原 著

ラット前頭葉皮質における kindling の transfer に関する実験的研究

——二次焦点形成への干渉をめぐって——

Studies on the Existence of Transfer Phenomenon in the Neocortical Kindling of Rats

上津原 甲 一* 朝 倉 哲 彦 Juhn A. Wada**

要旨 : Kindling 現象に伴う二次焦点形成時の 促進および抑制の観察は主として扁桃核を中心とした辺縁系で検討されており、新皮質での取り組みは少ない。ただ新皮質と辺縁系では当然異なる機序が存在すると考えられ、この問題をラット前頭葉皮質 kindling の変化より検討した。用いたラットは Royal Victories black-hooded strain の成熟雄7匹で、前頭葉の位置は anterior frontal cortex。その際、刺激閾値、形成条件を扁桃核 kindling の条件に近づけて検討した。その結果ラット一側前頭葉皮質 kindling に伴ってけいれん促進性および抑制性の影響が対側対称部位にそれぞれ見られ、それがさらに一次側刺激効果にもそれぞれの影響を及ぼすことを確かめ扁桃核 kindling と明らかな差を認めた。

てんかん研究 1983 ; 1 : 175-183

Key Words: epilepsy, frontal cortical kindling, transfer, interference, secondary focus.

はじめに

燃え上がり効果 kindling effect (KE) に随伴する現象の一つとして Goddard⁵⁾ は転移現象 transfer phenomenon (T現象) を記載した。この現象はさらに Racine^{19,20)} により皮質下構造や辺縁系なかでも扁桃核と深い関連をもつものとして報告された。

Goddard らははじめ transsynaptic change によるものと推定していたが、古くから知られている二次てんかん原性形成における脳波上の指標としての鏡像焦点 mirror focus と相まって、二次てんかん原性機序の解明に重要な緒をなすものと

考えるに至った。

一方この T現象とは逆の干渉現象 interference phenomenon (I 現象) ともいうべき retroactive inhibition (Goddard) あるいは McIntyre¹¹⁾ の posttransfer interference (PTI 現象) が報告されるや、ここに KE の発現における 促進効果と抑制効果との存在が問題となってきた。

Racine はラットの実験にて皮質下構造においてのみでなく、皮質においても T現象はみられたと anterior neocortex で報告した。しかし新皮質における T現象に関する研究は少ない一方、実験動物種属によっては異なった報告もみられ、ここに新皮質における T現象の存否についての確認も

* 鹿児島大学医学部脳神経外科
〒890 鹿児島市宇宿町 1208-1]

** British Columbia 大学脳研究所
Koichi Uetsuhara*, Tetsuhiko Asakura, Juhn A. Wada**

* Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Kagoshima, Kagoshima, Japan

** Kinsmen Laboratory of Neurological Research, University of British Columbia, Vancouver, Canada
1983年8月28日受理

Table 1 A comparison of 1° site (L) and 2° site (R) kindling

Item Site case	completion (No. of stim.)		1 st final stage (No. of stim.)		GST (μ A)		ADT (μ A)	
	L	R	L	R	L	R	L	R
1			5	1				
3	17	5	5	1	150	250	150	200
4	21	19	11	1	100	250	100	250
5	30	3	24	1	200	200	200	200
6	21	1	13	1	200	237	200	200
7	17		9	1	100		100	
8	21		10	13	50		50	
Mean	21.2	7	11	2.7	133.3	234.3	133.3	212.5
S.D.	4.3	(min. 1 ~ max. 19)	5.8	(min. 1 ~ max. 13)	55.3	20.5	55.3	21.7

Table 2 Stage of seizure development at frontal cortical kindling

0	no clinical seizure
1	partial contralateral seizure(adversive movement, forelimb clonus)
2	hemiconvulsion
3	tonic seizure after immediate loss of posture, or partial bilateral seizure
4	tonic seizure with contra- or bilateral seizure after immediate loss of posture
5	generalized tonic clonic seizure after immediate loss of posture

しくは再検をせまられるに至っている。

今回私達はラットの新皮質(anterior neocortex)におけるT現象の存否を再確認するための実験を行い、その結果から促進ならびに抑制の問題を検討したので報告する。

I. 対象と方法

Royal Victories black-hooded strain の若い成熟雄ラット(体重250~300g)10匹を用いた。同心電極を両側の anterior frontal cortex(Bregmaより3mm前方, 3mm側方)に頭蓋より2mmの深さに植え込んだ。電極としては127 μ m直径絶縁ニクロム線を振って尖端を0.5mm露出したものを用いた。刺激・記録ともに併用した。

手術後2週間の回復期間を置いて刺激を開始した。刺激強度テストは400 μ Aより半減, 半増法にて後発射(after-discharge, AD)出現の最小値を決定した。この方法でまず左半球一次脳部位(一次側)を強度250 μ A, 刺激時間1秒, 頻度60Hzで1日2回(12時間毎)刺激した。次いで右半球二次脳部位(二次側)に同様の刺激強度テストを行い、一次側と同条件で刺激を行った。

KEの形成条件は臨床最終発作を連続5回認めたものを完成基準とし、その第1回目をもって完成達成の回数とした。なお刺激回数はさらに5回刺激を行った。なお完成に至らない例では一次側

40回, 二次側30回の刺激をもって終了とした。

一次側における完成例では刺激完了翌日より after-discharge triggering threshold (ADT) ならびに generalized seizure triggering threshold (GST) の測定を前述 AD の際と同様の半減・半増法によって決定した後, 二次側の刺激を行った。二次側でも刺激後同様の ADT, GST の測定を行った。その後 PTI 現象の有無を調べるため一次側の再刺激を5回行った。

上記刺激実験の全過程終了後, 全例を麻酔下にてフォルマリン灌流を行って屠殺し, 電極の位置を解剖学的に確認した。なお特殊例には切片に GABA-T 染色を施し観察した。

II. 結 果

10匹中 No. 2, 9, 10 の3匹は臨床発作に乏しく AD の変更などを行ったため, 今回の検討より除外した。Table 1 は残り7匹における検査結果の要約を示したものである。以下はその検討である。

1. 行動上の発展経過

1) KE の形成過程

初期段階では刺激開始と同時に瞬間的な後退を示しその後一次側では刺激対側のみの部分発作が, 二次側では両側の部分発作がみられることが多かった。次の段階では瞬間的な後退の有無にか

かわらず Racine のいう immediate loss of postural control (ILPC) を認め、次いでこれに附随する部分発作が出現したが、最終段階では ILPC 後に全汎強直間代性けいれんが出現するようになった。この行動上の発作発展を stage 分類したのが Table 2 である。

この新皮質 KE での行動上の発作の特徴は ILPC で扁桃核 KE の rearing と著しい相違を示している。他にみられた行動上の特徴としては stage 1 前での前屈姿勢のまま洗顔様動作、発作直後の徘徊などがみられたが、全経過を通じて wet dog shakes は見られなかった。

2) KE の完成時期

皮質における KE 形成においては皮質下の場合と異なり安定性がないとされ未だ一定の基準がなく、このため著者らは皮質下 KE の場合と同様、最終段階発作が 5 回連続みられたものを完成とした。

最終段階発作すなわち stage 5 が初めて出現した時の平均刺激回数は一次側 11 回、二次側 2.7 回であった。特に二次側では 7 匹中 6 匹が初回刺激で stage 5 を示しており、一次側との大きな相違がみられた。しかし完成時期はそれより遅れ一次側平均 21.2 回 (S.D. 4.3), 二次側平均 7 回 (S.D. 7.1) であった (Table 1)。

一方、完成頻度は逆に一次側が高く、7 匹中 6 匹 (86%) が完成基準に達したのに対し、二次側は 7 匹中 4 匹 (57%) と低かった。

なお完成後の不安定さの有無を調べるため前述のごとく両者の完成例は続いて 5 回連続の刺激を追加したが、発作は頓挫することなく出現した。このことより皮質 KE においても連続 5 回を完成基準として問題ないことを確認した。

3) 行動上の発作と後発射との関係

Fig. 1 は発作の発現した際の発作持続時間と AD 持続時間とを比較したものである。この anterior frontal cortex における発作の特徴として、AD の出現と同時に発作が出現することがほとんどで、皮質下 KE の際のような、AD の出現後暫らくして発作発現という行動と AD の解離はみられなかった。

Fig. 1 Mean time of clinical seizure and after discharge

2. 脳波学的検討

1) AD, ADT, GST について

半減、半増による刺激強度の決定すなわち AD 出現の最低強度では、一次側、二次側とも 250 μ A で、二次側への影響すなわち transfer of AD threshold reduction は見られなかった。全経過を通しての AD 持続時間の比較を行うと前述の Fig. 1 にみられたようにそれほどの左右差はない。ただ一次側であれ二次側であれ、皮質における KE の AD 持続は皮質下 KE に比較して極端に短いようである。

皮質 KE では皮質下 KE 完成例に特徴とされる all or none 現象がみられないことが多く、ために GST に加え ADT の測定をも行ったが、両者に関しては Table 1 のごとくであった。

2) Post-AD activity

post-AD activity は行動上発作の後、しばらく静止している時 (postictal sedation) と直後より徘徊する時 (postictal excitation) とで異なり、前者では voltage suppression, general asynchronous waveなどを認めるが、後者の場合 voltage suppression を示さないことが多かった。

Fig. 2 Clinical seizure developing and AD duration of case 6

Fig. 3 Clinical seizure developing and AD duration of case 8

Fig. 4 Clinical seizure developing and AD duration of case 1

3. 転移 (Transfer) と干渉 (Interference)

1) 行動上の反応

二次側 KE において初回刺激時 7 匹中 6 匹に stage 5 の発作が出現したにもかかわらず、最終的に完成をみたのは 4 匹であった。ただこの 4 匹は一次側の完成時の平均刺激回数が 21.2 であったのに対し、二次側は 7 回と促進効果が明らかで T 現象は陽性を示した。

この代表例が Fig. 2 の case 6 で、T 現象さらに PTI 現象もみられている。この PTI 現象は他の二次側 KE 完成例ではすべて陽性であったが、完成しなかった、すなわち T 現象陰性の、3 例では一次側再検初回刺激より stage 5 が出現し、PTI 現象はみられなかった。

後者の代表例を示すとまず Fig. 3 の case 8 である。一次側では stage 5 の出現は 10 回目、完成は 21 回目で GST は $50 \mu\text{A}$ まで低下をみている。しかし二次側では初回に stage 4 を認めたにもかかわらず、第 2 回刺激より連続 10 回 stage 0 が続いており、結局完成はなく、T 現象は陰性であった。一次側再検では前述のごとく初回より最終発作が連続しており、PTI 現象は否定された。

Fig. 5 EEG changes of each rat's frontal cortex during the first stimulation of 2° site kindling

Fig. 6 Seizure developing at the first part of stimulation of 2° site kindling

次の case 1 は Fig. 4 のごとく一次側 KE に際し初期よりしばしば stage 5 をみたが最終的に完成していない。二次側では初回 stage 5 を認めたものの、その後13回も stage 0 が連続し、明らかに一次側からの抑制が、case 8 同様、示唆された例である。PTI 現象もみられなかった。なおこの case 8, 1 の2例に発作直後に GABA-T 染色を行って検討したが、刺激部周辺における GABA-transaminase の左右差は見られなかった。

3) 二次側初回刺激時の脳波

二次側初回刺激時に記録できた6匹の脳波を Fig. 5 に示す。刺激側は二次側(右)にもかかわらず、あたかも一次側刺激が継続しているごとくに、一次側(左)に AD の振幅や出現時間に優位性がみられ、第2回以降の脳波所見と著しい相違を見せている。

二次側 KE において行動上の発作も第2回刺激以降に頓挫を示しており (Fig. 6)、第1回発作と2回目以降の発作発生機序に相違が推測された。

III. 考 按

Morell^{12,13)} はいわゆる鏡像焦点に関する実験で対側対称部位に形成される二次焦点の性質から transsynaptic effect をてんかんの特徴の一つとしてあげた。

さらに Goddard ら⁵⁾ はある脳部位にいったん KE が形成されると対側対称部位に限らず、いくつかの他の部位にも容易に KE が獲得されること、すなわち多発性の二次てんかん焦点の形成が容易になされることを扁桃核 KE において示し、これを T 現象と命名した。この現象は Burnham¹⁾, Racine^{19,20)}, Tanaka²³⁾, Sato²²⁾ らにより相次いで報告され辺縁系における T 現象が確立された。

一方、Mutani^{14,15)} が左右両半球皮質の2つのてんかん原性焦点の関係から促進効果としての cortical-subcortical-cortical pathways と抑制効果としての transcallosal pathways の存在を示したごとく、てんかん原性獲得に際しては促進効果のみならず抑制効果も当然考慮されねばならないことが示唆されていた。

KE におけるこの現象に相当するものとして Goddard ら⁵⁾ が一次側再検時の retroactive inhibition を示したが、この現象はさらに McIntyre ら¹¹⁾ によって二次側におけるけいれん回数とその後の一次側再検へ至る間隔との関係において PTI 現象として捉えられた。しかしながら、このような再検の際ではなく、二次側刺激時の T 現象に対応するものとしての I 現象、すなわち一次側からの抑制機構を論じたものは未だ KE の実験では示されていないようである。

KE の研究は現在まで多くが辺縁系を中心として検討され、新皮質領域の検討は少なく、Racine²¹⁾, Wake & Wada²⁸⁾, Wada^{24,27)}らの研究に俟たねばならなかった。Racine はラットにおいては前頭葉皮質における T 現象は容易に形成されると報告したが、その後 prefrontal や medial frontal cortex において二次側 KE は繰り返しの AD generation にもかかわらず成り立たないことが霊長類において示され (Wada & Mizoguchi: Wada, Mizoguchi and Komai in preparation for press) ついで和氣³⁰⁾や岡本¹⁶⁾が相次いでネコにおける側頭葉皮質における T 現象陰性の報告を行った。

Krnjevic^{6,7)} が新皮質においては transcallosal stimulation の際対側対称部位に抑制効果が出現するとしているごとく、新皮質には抑制機構の存在が以前より示唆されており新皮質 KE におけるこの役割は当然問題とされるべき点である。

さて、ラットの場合新皮質 KE の報告が少ないこともさることながら、未だ KE 自体の分類や基準が Racine²¹⁾, Burnham²⁾, Pinel¹⁷⁾ にも見られるごとく一定しない点があり KE の安定性が前提とされる T および I 現象の検討は特に向後に要求される点である。

今回の実験で、新皮質 KE の基準を扁桃核 KE との比較において行うべきではないかと考え、著者らは刺激強度をできるだけ扁桃核 KE のそれに近づけた。次いで扁桃核 KE においては最終発作が stable に連続 5 回誘起されることを一つの完成基準とされており、新皮質 KE にもこの適用を試みた。

この結果、前述のごとく新皮質 KE の際も連続 5 回を完成の判定基準とすることにより trans-hemispheric T および I 現象をより適確に捉えることができた。

以上の点を踏まえて T 現象の有無を調べると早期に完成をみた群とそうでない群に区分され、さらにこの 2 群は付随する所見として一次側再検で相異なる反応を示し、従来ラットには認められていない T 現象陰性の存在が明らかとなった。

今回の実験と Racine²¹⁾ の報告と大きく異なった点は Racine が二次側刺激の際、第 1 回目刺激に最終発作が出現し、これをもって T 現象陽性と

した例が、今回の実験で次の第 2 回目の刺激より Fig. 6 に示したごとく発作が頓挫し、T 現象陰性となったことである。Racine の実験ではこの刺激時の脳波所見がなく比較は困難であるが著者らの実験では Fig. 5 に示したごとく第 2 回刺激以降の脳波と異なりを見せており、この辺に問題解決の糸口が存在するのではないかと推測される。

今回の実験は T 現象もさることながら、一次側 KE によって二次側の I 現象の形成がなされることを示唆したもので、扁桃核 KE において見ることのできなかった新皮質 KE の二次側における I 現象の存在は扁桃核 KE と比べて抑制系作動により著明に行われることを強く示唆し、この点 transcallosal stimulation が pyramidal tract neuron に強力な抑制効果をもつこととむすびつく (Wada & Sato^{25,26)})。

さらに新皮質 KE のけいれん発作形成機序に関して述べるならば、まず扁桃核 KE の場合その発作の発展とくに全汎化けいれんの出現に脳幹との結びつきが重要とされ、また密接な関係にあることが示唆されている (Wada & Sato²⁶⁾) のに反し、ネコの実験において Wake & Wada^{28,29)} は前頭葉 KE では扁桃核 KE の際にみられるような脳幹網様体の機能的変化に乏しいことを指摘し、その接続レベルが扁桃核より吻側に位置するものであろうと推論し視床網様体の関与に注目している。

確かに今回の実験においても扁桃核 KE と比較して完成に要する時間の長さ、発作の不安定さから脳幹との結びつきの乏しさが推定され吻側位の関与が示唆される。しかしある刺激回数を越すと発作が安定しておき、遅まきながら脳幹との結びつきが形成されていくことに変わりないようである。ただ新皮質 KE のけいれん全汎化に要する時間は非常に短く AD 出現後数秒足らずして全身けいれんが見られることがほとんどで、扁桃核 KE が AD 出現よりけいれん全汎化までに長い時間を要する、すなわち脳幹部を巻き込んだ広範な部位の discharge をまわってはじめて全汎化するのとは、きわだった相違を見せている。

これらの点より扁桃核 KE と前頭葉 KE とは明らかに異なった neuroaxial level での現象と考え

られ、てんかん原性獲得に際し新皮質と辺縁系には異なる機序が存在するものと示唆される。

今回の実験で二次側 KE にて T 現象と I 現象という相異なる所見が示されたことは、一次側において形成された interhemispheric connection に facilitating pathways と suppressive pathways の 2 つの存在が示唆されるが、Duckowny⁴⁾, Burchfiel³⁾ が示したごとく扁桃核 KE においてもその刺激方法をかえることによって一側のけいれん発作が対側の抑制を惹起しており、この抑制機構の問題はさらに今後の検討が必要とされる。

いずれにしろラット一側前頭葉 KE に伴ってけいれん促進性および抑制性の影響が対側皮質の対称部位に見られたことは鏡像焦点の意味づけとその機構の理解にさらに慎重な検討が必要であることを示している。

結 語

Kindling 現象に伴う transfer の有無をラット前頭葉皮質 kindling の変化により検討した。

用いたラットは Royal Victories black-hooded strain の成熟雄ラット 7 匹で、前頭葉の位置は anterior frontal cortex で行った。その際の条件として刺激閾値、形成条件を扁桃核 kindling の条件に近づけて検討した。

その結果ラット一側前頭葉 kindling に伴ってけいれん促進性および抑制性の影響が対側皮質の対称部位に見られ、それがさらに一次側刺激効果にもそれぞれの影響を及ぼすことを確かめ扁桃核 kindling と明らかな差を認めた。

本研究の要旨は第 16 回日本てんかん学会（札幌、1982 年 9 月）において口演した。

最後に GABA-T 染色のご協力を戴いた Dr. T. Nagai (Kinsmen Laboratory of Neurological Research, Univ. of British Columbia) に感謝します。

文 献

- 1) Burnham WM. Epileptogenic modification of the rat forebrain by direct and trans-synaptic stimulation. Unpublished Doctoral Dissertation. McGill University, Quebec, Canada, 1971.
- 2) Burnham WM. Cortical and limbic kindling: similarities and differences. In eds. Livingston KE, Hornykiewicz D: Limbic Mechanism the Continuing Evolution of the Limbic System Concept. Plenum Press, New York, 1978; 507-519.
- 3) Burchfiel JL, Serpa KA, Duffy FH. Further studies of antagonism of seizure development between concurrently developing kindled limbic foci in the rat. *Experimental Neurology* 1982; 75: 476-489.
- 4) Duchowny MS, Burchfiel JL. Facilitation and antagonism of kindled seizure development in the limbic system of the rat. *EEG & Clin Neurophysiol* 1981; 51: 403-416.
- 5) Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295-330.
- 6) Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol* 1966; 184: 49-77.
- 7) Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. Nature of a cortical inhibitory process. *J Physiol* 1966; 184: 49-77.
- 8) Koroleva VI, Bures J. Blockade of cortical spreading depression in electrically and chemically stimulated areas of cerebral cortex in rats. *EEG & Clin Neurophysiol* 1980; 48: 1-15.
- 9) Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Exp Neurol* 1964; 9: 286-304.
- 10) Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular Phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. *Exp Neurol* 1964; 9: 305-326.
- 11) McIntyre DC, Goddard GV. Transfer, interference and spontaneous recovery of convulsions kindled from the rat amygdala. *EEG & Clin Neurophysiol* 1973; 35: 533-543.
- 12) Morell F. Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia* 1959/60; 1: 538-560.
- 13) Morell F. Goggard's kindling phenomenon: A new model of the "mirror focus" In eds. Sabelli, HC: Chemical Modulation of Brain Function. Raven Press, New York, 1973; 207-223.
- 14) Mutani R, Bergamini L, Fariello R, Quattrocchio G. Bialateral synchrony of epileptic discharge associated with chronic asymmetrical cortical foci. *EEG & Neurophysiol* 1973; 34: 53-59.
- 15) Mutani R, Durelli L. Mechanisms of interaction of asymmetrical bilateral epileptogenic foci in neocortex. *Epilepsia* 1980; 21: 549-556.
- 16) 岡本 基. 正中離断による全汎化機序の検討—燃え上がり現象を用いた側頭部焦点発作の実験的研究— *精神神経誌* 1982; 84: 48-67.

- 17) Pinel JPJ. Kindling-induced experimental epilepsy in rats: cortical stimulation. *Exp Neurol* **1981**; 72: 559-569.
- 18) Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci "surround" inhibition. *Arch Neurol* **1967**; 16: 194-202.
- 19) Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-discharge threshold. *EEG & Clin Neurophysiol* **1972**; 32: 269-279.
- 20) Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *EEG & Clin Neurophysiol* **1972**; 32: 281-294.
- 21) Racine RJ. Modification of seizure by electrical stimulation: Cortical areas. *EEG & Clin Neurophysiol* **1975**; 38: 1-12.
- 22) Sato M. Hippocampal seizure and secondary epileptogenesis with kindled cat preparations. *Folia Psychiatria et Neurologia Japonica* **1975**; 29: 239-250.
- 23) Tanaka A. Progressive changes of behavioral and EEG responses to daily amygdala stimulation in rabbits. *Fukuoka Acta Med* **1972**; 63: 152-163.
- 24) Wada JA, Osawa T, Mizoguchi T. Recurrent spontaneous seizure state induced by prefrontal kindling in Senegalese baboon, *Papio Papio*. *Can J Neurol Sci* **1975**; 2/4: 466-492.
- 25) Wada JA, Sato M. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. *Epilepsia* **1975**; 16: 417-430.
- 26) Wada JA, Sato M. Effect of unilateral lesions in the midbrain reticular formation on kindled amygdaloid convulsion in cats. *Epilepsia* **1975**; 16: 693-697.
- 27) Wada JA. Amygdala and frontal cortical kindling in subhuman primates. In eds. Girgis M, Kiloh, LG: *Limbic Epilepsy and the Dyscontrol Syndrome*. North-Holland Biomedical Press, Elsevier, **1980**; 133-147.
- 28) Wake A, Wada JA. Frontal cortical kindling in the cat. *Can J Neurol Sci* **1975**; 2: 493-499.
- 29) Wake A, Wada JA. Transfer and interference in amygdaloid kindling in cats. *Can J Neurol Sci* **1977**; 3: 5-11.
- 30) 和気 章, 佐藤光源, 中島豊爾ら. "Temporal lobe kindling preparation" を用いて 側頭葉皮質焦点発作の研究. *医学のあゆみ* **1979**; 99: 13-14.

Summary

Studies on the Existence of Transfer Phenomenon in the Neocortical Kindling of Rats

Koichi Uetsuhara, Tetsuhiko Asakura, Juhn A. Wada

Recent investigations provided us information of the existence of transfer and interference phenomena in the limbic system, especially amygdaloid kindled rats.

The present study, however, designed as an investigation in order to know whether these phenomenon in the neocortical kindling are similar in the limbic cortex or not.

Biopolar stimulating and recording electrodes were implanted, bilaterally, into the anterior frontal cortex, and methods of experiments for the development of kindling were adopted and employed as similar as possible to those for amygdaloid kindling.

As results, positive transfer was observed in one group, and negative transfer, or inhibitory event at the contralateral homologous cortex, was observed in the other group. When retest of primary site kindling was done, it was further discovered that post-transfer interference was observed in the former group, and was not observed in the latter group.

It seemed to be suggested that frontal cortical kindled epileptogenesis might involve the development of activity in inhibitory system, whereas in excitatory system, too.

Therefore, the authors have concluded that neocortical kindling will differ from limbic kindling in their transfer.