локалізують у парієтальній корі — на 4 мм латерально і на 6 мм каудально від брегми. Цей електрод може бути використаний як реєструючий, так і активний електрод і дозволяє реєструвати більш чітко тета-активність, яка походить із підлеглих до неокортекса структур гіпокампа. Подібна активність є важливою для визначення фаз циклу сну та неспання за ЕЕГ-ознаками.

З метою отримання якісного запису ЕЕГ необхідний третій електрод, яким є заземлення. Наявність цього електрода дозволяє здійснювати реєстрацію в режимі “common mode suppression” і отримувати стабільну картину ЕЕГ за допомогою активного та індиферентного електродів. Цей електрод під'єднується до заземлення підсилювача електричних сигналів.

Згідно з досвідом авторів, для імплантації вдалим розташуванням заземлення є структури мозочка. Як електрод можливо використати триполярний електрод MS 333/2 (“Plastic One

Inc., Roanoke”, США). Крім того, відповідно до завдань, можливо використовувати адаптовані електроди для одночасної епідуральної реєстрації від двох до шести зон кори мозку [див. 41], 24 гвинтових електродів [21], платформи склеєних між собою кортикальних і субкортикальних реєструючих електродів [38], пакети силіконових електродів, які є альтернативою металевим, більш травматичним електродам (“Neurnexus probes”, Мічиганський університет, США) [31], або індивідуально виготовлені платформи, які вміщують 24 електроди для реєстрацій у мишей за умов вільної поведінки [21; 94]. Подібні платформи можна виготовляти, задаючи потрібну просторову локалізацію кожного реєструючого електрода. Такі платформи, які вміщують значну кількість електродів, потребують достатнього місця на поверхні черепа експериментальної тварини, що обмежує подальші можливості збільшення кількості електродів. Певне розв'язання проблеми може відбуватися за рахунок застосування мультиплексорних краніальних платформ, які дозволяють комбінувати сигнали від множинності електродів у меншу кількість безпосередньо на місці кріплення самої платформи [93].

Після того як відбулась імплантація електродів і тварини відновлювалися протягом 1–2 тиж. з моменту оперативного втручання, з метою адаптації до процедури реєстрації ЕЕГ протягом кількох діб тварин тримають у руках і під'єднують дроти до рознімачів від імплантованих електродів. Наступним кроком є ЕЕГ-реєстрація за умови вільної поведінки, яку проводять протягом від кількох годин до кількох діб.

Важливою процедурою є визначення факту біологічного походження потенціалів, які реєструють за допомогою імплантованих електродів. З цією метою визначають зростання амплітуди сигналів при настанні пасивного неспання та сну, а також наявності активності тета-діапазону під час активного неспання. За відсутності подібної залежності сигнал кваліфікують як шум.

За необхідності іммобілізації тварини (наприклад, реєстрація *in vivo* поза- та внутрішньоклітинної активності, отримання магнітно-резонансних зображень), не застосовують більшість із відомих анестетиків, тому що такі препарати пригнічують СХР. У подібному випадку використовують нейролептик-аналгезію (гіпонорм, суміш фентанілу та флуанізону — див. [28]). Також використовують локальне введення лідокаїну, яке забезпечує фіксацію голови в стереотаксичній рамці [50]. Такий підхід забезпечує можливість реєстрації клітинної активності на тлі СХР [20; 51], хоча потрібно зазначити, що гіпонорм викликає збільшення частоти СХР у щурів WAG/Rij [28].

Аналітичні показники СХР. До інформативних показників належать кількість СХР, середня тривалість періодів (бурст) СХР, СХР-індекс, загальний час тривалості СХР-періодів і відносний показник їхньої тривалості до періоду спостереження. СХР-індекс і загальний час тривалості періодів СХР є похідними і пов'язані з визначенням кількості СХР та середньої тривалості бурст. Слід також зазначити, що кількість СХР залежить від збудливості кори головного мозку, а середня тривалість періодів СХР детермінована різними ендогенними механізмами, серед яких значну

роль відіграє ретикулярне ядро таламуса [38]. Нерідко при наведенні композитних параметрів СХР автори не посиляються на різні механізми їхнього контролю. Утім, певні фармакологічні препарати здійснюють специфічний вплив на кількість СХР, інші препарати впливають на тривалість СХР-комплексів. Про інформативність такого показника, як тривалість міжбурстового СХР-проміжку повідомляють [7]: розрахунок указує на імовірність того, що бурста СХР припиниться як функція часу [40]. Цей показник змінюється на тлі застосування проабсансного препарату вігабатрину, що забезпечує зростання тривалості періодів коротких бурст СХР та зростання кількості тривалих періодів СХР.

Підрахунок відповідних показників СХР здебільшого здійснюється вручну, що сьогодні можливо вважати «золотим стандартом», хоча було розроблено автоматизовані системи для розв'язання цього завдання при дослідженнях на WAG/Rij щурів [96] і адаптовано до програми “SpikeWave Complex Finder”, розробленої van den Broek (Radboud University, Наймеген). Однак зазначену та інші автоматизовані системи потрібно розглядати як додатковий інструмент, який можна застосувати для аналізу значних масивів даних. Слід також наголосити, що, зважаючи на стереотипний характер появи СХР, не складно створити досить чутливе, селективне та надійне програмне забезпечення кількісної оцінки параметрів СХР (див. огляди [9; 88]).

В усіх випадках рекомендовано спостерігати також поведінку щура після застосування досліджуваного чинника (фармакологічного агента), оскільки

поведінкові параметри можуть змінюватись якісно. Наприклад, можуть з'являтися ознаки психогенних компонент поведінки, стереотипії, а клонічні судоми можуть активувати грумінг. Існує імовірність того, що редукція показників СХР є насправді результатом первинної зміни поведінки під впливом досліджуваного чинника: кокаїн викликає редукцію СХР у WAG/Rij щурів, хоча не є речовиною з антиепілептичними властивостями. Під впливом кокаїну усувається дослідницька поведінка, рухові автоматизми та компоненти пасивної поведінки, тимчасом як виникають різноманітні рухові стереотипії — некоординовані рухи голови і тулуба, коливання голови. Загалом зростає рухова активність, що нагадує вплив амфетаміну [81]. За подібних умов редукція СХР є результатом первинних змін поведінки щурів, викликаних кокаїном. Амфетамін також редукує СХР, що є наслідком впливу препарату на поведінку [43].

У разі визначення зростання фази пасивного неспання доцільним є вивчення можливого впливу препарату на показники якості та кількості фаз сну. Якщо такий вплив виявляється, важливо відповісти на питання: що є більш важливим у спектрі дії препарату — його протисудомна ефективність чи негативні ефекти щодо циклу сну-неспання. У контексті останнього суттєвим є також визначення седативного впливу препарату. Хоча відповідь на поставлені питання частково може бути отримана при реєстрації ЕЕГ, ідентифікація парадоксальної фази сну (ПС) потребує спільної реєстрації ЕЕГ та ЕМГ або визначення поведінки експериментальної тварини: активна — пересування, дослідниць-

ка поведінка, грумінг, вживання їжі, пиття води; або пасивна — положення лежачи, збереження вертикального положення із закритими або відкритими очима. Досить простим і надійним способом реєстрації поведінки є використання інфрачервоного детектора (PIR, Passive Infrared Recorder), який встановлюють поверх клітки для спостереження. Якщо досліджувана речовина має седативні або снодійні властивості, PIR реєструє зменшення рухової активності тварини. У разі змін показника доцільним є подальше дослідження із застосуванням ЕЕГ та PIR з метою визначення характеристик сну.

Кількісні характеристики сну можуть бути визначені у вигляді відсотка загального періоду сну, прийнявши за 100 % загальний час спостереження, відсотка парадоксального сну, відсотка повільнохвильового сну, кількості та тривалості періодів неспання, що використовують як показники дослідження ефективності антиабсансних препаратів (ЕТЦ) на сон за умов експерименту [85]. Важливим показником не-парадоксального (повільнохвильового) сну є кількісна представленість повільних хвиль. Спектральний аналіз повільнохвильового сну може бути сфокусований на показнику амплітуди дельта-активності (у щурів 1–5 Гц). Амплітуда, або потужність, може бути представлена у вигляді відсотка від загальної потужності коливань у діапазоні 0,5–100 Гц з метою нормалізації досліджуваного показника. Потужність дельта-активності є чутливою до впливу бензодіазепінів або інших агоністів бензодіазепінових рецепторів, які зменшують цей показник [14], тимчасом як протиабсансний препарат — тіагабін, навпаки, викликає зрос-

тання потужності дельта-коливань [34]. Потилічна ЕМГ переважно використовується для візуальної та автоматизованої класифікації періоду неспання у щурів, хоча надійною альтернативою для розв'язання такого завдання є реєстрація PIR. Як уже наводилося вище, амплітуда аналогового PIR-сигналу є високою під час активного неспання та низькою при пасивній поведінці тварини. Слід наголосити, що визначення загальної площі під кривою PIR може бути першим надійним індикатором зміни поведінки тварини, викликаної досліджуваним препаратом.

Чи всі розряди частотою 8 Гц належать до СХР? Важливим питанням, яке залишається відкритим, є визначення ритмічних розрядів частотою 8 Гц як таких, що мають відношення до СХР у щурів ліній GAERS і WAG/Rij, а також у генетично похідних змішаних ліній [39; 80; 98]. Також це питання є важливим щодо визначення природи подібних СХР, які останнім часом було зареєстровано у безпородних диких ліній щурів [69; 70].

Відповідь на це питання полягає у результатах порівняння поведінкових порушень з ЕЕГ-проявами абсансної епілепсії. Так, одночасна реєстрація відео та ЕЕГ засвідчила, що на тлі СХР, які реєстрували в корі головного мозку у WAG/Rij щурів, спостерігаються характерні посмикування голови та вібрис, прискорене дихання, посмикування повік із закриттям ока, клонуси м'язів морди на тлі завмирання тварини [76]. Аналіз ЕЕГ-картини, наведений у [70], свідчить, що тільки меншість ілюстрованих автором СХР у диких щурів може бути визнано як СХР. Зокрема, для визнання належності до СХР

потрібна одночасна, симетрична та білатеральна їхня поява з мінімальною тривалістю комплексів в одну секунду, а також з характерною морфологією окремих розрядів, до якої належить гострий високоамплітудний спайк негативної полярності тривалістю 25–35 мс. Крім того, важливою є його більш виразна локалізація у фронтальних відділах кори та наявність чіткої негативної за полярністю хвилі тривалістю 40–60 мс, яка є менш виразною у фронтальній корі та більш виразною — у ділянці вентропостеро-латерального таламічного ядра з феноменом «раптової» появи на тлі відсутності в ЕЕГ предикторів і з наступною відсутністю періодичної модуляції амплітуди окремих спайків у складі бурсти СХР (відсутність патерну “waxing — waning”).

Не виключена можливість того, що коливання частотою 8 Гц, які було зареєстровано у нелінійних диких щурів, являють собою локальний сенсорно-моторний ритм, який часто трапляється в дослідках на котах (має назву м'ю-ритму), але також у деяких ліній гризунів, у яких виникає під час зосередження тварини в період неспання. Хоча ми ніколи не реєстрували чіткого сенсомоторного ритму у щурів WAG/Rij, є висока ймовірність його наявності в інших ліній, зокрема у щурів Long Evans. У щурів лінії GAERS частота СХР становить 5–9 Гц [52]. Більше того, WAG/Rij не демонструють СХР при напруженні уваги та при пробудженні [46].

Ми зареєстрували [23] ритм частотою 8 Гц, який нагадує СХР-феномен у щурів WAG/Rij у період засинання і поверхневого повільнохвильового сну, який однак не відповідав повні-

стю сформульованим раніше критеріям СХР, через що він дістав назву спайкі-феномена. Поява такої активності реєструється в період між веретенами сну та СХР і виявляється у вигляді менш загострених спайків, більш симетричних, ніж СХР, низькоамплітудною повільною хвилею, феноменом періодичного коливання амплітуди розрядів, скороченням тривалості періодів генерування порівняно до бурст СХР, тривалість яких рідко перевищує 2–3 с, що часом нагадувало високоамплітудні веретена, як це було описано [8; 29] під час орієнтовної реакції тварини.

Установлено, що у щурів WAG/Rij спайкі-феномен виникає після закінчення бурсти СХР, і цей факт свідчить на користь певного континууму частоти 8 Гц, який підтримує як бурсту, так і наступну спайкі-активність. Більше того, іноді спостерігається трансформація СХР у спайкі-активність. Цей феномен є мало вивченим і досі невідомо, чи є він генералізованим, білатерально симетричним і чи має кортикальне походження, як і СХР, і чи супроводжується певною клінічною картиною. Той факт, що піки «спайкі» є менш загостреними, ніж піки СХР, вказує на його можливу непричетність до епілепсії як такої. Гострота піка СХР найбільш чітко визначається у другій та наступних гармоніках домінантного частотного спектра СХР, тимчасом як під час спайкі-розрядів і при веретенах сну амплітуда та потужність їх є нижчими, ніж при СХР. Дійсно, енергія частотної смуги 30–80 Гц [47] та інкремент фронтальної складової піків СХР (згідно з програмою автоматичної детекції СХР, розробленою P. van den Broek, і використаною в дослідженнях біль-

ше ніж 15 років тому Terence O'Brien, Мельбурн) виявилися найбільш чутливими щодо детекції СХР і відокремлення СХР від інших осциляцій частотою 8 Гц, зокрема, веретен сну, які реєструвались у період переходу між повільнохвильовою та парадоксальною фазами сну [26].

Також є інші методи ідентифікації СХР у гризунів (див. огляд [88]). Так, зокрема, відрізнити СХР від неепілептичного коливання частотою 8 Гц можливо за наявності незначного за амплітудою другого негативного спайка в складі СХР, який передусє виникненню високоамплітудного негативного спайка — домінантної складової бурсти СХР. Цей спайк виявляється в СХР, які реєструють у потиличній корі та у вентрально-постеро-медіальному ядрі таламуса, а також візуалізується при усередненні записів СХР, що свідчить про його не випадкову природу [61]. Також слід зазначити, що подібний спайк є характерним для СХР у 44 % пацієнтів [95]. Нарешті, побудова моделі Morlet дозволяє надійно відрізнити СХР від інших коливань частотою 8 Гц [62], що доводить іншу (специфічну) морфологію самих СХР, які реєструють у корі мозку WAG/Rij щурів. Також цей факт є визначальним для досліджень впливу препаратів на суто епілептичні характеристики EEG за умов досліджень на генетично детермінованих формах абсансної епілепсії у щурів.

Деякі нові підходи до аналізу EEG. Аналіз даних літератури в базі PubMed щодо значення EEG-реєстрації в експериментальних дослідженнях свідчить, що цей метод застосовується в дослідженнях епілепсії та сну на тлі виразної тенденції до зменшення його використан-

ня в нейронауках у цілому як результат більш широкого застосування функціональної магніторезонансної томографії. Однак у розділі експериментальних досліджень епілепсії, які проводять на гризунах, останнім часом визначилася тенденція до зростання робіт із використанням реєстрації EEG. Класичним підходом до аналізу EEG у клінічній епілептологічній практиці є візуальна оцінка отриманих результатів реєстрації. Наступним кроком є детальний опис наявності, топографічних, морфологічних, частотно-амплітудних характеристик електрографічних епілептичних феноменів, включаючи СХР. Застосування комп'ютерних систем перевело в рутинну справу визначення спектрального складу EEG та особливостей на тлі застосування лікарських засобів. Досягненням такого аналізу, що виявилось останнім часом, є техніка спектральної декомпозиції, яка дозволяє визначити інформативні показники в окремі моменти часу (вейвлет-аналіз) на окремому каналі реєстрації. Подібний аналітичний підхід визначив динамічні зміни протягом розвитку бурсти СХР [6], а також відмінності між преіктальним, іктальним та інтеріктальним періодами EEG.

При багатоканальній реєстрації EEG, принаймні два і більше каналів, є можливим застосування методів аналізу нейронних мереж. Подібний підхід дозволяє оцінити синхронізацію біоелектричних коливань різних каналів, що є важливим при різних функціональних станах мозку та різній топографії розташування активних каналів, неінвазивних дослідженнях EEG та магнітоенцефалограм мозку людини. На багатоканальних системах визначають коге-

рентність [3], що є показником непрямих функціональних зв'язків між різними ділянками мозку [72], лінійну та нелінійну кореляційну функцію [37], індекс фазової синхронізації, взаємну інформаційну функцію, перехідну ентропію, а також часткову пряму когерентність, визначення причинності між часовими рядами у тесті Гренджера.

Зазначені підходи дозволяють описати в часі, частотному (спектральному) діапазоні взаємозв'язки між електричною активністю в двох або більшій кількості каналів, залежно від застосованого методу з'ясувати функціональні взаємозв'язки в сенсі визначення впливових каналів (на інший канал(и)), а також виразність подібного впливу, його динаміку при застосуванні динамічного вікна. Успішно було застосовано методи аналізу нейронної мережі з метою визначення взаємозв'язків, яка базується на нелінійній регресії, у результаті чого встановлено зону кори головного мозку у WAG/Rij щурів, сформульовано кортикальну фокальну теорію походження абсансної епілепсії [41; 42; 83].

Застосування зазначених нейронних мережових методів аналізу виявилось продуктивним при вивченні ролі таламічних ядер у підтримці та припиненні бурст СХР [38; 68]. Водночас слід зазначити незначну поширеність подібних технологій при вивченні впливу препаратів на епілептичну активність [1], що вказує на перспективність їхнього застосування саме з метою дослідження препаратів, тому що генетичні форми абсансної епілепсії є перш за все нейромережевими порушеннями функцій мозку [38; 67].

Обмеження, характерні для WAG/Rij моделі епілепсії. Для

WAG/Rij моделі абсансної епілепсії, як і для інших генетично детермінованих форм експериментального абсансного епілептичного синдрому, недоліком є відсутність виразної спонтанної регресії захворювання, а також переходу в судомну генералізовану епілепсію, що спостерігається у 40 % хворих дітей з абсансною епілепсією [71]. Ще одним недоліком є те, що в основі експериментальних моделей лежить однаковий генотип інбредних ліній тварин, тимчасом як у клінічній практиці йдеться про гетерогенні геномні зміни. Водночас використання інбредних ліній щурів має перевагу щодо предиктивності та валідності таких моделей (WAG/Rij), їхньої доступності для проведення досліджень (also commercially at Charles River), що дає змогу зіставити отримані різними авторами результати. Крім того, коморбідні стани, характерні для таких клінічних випадків, як дистимія, також добре відтворюються у лінійних щурів WAG/Rij [59]. Нарешті, важливим є те, що як WAG/Rij, так і GAERS щури не мають неврологічних відхилень, що дозволяє проводити дослідження за умов суто епілептичного мозку тварини.

Ключові слова: щури лінії WAG/Rij's, протиепілептичні препарати, відповідність електроенцефалограми і поведінки, генетична модель абсансної епілепсії, спайк-хвильові розряди.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahnaou A., Huysmans, H., Jacobs, T., Drinkenburg, W. H. (2014). Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential. *Neuropharmacology* 86, 362–377. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.015
- Ball, D., Kliese, R., Windels, F., Nolan, C., Stratton, P., Sah, P., et al. (2014). Rodent Scope: A user-configurable digital wireless telemetry system for freely behaving animals. *PLoS One* 9 (2), e89949. doi: 10.1371/journal.pone.0089949
- Bastos, A. M., Schoffelen, J. M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 175. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.002
- Beery, A. K., Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 565–572. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175
- Blumenfeld, H., Klein, J. P., Schridde, U., Vestal, M., Rice, T., Khera, D. S., et al. (2008). Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia* 49, 400–409. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01458.x
- Bosnyakova, D., Gabova, A., Zharikova, A., Gnezditski, V., Kuznetsova, G., van Luijtelaaar, G. (2007). Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1736–1743. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.013
- Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Midzyanovskaya, I. S., Maris, E., van den Broek, P. L., van Rijn, C. M. (2007). The effects of vigabatrin on spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.* 76, 34–40. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.06.006
- Buzsaki, G., Bickford, R. G., Armstrong, D. M., Ponomareff, G., Chen, K. S., Ruiz, R., et al. (1988). Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience* 26, 735–744. doi: 10.1016/0306-4522(88)90095-4
- Casillas-Espinosa, P. M., Sargsyan, A., Melkonian, D., O'Brien, T. J. (2019). A universal automated tool for reliable detection of seizures in rodent models of acquired and genetic epilepsy. *Epilepsia* 60, 783–791. doi: 10.1111/epi.14691
- Celli, R., Santolini, I., van Luijtelaaar, G., Ngomba, R. T., Bruno, V., Nicoletti, F. (2019). Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status. *Expert Opin. Ther. Targets* 23, 341–351. doi: 10.1080/14728222.2019.1586885
- Citraro, R., Russo, E., Ngomba, R. T., Nicoletti, F., Scicchitano, F., Whalley, B. J., et al. (2013). CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res.* 106, 74–82. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.06.004
- Coenen, A. M., van Luijtelaaar, G. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1, 297–301. doi: 10.1016/0920-1211(87)90005-2
- Coenen, A. M., Drinkenburg, W. H., Peeters, B. W., Vossen, J. M., van Luijtelaaar, E. (1991). Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15, 259–263. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80005-3
- Coenen, A. M., Stephens, D. N., Van Luijtelaaar, E. L. (1992). Effects of the beta-carboline abecarnil on epileptic activity, EEG, sleep and behavior of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42, 401–405. doi: 10.1016/0091-3057(92)90132-Y
- Coenen, A. M., Blezer, E. H., van Luijtelaaar, E. L. (1995). Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats. *Epilepsy Res.* 21, 89–94. doi: 10.1016/0920-1211(95)00015-3
- Coenen, A., Smit, A., van Lier, H., van Oijen, G. (2004). "Recording the EEG in humans and animals," in *Essentials and applications of EEG research in preclinical and clinical pharmacology*. Eds. Drinkenburg, W. H. I. M., Ruigt, G. S. F., Jobert, M. (Berlin: IPEG 'International Pharmacology-EEG Group), 25–40.
- Crunelli, V., Hughes, S. W. (2010). The slow (<1 Hz) rhythm of non REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat. Neurosci.* 13, 9–17. doi: 10.1038/nn.2445
- D'Amore, V., Raaymakers, R. L., Santolini, I., van Rijn, C. M., Ngomba, R., Nicoletti, F., et al. (2016). The anti-absence effect of mGlu5 receptor amplification with VU0360172 is maintained in WAG/Rij rats chronically treated with ethosuximide. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 146 (147), 50–59. doi: 10.1016/j.pbb.2016.05.004
- Depaulis, A., van Luijtelaaar, G. (2006). "Genetic models of absence epilepsy in the rat," in *Models of Seizures and Epilepsy*. Eds. Pitkanen, A., Schwartkroin, P. A., Moshe, S. L. (Amsterdam: Elsevier), 233–248.
- Deransart, C., Hellwig, B., Heupel-Reuter, M., Leger, J. F., Heck, D., Lucking, C. H. (2003). Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 44, 1513–1520. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.26603.x
- Ding, L., Satish, S., Zhou, C., Gallagher, M. J. (2019). Cortical activation in generalized seizures. *Epilepsia* 60, 1932–1941. doi: 10.1111/epi.16306
- Drinkenburg, W. H., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaaar, E. L. (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 9, 218–224. doi: 10.1016/0920-1211(91)90055-K
- Drinkenburg, W. H., van Schaijk, W. J., van Luijtelaaar, E. L., Coenen, A. M. (1993). Aberrant transients in the EEG

of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol. Behav.* 54, 779–783. doi: 10.1016/0031-9384(93)90092-T

24. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shin-nar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., et al. (2010). Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 362, 790–799. doi: 10.1056/NEJMoa0902014

25. Godlevsky, L. S., Kobolev, E. V., van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., Stepanenko, K. I., Smirnov, I. V. (2006). Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *Indian J. Exp. Biol.* 44, 949–954.

26. Gottesmann, C., Gandolfo, G. (1986). A massive but short lasting fore-brain deafferentation during sleep in the rat and cat. *Arch. Ital. Biol.* 124, 257–269.

27. Gower, A. J., Hirsch, E., Boehrer, A., Noyer, M., Marescaux, C. (1995). Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 22, 207–213. doi: 10.1016/0920-1211(95)00077-1

28. Inoue, M., Ates, N., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1994). Effects of the neuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hypnorm) on spike-wave discharges in epileptic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 48, 547–551. doi: 10.1016/0091-3057(94)90569-X

29. Jando, G., Carpi, D., Kandel, A., Urioste, R., Horvath, Z., Pierre, E., et al. (1995). Spike-and-wave epilepsy in rats: sex differences and inheritance of physiological traits. *Neuroscience* 64, 301–317. doi: 10.1016/0306-4522(94)00329-4

30. Jarre, G., Altwegg-Boussac, T., Williams, M. S., Studer, F., Chipaux, M., David, O., et al. (2017). Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes. *Cereb. Cortex* 27, 4607–4623. doi: 10.1093/cercor/bhx174

31. Jonak, C. R., Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Razak, K. A., Binder, D. K. (2018). Reusable Multielectrode Array Technique for Electroencephalography in Awake Freely Moving Mice. *Front. Integr. Neurosci.* 12, 53. doi: 10.3389/fnint.2018.00053

32. Kovacs, Z., Dobolyi, A., Juhasz, G., Kekesi, K. A. (2014). Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res. Bull.* 104, 7–18. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.03.003

33. Kovacs, Z., Kekesi, K. A., Dobolyi, A., Lakatos, R., Juhasz, G. (2015).

Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Neuroscience* 300, 593–608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054

34. Lancel, M., Faulhaber, J., Deisz, R. A. (1998). Effect of the GABA uptake inhibitor tiagabine on sleep and EEG power spectra in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 123, 1471–1477. doi: 10.1038/sj.bjp.0701769

35. Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Warter, J. M. (1988). Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neurosci. Lett.* 94, 187–191. doi: 10.1016/0304-3940(88)90293-5

36. Leo, A., Caro, C., Nesci, V., Palma, E., Tallarico, M., Iannone, M., et al. (2019). Antiepileptogenic effects of Ethosuximide and Levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary. *Pharmacol. Rep.* 71, 833–838. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.017

37. Lopes da Silva, F., Pijn, J. P., Boeijinga, P. (1989). Interdependence of EEG signals: linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr.* 2, 9–18. doi: 10.1007/BF01128839

38. Luttjohann, A., van Luijtelaar, G. (2015). Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front. Physiol.* 5:6, 16. doi: 10.3389/fphys.2015.00016

39. Marescaux, C., Vergnes, M., Micheletti, G., Depaulis, A., Reis, J., Rumbach, L., et al. (1984). A genetic form of petit mal absence in Wistar rats. *Rev. Neurol. (Paris)*. 140, 63–66.

40. Maris, E., Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Van Rijn, C. M. (2006). Starting and stopping mechanisms of absence epileptic seizures are revealed by hazard functions. *J. Neurosci. Meth.* 152, 107–115. doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.08.016

41. Meeren, H. K., Pijn, J. P., Van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., Lopes da Silva, F. H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.* 22, 1480–1495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002

42. Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F., Coenen, A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.* 62, 371–376. doi: 10.1001/archneur.62.3.371

43. Midzianovskaia, I. S., Kuznetsova, G. D., Coenen, A. M., Spiridonov, A. M., van Luijtelaar, E. L. (2001). Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-

wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res.* 911, 62–70. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02705-6

44. Ngomba, R. T., van Luijtelaar, G. (2018). Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 38, 43–50. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.012

45. Ngomba, R. T., Santolini, I., Biagioni, F., Molinaro, G., Simonyi, A., van Rijn, C. M., et al. (2011). Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 60 (7-8), 1281–1291. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.007

46. Osterhagen, L., Breteler, M., van Luijtelaar, G. (2010). Does arousal interfere with operant conditioning of spike-wave discharges in genetic epileptic rats? *Epilepsy Res.* 90, 75–82. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.010

47. Ovchinnikov, A., Luttjohann, A., Hramov, A., van Luijtelaar, G. (2010). An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J. Neurosci. Methods* 194, 172–178. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.09.017

48. Peeters, B. W., Cheung, K. S., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1992a). Some solvents for antiepileptics have proepileptic potencies in the WAG/Rij rat model for absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 29, 515–517. doi: 10.1016/0361-9230(92)90092-C

49. Peeters, B. W., Kerbusch, J. M., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaar, E. L. (1992b). Genetics of spike-wave discharges in the electroencephalogram (EEG) of the WAG/Rij inbred rat strain: a classical Mendelian crossbreeding study. *Behav. Genet.* 22, 361–368. doi: 10.1007/BF01066667

50. Pinault, D., Leresche, N., Charpier, S., Deniau, J. M., Marescaux, C., Vergnes, M., et al. (1998). Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. *J. Physiol.* 509, 449–456. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.449bn.x

51. Pinault, D., Vergnes, M., Marescaux, C. (2001). Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105, 181–201. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00182-8

52. Pinault, D. (2003). Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epi-

- leptic 5-9 Hz oscillations. *J. Physiol.* 552 (Pt 3), 881–905. doi: 10.1111/jphysiol.2003.046573
53. Powell, K. L., Tang, H., Ng, C., Guillemain, I., Dieuset, G., Dezzi, G., et al. (2014). Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. *Epilepsia* 55, 1959–1968. doi: 10.1111/epi.12840
54. Przewlocka, B., Lason, W., van Luijtelaar, G., Coenen, A., Przewlocki, R. (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci. Res. Commun.* 18, 125–131. doi: 10.1002/(SICI)1520-6769(199603)18:2<125::AID-NRC148>3.0.CO;2-1
55. Remen, L., Bezencon, O., Simons, L., Gaston, R., Downing, D., Gattfield, J., et al. (2016). Preparation, Antiepileptic Activity, and Cardiovascular Safety of Dihydropyrazoles as Brain-Penetrant T-Type Calcium Channel Blockers. *J. Med. Chem.* 59, 8398–8411. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00756
56. Russo, E., Andreozzi, F., Iuliano, R., Dattilo, V., Tb, P., Fiume, G., et al. (2014). Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive-like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release. *Brain Behav. Immun.* 42, 157–168. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.016
57. Russo, E., Citraro, R., Constanti, A., Leo, A., Luttjohann, A., van Luijtelaar, G., et al. (2016). Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 71, 388–408. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.017
58. Sarkisova, K. Y., Gabova, A. V. (2018). Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes Brain Behav.* 17 (7), e12477. doi: 10.1111/gbb.12477
59. Sarkisova, K. Y., Kuznetsova, G. D., Kulikov, M. A., van Luijtelaar, G. (2010). Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia* 51, 146–160. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02260.x
60. Schridde, U., van Luijtelaar, G. (2004). The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats. *Genes Brain Behav.* 3, 1–7. doi: 10.1111/j.1601-1848.2004.00034.x
61. Sitnikova, E., van Luijtelaar, G. (2007). Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 48, 2296–2311. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01250.x
62. Sitnikova, E., Hramov, A. E., Koronovsky, A. A., van Luijtelaar, G. (2009). Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis. *J. Neurosci. Methods* 180, 304–316. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.04.006
63. Sitnikova, E., Rutskova, E. M., Raevsky, V. V. (2016). Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 127, 84–91. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.019
64. Smyk, M. K., Coenen, A. M., Lewandowski, M. H., van Luijtelaar, G. (2011). Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep-wake states. *Epilepsy Res.* 93, 120–127. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.11.003
65. Smyk, M. K., Sysoev, I. V., Sysoeva, M. V., van Luijtelaar, G., Drinkenburg, W. H. (2019a). Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats. *Epilepsy Behav.* 96, 200–209. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.012
66. Smyk, M. K., van Luijtelaar, G., Huysmans, H., Drinkenburg, W. H. (2019b). Spike-Wave Discharges and Sleep-Wake States during Circadian Desynchronization: No Effects of Agomelatine upon Re-Entrainment. *Neuroscience* 408, 327–338. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.062
67. Stefan, H., Lopes da Silva, F. H. (2013). Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front. Neurol.* Mar 14, 8. doi: 10.3389/fneur.2013.00008
68. Sysoeva, M. V., Luttjohann, A., van Luijtelaar, G., Sysoev, I. V. (2016). Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience* 314, 75–89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.044
69. Taylor, J. A., Rodgers, K. M., Bercum, F. M., Booth, C. J., Dudek, F. E., Barth, D. S. (2017). Voluntary Control of Epileptiform Spike-Wave Discharges in Awake Rats. *J. Neurosci.* 37, 5861–5869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3235-16.2017
70. Taylor, J. A., Reuter, J. D., Kubiak, R. A., Mufford, T. T., Booth, C. J., Dudek, F. E., et al. (2019). Spontaneous Recurrent Absence Seizure-like Events in Wild-Caught Rats. *J. Neurosci.* 39, 4829–4841. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1167-18.2019
71. Tenney, J. R., Glauser, T. A. (2013). The current state of absence epilepsy: can we have your attention? *Epilepsy Curr.* 13, 135–140. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.006
72. Thatcher, R. W. (2012). Coherence, Phase Differences, Phase Shift, and Phase Lock in EEG/ERP Analyses. *Dev. Neuropsychol.* 37:6, 476–496. doi: 10.1080/87565641.2011.619241
73. Tolmacheva, E. A., van Luijtelaar, G. (2007). Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats. *Neurosci. Lett.* 416, 17–21. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.038
74. Tolmacheva, E. A., Oitzl, M. S., van Luijtelaar, G. (2012). Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm. Behav.* 61, 706–710. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.004
75. Tringham, E., Powell, K. L., Cain, S. M., Kuplast, K., Mezeyova, J., Weerapura, M., et al. (2012). T-Type Calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures. *Sci. Trans. Med.* 4, 121ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3003120
76. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett.* 70, 393–397. doi: 10.1016/0304-3940(86)90586-0
77. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res.* 2, 331–336. doi: 10.1016/0920-1211(88)90042-3
78. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M. (2014). Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr. Med. Chem.* 21, 704–721. doi: 10.2174/0929867320666131119152913
79. van Luijtelaar, E. L., Van der Werf, S. J., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1991). Arousal, performance and absence seizures in rats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 79, 430–434. doi: 10.1016/0013-4694(91)90208-L
80. van Luijtelaar, E. L., Ates, N., van der Staay, F. J. (1994). The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 48, 575–579.
81. van Luijtelaar, E. L., Dirksen, R., Vree, T., van Haaren, F. (1996). Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats. *Brain Res. Bull.* 40, 43–50. doi: 10.1016/0361-9230(96)00005-6

82. van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., Lason, W. (2001). The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res.* 6, 225–239. doi: 10.1016/S0920-1211(01)00277-7
83. van Luijtelaar, G., Sitnikova, E., Luttjohann, A. (2011). On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin. EEG Neurosci.* 42, 83–97. doi: 10.1177/155005941104200209
84. van Luijtelaar, G., Lyashenko, S., Vastyanov, R., Verbeek, G., Oleinik, A., van Rijn, C., et al. (2012a). Cytokines and absence seizures in a genetic rat model neurophysiology 43, 478–486. doi: 10.1007/s11062-012-9252-6
85. van Luijtelaar, G., Wilde, M., Citararo, R., Scicchitano, F., van Rijn, C. (2012b). Does antiepileptogenesis affect sleep in genetic epileptic rats? *Int. J. Psychophysiol.* 85, 49–54. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.010
86. van Luijtelaar, G., Mishra, A. M., Edelbroek, P., Coman, D., Frankenmolen, N., Schaapsmeeders, P., et al. (2013). Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model. *Neurobiol. Dis.* 60, 126–138. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.013
87. van Luijtelaar, G., Onat, F. Y., Gallagher, M. J. (2014). Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol. Dis.* 72 (Pt B), 167–179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014
88. van Luijtelaar, G., Luttjohann, A., Makarov, V. V., Maksimenko, V. A., Koronovskii, A. A., Hramov, A. E. (2016). Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models. *J. Neurosci. Methods* 260, 144–158. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.010
89. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M., Luttjohann, A., Depaulis, A. (2017). “Experimental treatment options in absence epilepsy,” in *Current Pharmaceutical Design*, vol. 23. Eds. Aguglia, U., Beghi, E. (Liverpool: Bentham Science Publishers), 5577–5592.
90. van Rijn, C. M., Weyn Banningh, E. W., Coenen, A. M. (1994). Effects of lamotrigine on absence seizures in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 46, 467–470.
91. van Rijn, C. M., Gaetani, S., Santolini, I., Badura, A., Gabova, A., Fu, J., et al. (2010). WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)-WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges. *Epilepsia* 51, 1511–1521. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x
92. Vyssotski, A. L., Serkov, A. N., Itskov, P. M., Dell’Omo, G., Latanov, A. V., Wolfer, D. P., et al. (2006). Miniature neurologgers for flying pigeons: multichannel EEG and action and field potentials in combination with GPS recording. *J. Neurophysiol.* 95, 1263–1273. doi: 10.1152/jn.00879.2005
93. Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., et al. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *J. Neurodevelopment* 9, 11. doi: 10.1186/s11689-017-9191-z
94. Wasilczuk, A. Z., Proekt, A., Max, B., Kelz, M. B., McKinstry-Wu, A. R. (2016). High-density electroencephalographic acquisition in a rodent model using low-cost and open-source resources. *J. Vis. Exp.* (117), e54908. doi: 10.3791/54908
95. Weir, B. (1965). The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 19, 284–290. doi: 10.1016/0013-4694(65)90208-7
96. Westerhuis, F., van Schaijk, W., van Luijtelaar, G. (1996). “Automatic detection of spike-wave discharges in the cortical EEG of rats,” in *Measuring Behaviour* 96, vol. p. Ed. Beaujean (Noldus Information Technology), 109–110.
97. Westmijse, I., Ossenblok, P., Gunning, B., van Luijtelaar, G. (2009). Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 50, 2538–2548. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x
98. Willoughby, J. O., Mackenzie, L. (1992). Nonconvulsive electrocorticographic paroxysms (absence epilepsy) in rat strains. *Lab. Anim. Sci.* 42, 551–554.

Надійшла до редакції 15.10.2020

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 19.10.2020

УДК 530.182+616.853+57.087.1
Джіль Луїджтелар, Джерард Ойджен
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Визначення валідної експериментальної моделі абсансної епілепсії є важливим як для вивчення механізмів захворювання, так і обґрунтування методів його лікування. Генетичні моделі WAG/Rij та GAERS було створено як моделі генералізованої генетично детермінованої форми епілепсії, які відображають особливості абсансної епілепсії дитячого віку і сьогодні є провідними щодо визначення причин походження абсансної епілепсії. В огляді літератури наведено узагальнення 40-річного досвіду роботи з питань вивчення експериментальної абсансної епілепсії з метою визначення найбільш оптимального протоколу оцінки методів лікування, впливу лікарських засобів на електроенцефалограму (ЕЕГ) у щурів лінії WAG/Rij. Наведено протоколи дослідження ефективності фармакологічних препаратів, зокрема вейвлет-аналіз, а також методи застосування нейронних мереж, необхідність моніторингу та кількісної оцінки поведінки під час реєстрації ЕЕГ, застереження щодо аналізу результатів, а також новітні методи ЕЕГ-технологій.

Ключові слова: щури лінії WAG/Rij’s, протіепілептичні препарати, відповідність електроенцефалограми і поведінки, генетична модель абсансної епілепсії, спайк-хвильові розряди.

UDC 530.182+616.853+57.087.1
Gilles van Luijtelaar, Gerard van Oijen
ESTABLISHING DRUG EFFECTS ON ELECTRO-CORTICOGRAPHIC ACTIVITY IN A GENETIC ABSENCE EPILEPSY MODEL: ADVANCES AND PITFALLS

The identification of a valid experimental model of absence epilepsy is important for the investigations of its mechanisms and for the evaluation and justification of new experimental treatment options. The genetic rat models such as rats of the WAG/Rij strain and GAERS were developed as models for generalized genetic epilepsy and, in particular, for childhood absence epilepsy, and are currently at the forefront of new theoretical insights regarding the site of origin of absence epilepsy. In this review article, 40-years of experience in the field of experimental absence epilepsy is summarized in order to work out suitable and most optimal protocols for the proper evaluation of treatment, often drug effects on the electroencephalogram (EEG) of genetic WAG/Rij rat. Here an overview is given regarding the design of drug evaluation studies, which animals to use, classical and new EEG variables, among other wavelet analyses and various types of network analyses, the necessity of monitoring and quantification of the rats' behavior during the EEG registration, some pitfalls regarding the interpretation of the data, and some recent developments in EEG technology.

Key words: WAG/Rij’s rats, antiepileptic drugs, EEG-behavioral relationship, genetic absence models, spike-wave discharges (SWDs).