

—— 研究功労賞受賞記念報告 ——

二次性全般化発作と全般てんかん発作： 実験てんかんからのアプローチ

Secondarily generalized seizure and primary generalized seizure:
what we have learned from experimental models of epilepsy

田 中 達 也

要旨：グルタミン酸のアナログで神経興奮作用を持つカイニン酸を、扁桃核又は大脳皮質の感覚運動野に微量注入する事により、複雑部分発作および部分発作を誘発して、臨床への応用について研究してきた。どのモデルでも、注入部のてんかん性興奮が伝播した皮質下組織や、中脳網様体が同時に興奮することから、てんかん発作の皮質下組織への伝播が発作発達の機序に関与していることを明らかにした。

大脳皮質内に焦点を形成した部分てんかんモデルでは、局所脳糖代謝の検討から、cortico-cortical connection、大脳基底核および視床または中脳網様体を、又は脳梁を経由して対側の皮質というように複雑に異なった発作伝播経路の存在が示唆された。この事実は、大脳皮質の eloquent cortex に焦点をもつ難治性てんかんの難治化と、外科治療の有効性に重要な知見であることを明らかにした。

本研究では、大脳皮質下組織（大脳基底核の尾状核、中隔野、淡蒼球外節、視床外腹側核、視床背内側核、黒質または中脳網様体）に微量のカイニン酸を注入すると、様々な全般てんかん発作様のけいれん発作が誘発され、これらの組織から発作が伝播していくことにより、2次性全般化発作がトリガーされる可能性を示した。3か月間の長期観察では、海馬焦点と扁桃核焦点モデルのみが、経過中に自発けいれんが認められた。全般発作の機序の解明には、今後のさらなる研究が必要である。

脳深部電気刺激は、焦点の切除外科、MSTや脳梁離断術に比べて、より安全で、比較的安全な手術操作でおこなえる方法である。本研究で、発作抑制に関与している脳部位があることが示された。今後の研究の発展により、より安全な臨床応用の可能性があることも強調した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017；28：1-10

Key Words：焦点てんかん発作、二次性全般化発作、全般てんかん発作、カイニン酸、扁桃核キンドリング、中脳網様体

はじめに

てんかん発作が部分てんかんのみで終わる場合と、部分てんかんから二次性全般化発作に発展する機序はいまだに良くは解明されていない。著者は、キンドリングネコを用いた基礎的な研究では、扁桃核キンドリングの発作時脳波

観察で、扁桃核の刺激により生じた扁桃核の後方電は、初めに視床や中脳網様体に発作波が伝播してから (Fig. 1) 脳全体でのてんかん性興奮による二次性全般化発作が生じることを報告した¹⁾。

てんかん発作の二次性全般化の機序を解明するために、本研究では、微量のカイニン酸を無麻酔

Kindling and Secondarily Generalized Seizure

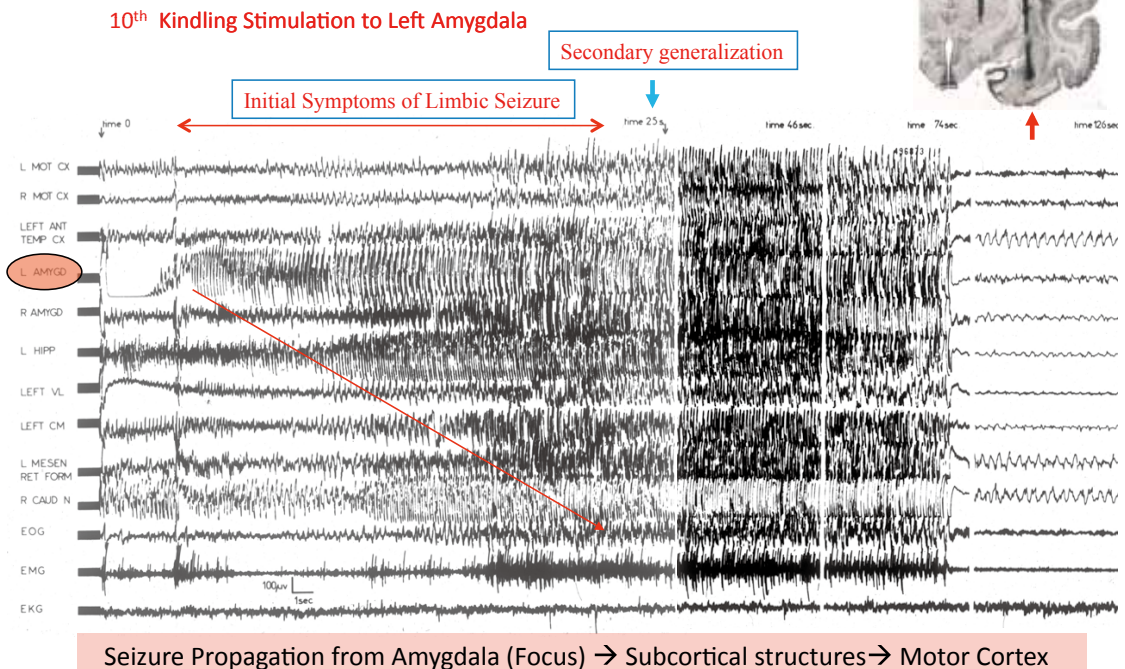


Fig. 1 ネコ扁桃核キンドリング時の脳波記録。扁桃核に誘発されたキンドリング後方電は、初めに視床、大脳基底核に伝播し、てんかん性発作波が大きくなってから、大脳皮質運動野のてんかん性興奮が誘発され、二次性全般化に発展した。

下の実験動物の辺縁系や大脳皮質内に注入し、種々のてんかん発作を誘発し、その発作および脳波の特徴と、オートラジオグラフィ法によるてんかん発作時の局所脳糖代謝の変化を比較して、それぞれの全般化の様式を比較検討した。これらのモデルの作成法を応用して、覚醒・無麻酔状態の実験動物の大脳皮質下の諸核にもカイニン酸を微量注入すると、種々のてんかん発作を誘発できることを明らかにした。難治性てんかんの二次性全般化の脳内メカニズムの解明を目的にして、誘発されたてんかん発作の症状、脳波、脳代謝の分析をおこない、得られた結果からてんかん発作の二次性全般化に脳皮質下組織の重要な関与が認められたので報告する。

てんかん発作モデルの作成

1. 側頭葉てんかんモデル

我々は、カイニン酸を無麻酔・無拘束の状態

のネコまたはWistarラットの海馬あるいは扁桃核内に一回微量注入することにより急性期には約3日間持続する複雑部分発作重積を、注入後1ヶ月以上経過した慢性期には自発的な複雑部分発作または二次性全般化発作をおこすモデルが作成できることを報告した²⁻⁵⁾。方法を概説すると、我々が報告したキンドリング動物の作成法を応用して、成猫または成ラットにネンブータル麻酔をおこない、両外耳孔にキシロカインゼリーを注入し、定位脳手術装置に固定した。頭皮に、1%キシロカインを注入した後に、切開し、深部電極と皮質電極を定位的に刺入した後、頭部ソケットにハンダ付けした。術後1週間目の覚醒時に、脳波モニター下にカニューラに注入針を挿入した。微量のカイニン酸を扁桃核内または海馬内に注入して、辺縁系発作重積を誘発した。辺縁系発作ははじめ3-5分毎に出現したが約3日間で、終息した。しかし、1週間

たつと辺縁系発作が繰り返し出現するようになり、約1か月後には辺縁系発作は、皮質下組織のてんかん性興奮を引き起こすようになり、2次性全般化発作が数日に1回起こるようになった。発作時の局所脳糖代謝の変化を検討するために発作時のオートラジオグラフィーをおこなった。Wistar系ラットをNembutal麻酔下に、カイニン酸注入用のステンレスカニューラを、定位脳手術装置を用いてターゲットの諸核に刺入した。その後デンタルセメントで、カニューラを頭蓋骨上に固定した。術後7日間の回復期間において、軽ハロセン麻酔下に大腿動・静脈にカニューレションした。腰部以下をギプス固定してから、それぞれのグループに、カイニン酸1 μ gを、カニューラを介して大脳皮質内に注入した。注入後、2時間目のてんかん性の興奮がプラトーに達したときに、¹⁴C-deoxyglucoseを100mCi投与して局所糖利用率を測定するためのオートラジオグラムを作成した。得られた結果より、辺縁系発作の2次性全般化時には、脳皮質下組織のてんかん性の興奮が関与していることを明らかにした (Tab. 1)。

2. 感覚運動領野焦点の難治性皮質てんかんモデル

安静覚醒時に、微量のカイニン酸を脳皮質内に注入すると、カイニン酸注入部脳皮質から起始する、再現性のある焦点発作を作成できる⁶⁾。モデル作成法は、1. とほぼ同様であるが、カイニン酸注入用のカニューラは、皮質運動野に挿入した。カイニン酸注入後30分を経過するところから、焦点発作が始まり、発作は次第に発展し、2次性全般化発作が生じるようになり、安定して再現性のある焦点発作重積状態を誘発できた。これまでの研究結果から、カイニン酸誘発皮質てんかんの2次性全般化までの伝播様式は、1) 皮質から皮質へ広がる発作、2) 皮質焦点から、同側の尾状核、淡蒼球および視床に伝播する発作、3) 脳梁を介して対側の感覚運動領野に伝播する発作、の3つの経路の存在を明らかにした。これらの発作伝播の経路が局所脳糖代謝の広がりとして明らかにできたことは、臨床における焦点てんかんの発作伝播を研究する上で

また臨床で治療困難な脳皮質に多焦点がある難治性皮質てんかんの機序と治療を開発する上で重要である (Tab. 1)。さらに、2次性全般化発作時には、ラットの局所脳糖代謝で、視床、大脳基底核、中脳網様体に代謝の亢進を認めたことより、このモデルでも2次性全般化発作には、皮質下組織の関与が重要であることが示された。

3. 皮質下の諸核にカイニン酸微量注入によって誘発される全般化発作

我々は、視床および大脳基底核は、大脳皮質との間に密接な繊維連絡を持ち、各種の神経伝達物質で緻密なニューロンネットワークを形成していることに注目し、てんかんの発作伝播の促進および抑制との関連を研究してきた。さらにPenfieldが提唱した、中脳網様体 (mesencephalic reticular formation) が全般てんかん発作の起始に関与しているという仮説を検証するために、無麻酔・覚醒時の慢性実験ネコと慢性ラットの皮質下組織、大脳基底核、視床、黒質、や中脳網様体に、微量のカイニン酸を注入し、行動、脳波、局所脳糖代謝の変化を検討した。

方法：

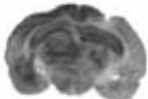
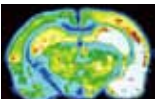
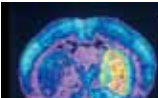
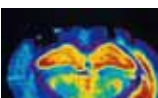
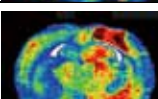
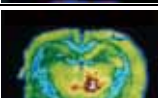
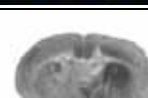
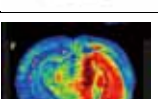
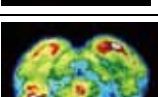
実験には、慢性ネコまたは慢性ラットを用いた。実験動物の作成法は、上記に示した方法と同じで、ターゲットの皮質下諸核には、脳波記録用の双極電極とカイニン酸注入用のステンレスカニューラを、定位脳手術装置を用いて刺入した。ターゲットは、一側の大脳基底核、視床、黒質、脳幹網様体とした。皮質脳波用のビス電極も設置し、ソケットにつなぎ、慢性動物を作成した。術後7日間の回復期間を置いて、安静覚醒時にカイニン酸を猫には2 μ g、ラットには1 μ g注入し、誘発されたけいれん発作の行動の変化および脳波の変化をビデオ脳波記録装置で観察した。3ヵ月後の実験終了時に、ホルマリンで脳を灌流し、染色後に鏡検した。

ラットを用いて、1. に示した方法で、各発作時のオートラジオグラムも作成した。

Tab. 1 ラットの種々の組織に微量のカイニン酸を注入して誘発された注入部の焦点発作から発作重積に発展した時の、脳波変化と¹⁴C-deoxyglucose による autoradiogram。

カイニン酸注入後、速やかに全般てんかん発作に移行した組織は、淡蒼球外節、視床外腹側核、黒質と中脳網様体であった（赤字でGSSと示している）。

BA: behavioral arrest, LSS: limbic seizure status, SGS: secondarily generalized seizure, LS: limbic seizure, HS: hippocampal seizure, AS: amygdala seizure, FM: focal motor seizure, FS: focal seizure, FSS: focal seizure status, GSS: generalized seizure status,

KA 注入部位 (左側)	注入後の行動変化 (急性期の3日間)	脳波の変化（急性 期の3日間）	自発てんかん発 作（3か月間）	発作全般化時の 局所脳糖代謝
背側海馬	BA-LSS-SGS	HS-LSS-SGS	1-2回/月	
扁桃核	LS-LSS-SGS	AS-LSS-SGS	4-5回/月	
大脳皮質運動野	FM-FS-SGS	FS-FSS-SGS	なし	
尾状核	LSS-SGS	FS-LSS-SGS	なし	
中隔野	LSS-SGS	LSS-SGS	なし	
淡蒼球外節	GSS	GSS	なし	
視床腹外側核	BA-GSS	FSS-GSS	なし	
視床背内側核	BA-LSS-SGS	LSS-SGS	なし	
黒質	LSS-GSS	LSS-GSS	なし	
中脳網様体	BA-GSS	GSS	なし	

結果：

1) 中脳網様体

カイニン酸 $2\mu\text{g}$ 注入後、約30分を経過すると、ネコは左に極端に首を捻転し、無動の状態になった。脳波上には、左中脳網様体にmultiple spikesが出現した。発作波は、両側視床、大脳皮質運動野に速やかに伝播するようになり、強直間代発作が出現した。この発作は、5-10分に1回出現したが、6時間後には消失した。

ラットも、猫と同様な発作発展を示した。カイニン酸 $1\mu\text{g}$ 注入後、約30分を経過すると、脳波には、中脳網様体から低振幅のmultiple spikesが持続的に出現するようになった。ラットは、無動状態になり、行動が停止したままとなった。発作波速やかに両側大脳皮質に伝播し、両側同期して、強直間代発作が起きるようになった。この発作は、5-10分間の間隔で出現し、6時間後には、発作は終息した。ネコ、ラットとも、3か月間の経過観察中に、自発けいれん発作は認められなかった。

ラットモデルでは、カイニン酸注入後2時間後の発作頻発時に断頭し、オートラジオグラムを作成した。カイニン酸注入部の中脳網様体に高代謝域を認め、両側視床、両側大脳基底核、両側大脳皮質運動野と大脳前頭部下面の脳皮質に高代謝域を認めた (Tab. 1)。これらの結果は、中脳網様体が全般化発作時に、全脳に広がるような強力な発作伝播をtriggerしていることを示している⁷⁾。

2) 尾状核

カイニン酸注入後約30分を経過すると、注入部の尾状核にmultiple spikesが出現し、次第にamplitudeが増大し、尾状核の発作重積状態となった。発作は大脳皮質、扁桃核、海馬に波及するようになり、5-10分間隔で起こる全般発作の重積状態となった。行動上は、ラットは注入側と反対側に頭部を回旋し、次第に反対側にくるくると回転するようになり、二次性の全般化発作重積状態となったが、約6時間で発作は完全に消失した⁸⁾。オートラジオグラムでは、初めは尾状核内に限局した高代謝域を認め、辺縁

系発作重積を経て、二次性全般化発作となった (Tab. 1)。

3) 中隔野

カイニン酸注入後約30分を経過すると、注入部にmultiple spikesが出現し、次第に扁桃核と海馬に発作波が波及し、辺縁系発作重積から5-10分間隔で生じる二次性全般化発作重積となったが、約6時間で発作は完全に終息し、脳波上も12時間後には正常になった⁹⁾。局所脳糖代謝でも、中隔発作-辺縁系発作-全般化発作重積の変化を示した (Tab. 1)。

4) 淡蒼球外節

カイニン酸注入後約30分を経過すると、注入部にmultiple spikesが出現した。発作は、すぐに両側の大脳皮質運動野に伝播し、全般化発作重積となったが、6時間で発作は終息に向かい、約24時間後には、発作は完全に消失した¹⁰⁾。局所脳糖代謝でも、速やかな両側性の全般化発作を示した (Tab. 1)。

5) 視床

A. 視床背内側核

ラットでは、カイニン酸注入後約30分を経過すると、注入部にmultiple spikesが出現し、次いで同側または反対側への、circlingが認められた。発作は両側運動領野に波及し、petit mal様の2.5 Hzのspike and wave complexが繰り返して出現した。行動上は、無動発作で、発作波が消失するまで、行動は停止した。扁桃核にも発作波が伝播すると、顔面のfacial twitchingが認められ、時にrearingとfallingを繰り返す、二次性全般化発作重積状態となったが、これらの発作は約9時間で完全に消失した¹¹⁾。局所脳糖代謝では、辺縁系発作重積と二次性全般化発作への速やかな発作発展が認められた (Tab. 1)。

B. 視床腹外側核

ネコの腹外側核にカイニン酸注入後60分を経過すると、注入部にmultiple spikesが出現し、この発作波はすぐにMRFと大脳運動領野に波及するようになった。60分後には、約2.5Hzの

spike and wave complexが、注入部とMRFと大脳運動領野に出現し、発作時には行動上は無動発作を示した。その後、強直・間代性全般発作重積状態となったが、発作は約12時間持続したが、その後は終息に向かい、約24時間で正常行動となった¹²⁾。局所脳代謝では、全脳性の代謝亢進が認められた (Tab. 1)。

6) 黒質

カイニン酸注入後約30分経過すると、注入部の黒質にmultiple spikesが出現し、すぐに淡蒼球に発作波の伝播が認められた。発作は次第に同側の辺縁系に伝播し、辺縁系発作重積から、速やかに二次性全般化発作重積となった。行動上は、ラットは立位になったりジャンプしたり過激な行動が認められ、最終的には二次性全般化発作重積となったが、約6時間で発作は消失し、脳波は24時間後には正常に戻った¹³⁾。発作時局所脳糖代謝では、辺縁系と中脳に速やかな高代謝域の広がりを認めた (Tab. 1)。

考察

中心脳性てんかんを提唱したWilder Penfieldは、基礎研究を臨床に応用することを生涯の研究と位置づけ、脳神経外科を中心とした臨床研究のみならず、今日に至る神経科学の発展に多大な貢献をした。Penfieldの数ある業績の中で、特筆すべき基礎研究は、猫の視床随板内核を電気刺激することにより、両側同期して始まる全般てんかん発作が誘発できることを発見したことである。このことより、Penfieldは、発作が意識消失から始まり、発作が両側大脳皮質に同期して出現することより、全般てんかんは上部脳幹網様体が発作を駆動していると考えた。

我々は、種々の実験てんかんモデルを用いて、てんかんの脳内での発現機序を解明するために系統的な研究を行ってきた。

扁桃核内カイニン酸微量注入モデルは、ラットおよびネコで、再現性をもって自発性の辺縁系発作から二次性全般化発作が誘発された。抗てんかん薬にても焦点部の発作は抑制されにくく、難治性側頭葉てんかんモデルの条件を満足する優秀なモデルである¹⁴⁾。得られた結果から、

辺縁系焦点発作の二次性全般化発作時には、ラットのオートラジオグラムでは、発作焦点側の扁桃核と海馬、側頭葉皮質のみでなく、視床、大脳基底核、脳幹および反対側大脳皮質にも、脳波および局所脳糖代謝の高代謝域が認められ、扁桃核焦点の辺縁系発作全般化時にも、皮質下組織の興奮が関与していることが明らかになった。

人の難治性の皮質てんかんでは、神経生理学的検査や画像診断で てんかん焦点が同定された場合、焦点切除術が行われているが、発作消失率は、50-60%前後と報告されている。さらに、BrocaやWernickeの言語中枢あるいは感覚運動領野のようなeloquent cortexにてんかん焦点が存在する症例の場合、外科的な焦点切除術をおこなうと重大な機能脱落が生じる。発作焦点が同定できない難治性の全般てんかんの症例では、てんかんの根治術は現代医学でも困難である。我々のこれまでの基礎研究で、脳皮質にてんかん焦点が局在する場合でも、発作時には皮質下組織や脳幹にてんかん性の脳波所見や局所脳糖代謝の亢進が認められることから、脳皮質下組織にもてんかん性の興奮を昂進させる機序が存在することを報告してきた。

この脳皮質下組織のてんかん発作時の異常興奮を検討するために、無麻酔覚醒時に微量のカイニン酸を注入し、その特徴を解析した。大脳基底核の尾状核や中隔野に注入すると、初めに辺縁系発作が誘発され、続いて二次性全般化発作が誘発された。淡蒼球外節では、両側同期した全般てんかん発作が誘発された。視床腹内側核では、小発作様の3Hz spikes and waveと全般化発作が誘発された。視床背内側核では、初めは辺縁系発作が出現し続いて全般化発作が誘発された。黒質に微量のカイニン酸を注入し多場合は、左右同期して大脳皮質にてんかん性発作が生じ全般化発作が誘発された。これらの結果より、これらの諸核は、脳の局所にてんかん発作が生じた時に、その発作がコネクションのある組織に伝播すると、発作全般化に至るリレー組織としての中継機能を持つことを明らかにした。さらに、Penfieldが提唱した、中脳網様体も、カイニン酸の注入により、脳波ではす

みやかに全般発作重積となり、行動上は両側強直間代性けいれんが誘発されたことより、強力な全般化の促進作用を持つことを明らかにした。得られた結果より、淡蒼球外節、視床腹内側核および中脳網様体の興奮は、速やかに大脳両半球にてんかん性の興奮状態が誘発されることより、これらの組織は、全般てんかんの発症に重要な働きを持つことを明らかにした。しかし、カイニン酸注入によって誘発される局所興奮は、かなり強力なため、各諸核の抑制機能や促進機能は、マスクされている可能性も考えられる。今後の課題として、カイニン酸より少ない興奮作用を持つ物質での焦点発作の変化を研究することや、局所の小破壊巣が焦点発作の発展にどのような影響を及ぼすのか¹⁵⁾、さらなる研究が必要である。3か月間の観察期間中、自発性のてんかん発作が認められたのは、海馬注入モデルと扁桃核注入モデルのみで、皮質下組織に注入したモデルでは、カイニン酸による興奮が生じたときのみ、種々のてんかん発作が誘発された。しかし局所注入したカイニン酸の効力が消失すると、発作重積は消退し、脳波にもてんかん性異常波は認められなくなった。皮質下組織にてんかん焦点が形成されるかどうかという問題については、今後のさらなる研究が必要である。

近年、てんかん発作に対する脳深部電気刺激法が注目されている。我々は、1975年から視床の低頻度刺激が扁桃核キンドリングの二次性全般化に対して高頻度刺激で促進し、低頻度刺激で抑制的に作用することを発表した¹⁶⁻¹⁹⁾、この時点では、あまり注目されなかった。パーキンソン病に対する、深部脳刺激の効果が注目されるようになってから、再び難治性てんかんに対する応用が検討されるようになった。我々の研究室では、視床前核連続電気刺激は、扁桃核焦点モデルと皮質てんかんモデルの発作に対して、抑制的に作用することを明らかにした^{20,21)}。さらに、扁桃核てんかん焦点部の、連続電気刺激実験では、1Hzの低頻度連続刺激が抑制的に作用することも明かにした²²⁾。脳深部電気刺激や大脳皮質刺激では、monophasic square pulse waveを用いると、電極先端がイオンの流れによ

り変化して、刺激効果が変化することが多い。このため、効果判定には、我々が用いているように、biphasic square wave pulseで、連続刺激することが大切である。脳深部電気刺激療法と、てんかん焦点電気刺激療法は、破壊手術や切除手術に比べるとより非侵襲的で、パラメーターや刺激部位を変更することも可能で、これからますます発展する研究分野と思われる。

我々の研究結果では、辺縁系内のてんかん焦点と、大脳皮質のてんかん焦点発作から、二次性全般化発作に移行していく時には、皮質下組織に伝播したてんかん発作が両側性の全身強直間代性けいれん発作を誘導することを明らかにした。また、皮質下組織の局所電気刺激は、誘発されたてんかん発作を減弱させる効果があることも明らかにした。今後の研究で、てんかん発作の全般化と、てんかん発作の終息の真のメカニズムが明らかにされることにより、てんかんの根本的な治療が確立されていくと信じている。

あとがき

この度、てんかん治療研究振興財団の名誉ある研究功労賞を受賞致しました。本研究の要旨は、旭川医科大学在籍中に、多くの医局員の協力により初めて可能になった実験てんかんシリーズの研究をまとめたレビュー論文です。連続したてんかん研究は、貝嶋光信、福田博、牧野憲一、中井啓文、渡辺一哉、程塚明、橋爪明、国本雅之、橋詰清隆、高野勝信、吉田克成、前田高広、山本一秀、澤村淳、竹林誠司、津田宏重、田中滋也、近藤慎二、加藤宏一、売野智之、牧原真治、松尾厚子らや、多くの医局員の協力を得て完成することができました。さらに、3回の海外留学と、早朝から深夜まで大学に引きこもって、脳神経外科の診療とてんかん研究の両立を可能にしてくれた家族の献身的な支えにも、改めて深謝します。

文献

- 1) Tanaka T, Naquet R Kindling effect and sleep organization in cats Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 39 : 449-454, 1975.

- 2) Tanaka T, Kaijima M, Daita G, et al. Electroclinical features of kainic acid-induced status epilepticus in freely moving cats. Microinjection into the dorsal hippocampus. *Electroenceph clin Neurophysiol*, **54** : 288-300, 1982.
- 3) Tanaka T, Kaijima M, Yonemasu Y, et al. Spontaneous secondarily generalized seizures induced by a single microinjection of kainic acid into unilateral amygdala in cats. *Electroenceph clin Neurophysiol*, **61** : 422-429, 1985.
- 4) Tanaka S, Kondo S, Tanaka T, et al. Long term observation of the rats after unilateral intraamygdaloid injection of kainic acid. *Brain Res*, **463** : 162-167, 1988.
- 5) Tanaka T, Tanaka S, Fujita T, et al. Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Prog Neurobiol*, **38** : 317-334, 1992.
- 6) 山本和秀, 田中達也, 米増祐吉 (1995) 一側感覚運動野内カイニン酸微量注入による Jackson てんかんモデルについて, *脳と神経*, **47** : 477-483, 1995.
- 7) Hashizume K, Tanaka T, Fujita T, et al. Generalized seizures induced by an epileptic focus in the mesencephalic reticular formation: Impact on the understanding of the generalizing mechanism. *Stereotact Funct Neurosurg* **74** : 153-160, 2000.
- 8) Takano K, Tanaka T, Fujita T, Yonemasu Y Behavior and EEG changes of unanesthetized cats after kainic acid injection into unilateral caudate nucleus. *Jap. J. Psych. Neurol.*, **46**(2), 534-536, 1992.
- 9) Hashizume K, Tanaka T, Yonemasu Y Change in cerebral glucose metabolism during limbic seizures elicited from lateral septal nucleus. *Epilpesy research* **30** : 167-176, 1998
- 10) Sawamura A, Hashizume K, Tanaka T Electrophysiological, behavioral and metabolical features of globus pallidus seizures induced by a microinjection of kainic acid. *Brain Research*, **935** : 1-8, 2002.
- 11) Kato K, Urino T, Hori T, Tsuda H, Yoshida K, Hashizume K and Tanaka T; "Experimental petit mal-like seizure induced by microinjection of kainic acid into the unilateral mediodorsal nucleus of the thalamus", *Neurologia medico-chirurgica*, **48**, 285-291, 2008.
- 12) Araki T, Tanaka T, Tanaka S, et al. Kainic acid-induced thalamic seizure in cats. -a possible model of petit mal seizure-. *Epilepsy Research*, **13**, 223-229, 1992.
- 13) Sawamura A, Hashizume K, Yoshida K, Tanaka T Kainic acid-induced substantia nigra seizure in rats: behavior, EEG and metabolism. *Brain Research*, 911:89-95, 2001
- 14) Takano K, Tanaka T, Fujita T, Nakai H, Yonemasu Y Zonisamide: Electrophysiological and metabolic changes in kainic acid-induced limbic seizures in rats. *Epilepsia*, **36**, 644-648, 1995.
- 15) Tanaka T, Kaijima M, Tanaka S, et al. Ibotenic acid-induced nigral lesion and limbic seizure in cats. *Brain Res*, **498** : 215-220, 1988.
- 16) Tanaka T Modification d'effet d'embrasement par stimulation de differentes structures sous-corticales *Revue d'EEG et Neurophysiol*, **3** : 244-246, 1975.
- 17) Tanaka T, Lange H, Naquet R Sleep, subcortical stimulation and kindling in cats *Can J Neurol Sci*, **2** : 447-455, 1975.
- 18) Tanaka T, Naquet R Influence of subcortical stimulation on amygdaloid kindled cats *Applied Neurophysiol*, **39** : 302-305, 1977.
- 19) Tanaka T, Hashizume K, Sawamura A, Yoshida K, Tsuda H, Hodozuka A, Nakai H. Deep brain stimulation and experimental model of epilepsy In: Deep brain stimulation and epilepsy. Ed: Hans Otto Luders, Martin Dunitz, London, pp209-214. 2004.
- 20) Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats *Epilepsia*, **48** : 348-358, 2007.
- 21) Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T,

Hodozuka A: Anti-convulsant effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal limbic seizure in rats. *Epilepsy Research*, **74** : 163-170, 2007

22) Tomoyuki Urino, Kiyotaka Hashizume, Michiyo

Maehara, Kouichi Kato, Yoshikazu Okada, Tomokatsu Hori and Tatsuya Tanaka; "Epileptic Focus Stimulation and Seizure Control in the Rat Model of Kainic Acid-Induced Limbic Seizures". *Neurologia medico-chirurgica*, Vol. **50**, pp.355-360, 2010

Summary

Secondarily generalized seizure and primary generalized seizure: what we have learned from experimental models of epilepsy

Tatsuya Tanaka

In the various models of experimentally induced seizures, seizure propagation mechanisms from the epilepsy foci to the secondary sites have been extensively studied until now. However, influences of subcortical structures such as basal ganglia, thalamus or mesencephalic reticular formation (MRF) upon focal seizure propagation were not well studied until now. Using chronic models of experimental epilepsies in cats and rats, namely kindling and kainic acid-induced seizure models, we investigated the characteristics of epilepsy focus and mode of propagation using depth electrodes and regional cerebral glucose utilization (rCGU) methods. Behavioral changes, EEG evolutions and ictal autoradiograms were compared and analyzed. Moreover, KA injections into subcortical structures were performed and influences of excessive excitation of the thalamic nucleus, basal ganglia or MRF were also analyzed. In each injection to the subcortical structures, seizure-like activities were elicited. Elicited clinical observations, EEG analysis and autoradiograms (rCGU) were analyzed respectively. The present results suggested that seizure evolution from focal limbic seizures or focal cortical seizures to secondarily generalized seizures seemed to require extensive seizure excitation of basal ganglia, thalamus and MRF. Especially, MRF excitation produced immediate epileptic hyper activities in cerebral cortex and subcortical structures and resulted in generalized seizures.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2017 ; 28 : 1-10

