

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2006.03) 25巻:5～17.

てんかん発作の発現における脳幹の役割
—ラット中脳網様体への興奮性アミノ酸注入による研究—

石本隆広, 千葉茂, 尾森伸行, 山口一豪, 阪本一剛, 高崎
英気, 田端一基, 石丸雄二, 田村義之, 稲葉央子



てんかん発作の発現における脳幹の役割 —ラット中脳網様体への興奮性アミノ酸注入による研究—

石本 隆広^{1) 2)} 千葉 茂¹⁾ 尾森 伸行^{1) 3)} 山口 一豪¹⁾
阪本 一剛¹⁾ 高崎 英気¹⁾ 田端 一基¹⁾ 石丸 雄二¹⁾
田村 義之¹⁾ 稲葉 央子¹⁾

I. はじめに

中脳網様体 mesencephalic reticular formation (MRF) は、部分発作の二次性全般化に関与している部位であるとともに、全般発作の発現に関与している部位であると考えられる。

二次性全般化に関与している部位であることは、ラット脚間核 interpeduncular nucleus (IPN) の破壊が扁桃核キンドリングの形成を有意に遅延させること¹⁾、ラット IPN キンドリングの形成がその後の扁桃核キンドリングの

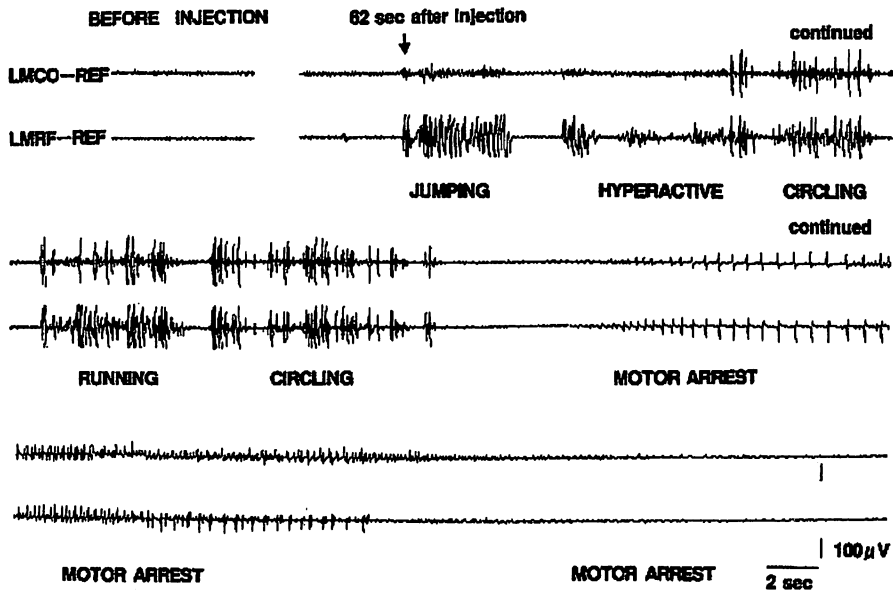


Fig. 1. EEGs of hyperactivity and running / circling patterns in a Group A rat. NMDA, N-methyl-D-aspartate ; LMCO, left motor cortex ; LMRF, left mesencephalic reticular formation ; REF, reference electrode¹⁾

¹⁾ 旭川医科大学精神医学講座
²⁾ 医療法人倫生会 美唄希望ヶ丘病院 精神科
³⁾ 札幌中央メンタルクリニック

形成を促進すること²⁾、ネコ扁桃核キンドリングにおいて、MRFの後発射の出現が二次性全般化に先行すること³⁾、ネコ扁桃核キンドリング発作がMRFの刺激と同側部の破壊によって抑制されること⁴⁾、ラット脳幹部の正中離断によって、扁桃核キンドリングの形成が抑制されること⁵⁾、中脳の電気破壊によって、ラットのキンドリングの形成が抑制されること⁶⁾、などの所見から示唆されている。

一方、MRFが全般発作を発現しうる部位であることは、ウサギやラットの一侧MRFに電気刺激を与えると自己維持性のgeneralized tonic-clonic seizures (GTCS)が誘発されること^{7) 8)}、ラットMRFに後発射誘発閾値上の電気刺激を繰り返し与えるとキンドリング現象が形成されること⁹⁾、および、ラットMRFへの選択的GABAA antagonistであるbicuculline methiodideの微量注入がラットにGTCSを誘発すること、また、その際には、脳波においてMRF優位に発作発射が観察されること¹⁰⁾、などの事実から示されている。

しかし、興奮性アミノ酸のMRFへの微量注入がどのような発作を誘発するのかについては、これまで検討されていなかった。

われわれは、てんかん発作発現において、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体およびalpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体を介したMRFの役割を解明する目的で、ラットMRFにイオノトロピック型の興奮性アミノ酸であるNMDAまたはAMPAを微量注入した。

II. 実 験

1. NMDA 微量注入¹¹⁾

(1)方法

実験にはSprague-Dawley系雄性ラット(n=28)を使用した。電極の装着は、ペントバルビタール麻酔下で脳定位固定装置を用いて行い、直径200 μ mのステンレススチール線2本をより合わせた双極深部電極をPaxinosとWatsonの脳図譜¹²⁾に従って、双極深部電極を一侧MRFに刺入した。

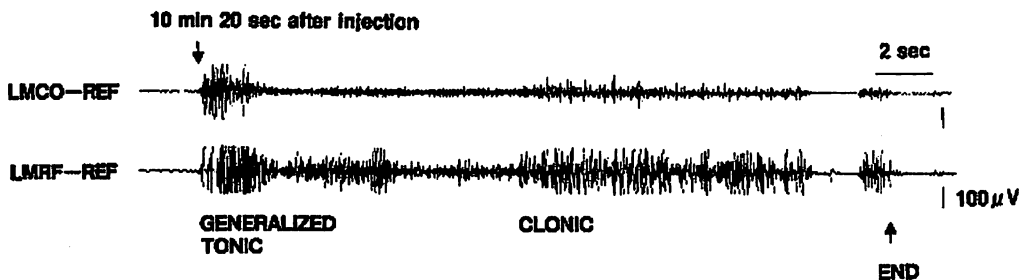


Fig. 2. EEGs of GTCS in a Group A rat.

In the rat, GTCS appeared initially at 10 min 20 sec after NMDA microinjection. GTCS, generalized tonic-clonic seizures; NMDA, N-methyl-D-aspartate; LMCO, left motor cortex; LMRF, left mesencephalic reticular formation; REF, reference electrode¹¹⁾.

なお、MRFの電極には24Gのガイドカニューラを双極電極の先端より1.0mm上方に貼り付けた。さらに大脳皮質運動野と小脳皮質に相当する頭蓋骨にネジ電極を装着し、後者を基準電極とした。

実験1ではラットをA (n=8)、B (n=10)、C (n=10)の3群に分け、A群にはNMDA 10nmolを、B群にはNMDA 2nmolを、また、C群にはsalineを微量注入し、15分間の行動と脳波を観察した。NMDAの微量注入は30Gの注射針の先端がガイドカニューラ先端から1.0mm下方に突出した状態で施行した。NMDAはsalineに溶解し、注入はガイドカニューラから注射針を挿入した後、マイクロシリンジを用いて毎分1.0 μ lの速度で注入した。なお、C群

に対してはsaline 1.0 μ lを同じ方法で注入した。

実験1では、NMDAの微量注入後から15分間のラットの行動および脳波変化を観察した。実験2では、各群に対して、注入終了後15分、30分、45分の時点で60秒間の音刺激を与えた。音刺激は観察箱の床から50cm上方で、6本の鍵からなる鍵束を振ることで与えた。実験2では、それぞれ、NMDAの微量注入後から15分、30分および45分の時点で音刺激を与え、その際のラットの行動および脳波変化を観察した。

(2)結果

Fig. 1はNMDA 10nmolを注入したA群の1匹の脳波である (Fig. 1, 2, および3は同一ラットのデータである)。NMDA注入後62秒の

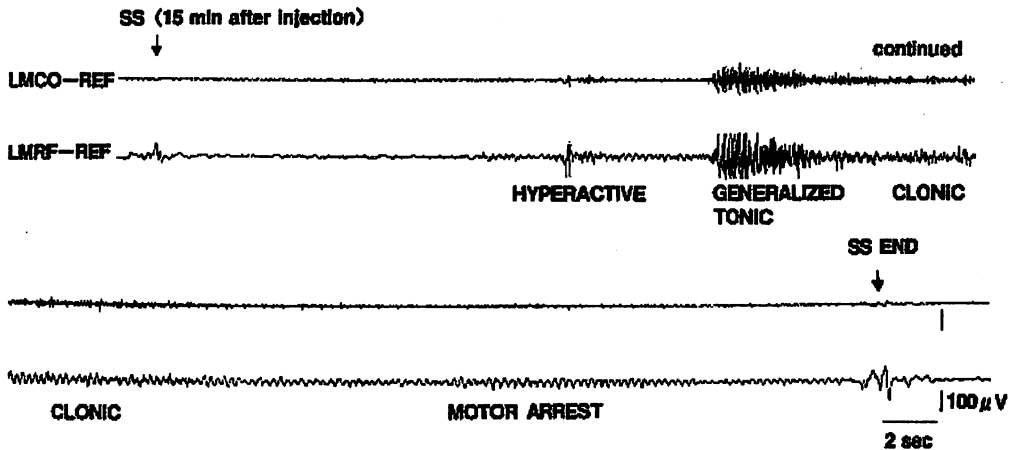


Fig. 3. EEGs of GTCS elicited by sound stimulation at 15 min after NMDA injection. Sound stimulation(ss) applied at 15, 30 and 45 min after NMDA injections could induce hyperactivity, running/circling, and GTCS. These seizure patterns and their EEG findings observed in Exp. 2 were almost identical to those observed in Exp. 1. GTCS, generalized tonic-clonic seizures ; NMDA, N-methyl-D-aspartate ; LMCO, left motor cortex ; LMRF, left mesencephalic reticular formation ; Ref, reference electrode ; SS, sound stimulation¹¹⁾.

Table 1. The incidence of the seizure patterns induced by NMDA injections in each Group (Exp. 1).

	hyperactivity	running/circling	GTCS
Group A (10 nmol, n=8)	8/8	8/8	5/8
Group B (2 nmol, n=10)	9/10	8/10	0/10
Group C (saline, n=10)	0/10	0/10	0/10

Seizures were classified into 3 patterns: hyperactivity, running/circling and GTCS (generalized tonic-clonic seizures), and the incidence was analyzed using Fisher's exact probability test among Groups A, B and C. NMDA, N-methyl-D-aspartate; GTCS, generalized tonic-clonic seizures. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ by Fisher's exact test¹¹⁾.

時点から jumping、hyperactivity、circling/running を呈し、その後 motor arrest を呈した。これらの発作症状出現時には MRF および大脳皮質において発作発射が認められた。NMDA の微量注入後10分20秒の時点で、25秒間の GTCS が初発した。脳波では、発作発射が MRF を中心として出現していた (Fig. 2)。

Fig. 3 は、NMDA の微量注入後15分の時点で行った60秒間の音刺激により、GTCS が誘発されたときの脳波である。音刺激開始直後からラットは hyperactive になり、また、音刺激開始後40秒の時点から27秒間の GTCS が出現した。脳波では、MRF 優位に発作発射が認められた。

Table 1 は、実験 1 における各群が示した発作パターンとその出現率を要約した表である。発作パターンは出現順に hyperactivity、circling/running、および GTCS の 3 つに大別された。hyperactivity については、A 群と B 群では、C 群と比較して有意に多く観察された。また circling/running を示したラットは A 群と B 群では C 群よりも有意に高率にみられた。さらに GTCS を示したラットについても、A 群では、B 群、C 群と比較して有意に高い頻度で GTCS が認められた。

実験 2 では、NMDA 注入によって誘発された発作パターンときわめて類似するパターンが音刺激によって誘発された。Table 2 は、音刺

Table 2. The incidence of the seizure patterns induced by sound stimulation in each Group (Exp. 2).

	hyperactivity	running/circling	GTCS
Group A (10 nmol, n=8)	8/8	7/8	5/8
Group B (2 nmol, n=10)	3/10	0/10	0/10
Group C (saline, n=10)	0/10	0/10	0/10

Significance markers: ** indicates p < 0.01, * indicates p < 0.05. Brackets connect Group A to Group B and Group C for each seizure pattern.

Sound stimulation induced seizures were classified into 3 patterns: hyperactivity, running/circling, and GTCS. For each figure, the numerator indicates the total number of rats which showed the seizure pattern induced by sound stimulation applied at either 15, 30, or 45 min after the end of NMDA injections. The incidence was analyzed using Fisher's exact probability test among the three groups. GTCS, generalized tonic-clonic seizures; NMDA, N-methyl-D-aspartate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ by Fisher's exact test¹¹⁾.

激によって誘発された発作パターンごとにその出現率を要約した表である。A群では3つの発作パターンのいずれについても、B群、C群と比較して有意に高率に認められた。

以上の結果から、ラット MRF への NMDA 微量注入によって、MRF から起始する hyperactivity、running/circling および GTCS が誘発されること、また、同様の発作は音刺激によっても誘発されることが明らかになった。

2. AMPA 微量注入¹³⁾

(1)方法

実験には Sprague-Dawley 系雄性ラット

を使用した。電極の装着方法は、上述した NMDA 微量注入の実験方法と同様である。なお、この実験においては、扁桃核にも MRF に刺入したものと同様の双極深部電極を刺入した。

実験 1 ではラット (n=45) を A (n=15)、B (n=15)、C (n=15) の 3 群に分け、A 群には AMPA 10 nmol を、B 群には AMPA 2 nmol を、また、C 群には saline を微量注入し、15 分間の行動と脳波を観察した。AMPA の微量注入の方法は、NMDA の微量注入の方法に準じた。

実験 2 では、各群に対して、注入終了後15分、

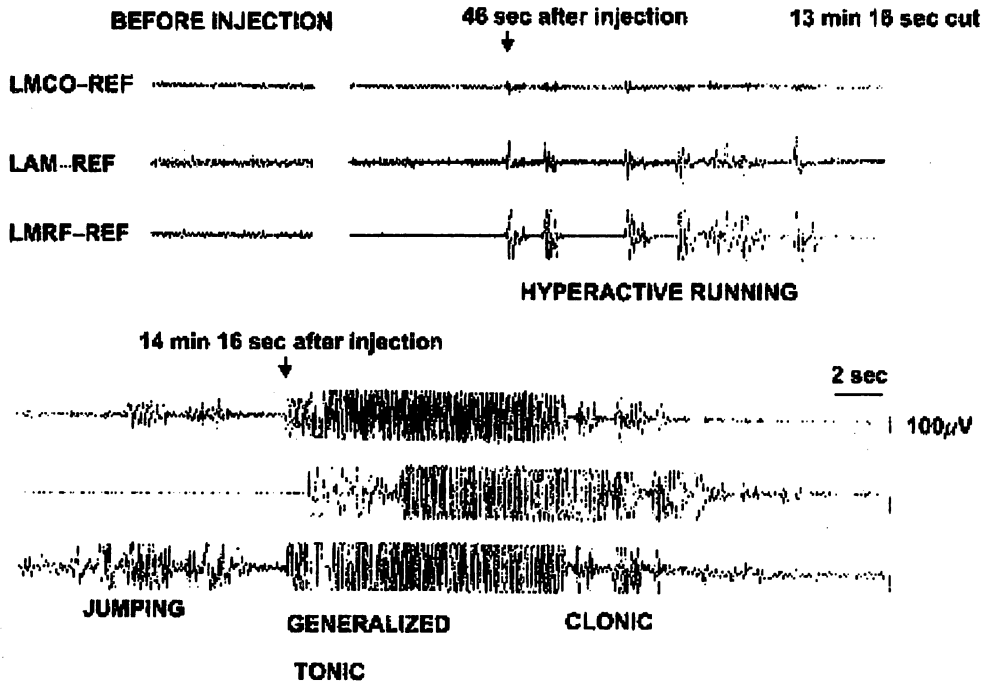


Fig. 4. EEGs of hyperactivity, running/circling and GTCS patterns in a Group A rat. GTCS, generalized tonic-clonic seizures ; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; LMRF, left mesencephalic reticular formation ; LAM, left amygdala ; LMCO, left motor cortex ; REF, reference electrode¹³⁾.

30分、45分の時点で60秒間の音刺激を与えた。音刺激の方法はNMDA 微量注入の実験方法に準じた。

(2)結果

Fig. 4、5、および6にA群の1匹のラットの脳波所見を示す (Fig. 4、5、および6は同一のラットのデータである)。このラットでは、AMPA 注入後46秒の時点から hyperactivity と running が現れるとともに、MRF 優位に発作発射が出現した。また、このラットはAMPA 注入後14分16秒の時点から GTCS が出現した。

Fig. 5 は、AMKS 出現時の脳波である。AMPA 微量注入後12分10秒の時点から MRF 優位に発作波が出現したが、その約10秒後、扁桃

核の発作発射が優位になった時期に一致して、facial movements、head nodding、rearing を伴う前肢の clonus など、扁桃核キンドリングの stage 4 に類似した発作¹⁴⁾ (amygdala kindling-like seizures, AMKS) が出現した。

Fig. 6 は、注入後30分の時点の音刺激により GTCS が誘発された時の脳波である。音刺激開始後約10秒から hyperactive になり、22秒の時点から GTCS が出現した。脳波では、MRF 優位に発作発射が出現していた。

Table 3 は、実験1で各群が示した発作パターンとその出現率を示している。hyperactivity と running / circling を示したラットは、A群とB群ではC群よりも有意に高率にみられた。GTCS および AMKS について

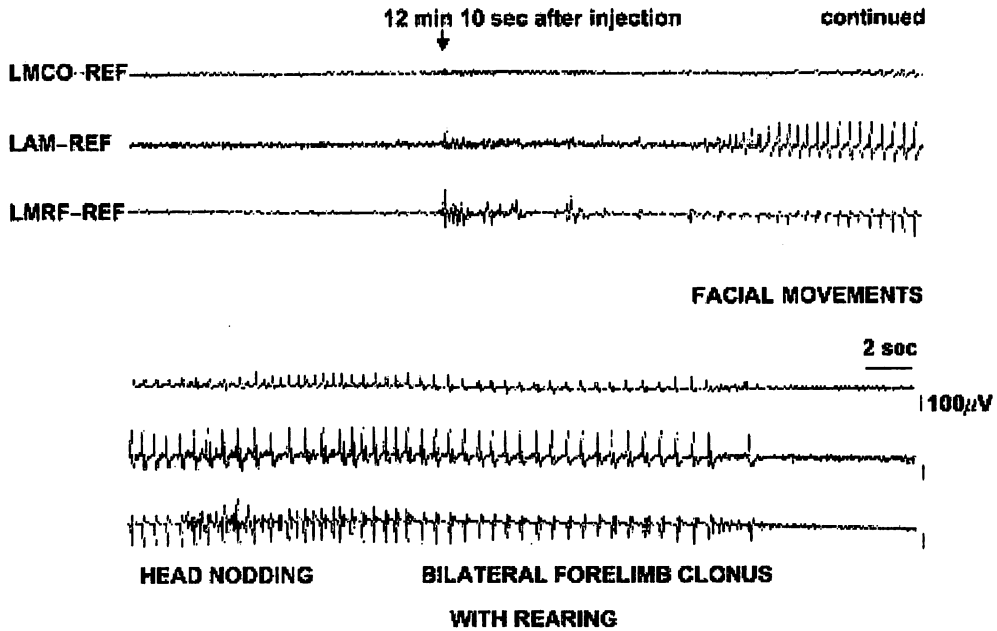


Fig. 5. EEGs of AMKS in a Group A rat.

AMKS, amygdala kindling-like seizures ; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; LMRF, left mesencephalic reticular formation ; LAM, left amygdala ; LMCO, left motor cortex; REF, reference electrode¹³⁾.

は、A群では、B群およびC群と比較して有意に高い率でみられた。

Table 4は、音刺激に対して誘発された発作パターンとその出現率を示している。括弧の中の数字は、それぞれ、15分、30分および45分の音刺激の際にけいれん反応を示したラットの数である。A群では、hyperactivity、running / circling、およびGTCSのいずれについても、B群およびC群と比較して有意に高率に認められた。なお、音刺激によって、AMKSは出現しなかった。

以上の結果から、ラットMRFへのAMPA微量注入によって、NMDA微量注入の場合と同様に、MRFから起始するhyperactivity、running/circlingおよびGTCSが発誘されるこ

と、また、同様の発作は音刺激によっても誘発されることが明らかになった。ただし、GTCSはAMPAよりもNMDAによって誘発されやすかった。注目された点は、AMPA微量注入においてAMKSが観察されたことである。このAMKSは、NMDA微量注入では誘発されなかった。

Ⅲ. 考 察

ラットMRFへのNMDA微量注入によって、MRFから起始するhyperactivity、running/circlingおよびGTCSが発誘されること、また、同様の発作は微量注入後の音刺激によっても誘発されることが明らかになった。しかし、AMPAのMRFへの微量注入で認められた

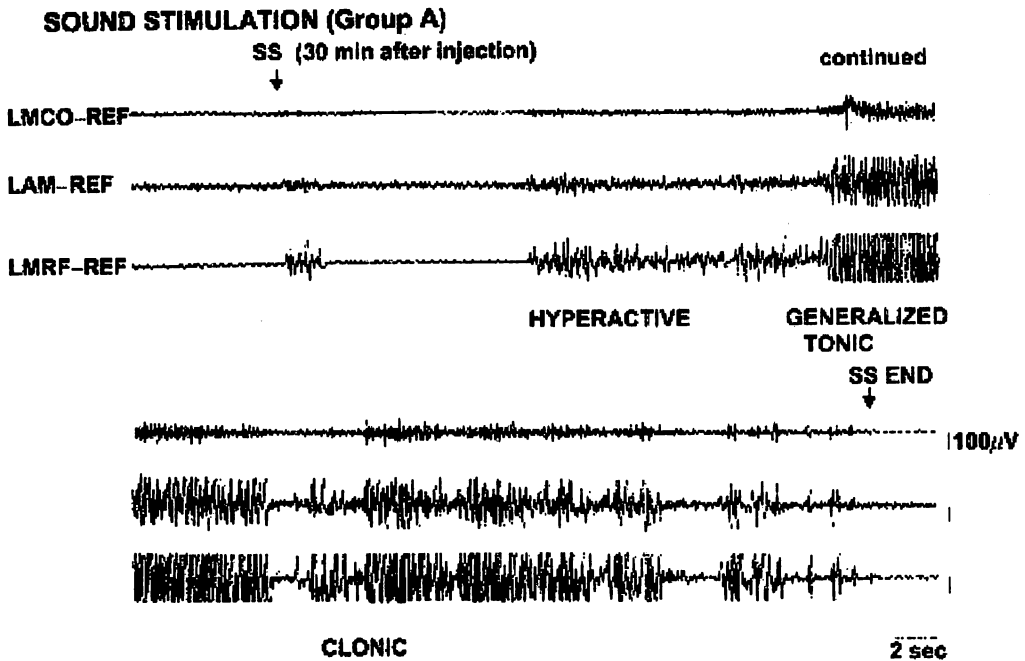


Fig. 6. EEGs of hyperactivity and GTCS elicited by sound stimulation at 30 min after AMPA injection.

GTCS, generalized tonic-clonic seizures ; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; LMRF, left mesencephalic reticular formation ; LAM, left amygdala ; LMCO, left motor cortex ; Ref, reference electrode ; SS, sound stimulation¹³⁾.

AMKS は、この実験では認められなかった。

AMPA の MRF への微量注入によって、MRF から起始する hyperactivity、running/circling および GTCS が生じることが示された。しかし、NMDA の場合と比較すると、AMPA は GTCS を誘発する作用は弱いと推測された。したがって、cortico-reticular system を介する GTCS の進展については、AMPA よりも NMDA を介する神経機構の興奮が、より重要であると考えられた。これに対して、AMKS は、NMDA 微量注入ではなく、AMPA 微量注入でのみ認められた。これは、AMPA による MRF の興奮によって、辺縁系と脳幹の機能的結合が増強することを示唆している。

AMPA 微量注入後の音刺激により、脳波上では MRF から扁桃核への発作波の伝播が認められたが、AMKS は誘発されなかった。したがって、ラットの聴原発作の発現には、辺縁系よりも MRF から大脳皮質への発作活動の伝播が重要であると考えられた。AMPA 微量注入の研究によって、AMPA の MRF への微量注入による興奮性神経伝達の増強は、hyperactivity, running/circling, GTCS および AMKS の進展のみならず、聴原発作の発現にも深く関与することが明らかになった。

我々は、メタボトロピック型の興奮性アミノ酸である 1S,3R-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid (ACPD) の MRF への注入

Table 3. The incidence of the seizure patterns induced by AMPA injections in each Group (Exp. 1).

	hyperactivity	running/circling	GTCS	AMKS
Group A (10 nmol, n=15)	15/15	13/15	4/15	8/15
Group B (2 nmol, n=15)	15/15	10/15	0/15	0/15
Group C (saline, n=15)	0/15	0/15	0/15	0/15

Significance levels: **P<0.01, *P<0.05 by Fisher's probability exact test¹³⁾.

Seizures were classified into 4 patterns; hyperactivity, running/circling, GTCS and AMKS. AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; GTCS, generalized tonic-clonic seizures; AMKS, amygdala kindling-like seizure patterns. *P<0.05, **P<0.01 by Fisher's probability exact test¹³⁾.

によって誘発されるラットのけいれん反応についてもすでに報告している¹⁵⁾。ACPD 微量注入による MRF での興奮性神経伝達の増強は、10 nmol という量では発作症状を誘発する強度はないものの、ACPD 注入後施行した音刺激によって、MRF でのけいれん準備性が亢進し、脳波異常が出現した。

以上、NMDA、AMPA、および、ACPD の微量注入の研究結果を合わせると、イオノトロピック型興奮性アミノ酸受容体を介した興奮性神経伝達の増強の方が、メタボトロピック型興奮性アミノ酸受容体を介する場合よりも、MRF でのけいれん発作発現機序に密接に関連していると考えられる。

これらの一連の研究は、MRF と大脳皮質の相互関係が重要であるという Penfield と Jasper の中心脳発作の考え¹⁶⁾ を支持するのみならず、MRF の興奮性神経伝達が聴原発作に重要であること、および、MRF に由来する発作が辺縁系発作へと変容しうることを示唆している。

付 記

本論文の要旨は、平成17年10月13日に行われた第39回日本てんかん学会(旭川)、第28回 JUHN and MARY WADA 賞受賞講演で発表した。

Table 4. The incidence of the seizure patterns induced by sound stimulation in each Group (Exp. 2).

	hyperactivity	running/circling	GTCS	AMKS
Group A (10 nmol, n=15)	15/15 (6,7,2)	14/15 (6,7,1)	6/15 (3,3,0)	0/15 (0,0,0)
Group B (2 nmol, n=15)	5/15 (3,2,0)	0/15 (0,0,0)	0/15 (0,0,0)	0/15 (0,0,0)
Group C (saline, n=15)	0/15 (0,0,0)	0/15 (0,0,0)	0/15 (0,0,0)	0/15 (0,0,0)

Sound stimulation-induced seizures were classified into 3 patterns: hyperactivity, running/circling and GTCS. In Group C, no behavioral or EEG changes were elicited by sound stimulation. The figures in the parentheses are the numbers of rats which showed the seizure induced by sound stimulation applied at 15, 30, and 45 min after the AMPA injection. GTCS, generalized tonic-clonic seizures; AMKS, amygdala kindling seizure patterns; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid. ** $P < 0.01$ by Fisher's exact probability test¹³⁾.

文 献

- 1) R. F. Ackermann, J. Engel Jr., Lesions of the interpeduncular nucleus retard development of amygdaloid-kindled seizures in rats. Soc. Neurosci. Abstr. 4; 1978:139.
- 2) S. Chiba and J.A. Wada, Kindling of the interpeduncular nucleus and its influence on subsequent amygdala kindling in rats, *Epilepsia* 36; 1995: 410-415.
- 3) J.A. Wada and A. Wake, Dorsal frontal, orbital and mesial frontal cortical lesion and amygdaloid kindling in cats, *Can. J. Neurol. Sci.* 4; 1977: 107-115.
- 4) J.A. Wada and M. Sato, Effects of unilateral lesion in the midbrain reticular formation on kindled amygdaloid convulsion in cats, *Epilepsia* 16; 1975: 693-697
- 5) S. Chiba and J.A. Wada, Amygdala kindling in rats with brainstem bisection, *Brain Res.* 682; 1995:

- 50-54.
- 6) S. Chiba and J.A. Wada, The effect of electrolytic lesioning of the midbrain prior to amygdala kindling in rats, *Neurosci. Lett.* 227; 1997: 83-86.
 - 7) F. Bergmann, A. Costin and J. Gutman, A low threshold convulsive area in the rabbit's mesencephalon, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 15; 1963: 683-690.
 - 8) R.A. Burnham, P. Albright, J. Schneiderman, P. Chiu and T. Ninchoji, "Centrencephalic" mechanisms in the kindling model, In : J.A. Wada (Ed), *Kindling 2*, Raven Press, New York, 1981, pp. 161-178.
 - 9) S. Chiba, T. Ishimoto, Y. Ishimaru, Y. Tamura and A. Nunomura, Nature and consequences of seizures originating in the brainstem. M. Corcoran and S. Moshé (Eds.), *Kindling 6*, Springer, New York; 2005: 99-113.
 - 10) S. Chiba, S. Kamata, A. Nunomura, F. Mutoh, M. Matsumoto and T. Miyagishi, Convulsive response induced by microinjections of bicuculline methiodide into the brainstem reticular formation in rats, *てんかんをめぐって* 15: 1994; 39-44.
 - 11) T. Ishimoto, N. Omori, F. Mutoh and S. Chiba, Convulsive seizures induced by N-methyl-D-aspartate microinjection into the mesencephalic reticular formation in rats, *Brain Res.* 881: 2000; 152-158.
 - 12) G. Paxinos and C. Watson (Eds.), *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd edn., Academic Press, Sydney, 1986.
 - 13) T. Ishimoto, S. Chiba, N. Omori, Convulsive seizures induced by α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid microinjection into the mesencephalic reticular formation in rats, *Brain Res.* 1021; 2004: 69-75.
 - 14) R.J. Racine, Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. motor seizures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 32; 1972: 281-294.
 - 15) 石本隆広、高崎英気、田端一基、石丸雄二、田村義之、千葉茂. 1S,3R-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid (1S,3R-ACPD) の中脳網様体注入によって誘発されるラットのけいれん反応について. *日本薬物脳波学会雑誌* 2004; 6:31-33.
 - 16) W. Penfield, H. Jasper: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Little Brown, Boston, 1954.

Acknowledgements

Fig.1-3 and Table 1 and 2 are reprinted from (1) T. Ishimoto, N. Omori, F. Mutoh and S. Chiba, Convulsive seizures induced by N-methyl-D-aspartate microinjection into the mesencephalic reticular formation in rats, *Brain Res.* 881 (2000) 152-158 and Fig. 4-6 and Table 3 and 4 are reprinted from (13) T. Ishimoto, S. Chiba, N. Omori *Brain Res.*, Convulsive seizures induced by α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid microinjection into the mesencephalic reticular formation in rats, 1021 (2004), 69-75 with permission from Elsevier.

Abstracts

Effects of microinjections of a single 2 or 10 nmol dose of N-methyl-D-aspartate (NMDA) or α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) into the unilateral mesencephalic reticular formation (MRF) on behavior and electroencephalogram were examined in rats (n=48) during a 15 min period (Exp. 1), and subsequent effects of sound stimulation with key jingling applied at 15, 30, and 45 min after the injections were observed (Exp. 2).

I . NMDA microinjection

The microinjections of 2 nmol dose of NMDA (n=10) induced hyperactivity (9 of 10 rats) and running/circling (8 of 10 rats) in Exp. 1, and hyperactivity (3 of 10 rats) in Exp. 2. Moreover, the microinjections of 10 nmol dose of NMDA (n=8) induced not only hyperactivity (8 of 8 rats) and running/circling (7 of 8 rats) but also generalized tonic-clonic seizures (GTCS) (5 of 8 rats) in Exp. 1; these seizure patterns were also elicited by sound stimulation in Exp. 2. The seizure patterns were accompanied by electroencephalographic seizure discharges in the MRF and the motor cortex. In contrast, the control group rats (n=10) which received a single dose of saline microinjection into the unilateral MRF showed no behavioral or electroencephalographic changes in both Exp. 1 and 2. These findings suggest that the MRF has an important role in the development of GTCS, which follows hyperactivity and running/circling, and that potentiation of excitatory neurotransmission in the MRF participates in the development of audiogenic seizures as well as GTCS.

II. AMPA microinjection

The microinjections of a 2 nmol dose of AMPA (n=15) induced hyperactivity (15 of 15 rats) and running/circling (10 of 15 rats) in Exp. 1, and hyperactivity (5 of 15 rats) in Exp. 2. Moreover, the microinjections of a 10 nmol dose of AMPA (n=15) induced hyperactivity (15 of 15 rats), running/circling (13 of 15 rats), generalized tonic-clonic seizures (GTCS) (4 of 15 rats), and amygdala kindling-like seizures (AMKS) (8 of 15 rats) in Exp. 1; electroencephalographic seizure discharges were predominantly observed in the MRF during hyperactivity, running/circling and GTCS, while those predominantly observed in the amygdala were during AMKS. In Exp. 2, hyperactivity (15 of 15 rats), running/circling (14 of 15 rats) and GTCS (6 of 15 rats) were elicited by sound stimulation, although AMKS were not. The control group of rats (n=15) which received a single dose of saline microinjection into the unilateral MRF showed no behavioral or electroencephalographic changes in both Exp. 1 and 2. These findings suggest that potentiation of excitatory amino acid neurotransmission induced by AMPA injection into the MRF plays an important role not only in the development of hyperactivity, running/circling, GTCS and AMKS, but also in the development of audiogenic seizures.