

УДК 004.93.11

ОЦЕНКА ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ РАЗРЯДОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ

Ю. В. Обухов¹, Г. Д. Кузнецова², А. В. Габова², А. Б. Шацкова², В. В. Гнездицкий³

¹ Институт радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН

² Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

³ Научный центр Неврологии РАН

Статья получена 19 ноября 2014 г.

Аннотация. С помощью модифицированного вейвлета Морле была проанализирована частотно-временная структура эпилептических разрядов коры головного мозга разного типа у человека и у животных с генетической или экспериментально созданной эпилепсией. Обнаружено, что существует не менее трех типов абсансного статуса, различающихся по частотно-временной динамике судорожной активности и сделано предположение о существовании нескольких механизмов, обеспечивающих длительную пароксизмальную ритмическую активность при данном виде эпилепсии. Определены характерные особенности частотно-временной структуры разрядов нескольких видов неконвульсивной эпилепсии у крыс, соответствующих разным типам эпилепсии у человека (типичные абсансные разряды, окципитальные неконвульсивные разряды, эпилептические разряды *de novo* пожилого возраста). Данные анализа частотно-временной структуры разрядов, полученные с помощью модифицированного вейвлет преобразования Морле, могут быть полезными при дифференциальной диагностике различных видов эпилепсии.

Ключевые слова: вейвлет преобразование, частотно-временная структура, эпилептическая активность мозга человека и животных.

Abstract. The version of modified wavelet transform was developed for the time-frequency analysis of epileptic brain discharges. The analysis of different types of

discharges in patients and animal models of genetic and experimental epilepsy was performed. Not less than three types of absence status different in time-frequency dynamics of seizure activity were revealed. The assumption about the existence of a few mechanisms supported longer paroxysmal rhythmical activity for these epilepsy types was made. In rats some types of nonconvulsive epilepsy similar to different types of human epilepsy (typical spike-wave discharges of absence epilepsy, occipital nonconvulsive discharges and nonconvulsive *de novo* discharges for elderly people). The results of time-frequency discharges structure analysis by modified wavelet transform can be useful for the differential diagnostics of different types of epilepsy.

Key words: Wavelet transform, time-frequency structure, epileptic brain activity in human and animals.

Введение

Эпилепсия является серьезным и достаточно широко распространенным заболеванием мозга. Международная статистика указывает, что в мире около пятидесяти миллионов человек страдают эпилепсией. Ста миллионам она угрожает проявиться в течение жизни. Классификация Международной Противозепилептической лиги (ILAE) включает около 40 видов данной патологии, которые различаются по характеру приступов (конвульсивные, неконвульсивные), степени генерализации патологической активности по структурам мозга, по прогнозам развития заболевания, а также по различиям влияния на них одних и тех же фармакологических препаратов.

Общим клиническим признаком при разных формах эпилепсии является возникновение в мозге высокоамплитудных электрических разрядов, которые являются результатом одновременного возбуждения большого количества нейронов. Обычно дается качественное описание электрографической картины разрядов, определяются особенности распределения патологической активности по областям коры и другим структурам мозга и делаются некоторые средние количественные оценки эпилептических приступов (средней

длительности разрядов, процента времени, занятого разрядами и некоторые другие). Однако, для дифференциальной диагностики различных видов эпилепсии полезно также количественно оценивать частотно-временную организацию разрядов и ее динамику при разных типах эпилепсии. Ранее вышли отдельные работы, в которых для анализа судорожных разрядов использовали непрерывное вейвлет преобразование [1, 2, 3], которое позволяло оценивать динамику патологической электрической активности. Преобразование вейвлет было удачно использовано при исследовании влияния фармакологических препаратов для того, чтобы разделить в записях два вида электрической активности – разряды пик-волна и фоновые веретена [4, 5].

В работе [6] был предложен и использован модифицированный вариант преобразования вейвлет Морле. Эта модификация была создана в ИРЭ им. В.И.Котельникова РАН специально для сравнения частотно-временной структуры разрядов пик-волна неконвульсивной абсансной эпилепсии у человека и у животных [7, 8, 9]. Предложенный вариант модифицированного вейвлета позволил строить графики изменения частоты во время разряда. Было показано, что несмотря на разницу средней частоты разрядов (у человека 3-4 Гц, у животных 7-8 Гц) частотно-временная структура спонтанных разрядов пик-волна оказалась у них одинаковой [9]. И в том и в другом случае начальная частота разряда была всегда выше, чем средняя частота разряда. В течение разряда происходило вначале быстрое, а затем более медленное снижение частоты ритмической активности. Были рассмотрены также особенности частотно-временной организации типичных и атипичных пик-волновых разрядов у пациентов с абсансной эпилепсией [10], обнаружены существенные различия частотно-временной динамики неконвульсивных разрядов фронтальной и окципитальной локализации у животных с генетической эпилепсией [11]. На основании полученных данных была сделана попытка построить математическую модель таламо-кортикальной ритмической активности при абсансной эпилепсии [12].

В настоящее время предметом наших исследований судорожной активности является анализ закономерностей поддержания и окончания абсансных разрядов разной длительности, а также частотно-временной организации эпилептических разрядов при разных формах эпилепсии. Мы полагаем, что такое исследование может дать важную информацию о механизмах поддержания разрядов при разных типах ритмической эпилептической активности. При клиническом исследовании пациентов предложенный метод может быть полезен для дифференциальной диагностики типа эпилепсии и при выборе адекватной фармакологической терапии.

Непрерывное преобразование вейвлет Морле задается формулой:

$$S_x(\tau, f) = |W(\tau, f)|^2, \quad (1)$$

$$W(\tau, T) = \frac{1}{\sqrt{T}} \int x(t) \psi^* \left(\frac{t - \tau}{T} \right) dt, \quad (2)$$

$$\psi(\eta) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} e^{2i\pi F_c \eta} e^{-\frac{\eta^2}{F_b}}, \quad (3)$$

где $S(\tau, f)$ - спектральная плотность мощности, $f = 1/T$, обычно принимают $F_b = F_c = 1$.

В работе [6] нами было показано, что вейвлет преобразование с материнской функцией:

$$\psi'(\eta) = \eta \psi(\eta) \quad (4)$$

обладает дифференцирующими свойствами и зануляет максимумы вейвлет спектрограмм Морле пик-волновых разрядов.

На рисунке 1 приведены графики изменения калибровочного сигнала и разряда пациента с абсансной эпилепсией, построенные с помощью вещественной части модифицированного вейвлет преобразования

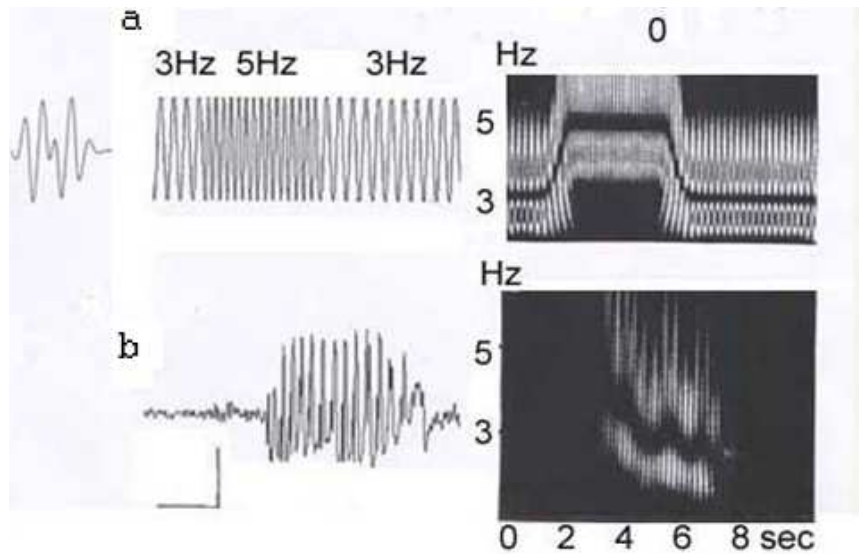


Рис. 1. Анализ калибровочного сигнала и разряда пик-волна с помощью модифицированного преобразования вейвлет. В левой части рисунка дана материнская функция модифицированного вейвлета. а) Результат анализа калибровочного сигнала 3Hz-5Hz-3Hz с помощью модифицированного вейвлет преобразования. б) Запись разряда абсансной эпилепсии и график изменения его частоты, полученный с помощью данного вида вейвлетного анализа. На двумерном графике по осям – время в секундах и частота в Гц.

В работе будут представлены результаты частотно-временного анализа абсансных разрядов разной длительности, как совсем коротких, так и более длинных, в том числе разряды абсансного статуса, которые могут продолжаться многие десятки секунд и минуты. Кроме абсансных разрядов в статье будут также рассмотрены особенности частотно-временной структуры разрядов некоторых других видов эпилепсии.

Результаты

Частотно-временная структура очень коротких разрядов абсансной эпилепсии

Короткие пик-волновые разряды (от 1 до 4 секунд) встречаются как в фоне, так и при ряде фармакологических воздействий. Частотно-временная

структура коротких и более длинных разрядов заметно различаются. (Рис. 2а и 2б). В первом случае скорость снижения частоты в течение всего разряда очень большая. У человека частота короткого абсансного разряда может быстро снизиться с 6 Гц до 2 Гц.

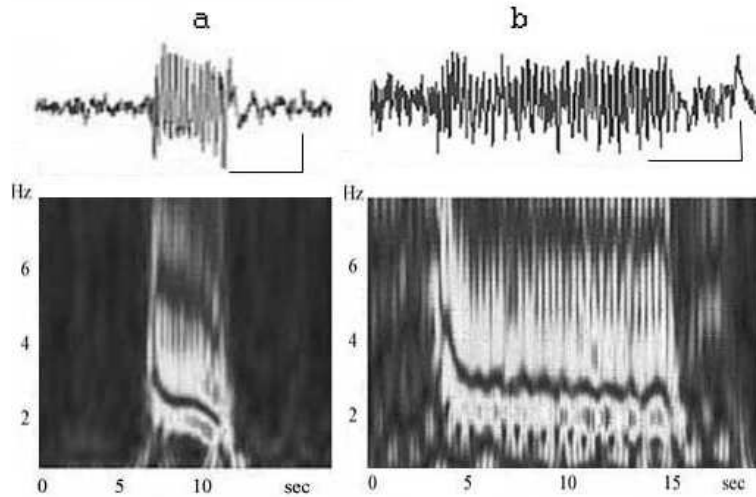


Рис. 2. Частотно-временная структура разрядов разной длительности. Фоновая запись у пациента А. 20 лет. а). Разряд длительностью 4 секунды. Вверху – запись разряда внизу – результат анализа этого разряда с помощью модифицированного вейвлет преобразования. По горизонтали время в секундах, по вертикали частота в Гц. б) Модифицированное преобразование вейвлет разряда длительностью 11 сек. Рисунок построен так же как рис.2. а.

В случае разряда обычной длительности (5-10 секунд) такое быстрое снижение частоты наблюдается только в самом начале разряда. Затем частота изменяется медленно, и к концу разряда составляет около 3,5-4 Гц. На основании анализа большого экспериментального материала с одновременной записью коры и таламуса было сделано предположение о разных механизмах окончания коротких и более длинных разрядов.

Частотно-временная структура абсансного статуса

Известно, что при некоторых фармакологических воздействиях у пациентов с абсансной эпилепсией возникают разряды длительностью несколько десятков секунд или нескольких минут, и это состояние, т.е. эпилептический статус, может длиться в течение многих часов. У крыс с

генетической абсансной эпилепсией был проведен частотно-временной анализ структуры таких длительных разрядов, возникавших при воздействии фармакологических препаратов, адресованных к различным медиаторным и модуляторным системам мозга. Было обнаружено, что существуют несколько типов частотно-временной организации длительной эпилептической активности при абсансном статусе.

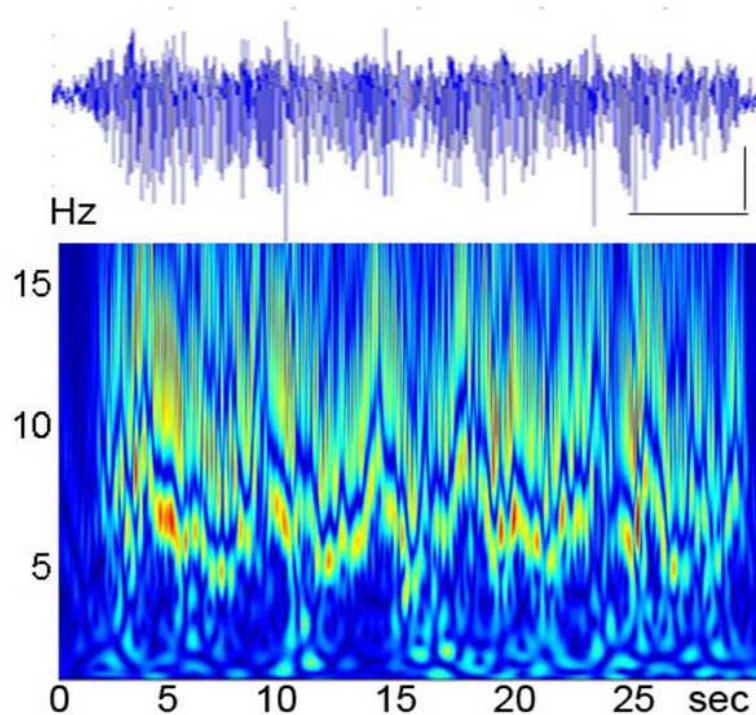


Рис.3. Частотно-временная структура разряда длительностью 26 секунд. Вверху – запись разряда, внизу – график изменения частоты в течение разряда, полученный с помощью модифицированного вейвлета. По горизонтальной оси - время, по вертикальной - частота.

На рисунке 3 представлен один из длинных разрядов, записанных от коры головного мозга крысы с генетической абсансной эпилепсией после введения вигаптрина. Длительность разряда около 26 секунд. Такие разряды повторно возникали в коре головного мозга после введения препарата в течение трехчасового эксперимента. Отличительной особенностью частотно-временной динамики этой ритмической активности коры были повторные повышения и снижения частоты. Одновременные записи от коры и от таламуса показали, что

таламическая часть таламо-кортикальной цепи является менее активной. Здесь возникают лишь отдельные ритмические вспышки длительностью несколько секунд. На основании кортикальной гипотезы запуска разрядов абсансной эпилепсии [13] можно предположить, что наблюдавшаяся длительная активность возникла в результате повышенной возбудимости определенного участка коры (“hot spot”), откуда происходили повторные запуски таламического пейсмекера.

Существует также другой тип частотно-временной структуры длительной ритмической активности при абсансном статусе. В этом случае, после первого более высокого по частоте короткого периода активности, в течение всего остального длительного разряда ритмическая эпилептическая активность была, наоборот, достаточно устойчивой. Это происходило в результате устойчивой работы раз запущенного из коры таламического пейсмекера. В конце разряда в коре появлялась трансформация ритма (пропуски каждого второго пик-волнового комплекса в коре), что приводило к быстрому разрушению ритмической активности в таламо-кортикальной цепи и окончанию разряда.

Возникновение прерывистого абсансного статуса при нарушении суточного режима сна и бодрствования

Характерный прерывистый абсансный статус может возникнуть как у человека, так и у животных при изменении суточного режима сна и бодрствования.

Эпилептический абсансный статус с длительным нарушением сознания возник у пациентки Л. (медицинская сестра 25 лет) после двухсуточного дежурства и приема небольшой дозы алкоголя. В ЭЭГ у пациентки была обнаружена чрезвычайно длительная эпилептическая активность в виде серий коротких разрядов пик-волна, идущих через короткие интервалы времени. На рис. 4а. приведена электрическая активность коры (отведение С3) во время такого прерывистого статуса. Эта картина ЭЭГ сохранялась в течение многих часов.

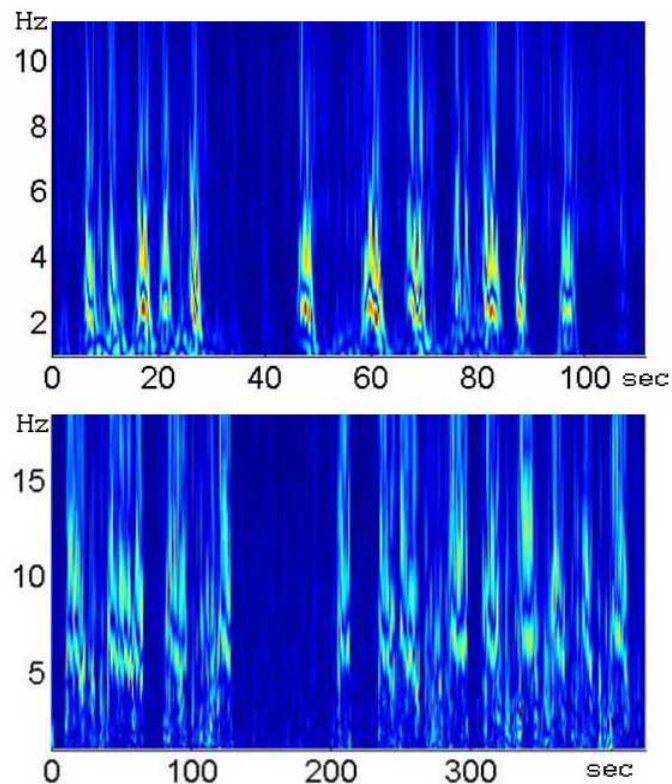


Рис. 4. Модифицированное вейвлет преобразование эпилептической активности коры при прерывистом абсансном статусе. Вверху картина эпилептического абсансного статуса у пациентки Л., 25 лет. Внизу – прерывистый абсансный статус у животного (крысы) с генетической абсансной эпилепсией. По горизонтальной оси – время, по вертикальной - частота.

В работе [14] при длительной регистрации ЭЭГ у крыс с абсансной эпилепсией было обнаружено, что в процессе депривации сна количество разрядов пик-волна увеличивается в 2-3 раза. Абсансного статуса авторы в этих условиях не отмечали.

Сотрудница Университета г. Наймеген (Нидерланды) доктор С. van Rijn любезно предоставила нам для анализа записи ЭЭГ группы крыс линии WAG/Rij с генетической эпилепсией, у которых в результате изменения светового содержания сформировался прерывистый абсансный статус. Группу крыс в течение 10 суток содержали при постоянном освещении 5 Люкс, вместо обычного режима освещения (12 часов свет - 12 часов темнота). Такое изменение светового режима привело к значительному усилению судорожной активности. Возникли серии разрядов, следующих друг за другом через короткие интервалы времени. Использование для анализа разрядов

модифицированного вейвлет преобразования показало, что частотно-временная структура данного абсансного статуса (рис. 4б) полностью совпадает с приведенной выше картиной прерывистого абсансного статуса, возникшего у человека в результате нарушения суточного светового режима.

Неконвульсивная эпилептическая активность у старых животных

В работе [15] в ЭЭГ у группы старых крыс Wistar были обнаружены неконвульсивные эпилептические разряды, которых обычно не бывает у крыс этой линии в молодом возрасте. Авторы решили, что это разряды типичной абсансной эпилепсией, но более подробного анализа обнаруженной эпилептической активности не провели.

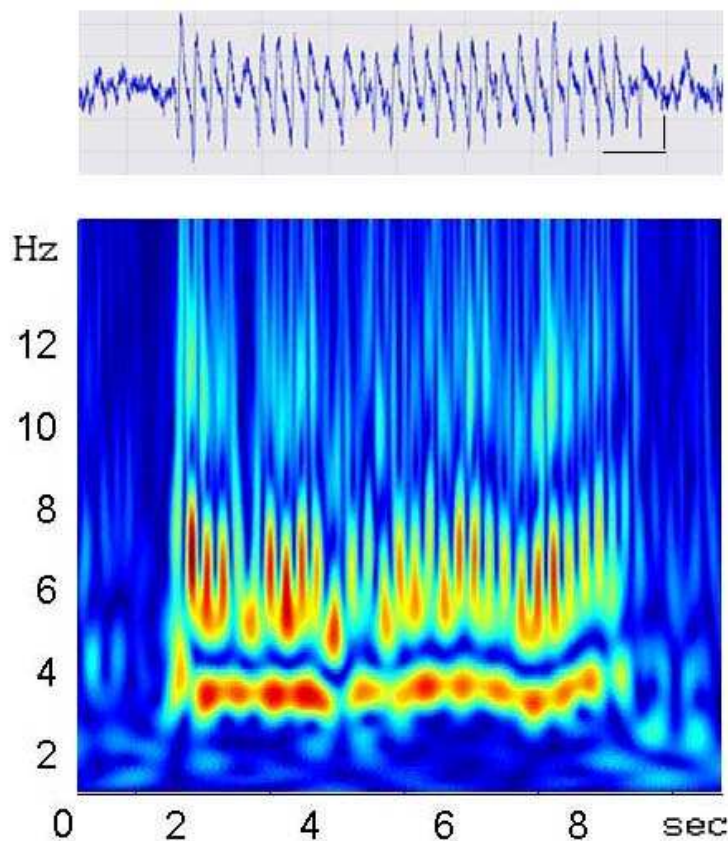


Рис. 5. Частотно-временная структура неконвульсивного разряда старой крысы. Вверху – запись разряда, внизу – график изменения частоты в течение разряда, построенный с помощью модифицированного вейвлета.

В лаборатории проф. Н.В.Гуляевой в Институте ВНДиНФ РАН у крыс линии Wistar, с которыми работают многие нейрофизиологи в России, у группы животных в возрасте 2 - 2,5 года также были зарегистрированы спонтанные эпилептические разряды. Предварительный анализ показал, что в этом случае возникают неконвульсивные разряды, достаточно широко генерализованные по коре [16], поэтому их можно было легко принять за абсансные разряды. Однако, проведенный вейвлетный анализ показал, что структура этих разрядов существенно отличается от структуры пик-волновых разрядов типичной абсансной эпилепсии (рис. 5), т.е. старые крысы Wistar страдают совсем другой формой эпилепсии. Из клинической практики известна такая форма эпилепсии у человека. Это неконвульсивная эпилепсия *de novo* пожилого возраста [17].

Старые животные, линии Wistar могут служить хорошей экспериментальной моделью для исследования механизмов и фармакологического профиля неконвульсивной эпилепсии, возникающей в пожилом возрасте.

Частотно-временной анализ разрядов лимбической эпилепсии

Одной из тяжелых и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм эпилепсии является лимбическая эпилепсия [17,18].

В серии экспериментов, проведенных нами на крысах линии WAG/Rij, были использованы достаточно большие дозы препарата WIN 55.212 (агониста СВ-2 рецепторов мозга). В результате системного введения препарата у некоторых животных возникала пароксизмальная активность в гиппокампе и в коре, в том числе наблюдался статус лимбической эпилепсии (рис. 6). Для нас это была неожиданность, потому что по данным литературы этот препарат считается антиэпилептическим средством [19]. Судорожная активность при этом всегда начиналась в гиппокампе, а порядок включения различных областей коры в эту генерализованную активность отличался от абсансных разрядов, которые имелись у животных этой линии в фоне.

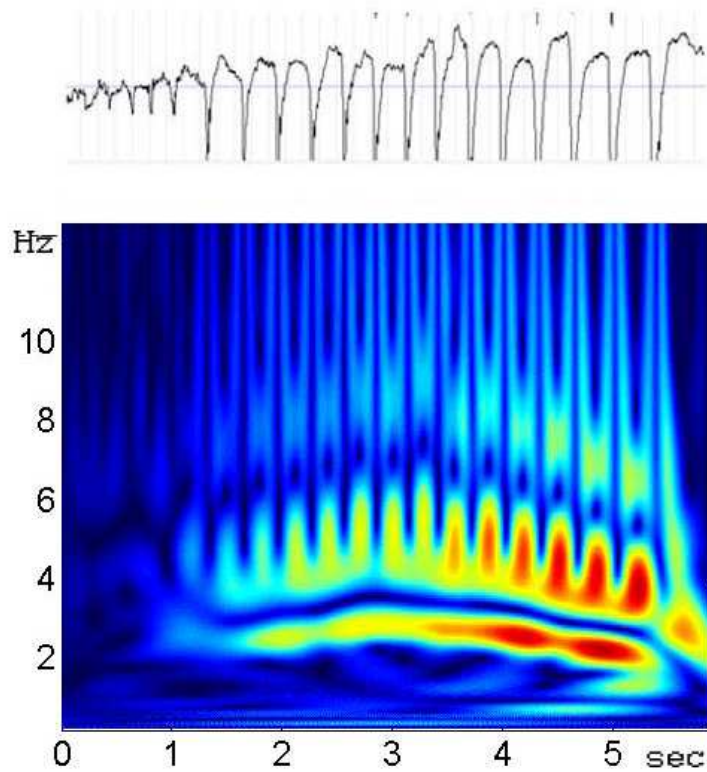


Рис. 6. Частотно-временная структура лимбического разряда. Вверху - запись разряда. Внизу – график изменения частоты разряда во времени. По осям – время в секундах, частота в Гц.

Частотно-временной анализ лимбических разрядов позволяет исследовать сложную динамику изменения ритмики на разных фазах развития длительного лимбического припадка, и эти исследования будут продолжены.

Более подробный анализ сложной частотно-временной динамики разрядов лимбической эпилепсии необходим в связи с возможными вариантами этой тяжелой формы мозговой патологии и с известными трудностями подбора для нее соответствующей медикаментозной терапии.

Заключение

В представленной работе были рассмотрены примеры использования метода модифицированного вейвлет преобразования для анализа частотно-временной организации разрядов коры при различных видах эпилепсии. Метод был разработан в ИРЭ им. В.А Котельникова РАН и применен для анализа экспериментальных данных, полученных на животных в Институте ВНД и НФ

РАН и Университете г. Наймеген (Нидерланды). Были проанализированы также ЭЭГ пациентов, полученные из лаборатории клинической электроэнцефалографии Научного центра неврологии РАМН.

Проведенная работа показала, что с помощью модифицированного вейвлет преобразования можно прояснить целый ряд вопросов, возникающих при исследовании механизмов судорожной активности. В работах, рассматривающих механизмы эпилептических разрядов основное внимание обычно уделяется процессам, связанным с возникновением приступов. Значительно реже исследуются механизмы длительного поддержания ритмической эпилептической активности и причины окончания разрядов. Полученные нами данные позволили сделать вывод, что существуют различные способы длительного поддержания таламо-кортикальных разрядов абсансной эпилепсии – за счет устойчивой работы таламического пейсмекера или из-за высокой активности участка коры (“hot spot”, [13]), откуда запускаются разряды пик-волна. Последний механизм работает также в случае прерывистого статуса абсансной эпилепсии. Данные частотно-временного анализа о структуре абсансных разрядов, спонтанно возникающих в фоновых записях, свидетельствуют о том, что механизмы окончания самых коротких, средних и очень длинных разрядов различаются. Известно, что внезапное возникновение эпилептического статуса иногда может быть опасным для жизни пациента [17, 20]. Поэтому данные, полученные с помощью модифицированного преобразования вейвлет о разных типах статуса при абсансной эпилепсии, могут быть важными для стратегии срочного медикаментозного прерывания возникшей эпилептической активности.

Проведенная работа показала, что с помощью разработанного в ИРЭ им. В.А. Колельникова РАН метода для анализа частотно-временной структуры эпилептической ритмической активности мозга можно прояснить целый ряд вопросов, возникающих при исследовании механизмов эпилепсии. Были получены результаты, позволивших сделать ряд важных выводов об

особенностях длительного поддержания и о причинах окончания ритмической эпилептической активности разного типа.

Выводы

1. Разряды абсансной эпилепсии разной длительности значительно различаются по динамике ритмической пароксизмальной активности, а это может свидетельствовать о существовании нескольких механизмов поддержания патологической активности в таламо-кортикальной цепи.

2. Стремительное снижение частоты очень коротких разрядов связано, по-видимому, с быстрым увеличением длительности тормозного постсинаптического потенциала пик-волновых комплексов в одном из звеньев таламо-кортикальной цепи.

3. Такого резкого снижения частоты в конце более длинных разрядов обычно не происходит. В этом случае резкое окончание разряда обеспечивается некоторыми другими механизмами.

4. Абсансный статус может сопровождаться значительными колебаниями частоты в течение длительного разряда. С помощью модифицированного вейвлет преобразования записей коры и таламуса было показано, что в этом случае чрезвычайно длительная ритмическая патологическая активность поддерживается за счет высокого уровня возбуждения участка коры (hot spot), повторно запускающего пейсмекер в ретикулярном ядре таламуса.

5. Обнаружено, что существует и другой тип абсансного статуса, который поддерживается устойчивой работой таламического пейсмекера, раз запущенного из коры. Такой абсансный статус характеризуется устойчивой частотой ритма в течение разряда и появлением трансформации ритма в коре в самом конце разряд, что приводит к быстрому окончанию эпилептической активности.

6. Различия частотно-временной структуры разряда, которые отражают различия механизмов поддержания и окончания эпилептической активности, следует учитывать при выборе адекватного фармакологического препарата для быстрого прекращения абсансного статуса.

7. С помощью модифицированного вейвлет преобразования показано, что частотно-временная структура неконвульсивных разрядов у старых животных линии Wistar существенно отличается от абсансных разрядов. Т.е. в данном случае мы имеем другой тип неконвульсивной эпилепсии.

8. Использование модифицированного преобразования вейвлет может быть полезным также для анализа частотно-временной структуры разрядов и механизмов других видов эпилепсии (лимбической эпилепсии, травматической и др.). Возможно, что в некоторых случаях (например, при значительных изменениях частоты и амплитуды в течение длительной эпилептической активности), будет необходимо разработать также другие варианты этого метода.

Работа поддержана Программой № 43 фундаментальных исследований Президиума РАН по стратегическим направлениям развития науки "Фундаментальные проблемы математического моделирования".

Литература

1. Adeli H., Zhau Z., Dadmehr N. Analysis of EEG records in an epileptic patients using wavelet transform. // J. Neurosci. Methods. 2003; 123: 69-87.
2. Blanco S., Quian-Quiroga R., Rosso O., Serrano E. Time-frequency analysis of electroencephalogram series. III. Wavelet packets and information cost function. // Phys.Rev. E.1998; 57: 932-940.
3. Siff S., Aldroubi A., Unser M. Fast wavelet transformation in EEG. // EEG Clin. Neurophysiol. 1994; 91: 442-445.

4. Короновский А.А., Макаров В.А., Павлов А.Н. и др.. Вейвлеты в нейродинамике и в нейрофизиологии. // Москва. «Физматлит», 2013, 269
5. Ситникова Е.Ю., Короновский А.А. Храмов А.Е. Анализ электрической активности головного мозга при эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики. // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2011; 19: 173-180.
6. Bosnyakova D., Obukhov Yu. Extraction of dominant features in biomedical signals. // Pattern Recogn. Image Anal. 2005; 15; 513-515.
7. Габова А.В., Боснякова Д.Ю., Босняков М.С. и др. Частотно-временная структура разрядов пик-волна генерализованной absence-эпилепсии. // Доклады РАН, 2004; 396: 557-560.
8. Bosnyakova D., Gabova A., Kuznetsova G. et al. Time-frequency analysis of spike-wave discharges using the modified wavelet transform. // J. Neurosci. Methods, 2006; 165: 80-85.
9. Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A. et al. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in human and rats. // Clin. Neurophysiol, 2007; 118; 1736-1743.
10. Габова А.В., Кузнецова Г.Д., Гнездицкий В.В. и др. Анализ частотно-временных характеристик типичных и атипичных разрядов неконвульсивной эпилепсии. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009; 3, № 4: 37-42.
11. Габова А.В. Кузнецова Г.Д., Самотаева И.С. и др. Одновременное существование двух типов разрядов неконвульсивной эпилепсии у пациентов и у генетической модели абсансной эпилепсии у животных (крысы линии (WAG/Rij)).// Биомедицинский журнал medline.ru. 2012; 13: 291-308. <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art25.html>
12. Соколов М.Е. Кузнецова Г.Д., Нуйдель И.В., Яхно В.Г. Симулятор динамических процессов преобразования сигналов в таламо-кортикальных сетях. // Прикладная нелинейная динамика Изв. высших учебн. заведений. 2011; 6: 177-185.

13. Meern H., Pijn J., van Luijnelaar G. et al. Cortical focus drives widespread cortico-thalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. // J.Neurosci. 2002; 22: 1480-1405. .
14. Drinkenburg W., Coener A., Vosstn J., van Luijtelaar E. Sleep deprivation and spike-wave discharges in epileptic rats. // Sleep. 1995; 18: 252-256.
15. Van Luijntlaar G., Coenen A., Genetic animal models of absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. // Behav/Genet. 2003; 33: 635-655.
16. Коломийцев И.Г., Левшина И.П., Новикова М.Р. Последствия черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста. Гистологические исследования. // 2014, (в печати).
17. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология.// Москва , МИА, 2010, 405 с.
18. Сараджашвили П.М., Геладзе Т.Ш. Актуальные вопросы клинической эпилептологии. // В кн.: «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии». Тбидиси 1996, 54-60.
19. Van Rijn C.T., Gaetani S. , Gabova A. et al. Absence prone, genetically epileptic WAG/Rij rats show a reduced expression of type-1 cannabinoid (CB1) receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, WIN 55,212-2 , with a reduced incidence of spike-wave discharges. // Epilepsia, 2010; 51: 1511-1521.
20. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. // Москва, «МЕДпресс-информ», 2003, 165 стр.