

## 《原 著》

## EI マウスのてんかん発作時局所脳血流と糖代謝

細川 知紗\*      越智 宏暢\*\*      山上 榮\*\*\*      河辺 譲治\*  
 小橋 肇子\*      岡村 光英\*\*      山田 龍作\*

**要旨** 自然発症癲癇マウスである EI マウスの発作間歇期および発作期の局所脳血流・糖代謝を、 $^{125}\text{I}$ -IMP,  $^{14}\text{C}$ -DG を用いてオートラジオグラフィで検討した。対象は、EI マウスで、放り上げ刺激を加え全般性強直間代発作を生じるようになった EI (+) 群と、全く刺激を誘発せず発作歴のない EI (-) 群に分け、対照群としては母系である ddY マウスを用いた。各群マウスに  $^{125}\text{I}$ -IMP,  $^{14}\text{C}$ -DG を腹腔内投与し得られた脳オートラジオグラムから、脳局所の uptake ratio を算出した。EI (+) 発作間歇期には、ddY, EI (-) と比較し局所脳血流は同様の分布パターンを示し、糖代謝は海馬で高値であったが、全脳分布パターンとしては flow と metabolism は coupling した。発作期には、間歇期と比較し血流では有意な変化は認めなかったが、糖代謝は海馬・扁桃核で亢進し、その他の部位では抑制され、flow-metabolism uncoupling を呈した。発作により局所間の脳血流に明らかな差は認められず、焦点は相対的に発作時糖代謝でのみ検出された。この血流・代謝動態は今までの癲癇の臨床および実験的研究において報告されていないパターンであり、EI マウスの二次性全般化発作の一つの成因を解明する可能性が示唆された。

(核医学 32: 979-987, 1995)

## I. はじめに

EI マウスは 1954 年今泉らにより発見された先天性痙攣素因を有する癲癇マウスで<sup>1)</sup>、1964 年自然発症癲癇マウスとして国際的に登録され、遺伝性も証明されている<sup>2)</sup>。放り上げ刺激を加えることにより全般性強直間代発作を引き起こすようになる。以後、種々の方法で癲癇の発生機序に関するアプローチがなされているが<sup>3-7)</sup>、1976 年鈴木らにより脳波上発作波が証明され<sup>8)</sup>、さらに、脳内電極植え込み脳波モニタリングにより、片側頭

頂葉と海馬が焦点複合体を形成して発作を生じさせる、複雑部分発作からの二次性全般化発作とされ<sup>9,10)</sup>、ヒトの特発性癲癇モデルと考えられている。現在まで臨床および実験癲癇において、SPECT, PET そしてオートラジオグラフィにより、局所脳血流や糖代謝を検討した報告は数多く存在するが、実験癲癇の結果をそのまま臨床癲癇に還元できないことが少なくない<sup>11)</sup>。その点、自然発症癲癇マウスは人工的な癲癇モデルと違い、よりヒトの特発性癲癇の病態に近いものと考えられ、これにおける局所脳血流や糖代謝の動態を把握することは、ヒト癲癇の解明に役立つものと期待される。

そこで、われわれは EI マウスの癲癇発作時局所脳血流・糖代謝をオートラジオグラフィにより捉え、その動態および焦点検出能について検討した。

\* 大阪市立大学医学部放射線医学教室

\*\* 同 核医学研究室

\*\*\* 同 神経精神科

受付: 7 年 5 月 18 日

最終稿受付: 7 年 7 月 3 日

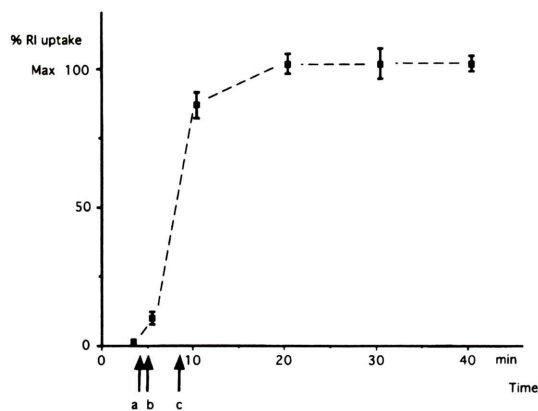
別刷請求先: 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 (☎ 545)

大阪市立大学医学部放射線医学教室

細川 知紗

## II. 対象と方法

1. 対象 実験動物は、13 週齢 (体重 25–33 g) の EI マウスで、4 週齢より週 2 回放り上げ刺激



**Fig. 1** The time-course of % RI uptake for maximum in mouse brain by intraperitoneal injection of IMP. Data points present the mean  $\pm$  SD for 8 mouse brains. Taking the time required for distribution to the brain into consideration, the decapitations were performed 8 min after injection (arrow c). When the stimulations were given to mice 4 min after injection (arrow a), the seizures started 1 min later (arrow b). The % RI uptake 5 min after injection is 8.6 for maximum concentration. Max; maximum

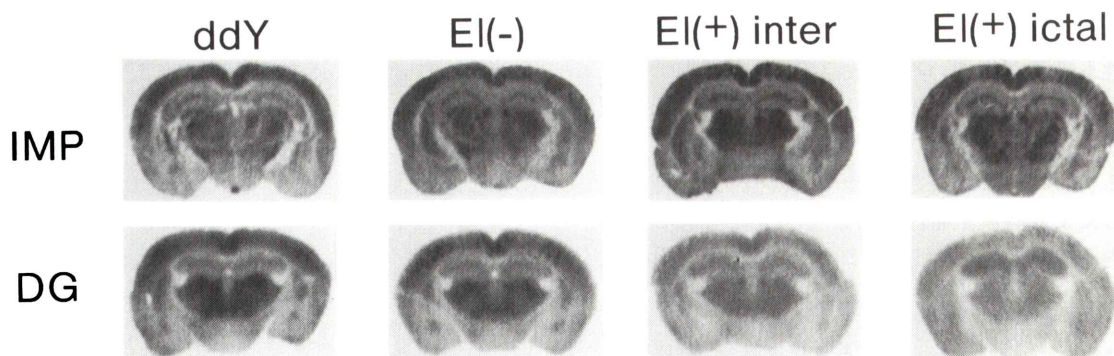
を加え、7–9 週齢より発作を生じるようになった EI (+) 群と、無刺激で発作歴のない EI (–) 群に分け、対照群として EI マウスの母系である ddY マウスを用いた。各実験群は 6 匹のマウスを使用した。

2. 放射性薬剤 放射性薬剤としては、血流・糖代謝測定について、すでに確立されている  $^{125}\text{I}$ -isopropyl-iodoamphetamine (以下 IMP, 比放射能 13.7 GBq/mmol, Nihon MediPhysics Co.)<sup>12–14)</sup> およ



C : cortex    H : hippocampus  
S : striatum    A : amygdala  
T : thalamus

**Fig. 2** Schematic illustration of one of the autoradiogram of a coronal section of mouse brain. Entorhinal cortex and Cerebellum are not shown in this schema.



**Fig. 3** Autoradiograms for IMP and DG of mouse brain in each group. The autoradiograms for IMP and DG are shown in the upper and lower rows respectively. The autoradiograms for ddY, EI (–), EI (+) in the interictal phase, and EI (+) during seizure are shown in order from the left side. No obvious change in blood flow and increased glucose metabolism in hippocampus and amygdala were evident in EI (+) during seizure on visual examination.

び  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose (以下DG, 比放射能 8.5–12.2 GBq/mmol, Amersham Co.)<sup>15)</sup> を用いた。

3. 方法 DG の腹腔内投与による経時的脳内分布についてはすでに報告されている<sup>16,17)</sup>。われわれは IMP において同様に検討したところ, Fig. 1 に示す結果が得られた。IMP, DG の脳への時間的分布を考慮し, とともに 129.5 kBq/25 g 腹腔内投与後, 8 分, 40 分にて開頭した。なお, EI (+) 間歇期については, 最終発作から 3 日以上経過したものとし, また, 発作期については, 腹腔内投与 4 分後刺激を与え (Fig. 1), 全般性強直間代発

作を生じたものを対象にした。摘出した脳組織を dry ice にて凍結し, この状態で包埋し, cryostat (約  $-20^{\circ}\text{C}$ ) 内で microtome により脳組織冠状断 20  $\mu\text{m}$  厚の連続切片を作製した。この切片を X 線フィルム ( $^{125}\text{I}$ : KODAK XAR5,  $^{14}\text{C}$ : FUJI MINC) に, それぞれ核種の標準線源とともに, IMP・DG それぞれ 2 週間露出後現像しオートラジオグラムを得た。なお, 標準線源としては,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{14}\text{C}$  について市販のものを用いた ( $^{125}\text{I}$ : 46 Bq–23.7 kBq/mg,  $^{14}\text{C}$ : 1.15–32.7 kBq/g, Amersham Co.)。

4. 評価方法 最初に, 各々標準線源のフィル

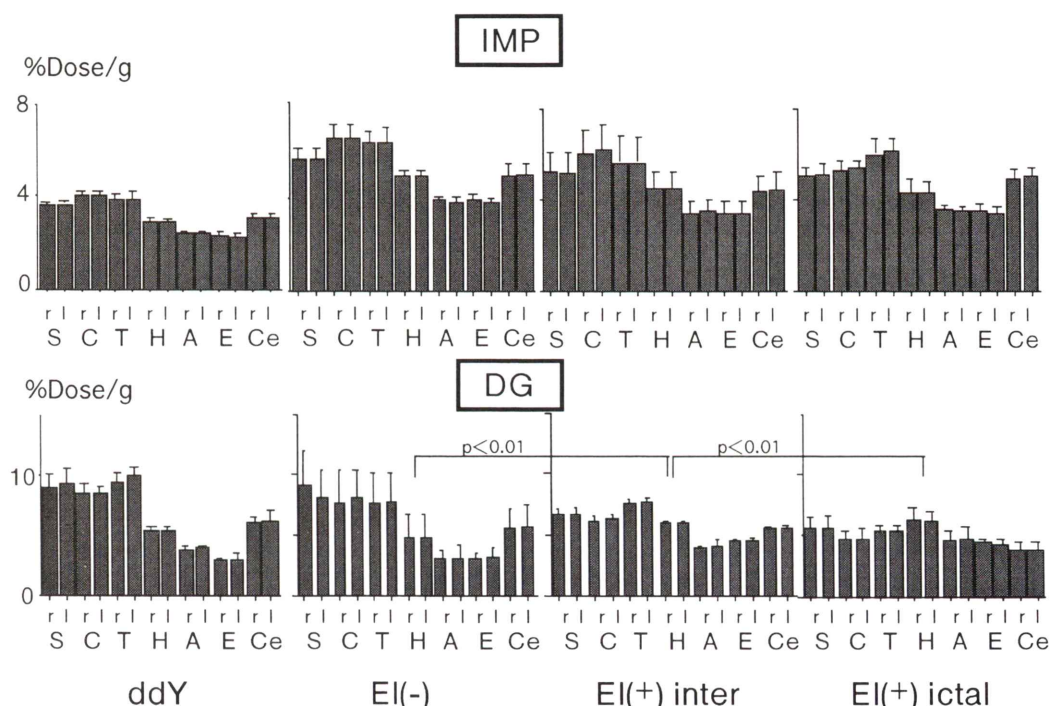


Fig. 4 Uptake ratios for IMP and DG in mouse brain for each group. The histograms of uptake ratios for IMP and DG in mouse brain for each group are shown in the upper and lower rows respectively. The histograms of uptake ratios for ddY, EI (-), EI (+) in the interictal phase, and EI (+) during seizure are shown in order from the left side. The pattern of uptake ratios for IMP in ddY, EI (-), and EI (+) in the interictal phase are similar inter-regionally. High values of DG in hippocampus, amygdala and entorhinal cortex and low values in striatum and cortex of EI (+) in the interictal phase relative to those of ddY and EI (-) were found. During seizure, increased uptake of DG in hippocampus and amygdala and decreased uptake in other brain regions were observed. C: cortex, S: striatum, T: thalamus, H: hippocampus, A: amygdala, E: entorhinal cortex, Ce: cerebellum, r: right, l: left



ム黒化度を Computer Macintosh 用 software; NIH image を用いてデジタル化し、換算表を参照し黒化度曲線を作成した。次に、オートラジオグラムより脳各局所のデジタル値と、標準線源の黒化度曲線から activity/g の値を計算し、さらに動物への投与量から %Dose/g 値を算出した。脳局所(基底核、大脳皮質、視床、海馬、扁桃核、梨状葉、小脳)におけるこの値を各群マウスにおいて比較・検討した。

### III. 結 果

#### 1) オートラジオグラム

Fig. 2 にマウス脳冠状断オートラジオグラム一断面のシェーマを示す。

Fig. 3 に各群マウスに IMP, DG を投与し得られた脳オートラジオグラムを示す。IMP の脳局所への取り込みは、ddY, EI (-), EI (+) 間歇期、そして EI (+) 発作期において、いずれも、皮質、視床で強い分布を示し、海馬の取り込みはこ

れらより低く、各群での明らかな局所での相違は認められなかった。

DG の取り込みは、ddY, EI (-), EI (+) 間歇期で局所は相対的に類似した分布を示した。すなわち、IMP 同様、皮質、視床で高く、海馬ではこれらの部位より低かった。一方、発作期には、海馬および扁桃核部で取り込みの亢進を認めた。なお、血流・代謝ともに各脳局所において左右差は認められなかった。

#### 2) 脳局所取り込み率 (%Dose/g)

Fig. 4 に、各群マウスの脳局所 IMP, DG 取り込み率 (%Dose/g) を示す。IMP の取り込み率は、絶対値では ddY で低いものの、ddY, EI (-), および EI (+) 間歇期では、相対的に類似していた。発作期には、間歇期と比較し、皮質、海馬 (3.7%,  $p=0.053$ ) で低下を示したが、有意な変化を認めなかった。

DG の取り込み率は、ddY と EI (-) を比較すると EI (-) で個体間のばらつきが大きく、EI (-) の視床で低値であったが、他はほぼ類似した。これらと EI (+) 間歇期を比較すると、基底核、皮質で低値、海馬 (22.3%,  $p<0.01$ )、扁桃核、梨状葉で高値を示した。発作期には、海馬 (5.4%,  $p<0.01$ )、扁桃核で増加し、基底核、皮質、視床、そして小脳では低下した。視覚的評価同様、血流・代謝ともに脳局所で左右差は認めなかった。

#### 3) 脳局所取り込み率の全脳比

腹腔内投与された薬剤が、全般化発作による体内循環の変化に伴い、その脳取り込み率が変動する可能性がある。この因子を避け、脳局所間の変化をより鋭敏に捉えるため、脳局所取り込み率の全脳平均値との比を示す (Table 1)。この結果、発作時小脳への相対的血流増加が見られるが、他には有意な変化はなく、糖代謝については、発作間歇期には、海馬、扁桃核、梨状葉で高値、基底核、皮質で低値を示し、視床、小脳では ddY, EI (-) と変化を認めなかった。発作期には、発作間歇期と比較し海馬、扁桃核でさらに代謝は亢進し、他の領域では低下した。

**Table 1** The proportion of the regional uptake ratio to the averaged whole brain

#### (a) IMP

	ddY	EI (-)	EI (+)	
			interictal	ictal
striatum	1.16	1.09	1.10	1.08
cortex	1.25	1.27	1.30	1.15
thalamus	1.23	1.23	1.20	1.29
hippocampus	0.91	0.95	0.97	0.93
amygdala	0.75	0.75	0.74	0.76
entorhinal	0.72	0.74	0.73	0.74
cerebellum	0.97	0.96	0.95	1.06

#### (b) DG

	ddY	EI (-)	EI (+)	
			interictal	ictal
striatum	1.40	1.48	1.16	1.12
cortex	1.28	1.35	1.09	0.97
thalamus	1.48	1.32	1.33	1.07
hippocampus	0.83	0.83	1.03	1.27
amygdala	0.60	0.53	0.69	0.95
entorhinal	0.47	0.54	0.76	0.87
cerebellum	0.95	0.95	0.93	0.76

#### IV. 考 察

EI マウスは遺伝性を有する自然発症癲癇マウスで、一定の刺激により複雑部分発作からの二次性全般化発作を生じ、ヒトにおける特発性癲癇の病態や発生機序等を解明する上で、好適なモデルであり、現在まで種々の生化学的側面からの研究が主流をなしている<sup>3-7,18-21</sup>。初期には、全脳レベルでの神経伝達物質や脳内アミンの生化学的逸脱を検討したものが主であり、解剖学的局在を検討した成績は少ない<sup>3-7</sup>。近年になり、海馬など脳局所での変化が重要視されはじめ、特に癲癇との関係が重要視されている GABA-benzodiazepine 系と海馬との関係なども検討されてきた<sup>19-26</sup>。電気生理学的に証明されている焦点における代謝異常が示され、遺伝的癲癇原性との関与を示唆している。また、遺伝性に着目し、脳皮質の核酸代謝についても検討されており、ddY に対して EI マウスで、RNA 合成能の低下、さらに蛋白代謝の低下が示されている<sup>27-30</sup>。これらと種々の神経伝達物質の異常との関連が指摘されている。

この電気生理学的に確立され、かつ RNA 代謝等を含む生化学的知見の豊富なモデルに対し、脳血流や脳糖代謝動態を検討し、それらとの関連性を検討することは、癲癇の病態追求において非常に有益な情報を提供するものである。また、PET・SPECT が普及してきた現段階で、ヒトにおける癲癇とも関連づけられ、臨床面での研究にも大きく貢献するものと予測される。そこで、われわれは EI マウスを用いて発作間歇期および発作期の局所脳血流・糖代謝動態を検討した。ヒト、動物での二次性全般化癲癇における血流・代謝動態を検討した報告では、全脳で糖代謝亢進を認めたという報告もあるが<sup>31,31</sup>、全般化した場合においても基本的には焦点の activity の変化が主体をなし<sup>32-34</sup>、多くは側頭葉癲癇の報告であるが、間歇期には焦点である側頭葉内側あるいは全体の低血流・低代謝、発作期には高血流・高代謝を示し、通常この両者の変化は一致すると言われている (flow-metabolism coupling)<sup>35,36</sup>。しかし、

動物では、発作期の相対的低血流 (flow-metabolism uncoupling) の報告があり<sup>37</sup>、これは長期発作後の、neuronal loss や海馬硬化の原因ではないかと推察されている。

今回われわれの行った実験結果をまとめると、EI マウスの二次性全般化発作において、EI (+) 間歇期には、ddY, EI (-) と比較し、血流・代謝とも視覚的には明らかな相違は認めず、定量的には海馬での糖代謝の高値を認めたが、ほぼ flow-metabolism coupling の状態にあると考えられた。発作期には、間歇期に比較し、視覚的には海馬・扁桃核での代謝亢進を認め、定量的には脳血流には変化なく、糖代謝の海馬、扁桃核での亢進、その他の領域での低下を認め、flow-metabolism uncoupling の状態を示した。オートラジオグラムでの焦点検出能については、間歇期には ddY, EI (-) と著変なく検出できなかった。発作期には局所脳血流に変化はないが、糖代謝は焦点において亢進するが他の領域で低下することから、視覚的に局所を相対視するという点で、焦点は血流では捉えられず代謝のみで検出可能であった。

間歇期の海馬における糖代謝高値については従来報告と一致しなかった。しかし、間歇期において代謝亢進を示したという報告もあり<sup>38</sup>、同時測定した脳波により、同部は subictal な状態にあったことが示されている。今回の結果では個体間のバラツキが少なく、合致しないと思われる。EI (+) の海馬における muscarinergic acetylcholine receptor や adrenergic  $\alpha 2$  receptor 結合数が高値で受容体機能亢進が示されており<sup>39,40</sup>、これらを反映しているとも考えられる。この現象は痙攣準備性との関与が考えられている。また、15 回以上発作歴のある EI マウスの海馬においても、病理学的に明らかな neuronal loss や硬化性変化は認められていない<sup>41</sup>。この事実とも相反するものではないと考える。

今回得られた発作期の血流・代謝動態について、糖代謝についてはすでに鈴木らにより詳細に検討されており<sup>16,17</sup>、海馬での高代謝は脳波所見と比較してもやはり焦点としての activity を反映



するものと結論している。皮質等を含む周囲の領域に代謝の低下がもたらされたことも、ヒト、動物において報告され反応性の神経活動の低下と推測されており<sup>42,43)</sup>、これらについては今までの部分癲癇発作時の代謝動態における報告と一致した。すなわち、代謝動態は神経活動を反映しているものと推定される。しかし、血流動態については、一般に代謝動態に追従して変化する (flow-metabolism coupling) といわれるが<sup>35,36)</sup>、EI マウスの癲癇発作時には、糖代謝動態と異なる変化を呈した (flow-metabolism uncoupling)。発作期のオートラジオグラムの視覚評価において、海馬は相対的に著明な代謝亢進として捉えられたが、定量的評価によると、実際には 5.4% の増加でしかなく、この程度では必ずしも血流上昇を伴わないか、EI マウスの癲癇発作による代謝の変化が血流に反映するまでに時間的な差を要するのかもしれない。

次に、焦点検出能に関しては、癲癇発作による血流・代謝動態をともに検討している報告はそれほど多くないが、これらによると焦点検出についてその優劣の評価は二分しており、血流よりも代謝が優るという報告<sup>44~46)</sup>では、この理由について主として PET と SPECT の空間分解能や感度の差に起因するとし、一方、血流の方が優るという報告<sup>33,34,47,48)</sup>では、PET と SPECT の時間分解能の差で、PET における糖代謝測定では発作後低代謝の状態も積算されるためと指摘している。これらはヒトにおける検討ではあるが、焦点検出において血流と代謝に解離が生じた場合、方法論的あるいは生理学的な問題点が挙げられる。今回のわれわれの EI マウスにおける検討結果では、方法論的には、血流・代謝での放射能検出条件に、PET と SPECT との間に見られるような差はなく、生理学的な問題点と考えられ、上述したように、flow-metabolism uncoupling が根底にあると考えられる。つまり、神経活動を反映した糖代謝動態において焦点検出がなされたが、この動態と coupling しない血流においては、焦点も検出されなかったのである。血流と代謝が coupling しな

かった理由については、動物実験において発作直後に uncoupling が生じるという報告<sup>49)</sup>がある。発作直後急激な代謝低下をきたすが、血流はしばらく上昇を維持するというものである。発作期糖代謝が時間的に発作後の状態も捉えている可能性を考えると、海馬以外の領域の代謝低下、血流維持の説明はされる。しかし、海馬の uncoupling については、十分に説明ができない。現在のところ、この海馬での uncoupling という病態について言及はできないが、発作経歴により生じやすいとされる海馬の病理学的変化が生じておらず、遺伝性癲癇素因による高血流・高代謝による神経損傷<sup>50~52)</sup>に対する防御機構の存在を示唆しているのかもしれない。

## V. 結 語

自然発症癲癇マウスである EI マウスを用いて、二次性全般化発作における発作間歇期および発作期の局所脳血流・糖代謝をオートラジオグラフィにより検討した。間歇期には焦点である海馬で糖代謝の高値を示すのみで flow-metabolism coupling の状態であった。発作期には焦点で有意な血流の変化はなく、代謝は亢進し、その他の領域は代謝のみ低下し、血流・代謝は全く異なる動態を示した (flow-metabolism uncoupling)。焦点の検出には発作期の代謝のみが有用であった。EI マウスの二次性全般化癲癇における特異な局所脳血流・糖代謝動態が得られた。

## 文 献

- 1) 今泉 清, 伊藤省吾, 杳掛源次郎, 滝沢隆安, 藤原公策, 土川 清: マウスのてんかん様異常について。実験動物 8: 6-10, 1959
- 2) Imaizumi K, Nakano T: Mutant Stocks, strain: EI Mouse. News Letter 3: 157, 1964
- 3) Naruse H, Kato M, Kurokawa M, Hara R, Yabe T: Metabolic defects in a convulsive strain of mouse. J Neurochem 5: 359-369, 1960
- 4) Kurokawa M, Naruse H, Kato M: Metabolic studies on ep mouse, a special strain with convulsive predisposition. Prog Brain Res 21A: 112-130, 1966
- 5) Hiramatsu M, Mori A: Brain catecholamine concentration and convulsions in EI mice. Folia

- Psychiatr Neurol Jpn **31**: 491–495, 1977
- 6) Hiramatsu M: Brain monoamine levels and EI mouse convulsions. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **35**: 261–266, 1981
  - 7) Hattori H, Ito M, Mikawa H:  $\gamma$ -Aminobutyric acid, benzodiazepine binding sites and  $\gamma$ -aminobutyric acid concentrations in epileptic EI mouse brain. *Eur J Pharmacol* **119**: 217–223, 1985
  - 8) Suzuki J: Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the EI mouse. *Experientia* **32**: 336–338, 1976
  - 9) Suzuki J, Nakamoto Y: Seizure patterns and electroencephalograms of EI mouse. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **43**: 299–311, 1977
  - 10) 石田展弥, 笠茂公弘, 中本百合江, 鈴木二郎: マウスの発作における頭頂皮質の海馬の役割. 厚生省 精神・神経疾患研究委託費 難治性てんかんの予防と対策に関する研究, 昭和63年度研究報告書: 65–70, 1986
  - 11) Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME: Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures. *Science* **218**: 64–66, 1982
  - 12) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[ $^{123}$ I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196–203, 1982
  - 13) Lear JL, Ackermann RF, Kameyama M, Kuhl DE: Evaluation of [ $^{123}$ I]isopropylidoamphetamine as a tracer for local cerebral blood flow using direct autoradiographic comparison. *J Cereb Blood Flow Metab* **2**: 179–185, 1982
  - 14) Hoshi H, Jinnouchi S, Watanabe K, Ueda T, Kinoshita K, Yamaguchi T: Biodistribution of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in the rat brain. *Nucl Med* **26**: 131–134, 1987
  - 15) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy D, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al: The  $^{14}$ C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* **28**: 897–916, 1977
  - 16) 野中良一, 中本百合江, 鈴木二郎: 2-Deoxy-D-[1- $^{14}$ C]-Glucose のマウス脳内分布. *神経精神薬理* **2**: 419–423, 1980
  - 17) Suzuki J, Nakamoto Y, Shinkawa Y: Local cerebral glucose utilization in epileptic seizures of the mutant EI mouse. *Brain Res* **266**: 359–363, 1983
  - 18) Fukahori M, Itoh M, Oomagari K, Kawasaki H: Zinc content in discrete hippocampal and amygdaloid areas of the epilepsy (EI) mouse and normal mice. *Brain Res* **455**: 381–384, 1988
  - 19) Murashima LY, Suzuki J: The GABAergic role of the epileptogenesis in EI mice. *In* Suzuki J, Seino M, Fukuyama S, Komai S (eds.), *Art and Science of Epilepsy*, Elsevier Science Publ, Amsterdam, 1989, pp. 27–33
  - 20) Murashima YL, Suzuki J: The GABAergic role of the epileptogenesis in the EI mouse. *Jpn J Psychiatr Neurol* **43**: 557–558, 1989
  - 21) Janjua AN, Mori A, Hiramatsu M: Gamma-aminobutylic acid uptake is decreased in the hippocampus in a genetic model of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* **8**: 71–94, 1991
  - 22) Sirasaka Y, Ito M, Tsuda H, Shiraishi H, Oguro K, Mutoh K, et al: Decreased benzodiazepine receptor binding in epileptic EI mice: A quantitative autoradiographic study. *Neurochem Res* **15**: 869–874, 1990
  - 23) Mattson RM: The benzodiazepines, in *Antiepileptic Drugs*. *In* Woodbury DM, Penry JK, Schmidt PP (eds.), Raven Press, New York, 1972, pp. 497–576
  - 24) Lippa AS, Critchett D, Beer B: Benzodiazepine receptors: Cellular and behavioral characteristics. *Pharmacol Biochem Behav* **10**: 831–843, 1979
  - 25) Ribak CE, Khan SV: The effect of knife cuts of hippocampal pathways on epileptic activity in the seizure sensitive gerbil. *Brain Res* **418**: 146–151, 1987
  - 26) Peterson GM, Ribak CE, Oertel WH: A regional increase in the number of hippocampal GABAergic neurons and terminals in the seizure-sensitive gerbil. *Brain Res* **340**: 384–389, 1985
  - 27) Yamagami S, Ohno K, Tsuji M, Mori K, Kawakita Y: Developmental alternation in RNA metabolism of EI mouse brain. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **35**: 253–260, 1981
  - 28) Onishi H, Yamagami S, Mori K, Kawakita Y: Effect of convulsions of the synthesis of heterogenesis nuclear RNA associated with polyadenylate and oligoadenylate sequences from EI mouse brain as a convulsive strain. *Exp Neurol* **83**: 98–107, 1984
  - 29) Yamagami S, Onishi H, Ohno K, Mori K, Kawakita Y: Alteration of RNA synthesis in vitro in intact cerebral cortex nuclei induced by convulsions in seizure-susceptible EI mice. *Exp Neurol* **95**: 167–177, 1987
  - 30) Yamagami S, Onishi H, Kawasaki Y: Alterations in polyadenylic acid-containing messenger RNA synthesis of brain polysomes after seizures of seizure-susceptible EI mice. *Acta Neurol Scand* **80**: 327–332, 1989
  - 31) Engel J Jr, Wolfson L, Brown L: Anatomical correlates of electrical and behavioral events related to amygdaloid kindling. *Ann Neurol* **3**: 538–544, 1978
  - 32) Depresseux JC, Frank G, Sadzot B: Regional cerebral



- blood flow and oxygen uptake rate in human focal epilepsy. In Baldy-Moultier M, Ingvar DH, Meldrum BS (eds.), Current problems in epilepsy: 1. Cerebral blood flow, metabolism and epilepsy, John Libbey, London, 1984, pp. 76–81
- 33) Lee BI, Markand ON, Wellman HN, Siddiqui AR, Mock B, Krepshian J, et al: HIPDM single photon emission computed tomography brain imaging in partial onset secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* **28**: 305–311, 1987
- 34) Shen W, Lee BI, Park HM, Siddiqui AR, Wellman HH, Worth RM, et al: HIPDM-SPECT brain imaging in the presurgical evaluation of patients with intractable seizures. *J Nucl Med* **31**: 1280–1284, 1990
- 35) Kuhl DE, Engel J, Phelps ME, Silin C: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of  $^{18}\text{F}$ FDG and  $^{13}\text{N}$ H $_3$ . *Ann Neurol* **8**: 348–360, 1980
- 36) Frank G, Sadzot B, Salmon E, Depresseux JC, Grisar T, Peters JM, Guillaume M, Quaglia L, Delfiore G, Lamotte D: Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. In Delgado-Escueta AV, Ward AA, Woodbury DM, Porter RJ (eds.), *Advances in Neurology* **44**, Raven Press, New York, 1986, pp. 935–948
- 37) Tanaka S, Sako K, Tanaka T, Nishihara I, Yonemasu Y: Uncoupling of local blood flow and metabolism in the hippocampal CA $_3$  in kainic acid-induced limbic seizure status. *Neuroscience* **36**: 349–359, 1990
- 38) Chugani HT, Shewmon DA, Khanna S, Phelps ME: Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. *Pediatr Neurol* **9**: 10–15, 1993
- 39) 藤田精一郎: EIマウス脳におけるムスカリン性アセチルコリンレセプターと痙攣準備性. *阪市医誌* **39**: 523–552, 1990
- 40) 植松直道: EIマウス脳の  $\alpha_2$  レセプターに関する研究. *阪市医誌* **40**: 563–576, 1991
- 41) Suzuki J, Matsushita S, Nakamoto Y: Histopathological Alterations in the Hippocampus of an EI mouse. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **37**: 362–363, 1983
- 42) Engel J: Metabolic patterns of human epilepsy: possible physiological correlates of clinical aberrations. In Baldy-Moultier M, Ingvar DH, Meldrum BS (eds.), Current problems in epilepsy: 1. Cerebral blood flow, metabolism and epilepsy. John Libbey, London, 1983, pp. 6–18
- 43) Duncan R: Epilepsy. Cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate in cerebrovascular and brain metabolism reviews **4**: 105–121, 1992
- 44) Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Bars DL, Mauguire F: Functional Neuroimaging Strategy in Temporal Lobe Epilepsy: A Comparative Study of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET and  $^{99\text{m}}$ Tc-HMPAO-SPECT. *Ann Neurol* **31**: 650–656, 1992
- 45) Leidernan DB, Balish M, Sato S, Kufta C, Reeves P, Gaillard WD, et al: Comparison of PET measurements of cerebral blood flow and glucose metabolism for the localization of human epileptic foci. *Epilepsy Res* **13**: 153–157, 1992
- 46) Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H, et al: Functional and morphological abnormalities temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. *J Neurol* **234**: 377–384, 1987
- 47) Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Rausch R, Nuwer M: Local cerebral metabolism during partial seizures. *Neurol* **33**: 400–413, 1983
- 48) Maziotta JC, Engel J Jr: The use and impact of positron computed tomography scanning in epilepsy. *Epilepsia* **25** (suppl 2): S86–104, 1984
- 49) Howse PC, Caronna JJ, Duffy TE, Plum F: Cerebral energy metabolism, pH and blood flow during seizures in cat. *Am J Physiol* **227**: 1444–1451, 1974
- 50) Siesjo KB, Ingvar M, Wieloch T: Cellular and molecular events underlying epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci* **462**: 194–206, 1986
- 51) Ingvar M: Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures, relationship to epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci* **462**: 207–223, 1986
- 52) Greenamyre JT: The role of glutamate in neurotransmission and in neurologic disease. *Arch Neurol* **43**: 1058–1063, 1986



## Summary

### Local Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism During Seizure in Spontaneously Epileptic El Mice

Chisa HOSOKAWA\*, Hironobu OCHI\*\*, Sakae YAMAGAMI\*\*\*, Joji KAWABE\*, Toshiko KOBASHI\*, Terue OKAMURA\*\* and Ryusaku YAMADA\*

*\*Department of Radiology, Osaka City University Medical School*

*\*\*Division of Nuclear Medicine, Osaka City University Medical School*

*\*\*\*Department of Psychoneurology, Osaka City University Medical School*

Local cerebral blood flow and glucose metabolism were examined in spontaneously epileptic El mice using autoradiography with  $^{125}\text{I}$ -IMP and  $^{14}\text{C}$ -DG in the interictal phase and during seizure. El (+) mice that developed generalized tonic-clonic convulsions and El (−) mice that received no stimulation and had no history of epileptic seizures were examined. The seizure non-susceptible, maternal strain ddY mice were used as control. Uptake ratios for IMP and DG in mouse brain were calculated using the autoradiographic density. In the interictal phase, the pattern of local cerebral blood flow of El (+) mice was similar to that of ddY and El (−) mice, and glucose metabolism in the hippocampus was higher in El (+) mice than in El (−) and ddY mice, but flow and metabolism were nearly matched. During seizure, no significant

changed blood flow and increased glucose metabolism in the hippocampus, the epileptic focus, and no markedly changed blood flow and depressed glucose metabolism in other brain regions were observed and considered to be flow-metabolism uncoupling. These observations have never been reported in clinical or experimental studies of epilepsy. Seizures did not cause large regional differences in cerebral blood flow. Therefore, only glucose metabolism is useful for detection of the focus of secondary generalized seizures in El mice, and appeared possibly to be related to the pathophysiology of secondary generalized epilepsy in El mice.

**Key words:** El mice, Epilepsy, Interictal phase, During seizure, Flow-metabolism uncoupling.