原 著

ネコの扁桃核、前頭葉皮質燃え上がり効果 に及ぼすペンチレンテトラゾールの影響

Effect of Parenteral Pentylenetetrazol on Amygdaloid and Frontal
Cortical Kindling in Cats

石 原 修* 大 沢 武 志**
東 卓 司*** 清 野 昌 —***

要旨: ネコの扁桃核と前頭葉皮質を燃え上がり法 (kindling, K) で刺激すると、いずれも軽微な部分発作に始まり最終的に二次性全汎化による強直-間代けいれんが発現した。K-刺激直前にペンチレンテトラゾール (PTZ) を筋肉内投与し K-効果がどのような影響を受けるかを検討した。

PTZ を投与したネコ (8 匹) では、刺激部位を問わず K-効果が対照群 (6 匹) に比べて迅速に進展した。また大脳の二次性過興奮性を反映する発作間歇時発作放電が早期に出現した。

てんかん研究 1983; 1: 69-78

Key Words: kindling, pentylenetetrazol, convulsion predisposition, secondarily established neuronc hyper-excitability.

緒 言

Goddard ら⁴⁾により提唱された燃え上がり効果 (kindling, K) の成立機転について、Goddard らは経シナプス性変化とみなしているが、いまだ統一した見解がない。最近、K-効果の発作進展に影響を及ぼす諸因子を検討し、K-効果成立にかかわる物質的背景をさぐるようとする試みがある²³⁾。

個体の持つけいれん準備性が、素因性であれ獲得性であれ、K-効果に対して促進的影響を及ぼすことが Wada らによって示された²⁰⁾。このけ

いれん準備性が発作症状の質的差異をもたらし、本来持っていた発作症状の増強をみたともいう^{20,23)}。

本研究の目的は、K-刺激直前のネコにペンチレンテトラゾール (pentylenetetrazol, PTZ) を筋肉注射し、けいれん準備性が高まった状態における K-効果の進展をみることである。これまでに kindled seizure に対する PTZ の急性効果を検討した報告はあるが^{21,22)}、PTZ の反復投与が K-現象発展経過に及ぼす影響を検討した報告は Leviel らの短報だけである⁸⁾。

* 山梨県立中央病院, [〒400 甲府市富士見1-1-1] 元国立療養所静岡東病院

** 黒石あけぼの病院, 元国立療養所静岡東病院

*** 国立療養所静岡東病院 (てんかんセンター)

Osamu Ishihara*, Takeshi Osawa**, Takushi Higashi***, Masakazu Seino***

* Yamanashi Prefectural Central Hospital; formerly, National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

** Kuroishi Akebono Hospital; formerly, National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

*** National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

1983年2月26日受理

Table 1 Subconvulsive threshold-dose of pentylenetetrazol (PTZ)

cat	Amygdaloid Kindling				Frontal Cortical Kindling			
	S10	S-11	S-13	S-29	S-18	S-19	S-20	S-32
Dose of PTZ (mg/Kg)	15	25	18	16	19	18	18	14
	(18.5)				(17.4)			

Parentheses : average value

Fig.1 Location of stimulation sites of individual cats (number)

I. 実験方法

体重2～5kgのネコ14匹を、前頭葉皮質K刺激群(7匹)と扁桃核群(7匹)の2群に分け、さらに各々をPTZ前処置群(4匹)と対照群(3匹)とに分けた。

慢性深部電極の植込み部位は、両側扁桃核、腹側海馬、淡蒼球、尾状核、視床背内側核と正中中心核および外側核、被殻、中脳網様体、梨状葉である。後S字状回、中上シルビウス回と後外側回の硬膜上にコイル状皮質電極を固定した。前S字状回の深部電極は、前頭洞を開放し手動的に刺入した。刺激部位の電極は3極とし、1極は刺激に他の2極は記録に用いた。脳波記録用の深部電極はいずれも双極電極とした¹⁰⁾。術後10日以上の間回復期をおいて刺激実験を開始した。

刺激部位は扁桃核腹外側核と前頭葉前S字状回であり、これらの部位を1日1回、1秒間、60Hz正弦波で単極刺激した。刺激電流の強さは後発射閾値電流(after-discharge threshold, ADT)であり、各ネコごとに既報の要領で定めた¹⁰⁾。

PTZはけいれん閾値下量、すなわちPTZ筋肉内注射後に両側同期性棘徐波複合が群発するが、

筋ちくできをはじめとする臨床的变化がみられない量である。この閾値量は、最高25最低14mg/kg 平均 17.9 ± 3.0 mg/kg (Mean $\pm$ SD)であった(Table 1)。この閾値量のPTZを筋肉内注射し、5～15分後に棘徐波複合バーストが出現した時点で電気刺激を施行した。

表層皮質脳波は単極、深部皮質と皮質下諸核の脳波は双極誘導で記録した。刺激開始前に自然睡眠とともに週1回ペントバルビタル・ソーダ内服による睡眠脳波を30分以上記録した。ビデオ録画装置を用いて発作中および発作終了後の行動を記録した。

実験を終了した動物は、ネンブタール深麻酔下に10%ホルマリン液で灌流固定し、深部電極の挿入部位を確認した(Fig.1)。

II. 実験成績

1. 臨床発作症状ならびに発作時脳波像の進展

A. 対照群

扁桃核、前頭葉皮質ともにADTで刺激を反復すると、第1段階に始まり最終的には全汎性強直-間代けいれんまで発作段階が進展した。ヒトの部分てんかんの類似性から、K-刺激による発作

Table 2 Clinico-electrographic seizure development in amygdaloid kindling

Clinical Stage	Clinical Seizure	Electrographic Seizure
I	Ipsilateral facial twitching	Sharp wave train of 300 to 400 μ V in primary AM
II	Bilateral facial twitching developing to masticatory movements	Propagation of 200 to 400 μ V sharp waves to ipsi and contralateral cortical areas
III	Head retroflexion, head nodding, and repetitive contralateral head turning, finally developing to circling to contralateral side	Reactive AD of 10 to 15 Hz, 300 to 800 μ V in ipsilateral HIPP. Prolongation of AD duration in primary AM
IV	Contralateral fore-paw tonic convulsion, culminating in tonic-clonic hemiconvulsion. Transient postictal motor paresis of affected limbs	Diffuse high amplitude, 5 to 7 Hz slow waves, dominant on ipsilateral hemisphere. Reactive AD in ipsilateral MRF
V	Secondarily generalized tonic-clonic convulsion. Generalized myoclonic jerks may ensue	Generalized high amplitude spikes, spike-waves followed by slower spike-wave discharges. Bisynchronous polyspike-waves coincident with myoclonic jerks

AD; After-discharge, AM; Amygdala, HIPP; Hippocampus, MRF; Midbrain reticular formation, GP; Globus pallidus, CD; Caudate nucleus, MD; Dorsomedial nucleus

Table 3 Clinico-electrographic seizure development in frontal cortical kindling

Clinical Stage	Clinical Seizure	Electrographic Seizure
I	Arrest of ongoing behaviour	3 to 4 Hz, 100 to 300 μ V slow wave train, localized in primary cortex and propagated AD in ipsi and contralateral cortices
II	Contralateral fore-paw clonic convulsion and sustained contralateral head turning	14 to 15 Hz fast wave train followed by rhythmic 4 Hz slow waves in primary cortex. Propagated AD in the ipsilateral cortex, GP, and CD
III	Contralateral tonic-clonic hemiconvulsion, accompanied by transient postictal motor paresis	AD development in primary cortex. Propagated AD in MD, CD, GP, and cortical areas, more dominant in ipsilateral hemisphere
IV	Generalized tonic-clonic convulsion. Generalized myoclonic jerks in the postictal period	High amplitude rhythmic spike train during tonic phase, and generalized 3 to 4 Hz spike-wave train during clonic phase, diffusely involving subcortical nuclei. Reactive AD in bilateral AM and HIPP. Characteristic rhythmic train 2 to 5 Hz slow waves with small spikes in bilateral cortices and MRF throughout recovery period

症状と後発射の脳波像を臨床発作ならびに発作時脳波と呼ぶことにする。

扁桃核では、刺激側ついで対側の顔面筋のちく

できに始まり、頭部後屈、點頭運動、さらに頭部向反・回旋運動が加わり、これに前肢と後肢のけいれんが加わって一側けいれんが完成した。全汎

Fig.2 Electrographic recording of control-cortical (top) and PTZ-cortical (bottom) kindling when final stage of generalized convulsion was established

C-1; Anterior sigmoidal gyrus, C-2; Posterior sigmoidal gyrus, Hipp; Hippocampus, GP; Globus pallidus, AM; Amygdala, MRF; Midbrain reticular formation, MD; Dorsomedial nucleus, LA; Lateral nucleus, CD; Caudate nucleus

Table 4 Number of K-stimulation required to occurrence of each seizure stage

Amygdaloid Group									
K-Stage	Control				PTZ				
	S-2	S-3	S-5	Av.	S-10	S-11	S-13	S-29	Av.
1	1	1	1	1	1	1	—	1	1
2	19	20	7	15	4	5	1	—	3
3	21	23	20	21	5	6	7	12	8
4	27	—	—	27	10	—	15	—	13
5	33	38	30	34	11	10	18	16	14

Frontal Cortical Group									
K-Stage	Control				PTZ				
	S-22	S-27	S-30	Av.	S-18	S-19	S-20	S-32	Av.
1	1	1	—	1	1	—	1	—	1
2	13	2	1	5	4	1	14	1	5
3	30	95	20	48	11	11	21	—	14
4	37	128	42	69	16	15	25	16	18

けいれんが発現するとともに、両側大脳半球皮質ならびに皮質下に、同期性棘徐波発射がびまん性に発現したが、これに先行して中脳網様体には reactive AD⁸⁾ が出現し、この部位が発作の全汎化機制的要であることを示した (Table 2)。

前頭葉皮質 K の発作症状の経過を 4 段階に分けることができた。初発症状は自発行動の停止であり、ついで対側一肢の間代けいれんと頭部向反が出現した。頭部向反は、始めから持続性であり扁桃核刺激でみられた元に戻る頭部向反は無かった。この後に対側けいれんが続き、発作終了後に該部の一過性の運動麻痺を認めた。最終的に強直-間代けいれんが発現したが、扁桃核と海馬の reactive AD は発作の全汎化が完成したとあとに出現することから、これらの部位は全汎化機制に直接関与していないものとみなされた (Table 3)。

B. PTZ 前処置群

PTZ 群の臨床発作症状ならびに発作時脳波像は、扁桃核および前頭葉皮質いずれも対照群と比べて差異は無かった (Fig. 2)。

扁桃核 PTZ 群では、発作が最終段階に達したあとに PTZ を投与せずに同じ ADT で K-刺激を与えたところ、PTZ 投与時と全く同じ臨床発

作を再現することができた。PTZ 非投与の際に第 5 段階から第 3 段階へ後退を示すネコもあったが (S-10, S-11, S-29), 再度 PTZ を投与して刺激を反復すると、最終段階発作を再現することができた。前頭葉 PTZ 群についても同様の試みを行ったところ、扁桃核と同様に PTZ なしに最終段階の発作を再現することができたが、前頭葉皮質刺激では、発作段階が退行しやすく 3 回連続して最終段階発作が出現することを確認はできなかった。

2. 発作進展に及ぼす PTZ 前処置の影響

各発作段階が獲得されるのに要する刺激回数には若干の個体差が認められたが、大方は近似した値を示した (Table 4)。

A. 扁桃核刺激

Table 4 上に扁桃核刺激の各発作段階発現に要した刺激回数を示す。対照群では、すべてのネコで初回刺激から第 1 段階の発作症状が出現した。第 2 段階は、S-5 では 7 回目と例外的に早く出現したが、他の 2 匹では 19, 20 回 (平均 15 回) であった。ついで、第 3 段階の向反・回旋運動はどのネコでも 20 回前後 (平均 21 回) を要した。第 4 段階は対照群、PTZ 群ともに 3 匹 (S-2, S-10, S-

Table 5 Number of K-stimulation (range and mean $\pm$ SD) required to occurrence of interictal discharge

	Stimulation Site		Midbrain Reticular Formation	
	Control (N=3)	PTZ (N=4)	Control (N=3)	PTZ (N=4)
Amygdala	10 - 28 (19.0 $\pm$ 7.3)	7 - 11 (8.5 $\pm$ 2.0)	11 - 28 (19.7 $\pm$ 6.8)	8 - 11 (9.8 $\pm$ 0.5)
Frontal Cortex	25 - 47 (33.0 $\pm$ 9.9)	11 - 16 (13.3 $\pm$ 2.3)	49 - 151 (83.3 $\pm$ 47.9)	18 - 21 (19.5 $\pm$ 1.5)

13) にみられただけで、回旋運動のあとに全汎性強直-間代けいれんに移行した。最終の第5段階にはどのネコでも30回余(平均34回)を要した。各段階間の所要刺激回数を求めた。1・2段階間が平均14回、2・3段階間が6回、3・4段階間が6回、4・5段階間が7回であり、第1段階から第2段階へ進展するまでに最も多くの刺激を要した。

つぎに、PTZ 群についてみると、各発作段階はいずれも対照群より少ない刺激回数で発現している。第5段階の所要刺激回数は対照群の半数以下であった。両者の刺激回数の差は有意であり、PTZ 前処置はK-効果の進展に対し促進効果をもつことが明らかにされた。段階間所要刺激回数をみると、1・2段階間、3・4段階間、4・5段階間のそれぞれが対照群に比して少なかったが、とりわけ、1・2段階間の短縮が顕著であった。

B. 前頭葉皮質刺激

Table 4 下に前頭葉皮質刺激の際の所要刺激回数を示す。対照群の S-30 は初回から、S-27 は2回目から、また S-22 は13回目から第2段階が出現した。一側けいれん(第3段階)は20~95回(平均48回)、最終の全汎性強直-間代けいれん(第4段階)は37~128回刺激(平均69回)で出現した。扁桃核刺激と比較すると約2倍強を要したことになる。ついで PTZ 群を見ると、最終段階の発作は15~25回(平均18回)で出現した。これは対照群の約4分の1の刺激回数である。前頭葉皮質でも発作進展は PTZ 投与によって確実に促進されることが明らかとなった。段階間所要刺激回数をみると、1・2段階間では対照群と大差ないが、2・3段階間と3・4段階間では対照群より明らかに少なくなっていた。

3. 後発射持続時間に及ぼす PTZ の影響

扁桃核と前頭葉皮質刺激時の各発作段階の後発射(after-discharge, AD)持続時間の平均値を、対照群と PTZ 群で比較すると両群間に差は認められなかった。

扁桃核対照群では、刺激回数が増すにつれて発作段階は1から5へ漸進性に進展する。第5段階に到達した後はこの発作症状は恒常的に出現する。AD 持続時間は第5段階に到達するまでは発作段階の進展とともに延長するが、その後は延長せず最大60~120秒となった。PTZ 群では、より少ない刺激回数で第1段階から第5段階へ進展するために、AD 持続時間が延長したようにみえるが、両群の AD 平均持続時間には差が無い。PTZ 群では最大60~100秒となった。

前頭葉皮質群では、第3段階まで AD 持続時間は延長せず、最終発作段階に達してはじめて著しく延長した。しかし、最終段階に達した後に第2ないし第3段階に退行する現象が生じた。前頭葉皮質 PTZ 群をみると、AD 持続時間の延長パターン、発作の退行現象ともに対照群と同様の経過を示した。

4. 発作間歇時脳波に及ぼす PTZ の影響

刺激を反復するうちに発作間歇時脳波に発作放電(interictal discharge, IID), すなわち孤発性の棘が出現した。IID ははじめ刺激部位に局限しているが、発作段階の進展に伴って出現頻度が増加し、出現部位が拡がった。Table 5 の左欄に、刺激部位にはじめて IID が出現した際の刺激回数の最大・最少値と平均値を示した。

IID は対照群の前頭葉皮質部では平均33回余、扁桃核では19回余で初発したことになる。すなわち前頭葉皮質部では、IID が初発するまでに扁桃核部の約2倍の反復刺激を必要とした。PTZ 群

についてみると、前頭葉皮質では13回余、扁桃核で8回余であった。これらはいずれも対照群より明らかに少ない刺激回数である。

Table 5 の右欄に中脳網様体部に IID が初発するまでの刺激回数を表わした。扁桃核、前頭葉皮質を問わず PTZ 群では所要刺激回数は対照群と比べて有意に少なかった。

つぎに、IID が初発する刺激回数を刺激部位と中脳網様体と比較すると、扁桃核では対照群と PTZ 群のいずれについても大差が無いが、前頭葉皮質刺激では、対照群の中脳網様体で刺激回数が著しく多く、IID が出現しがたいことを示している。しかし、前頭葉皮質 PTZ 群では、一次部位と中脳網様体とのあいだの刺激回数の差は短縮している。扁桃核刺激では、刺激部位と中脳網様体の神経細胞の過興奮性獲得は相前後して起こり PTZ の影響は明らかで無いが、前頭葉皮質では、中脳網様体過興奮性獲得は遅れる。しかし、PTZ の促進効果は明らかである。

5. PTZ 反復投与の影響

ネコ (S-19) では、はじめに同定した PTZ けいれん閾値下量 18mg/kg の反復投与によって汎ミオクロニー攣縮とこれに伴う多棘徐波複合波が6日目から現われた。そのため PTZ を漸減し新たな閾値量 6mg/kg を同定し得た。このように PTZ 効果が増強されたにもかかわらず、電気 K-刺激効果の経過は他の PTZ 群と同様であった。S-19 を除く PTZ 群の他のネコでは、このような PTZ 効果の増強所見は皆無であった。

III. 考 按

1. PTZ 前処置による K-効果促進

PTZ 前処置による K-現象の促進効果は、発作症状の段階状進展過程を指標にして確かめられた。健常な神経細胞が反復して電気刺激を受けると、刺激部位と近接の神経細胞は過興奮状態となり、いわゆる「てんかん性細胞」となり、刺激部位と連絡を持つ遠隔部位の神経細胞に二次性の過興奮状態が生ずる^{5,18)}。本実験で、発作進展に伴い刺激部位以外の諸構造にも発現した IID と re-active AD は、これらの部位の神経細胞が二次的に過興奮性を獲得した結果とみなしてよい。こ

の過興奮性が発作症状とその段階進展を規定したと考えられる。海馬、扁桃核とその周辺皮質のけいれん閾値が最も低く、皮質運動領はそれに次ぎ、視床、基底核、脳幹、小脳の閾値は著しく高い。このような閾値の部位差は、二次性過興奮状態獲得の難易ひいては発作症状の進展の違いに反映されたものと考えられる。PTZ によってもたらされたニューロンの興奮状態は、顕性の K-けいれんばかりでなく不顕性の発作症状すなわち IID 発現にも促進的な効果を及ぼしたことは、対照群のそれと比較して明らかである。

Leviel らは、ネコを用いた扁桃核 K-現象に対する PTZ の前処置効果を検討し、PTZ はならん賦活効果をもたらさなかったと報告しているが、その PTZ 投与量は 5mg/kg であった⁸⁾。けいれん閾値下量とはいえ、この投与量は他の報告 (25~50mg/kg) と比較して著しく少量である^{11,14,15,17,24)}。加えて、わずか1匹のネコを対象にした実験であり、PTZ 投与量を発作放電を指標として定めた本実験と基本的に異なっている。

生来性にけいれん準備状態を持つ動物では K-効果が促進される。Wada らは、光過敏性素因を持ち自発けいれん発作を示すセネガル産ヒヒ *papio papio*¹⁹⁾ とそれより光過敏性は劣るが同じく素因を持つヒヒ *papio cynocephalus*²⁾ の K-効果が、光過敏性の無いヒヒ *papio hamadryas*¹⁶⁾ と短尾ザル *rhesus monkey*²⁰⁾ と比較して明らかに早く進展すると報告した。同様の傾向は Cain らが *mongolian gerbil* で確認した⁴⁾。一方、後天性にてんかん原性を獲得し自発性けいれん発作を繰り返したサルは、健常なサルと比べて K-効果がこれまた著しく早く進展する²⁰⁾。このようなけいれん準備性は、K-けいれん症状にも相異をもたらす。たとえば *papio papio* では全く両側同期性の強直-間代けいれんまで発展するが、*rhesus monkey* では4ないし5倍の回数の刺激を施しても左右非対称のけいれんとどまる²⁰⁾。この際、両側全汎化機制に橋部の脳幹網様体が関与しているとみなされている¹⁹⁾。

本実験の PTZ 群と対照群の臨床発作像、とくに最終段階のけいれんには、上に述べたような差異は認められなかった。PTZ は K-けいれんの進

展を促したものの、ネコにそなわる ictaffinic diathesis 自体には影響を及ぼさなかったものといえる。

2. PTZ 反復投与がもたらす影響

Sacks らは、ラットにけいれん閾値下量の PTZ を反復投与すると全身けいれんが発現すると報告した¹³⁾。PTZ に対する感受性の亢進は、けいれん因性の脳損傷とそこに生ずるてんかん焦点によるものと考えた。Mason らもラットに PTZ を反復して腹腔内に投与すると、全身ミオクロニーに次いで強直-間代けいれんが出現することを認めた⁹⁾。海馬や大脳皮質の損傷巣が、PTZ による薬理学的燃え上がり現象に対して促進因子として働くものであろうと結論している。

Izquierdo はラットに PTZ 30 mg/kg⁷⁾, Rodin らは PTZ 10~20 mg/kg¹²⁾, Ito らは PTZ 40 mg/kg⁶⁾ を反復投与して、同様に全身けいれんが発現をみている。Ito らは、この PTZ-K-効果は、休薬10ヵ月後にも認められたという⁶⁾。本実験で明らかにされた PTZ による発作段階進展ならびに IID の促進効果に、かかる PTZ-K-効果が重畳していた可能性を考慮にいれなければならない。しかし、けいれん閾値下量の PTZ によって臨床発作を呈するネコは皆無であった。換言すれば、PTZ は電気的 K 過程に促進的効果を及ぼしたが、PTZ 自体に積極的な K-効果は無かったものといえる。これがラットとネコの種族差にもとづくか否かは不明である。

8匹の PTZ 群のうち、前頭葉皮質刺激の1匹(S-19)に PTZ 効果の増強がみられた。このネコの PTZ 投与量は、他の PTZ 群とほぼ同量であり、脳の組織学的検索で器質損傷はみられなかった。これが電気的 K-刺激によるけいれん閾値の低下にもとづくか、PTZ 自体の K-効果にもとづくかは明らかでない。K-効果形成過程で PTZ をさらに減量して棘徐波複合が出現しないことを確認していないから、PTZ-K がいくらか重畳していた可能性は否定できない。しかし、毎日の PTZ 注射後の棘徐波放電は全 K 経過を通して増強されなかったことから、電気 K-効果は PTZ 効果を大幅に凌駕していたものと推量される。

結 論

ネコの扁桃核と前頭葉皮質の燃え上がり(kindling, K) 刺激の直前に、pentylentetrazol (PTZ) を投与して K-効果に及ぶ影響を検討した。

1)扁桃核刺激の対照群では、刺激同側の顔面ちくできに始まり、最終的には強直-間代けいれんが得られ、それに要した刺激回数は平均34回であった。PTZ 群の発作症状と発作時脳波像は対照群と同じであったが、発作進展が極めて迅速であり、対照群の半数以下の刺激回数で最終段階発作が出現した。

2)前頭葉皮質の対照群の全汎性強直-間代けいれんは平均69回の K-刺激で発現したが、発作段階が退行し易く、これを恒常的に得ることはできなかった。PTZ 群では対照群の3分の1以下の刺激回数で最終段階発作が出現した。PTZ 群でも退行現象が認められた。

3)PTZ を投与する前に記録した発作間歇時発作放電(interictal discharge, IID)は、発作段階の進展と平行して皮質・皮質下諸核に出現した。刺激部位ならびに中脳網様体に IID が初発するまでの PTZ 群の刺激回数は対照群よりも明らかに少なかった。両 PTZ 群にみられた K-効果促進現象は、PTZ が神経組織の過興奮獲得に積極的に関与したためと考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただいた和田豊治院長に感謝します。本研究は52, 53年度精神神経薬療基金、55年度厚生省神経疾患研究委託費によって行い、結果の一部は第75回日本精神神経学会総会(54年、広島)で発表した。

文 献

- 1) Cain DP, Corcoran ME, Wada JA. Kindling in the seizure-prone and seizure-resistant mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus* In: Wada JA and Penry JK eds. *Advances in Epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1980; 495.
- 2) Corcoran ME, Cain DP, Wada JA. Amygdaloid kindling and subsequent recurrent spontaneous seizure in the yellow baboon, *papio cynocephalus*(abstract). *American Epilepsy Society New*

York: 1977.

- 3) Delgado JMR, Sevilliano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1961**; 13: 722-733.
- 4) Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent changes in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* **1969**; 25: 295-330.
- 5) Guerrero-Figueroa R, Barros A, Heath RG, Gonzalez G. Experimental subcortical epileptiform focus. *Epilepsia* **1964**; 5: 112-139.
- 6) Ito T, Hori M, Yoshida K, Shimizu M. Effects of anticonvulsants on seizures developing in the course of daily administration of pentetrazol to rats. *Eur J Pharmacol* **1977**; 45: 165-172.
- 7) Izquierdo I, Fernandes J, Oliveira R, Settineri, F. Effects of daily saline, drug or blank injections on the susceptibility to the convulsant. *Pharmacol Biochem Behav* **1975**; 3: 721-722.
- 8) Levie V, Beillevalaire T, Naquet R. Étude préliminaire de l'action comparée sur l'effet d'embrasement et sur le sommeil paradoxal du 1 méthyl-2 (2 naphthyl)-aziridine (MNA). *Rev EEG Neurophysiol* **1977**; 7: 225-231.
- 9) Mason CR, Cooper RM. A permanent change in convulsive threshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylenetetrazol. *Epilepsia* **1972**; 13: 663-674.
- 10) 大沢武志, 石原 修, 東 卓司, 坂野和英, 清野昌一, 和田豊治. ネコの扁桃核反復電気刺激 (kindling) に及ぼす pentylenetetrazol-premedication の影響. *精神薬療基金研究年報* **1977**; 第 9 集; 140-146.
- 11) Rodin EA, Rutledge LT, Calhoun HD. Megimide and metrazol: A comparison of their convulsant properties in man and cat. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1951**; 10: 719-723.
- 12) Rodin E, Rodin M, Lavine L. Electroclinical and ultrastructural changes associated with subconvulsant doses of pentylenetetrazol. *Exp Neurol* **1979**; 64: 386-400.
- 13) Sacks J, Glaser NM. Changes in susceptibility to the convulsant action of metrazol. *J Pharmacol* **1941**; 73: 289-295.
- 14) Starzl TE, Niemer WT, Dell M, Forgrave PR. Cortical and subcortical electrical activity in experimental seizures induced by metrazol. *J Neuropath Exp Neurol* **1953**; 12: 262-276.
- 15) Straw RN, Mitchell CL. Study on the paroxysmal bioelectrical activity and overt seizure patterns elicited by pentylenetetrazol in the cat. *Arch Int Pharmacodyn* **1967**; 170: 22-30.
- 16) Uemura S, Wada JA. Secondly generalized convulsive seizures in non-photosensitive baboon, papio hamadryas (abstract) *Epilepsy International Congress Kyoto* : **1981**.
- 17) Van Bork JJ, Dalderup LH, Hirschel MI. Convulsions chez des chiens adultes et non-adultes apres administration de cardiazol. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* **1950**; 1: 533-539.
- 18) Wada JA, Cornelius L. Functional alteration of deep structures in cats with chronic focal cortical irritative lesions. *AMA Archives of Neurology* **1960**; 3: 425-447.
- 19) Wada JA, Osawa T. Spontaneous recurrent seizure state induced by daily electric amygdaloid stimulation in senegalese baboons (papio papio). *Neurology* **1976**; 26: 273-286.
- 20) Wada JA, Mizoguchi T, Osawa T. Secondary generalized convulsive seizures induced by daily amygdaloid stimulation in rhesus monkey. *Neurology* **1978**; 28: 1026-1036.
- 21) Wada JA, Sato M. Effects of unilateral lesions in the midbrain reticular formation on kindled amygdaloid convulsion in cats. *Epilepsia* **1975**; 16: 693-697.
- 22) Wada JA, Sato M, Corcoran ME. Persistent seizure susceptibility and recurrent spontaneous seizures in kindled cats. *Epilepsia* **1974**; 15: 465-478.
- 23) Wada JA. Secondary cerebral functional alterations examined in the kindling model of epilepsy. In: Mayersdorf A. and Schmidt RP. eds. *Secondary epileptogenesis*. New York: Raven Press, **1982**; 45-87.
- 24) Wang RIH, Sonnenschein RR. pH of cerebral cortex during induced convulsions. *J Neurophysiol* **1955**; 18: 130-137.

Summary

Effect of Parenteral Pentylenetetrazol on Amygdaloid and Frontal Cortical Kindling in Cats

Osamu Ishihara, Takeshi Osawa, Takushi Higashi, Masakazu Seino

Daily repetitive electrical stimulations to a distinct site of the animal brain result in a progressive augmentation in neuronc excitability and a lowering of seizure threshold (the kindling phenomenon). Recent studies have disclosed that the constitutional or aquired convulsive predisposition plays a significant role to modulate the evolution of clinico-electrographic seizure events. In this study a series of long term experiments were designed to determine the effect of parenteral administration of pentylenetetrazol (PTZ) prior to the daily stimulation as a strategy of producing a convulsion-prone condition in cats.

Fourteen cats used were devided into the amygdaloid kindling group (7 cats) and the frontal-cortical kindling group (7 cats); the seven cats of each group were further devided into a control group (3 cats) and a PTZ group (4 cats). The individually determined subconvulsive threshold dosage of PTZ (Range: 14 - 25 mg/kg with a mean of $17.9 \pm SD 3.0$) was intramuscularly injected every day immediately before electrical stimulation.

The PTZ group of both the amygdaloid and frontal cortical kindling showed a distinct facilitation of clinico-electrographic seizure developments in comparison with the control group. In addition to the facilitation of kindling stages shown by the PTZ groups, the acceleration of interictal epileptic discharges in time and space which closely correlate with secondarily established neuronc hyper-excitability were also exemplified in the PTZ groups of both the amygdaloid and frontal animals.