원 저

대한신경과학회지 18(4):439~445, 2000 ISSN 1225-7044

Kainic Acid에 의해 유발된 간질중첩증에서 쥐의 발작 양상과 뇌파의 특징

충남대학교 의과대학 신경과학교실

이용만 김선국 방선웅 정기영 김 제 이애영 김재문

Semiological and Electroencephalographic Characteristics of Kainic Acid-Induced Status Epilepticus in Rats

Yong-Man Lee, M.D., Sun-Kuk Kim, M.D., Seon-Woong Bang, M.D., Ki-Young Jung, M.D., Jei Kim, M.D., Ae-Young Lee, M.D., Jae-Moon Kim, M.D.

Department of Neurology, Chungnam National University College of Medicine

Background : Status epilepticus (SE) shows stereotyped progression of electroencephalogram (EEG) and behaviors in human and some SE models. We analysed semiologic features with the electroencephalographic characteristics of kainic acid (KA)-induced SE which showed different patterns from the previously reported patterns of SE. **Methods** : Seventeen male Sprague-Dawley rats weighing 150~220 grams were used. SE was induced 5~7 days after the placement of epidural electrodes on the rats, using 13 mg/kg kainic acid i.p.. EEGs were recorded and behaviors were continuously observed until the end of SE. **Results** : After the initial akinesia which was apparent within minutes of the KA injection, limbic motor seizure (LMS) composed of facial clonus, head nodding, and akinesia were repeated. Each LMS progressed into more vigorous patterns composed of facial clonus, head nodding, bilateral upper extremity clonus and rearing, without akinesia. Each cycle was repeated as the SE progressed. Severe LMS made up of facial clonus, head nodding, bilateral upper extremity clonus, rearing, falling, and jumping was followed and reiterated. After severe LMS, rats entered subtle SE. In the EEG, repeated discrete seizures mostly consisted of low voltage regular sharp waves and spikes with flat periods. After entering into the LMS, discrete seizure, merging seizure, continuous ictal discharges & periodic epileptiform discharges (PEDs) appeared sequentially in a single cycle and also reiterated. Even during subtle SE, rhythmic cycles were composed of alternating continuous ictal discharges and PEDs. PEDs were gradually replaced by sharp waves or spikes and rats recovered from SE. **Conclusions** : Semiologic features and the EEG sequence of KA-induced SE were composed of a series of rhythmic cycles, which have separate EEG patterns in a single cycle. Late EEG patterns of SE were more prominent as the SE progressed.

J Korean Neurol Assoc 18(4):439~445, 2000

Key Words : Kainic acid, Status epilepticus, Electroencephalogram

서 론

Treiman 등[1]은 발작적 간질중첩증을 5단계로 나누었으며 이들 5단계가 시간 경과에 따라 일어나며 각 단계별로 특징적인 뇌파 변화를 가진다고 하였다. Cobalt-homocysteine, lithium-pilocarpine이나 kainic acid(KA)를 이용한 간질중첩증 실험 모델에서 이러한 뇌파의 변화를 관찰할 수 있었으며, 뇌파를 통해 간질중첩증 환자의 상태를 파악하고 치료하는데 도움을 줄 수 있다고 하였다. Treiman 등[1]이 정의한 발작적 간질중첩증의 5단계는 산발적인 발작파(discrete seizures), 순차적으로 증가 혹은 감소하는 발작뇌파(merging seizures with waxing and waning ictal discharges), 지속적 발작 뇌파(continuous ictal discharges), 편평기를 동반한 지속적 발작 뇌파(continuous ictal discharges with flat periods), 편평한 배경뇌파에 동반된 주기적 간질양 뇌파(periodic epileptiform discharges on a flat background)로 이루어진다.

KA는 glutamic acid의 유사체로서 일본산 해초인 Digenea simplex[2]에서 추출된 강력한 신경독소이며 신경흥

Manuscript received January 26, 2000.
Accepted in final form June 2, 2000.
* Address for correspondence
Jae-Moon Kim, M.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Chungnam National University,
Daesa-dong 640, Jung-ku, Daejon, 301-721, Korea
Tel : +82-42-220-7806 Fax : +82-42-252-8654
E-mail : jmoonkim@hanbat.chungnam.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료 기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-98-N-2-0004).

Copyright 2000 by the Korean Neurological Association

분제이다. KA를 전신적으로 투여하면 limbic motor seizure(LMS)가 나타난 뒤 간질중첩증이 뒤따르며,[3,4] KA모델은 사람의 측두엽성 간질에 대한 실험 모델로 이용되어 왔다.[5-9]

저자들은 cobalt-homocysteine, pilocarpine에 의해 유발된 간질중첩증에서는 전신적 발작증세와 함께 전형적인 5단계의 뇌파 변화가 순차적으로 진행되는 것을 다른 실험을 통해 확인하였다.[10-12] 그러나, KA에 의해 유발된 간질중첩증의 발작 양상과 뇌파 변화는 이와 다른 양상을 보이면서 어떤 규칙성이 있음을 발견하였다. 이에 저자들은 KA에 의해 쥐에서 유발된 간질중첩증의 발작 양상과 뇌파 변화의 특징이 무엇인지, 발작 양상과 뇌파의 변화가 규칙성이 있는지 여부를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

몸무게가 150~220 gram인 17마리의 웅성 adult Sprague-Dawley rat를 사용하였다. 각 쥐들은 아크릴로 만들어진 cage에서 분리 수용하였으며 물과 음식은 무제한으로 제공하였고 12시간 간격으로 명암이 반복되게 하였다.

Ketamine 87 mg/kg를 복강 내에 주사하여 마취한 쥐를 정위고정기(stereotaxic frame) 위에 위치시켰다. 두개골을 노출시킨 다음 경막외 전극을 좌우 전두엽과 두정엽 부위에 각각 설치한 후 치과용 아크릴 수지로 전극을 고정하였다. 수술 후 5~7일이 지난 뒤에 간질중첩증을 유발하였다.

뇌파의 변화는 뇌파기(Nihon kohden EEG-5400 series, 8-channel machine, Tokyo, Japan)를 사용하여 기록하였다. 뇌파의 기록은 70 Hz의 고주파 필터, 0.3 Hz의 저주파 필터를 사용하였으며 민감도는 뇌파의 진폭에 따라 변동되었다. 뇌파 기록지 속도는 30 mm/sec였으며 출력 단자는 양극성 몽타쥬(F3-P3, P3-P4, P4-F4, F4-F3)를 사용하였다(Fig. 1).

뇌파를 기록하기 전에 각각의 쥐는 전극을 머리에 연결한 상태로 약 20분간 cage안에서 적응하도록 하였다. 뇌파를 기록하기 시작한 다음 KA 13 mg/kg를 생리식염수 0.4 ml에 용해 시킨 뒤 쥐의 복강 내로 주사하였다.

KA에 의해 유발된 간질중첩증 과정에서 나타나는 발작의 특징을 시간의 흐름에 따라 회복될 때까지 관찰자가 기록하였다. KA 투여 후 간질중첩증의 과정에 미칠 어떠한 처치도 하지않았다.

뇌파는 지속적으로 기록하였으며 발작파의 전반적인 형태 변화와 진폭(amplitude) 및 주파수(frequency)의 세부적인 변화를 관찰하면서 일정한 규칙성이 있는지를 분석하였다. 발작 양상과 뇌파 사이의 연관성 여부를 알아보았다.

결 과

간질중첩증은 총 17마리 중 16마리에서 발생하였다. 발작이 일어나지 않았던 한 마리는 다음날 KA 10 mg/kg를 복강내 투여한 후 간질중첩증이 발생하였다. 발작이 시작된 쥐는 모두 간질중첩증으로 이행하였으며 뇌파상의 간질중첩증 단계 도중에 자연 종료되지 않았다.

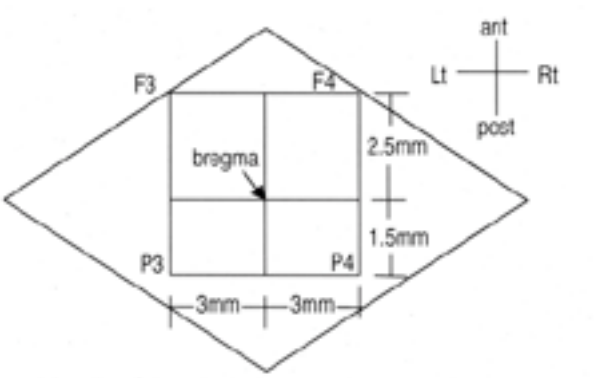

Figure 1. Location of electrodes in electroencephalography of rat

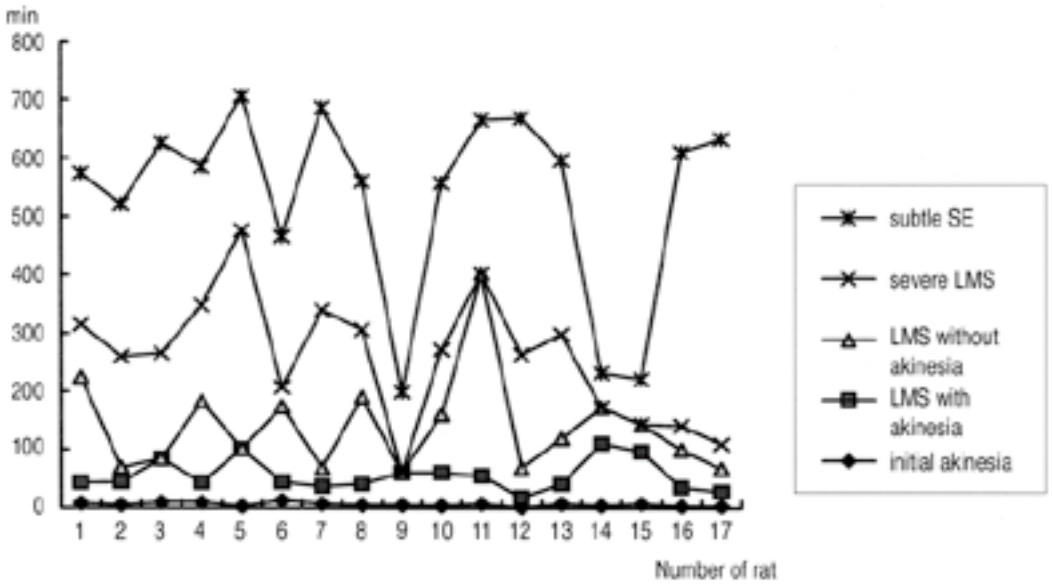

Figure 2. Distribution of semiologic stage of KA-induced status epilepticus
SE : status epilepticus, LMS : limbic motor seizure

1. 발작 양상

대부분의 쥐들은 크게 5단계로 발작이 진행되었다(Fig. 2). 무동증(akinesia) 단계는 KA 주사후 1~2분 이내에 나타났으며 약 1~13분(평균 6.17±3.07분)간 지속되었다.

무동증이 있는 limbic motor seizure(LMS with akinesia) 단계에서는 안면의 간대성 경련, 머리의 끄덕거림, 실조성 비틀거림이 순차적으로 나타나다가 무동증이 뒤따라 왔다. 이 과정이 하나의 주기(cycle)를 이루고 규칙적으로 반복되는 양상을 보였다. 발작이 진행됨에 따라 한 주기 내에 안면의 간대성 경련, 머리의 끄덕거림, 실조성 비틀거림, 앞발의 간대성 경련, 뒷발을 의지하고 위로 일어서기, 무동증이 나타났으며 약 17~106분(평균 49.29±26.79분)간 지속되었다.

무동증이 없는 LMS 단계(LMS without akinesia)에서는 한 주기 내에서 순차적으로 발작이 진행되다가 무동증이 나타나지 않고 안면의 간대성 경련으로 시작되는 새로운 주기의 발작이 진행되었다. 반복적인 양상을 보이면서 약 25~347분(평균 103.07±85.48분)간 지속되었다.

중증(severe) LMS 단계에서는 한 주기내에 안면의 간대성 경련, 머리의 끄덕거림, 실조성 비틀거림, 앞발의 간대성 경련, 뒷발을 의지하고 위로 일어서기, 뒷발로 일어섰다가 쓰러지기 혹은 위로 도약하기가 나타났다. 쓰러지거나 위로 도약하는 양상을 보인 다음에는 안면의 간대성 경련으로 시작되는 새로운 주기의 발작이 뒤따라 진행되었다. 한 주기내에서 Racine[13]의 kindling모델의 5단계 행동 양상이 순차적으로 나타나면서 반복되었으며 약 33~375분(평균 153.46±97.57분)간 지속되었다.

미세(subtle) 간질중첩증[14]은 전신적 간질중첩증의 후반기에 나타나는 것으로 얼굴이나 몸통 혹은 상하지의 간헐적인 약한 경련을 보이나 뇌파상에서는 지속적인 발작파를 보이는 간질중첩증의 한 단계이다. 중증 LMS 단계를 지나 미세 간질중첩증 단계로 진행되었다. 무동증을 보이다가 가볍게 고개만 끄덕이기, 간헐적으로 뒷발을 의지해서 위로 일어서기 혹은 옆으로 쓰러지기 등이 관찰되었으며 약 60~523분(평균 277.88±121.59분)간 지속되었다.

미세 간질중첩증 기간 이후에 점차 간질중첩증에서 회복되기 시작하였으며 외부 자극에 대해 민감한 반응을 보였다. 간질중첩증의 회복에 미칠 어떠한 처치도 하지 않았으나 간질중첩증으로 진행했던 모든 쥐들이 회복되었다.

KA를 처음 주사한 뒤부터 회복될 때까지의 평균 시간은 535.41±163.31분이었다. 3번과 5번 쥐는 무동증이 있는 LMS 단계에서 무동증이 없는 LMS 단계를 거치지 않고 중증 LMS 단계로 진행하였다. 9번 쥐는 무동증이 있는 LMS 단계에서 미세 간질중첩증 단계로 바로 진행한 다음 회복되었다. 11번, 14번, 15번 쥐들은 무동증이 없는 LMS 단계에서 중증 LMS 단계를 거치지 않고 미세 간질중첩증 단계로 진행한 다음 회복되었다.

간질중첩증의 총 기간은 쥐마다 매우 다양하게 나타났으나 미세 간질중첩증 기간이 차지하는 비율이 전반적으로 높았다(Table 1).

Table 1. Semiologic stage of kainic acid-induced status epilepticus

	Initial akinesia (min)	LMS with akinesia (min)	LMS without akinesia (min)	Severe LMS (min)	Subtle SE (min)	Total duration (min)
1	8	35	181	91	259	574
2	5	39	25	191	261	521
3	10	74		182	359	625
4	10	33	140	165	237	585
5	3	98		375	230	706
6	13	31	130	33	259	466
7	7	30	31	272	346	686
8	5	36	149	116	254	560
9	5	55			139	199
10	4	56	100	112	285	557
11	7	48	347		263	665
12	1	17	50	195	405	668
13	9					
13-1	7	34	78	179	298	596
14	4	106	62		60	232
15	7	89	47		78	221
16	3	32	64	42	468	609
17	3	25	39	42	523	632
range	1-13	17-106	25-347	33-375	60-523	199-706
Mean	6.17	49.29	103.07	153.46	277.88	535.41
±SD	±3.07	±26.79	±85.48	±97.57	±121.59	±163.31

LMS ; limbic motor seizure, SE ; status epilepticus, SD ; standard deviation

2. 뇌파의 특징

주기(cycle)를 이루며 반복되었으며 점차 진행하는 양상을 보였다. 한 주기는 발작파가 처음 나타나서 점차적으로 진행되었다가 그 진행이 끝나면서 다시 새로운 발작파가 나오기 전까지의 과정을 포함하였다.

KA를 주사한 직후 이전 뇌파에 비해 저진폭(low amplitude)의 뇌파로 변하였다. 2~3분 후에 비교적 규칙적인 양측성 데타파(theta wave, 4~7 Hz)와 예파(sharp wave, 2~2.5회/sec)가 나타났으며 예파를 뒤따라 저진폭의 뇌파가 다시 나타났다. 데타파가 처음 나타나고 다음 데타파가 나타나는데 약 3~6분이 걸렸으며 이러한 양상이 반복되었다(Fig. 3).

발작이 진행됨에 따라 각 뇌파 주기의 마지막 부위에 나타났던 저진폭 부위가 점차로 빠른 활동파(fast activity) 혹은 간헐적인 예파로 바뀌었다(Fig. 4). 각 주기에서 예파로 구성된 부위는 점점 진폭과 주파수가 증가하였다. 한 주기 내에서 순차적으로 증가 혹은 감소하는 발작뇌파, 지속적 발작뇌파, 주기적 간질모양 뇌파가 나타났다. Treiman 등[1]이 제시한 간질중첩증의 5단계 과정을 한 주

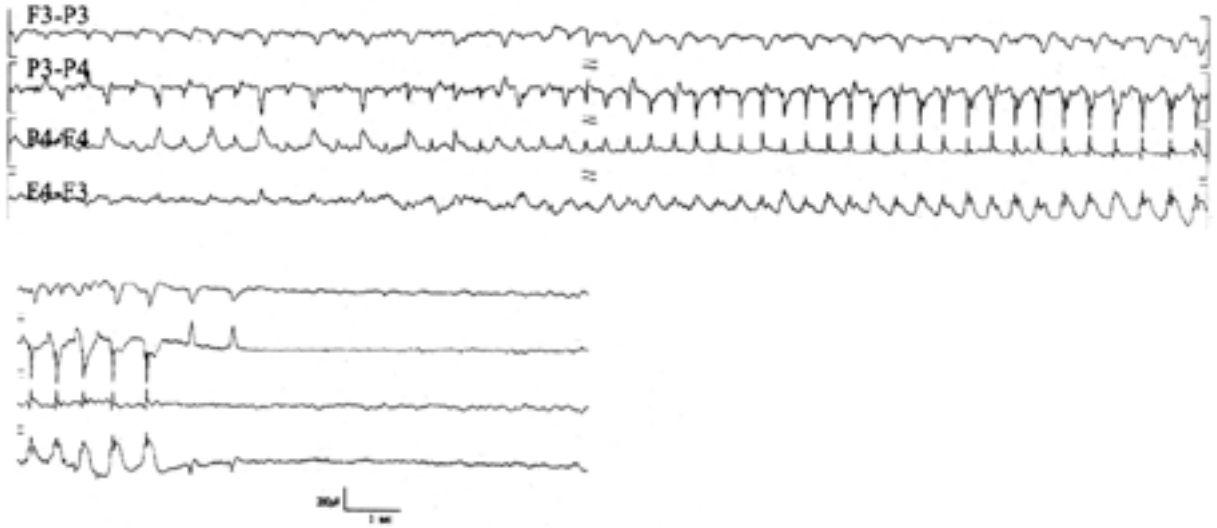

Figure 3. Discrete seizure with flat period. Recycling discrete seizure is followed by low amplitude activity during early stage of limbic motor seizure after injection of kainic acid.

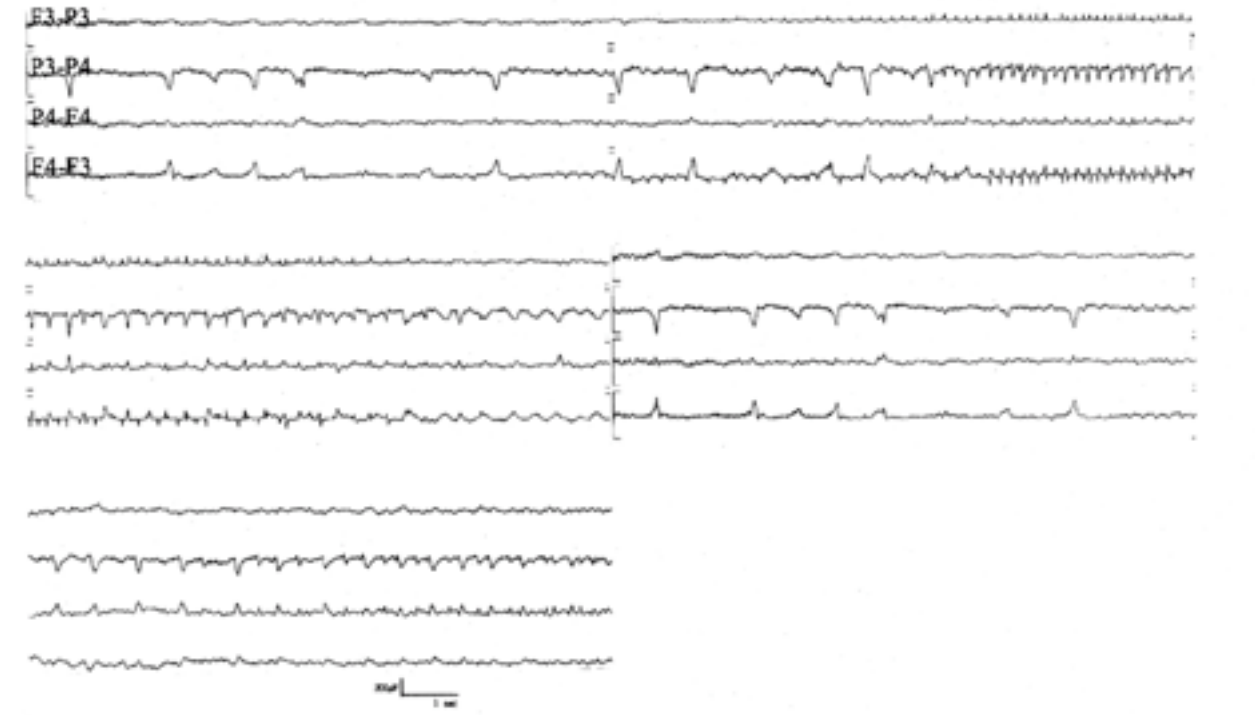

Figure 4. Discrete seizure without flat period. Discrete seizure is followed by intermittent sharp waves of a new cycle without low amplitude activity as status epilepticus progress.

기 내에서 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 이렇게 구성된 한 주기의 뇌파가 반복되는 양상을 보였다.

발작이 더욱 진행함에 따라 앞 주기의 뇌파와 다음 주기의 뇌파가 간헐적으로 연결되어 약 5~8분의 기간을 갖고 반복되는 양상을 보였다. 이 단계는 주로 지속적인 발작 뇌파 혹은 주기적 간질양 뇌파로 구성되었다.

미세 간질중첩증 동안에는 두 종류의 뇌파 양상이 관찰되었다. 한 가지 형태는 약 1~5분 동안 저진폭의 빠른 활동파(40~80 μV, 15-20 Hz), 순차적으로 증가 혹은 감소하는 발작 뇌파, 지속적인 발작 뇌파, 주기적 간질양 뇌파가 한 주기를 이루면서 반복되었다. 다른 한 가지 형태는 약 1~3분 동안 지속적인 발작 뇌파, 주기적 간질양 뇌파가 교대로 나타나는 것이 한 주기를 이루면서 반복되었다(Fig. 6).

간질중첩증에서 서서히 회복되는 동안 각 주기 내에서 주기적 간질양 뇌파가 차지하는 비율이 줄어들면서 점차적으로 예파나 극파(spike wave)로 바뀌었으며, 간질중첩증에서 거의 회복된 뒤에는 저진폭의 빠른 뇌파(40~80 μV, 20~40 Hz) 혹은 간헐적인 예파가 나타났다.

고 찰

저자들은 이번 실험을 통해 KA에 의해 유발된 간질중첩증의 발작 양상과 뇌파의 변화는 규칙성을 가지고 시간의 흐름에 따라 진행된다는 것을 알 수 있었다. 발작 양상과 뇌파는 서로 밀접한 연관성을 보여 주었는데 LMS가 반복되는 양상을 보이면서 점차 진행될 때 뇌파도 이와 마찬가지로 발작파가 규칙성을 가지고 반복되면서 점차 진행되는 양상이 나타났다. 하지만 미세 간질중첩증 단계에서 쥐는 간헐적인 발작 이외에는 가만히 있었으나 뇌파에서는 발작파가 심하게 나타났다.

Treiman 등[1]은 사람의 전신적 간질중첩증이나 cobalt-homocysteine, pilocarpine, KA 간질중첩증 모델에서 발작을 치료하지 않았을 경우 시간 경과에 따라 5단계의 뇌파 변화를 거치면서 진행되므로 간질중첩증 동안 뇌파검사를 함으로써 그 진행 정도를 예측할 수 있었다고 하였다. 저자들은 KA에 의한 간질중첩증에서 5단계의 뇌파 변화가 순차적으로 진행되지는 않으나, 한 주기 내에서 뇌파 변화가 규칙성을 가지고 특정 양상으로 진행된다는 것을 알 수 있었다. 그러므로 KA에 의한 간질중첩증 모델에서도 뇌파

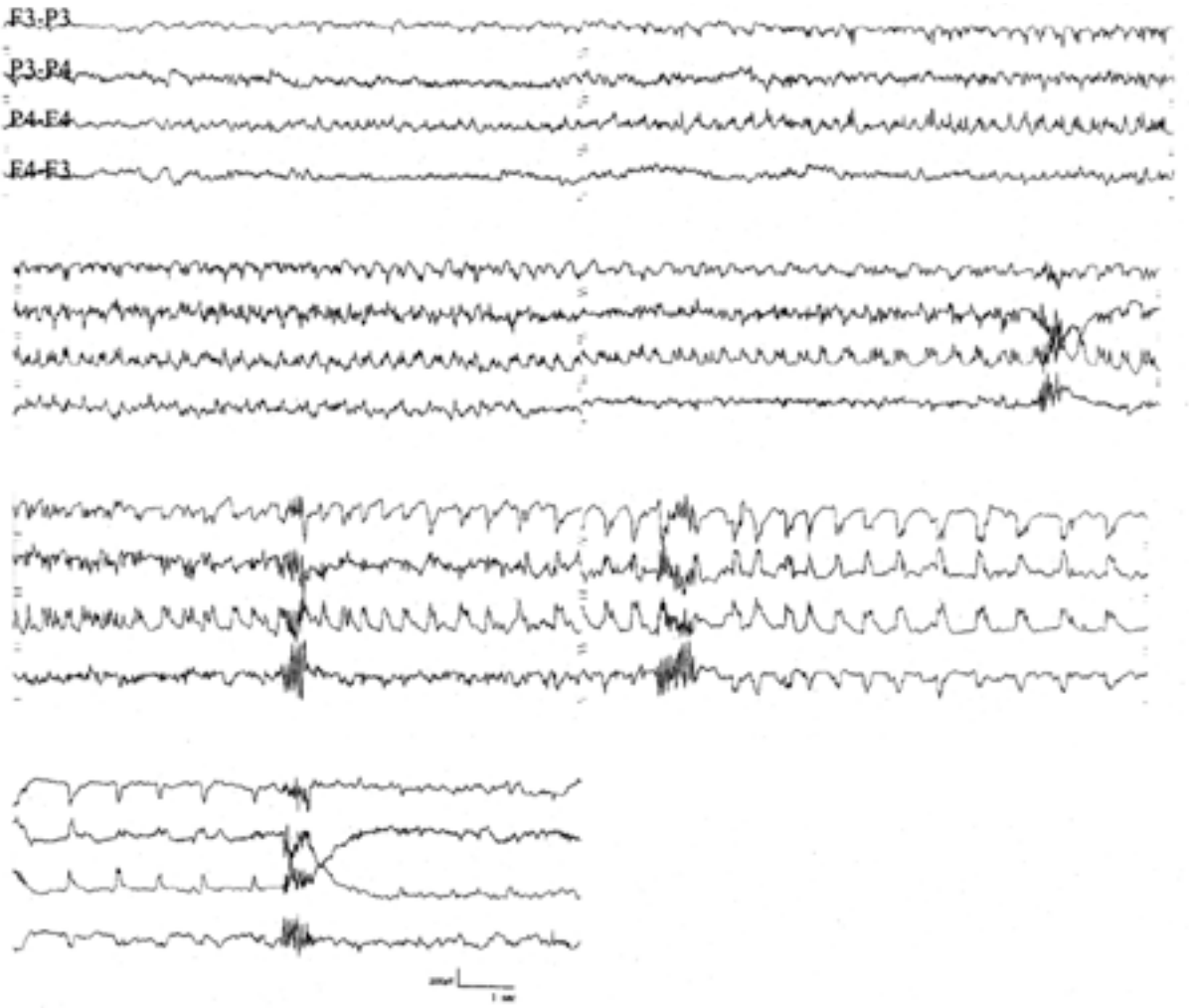

Figure 5. Electroencephalogram composed of 5 stage of generalized convulsive status epilepticus. Discrete seizure, merging seizure, continuous ictal discharges and periodic epileptiform discharges appear sequentially in one cycle.

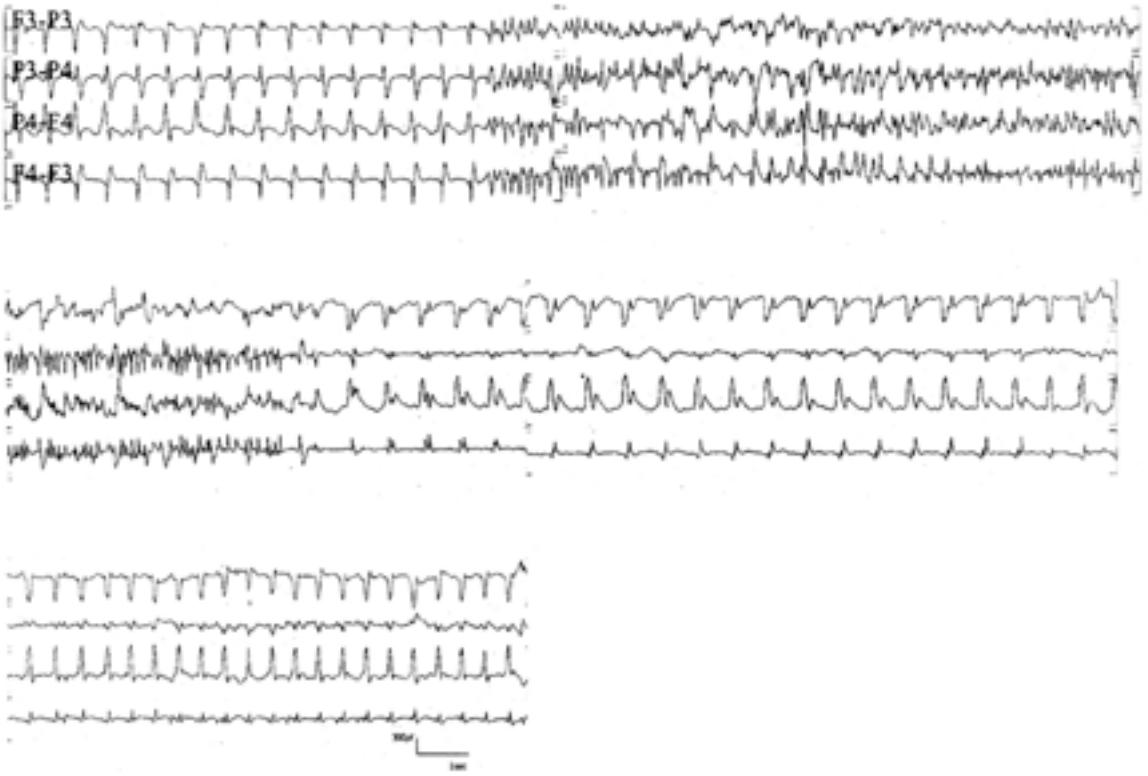

Figure 6. Electroencephalogram of subtle status epilepticus. Alternating continuous ictal discharges and periodic epileptiform discharges appear and reiterate during subtle status epilepticus.

변화를 관찰함으로써 간질중첩증의 진행 단계를 어느 정도 예측할 수 있었다.

이번 실험에 17마리의 쥐를 사용하였는데 쥐마다 발작 기간의 차이가 심하고 간질중첩증의 진행 과정에 차이가 있어 전형적인 KA 모델의 발작 양상과 뇌파의 변화를 확정하는 것은 무리가 있으나, KA간질중첩증 모델의 전반적인 양상을 보여줌으로써 향후 KA를 이용한 연구에 도움을 줄 것으로 기대한다.

간질중첩증은 과도한 흥분성 신경 전달, 감소된 억제성 신경 전달, 혹은 두 가지가 병합된 경우에 나타날 수 있는데 KA는 흥분제로 작용한다.[15,16] 한 마리(13번 쥐)는 처음 KA 13 mg/kg 투여에 의해 발작이 유발되지 않고 다음날 KA 10 mg/kg를 투여했을 때 유발되었다. 다른 쥐에 비해 약물의 농도나 투여 방법은 전혀 차이가 없었으므로 쥐의 내부에 원인이 있을 것이다. KA가 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하는데 문제가 있거나 발작을 억제하는 작용이 강해서 유발되지 않았을 것으로 생각하며, 쥐마다 발작 양상의 차이를 보이는 것도 이와 비슷한 기전일 것으로 생각한다.[4,17-21]

본 실험에 사용된 KA의 양은 일반적인 양인 10~12 mg/kg보다 조금 많은 13 mg/kg를 사용하였다. 이는 KA에 의한 간질중첩증의 유발률을 높이고, 고용량에서 뇌파와 발작의 변화를 관찰하는 것이 용이할 것으로 판단하였기 때문이다.

KA에 의한 간질중첩증 모델은 규칙성을 가지고 반복되는 뇌파의 변화를 보임으로써 전형적인 5단계의 뇌파 변화를 보이는 cobalt-homocysteine, pilocarpine 모델과는 차이가 있음을 알 수 있었다. KA 간질중첩증 모델의 특징인 반복성에 대해 Lothman 등은 KA에 의해 해마에서 시작된 발작파가 해마 내부에서 반복되는 현상을 보이다가 해마 이외의 변연계(non-hippocampal limbic center) 및 변연계 외부(extralimbic center)로 점차 진행되면서 반복되는 과정을 심부 전극을 이용한 뇌파 기록과 디옥시당(deoxyglucose)을 이용한 뇌조직의 대사 변화를 관찰하여 설명하였다.[7] Ezrokhi 등[22]은 쥐의 뇌 절편(brain slice)을 이용하여 해마와 후각 결절(entorhinal cortex) 사이의 신호 전달이 반향(reverberation)되는 현상을 보고하였다. KA에 비해 pilocarpine에 의한 간질중첩증은 변연계를 포함하는 광범위한 영역에 걸쳐 뇌 신경 세포의 손상을 일으키며,[23] cobalt-homocysteine 간질중첩증은 cobalt에 의한 부분적 뇌손상 부위에 homocysteine이 작용하여 이차적 전반화(secondary generalization)를 촉진시킨다.[10]

KA 간질중첩증 모델의 반복되는 현상에 대한 신경화학적 및 병태생리학적 연구를 통해 측두엽성 간질중첩증의 발생 기전에 대한 자세한 정보를 얻을 수 있고, 나아가 간질중첩증 치료약의 개발을 촉진할 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로, KA에 의해 유발된 간질중첩증의 발작은 규칙성을 가지고 반복되는 양상을 보이면서 순차적으로 진행하고, 뇌파의 변화도 발작 양상과 마찬가지로 규칙적이며 반복적인 양상을 가지고 시간의 흐름에 따라 순차적으로 진행함을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;5:49-60.
2. Takemoto T. Isolation and structural identification of naturally occurring excitatory amino acid. In: McGeer EG, Olney JW, McGeer P eds. *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology.* New York: Raven Press, 1981;1-15.
3. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1985;14(2): 375-403.
4. Ben-Ari Y, Trembly E, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference of the pathology of epilepsia. *Neuroscience* 1981;6(7):1361-1391.
5. Dam AM. Epilepsy and neuronal loss in the hippocampus. *Epilepsia* 1980; 21:617-623.
6. Schob JE, Fuller T, Price JL, Olney JW. Wide spread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. *Neuroscience* 1980;5:999-1014.
7. Lothman EW, Collins RC. Kainic acid-indeced limbic seizures:metabolic, behavioral, electro-encephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981;218:299-318.
8. Nitecka LE, Tremblay G, Charton JP, Bouillot ML, Berger M, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure brain damage syndrome in the rat. II. Histopathological sequelae. *Neuroscience* 1984;13:1073-94.
9. Ben-Ari Y, Represa A, Tremblay E, Niteka L. Selective and non-selective seizure related brain damage produced by kainic acid. *Adv Exp Med Biol* 1986;203:647-657.
10. Walton NY, Treiman DM. Experimental secondary generalized convulsive status epilepticus induced by D,L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res* 1988;2:79-86.
11. Kim JM, Walton NY, Treiman DM. EEG patterns of high-dose pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsia suppl* 1997;8:225-226.
12. Cavalheiro EA, Santos NF, Priel MR. The pilocarpine model of epilepsy in mice. *Epilepsia* 1996;37:1015-1019.
13. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation :II. Motor seizure *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:281-294.
14. Treiman MD, DeGiorgio CM, Salisbury S, Wickboldt C. Subtle generalized convulsive status epilepticus (abstract). *Epilepsia* 1984;25:653.
15. Ben-Ari Y, Tremblay E, Ottersen OP. Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat:an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 1980;165:632-635.
16. Woodbury DM. Experimental models of status epilepticus and mechanisms of durg action. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ eds. *Advances in Neurology:Status Epilepticus.* New York:Raven Press, 1983; 149-160.
17. Onley JW, Rhee V, Ho OL. Kainic acid:a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res* 1974;77:507-512.
18. Olney JW. Neurotoxicity of excitatory amino acids in kainic acid as a tool. In: McGeer EG, Olney JW, McGeer P eds. *Neurobiology.* New York; Raven Press, 1978;95-121.
19. Mangan PS, Bertram EH. Shortened-duration GABA(A) receptor-mediated synaptic potentials underlie enhanced CA1 excitability in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1997;80:1101-1111.
20. Brookskayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Coulter DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nature Med* 1998;4:1166-1172.
21. Nusser Z, Hajos N, Somogyi P, Mody I. Increased number of synaptic GABA(A) receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature* 1998;395:172-177.
22. Ezrokhi BL, Kasianov AM, Markevich VA, Balaban PM. Reverberation of excitation in hippocampus-entorhinal cortex slices in rats (abstract). *Zh Vyssh Nerv Deiat IM I P Pavlova* 1999;49:830-838.
23. Clifford DB, Olney JW, Maniotis A, Collins RC, Zorumski CF. The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high dose pilocarpine seizure. *Epilepsia* 1990;3:382-390.