

신경발생과 간질

정상욱^{1,3} · 김동욱^{2,3}

인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실,¹ 소아과학교실,² 임상연구센터³

Neurogenesis and Epilepsy

Sang-Wuk Jeong, M.D., Ph.D.^{1,3} and Dong Wook Kim, M.D., Ph.D.^{2,3}

Departments of Neurology,¹ Pediatrics² and Clinical Research Center,³ Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Data accumulated over the past four decades have dispelled the long-held dogma that the adult mammalian brain cannot generate new neurons. Although neurogenesis, the birth of new neurons, is confined largely to the embryonic period, accumulating evidence indicates that certain germinative zones persist throughout life and continue to generate neurons and glia in specific brain regions. Although limited knowledge exists regarding the normal function of neurogenesis in the adult and its alteration by brain injury, the persistence of neurogenesis suggests that the mature brain maintains an even greater potential for plasticity after injury than previously recognized. Underlining the idea are recent reports that seizures induced by various experimental manipulations increase neurogenesis in the adult rodent brain. Studies of dentate gyrus neurogenesis in the adult rodent epi-

lepsy models suggest that seizure-induced neurogenesis involves aberrant neuroblast migration and integration that may contribute to abnormal hyperexcitability. The presence of endogenous neural progenitors in other proliferative regions, however, may offer potential strategies for the development of antiepileptogenic or neuronal replacement therapies. The effects of seizure-induced neurogenesis in the epileptic brain, in terms of either a pathological or reparative role, are only beginning to be investigated. (J Korean Epilep Soc 2004; 8(2):97-102)

KEY WORDS : Neurogenesis · Epilepsy · Seizure · Neural regeneration · Neuronal plasticity.

서론

새로운 신경세포의 탄생, 즉 신경발생(neurogenesis)은 대부분 배아기(embryonic period)에 생기는 일이다. 하지만 뇌의 특정 부위에서 평생 동안 지속적으로 신경세포(neuron)와 아교세포(glia)가 생성된다는 증거가 늘어가고 있다. 성체(adult) 설치류 전뇌(forebrain) 뇌실하 구역(subventricular zone, SVZ)에 유사분열을 하는 세포들이 존재하고 있다는 사실은 이미 90여 년 전에 알려졌다

음에도 불구하고,¹ 포유동물의 뇌에서 새로운 신경세포가 생기지 않는다고 믿고 있었다. 하지만 이러한 믿음은 지난 40년에 걸쳐 축적된 실험적 증거들에 의해 무너지게 되었다. 약 40년 전에 Altman 등은 삼중수소 티미딘(tritiated thymidine) 유사분열 표지를 사용하여 성체 설치류 해마(hippocampus) 치아이랑(dentate gyrus)과 후각망울(olfactory bulb)에서 전구세포(precursor cell)가 신경세포를 생성하는 것을 보여 주었다.^{2,3} 이 발견은 약 10년 후에 전자현미경에 의하여 확인되었다.⁴

성년기의 전뇌 신경발생은 인간을 비롯한 영장류(primates) 등 지금까지 여러 포유동물에서 확인되었으며,⁵⁻⁸ 특히 SVZ에 신경줄기세포(neural stem cell)가 있다는 것이 밝혀졌다.⁹ 이 세포들은 특정한 성장 인자(growth factor)들과 함께 배양할 때 시험관내에서(in vitro) 자가-재생(self-renew) 하며 신경세포, 별아교세포(astrocyte), 그리고 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)로 분화한다. Bromodeoxyuridine(BrdU)과 레트로바이러스를 이용한

Received 17 November 2004

Accepted 18 November 2004

Corresponding author: Dong Wook Kim, M.D., Ph.D., Department of Pediatrics, Inje University Ilsan Paik Hospital, 2240 Dae-hwa-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea
E-Mail: dwkim@ilsanpaik.ac.kr

This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R & D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (02-PJ1-PG10-21301-0001).

유사분열 표지(retroviral reporter mitotic labeling) 사용 등 최근 수년 동안의 기술적 진척으로 해마 치아이랑과 전뇌 SVZ 부위에서 성년기에 생성된 신경세포의 이주 양식과 표현형 및 통합에 대해 많은 것을 밝힐 수 있었다.¹⁰⁻¹³

성년기에 새로 생성된 신경세포들의 다른 중요한 특징은 기존의 신경망에 통합되는 능력이다. 성체 설치류 해마 치아이랑의 신생(newborn) 신경세포들이 해부학적으로 적절한 시냅스 연결을 주고 받는다는 것이 알려졌다.^{14,15} 최근의 연구에서는 성년기에 생성된 신경세포들이 전기생리학적으로도 기능을 하고 있다는 것이 알려졌다.¹³ 이러한 연구 결과들은 신경발생이 성체 포유동물 뇌에서의 신경계 가소성(plasticity)에 필수 요소라는 것과 치료 목적으로 조작될 수 있는 잠재력을 지닌다는 것을 시사한다. 성체 포유동물에서도 신경줄기세포가 지속적으로 존재한다는 것은 손상 및 변성으로 소실된 신경세포들을 대체할 수 있는 재생 치료에 대한 전망을 밝게 하고 있다.¹⁶

본 고에서는 이러한 성체 포유동물 뇌에서의 신경발생에 대한 고찰과 더불어 이 신경발생이 간질(epilepsy)에서 가지는 의미에 대해 살펴 보려고 하는데, 특히 발작(seizure)에 의해 유발되는 신경발생과 간질발생(epileptogenesis)과의 연관성 및 치료적 측면에서의 신경발생의 의의를 집중적으로 탐구하고자 한다.

성체 포유동물 뇌에서의 신경발생

전뇌 SVZ와 해마 치아이랑은 성체 포유동물 전뇌에서 지속적으로 신경발생이 일어나고 있는 부위들이다. 성체 설치류 SVZ에 있는 신경세포 전구세포(neuronal precursor cell)는 후각망울로 이주하여 후각망울의 과립 및 사구체주위(periglomerular) 신경세포로 분화한다.^{3,11,12} 후각망울에 이르기까지, SVZ 신경모세포(neuroblast)는 입쪽이주흐름(rostral migratory stream, RMS)이라고 알려져 있는 경로 내에서 이동한다.^{11,12} 신경모세포들은 RMS 내에서 이주하면서 사슬 모양의 구조를 형성한다.¹² SVZ 및 RMS에 있는 미성숙 신경세포들은 증식하고 이주하면서 PSA-NCAM(polysialylated form of neural cell adhesion molecule)과 DCx(doublecortin) 같은 특징적인 표지자를 발현한다.^{17,18} 이와 유사한 신경발생의 경로는 성체 영장류에서도 지속되고 있다고 생각된다.

성체 설치류 치아이랑의 신경세포 전구세포들은 치아과립세포(dentate granule cell, DGC)층과 문(hilus)의 경계에 위치한 과립세포하 구역(subgranular zone)에 위치하여 증식한다.^{4,10,19} 이 세포는 분화하여 과립신경세포가

위치하는 DGC층으로 이동하여 과립세포로 분화한다.^{10,19} 해마의 치아이랑에서 생성되는 신경세포의 양은 적지 않아서 어린 쥐의 경우 하루에 9000개 정도의 새로운 신경세포가 생기며 이는 한 달에 전체 과립세포의 3.3%를 대체할 정도의 양으로 추정된다.^{20,21} 일부는 별아교세포 혹은 방사아교양 세포(radial glia-like cells)로도 분화한다.¹⁰ 이러한 사실은 또한 인간에서도 마찬가지인 것으로 알려졌다. 한 보고에 의하면 70세 이후까지도 인간의 치아이랑에서 신경세포가 생겨난다고 알려져 있다.¹⁹ 성체 설치류에서의 역행 추적자(retrograde tracer) 및 유사분열 표지 연구들로 새로 생긴 DGC의 이끼섬유(mossy fiber)들이 해마 영역(area) CA3에 투사함을 알게 되었으며,¹⁴ 레트로바이러스 표지를 이용한 실험을 통하여 새로 생긴 DGC가 해마 회로에 통합되며 전기생리학적으로도 활동한다는 것을 알게 되었다.¹³

그러나 이러한 성숙한 뇌에서의 신경발생의 생리적인 역할은 아직 잘 알려져 있지 않다. 최근 연구에 의하면, 해마 치아이랑의 신경발생은 해마-의존성 학습과 기억에 필요할 것이라고 한다.²² 한편 전뇌 SVZ-후각망울 경로의 신경발생은 후각과 관련된 학습에 중요하다고 한다.²³ 이런 점은 명금(songbird)이 계절에 따라 노래를 배우는 데 신경발생이 꼭 필요하다는 연구 보고와 일치한다.²⁴ 요약하면 성숙한 포유류에서도 지속적인 신경발생이 일어나며 이는 기억 및 학습에 중요한 기전으로 추정되고 있는 상태이다.

발작-유발 신경발생

급성 발작 동물 모델을 이용한 연구 보고들에 의하면 발작 혹은 발작-유발 손상(injury)이 DGC 신경발생을 증가시킨다.²⁵⁻²⁸ 성체 설치류 치아이랑에서 발작에 의해 유발되는 손상으로 인하여 축삭 재구성(axonal reorganization), 별아교세포 활성화, 가지돌기 재구성(dendritic remodeling), 과립세포층(granule cell layer) 분산(dispersion) 등의 다양한 형태의 가소성이 초래된다.²⁹ 최근 수년 동안의 실험연구 보고들을 보면 신경발생도 이러한 발작-유발 가소성의 한 항목으로 추가되어야 하겠다.

Pilocarpine-유발 간질지속상태(status epilepticus, SE), 간헐적 관통 경로(perforant pathway) 자극, 해마 자극 후에 신경발생이 증가됨이 알려졌다.^{25,26} 편도(amygda), 관통 경로 점화현상(kindling), 그리고 kainic acid(KA)-유발 SE 등에서도 신경발생이 증가된다.^{27,28,30} 성체 쥐에서 화학경련유발약제로 유발된 SE는 최소한 수 일 동안의

Figure 1. BrdU-positive cells in the hippocampal dentate gyrus of Salinetreated control and KA-treated mice. Baseline mitotic activity in the hippocampal dentate gyrus of a saline-treated (A) and a KA-treated (B) ICR mouse identified by BrdU labeling and immunohistochemistry.

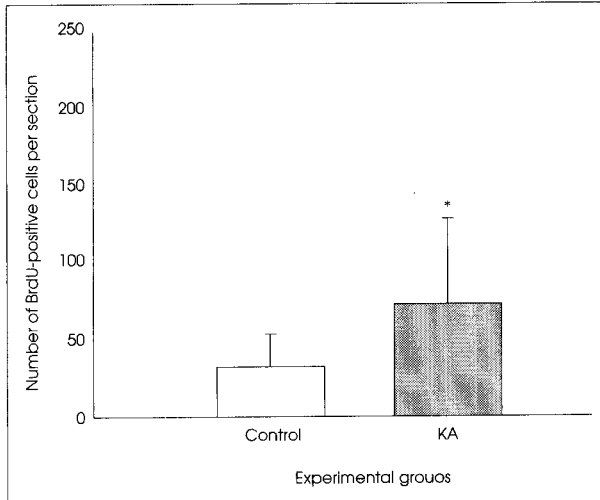
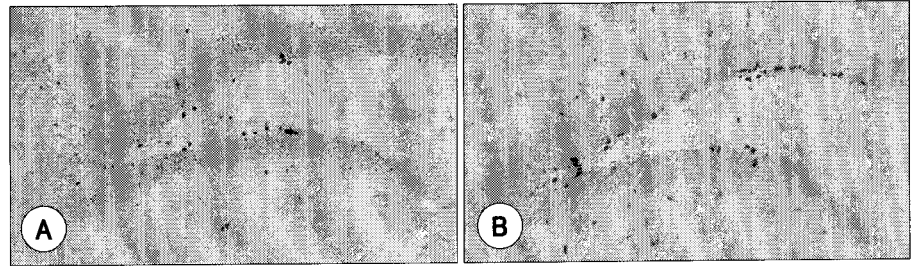


Figure 2. The number of BrdU-positive cells after KA or saline treatment. Bars represent mean \pm S.E.M. Asterisks indicate statistically significant differences from control.

* $p < 0.00001$, Student's t-test

잠복기를 지난 후에 해마 치아이랑의 신경세포 증식을 5~10배 가량 증가시킨다.^{26,27} 새로 생긴 세포의 대부분은 과립세포로 분화하고 과립세포층으로 퍼져나간다. 전기 자극으로 유발된 점화현상 모델에서도 비슷한 DGC 신경발생이 일어난다.^{25,28,30,31} 해마 자극을 통해 단 한번만 후방전(after discharge)이 생겨도 2주 후에 새로 생긴 DGC의 수가 증가한다.²⁵ 이러한 연구는 대부분 경련을 유발시키고 BrdU를 주입한 후 일정 시점에서 희생시켜 분얼하는 세포의 수를 정량화하여 얻어진 것이다.

최근 본 연구진은 ICR mouse에서 KA-유발 발작 후 일주일 쯤 해마의 신경발생 증가를 확인하였다. 대조군에서 BrdU로 표지된 세포는 불규칙한 형태로 해마의 문 부위와 과립 세포 층 안쪽(subgranular zone)에 따라 퍼져 있었다(Fig. 1A). KA 처리군에서 BrdU 표지 세포는 대다수가 문과 과립 세포층 사이의 경계면을 따라 형성되었으며 그 수가 증가하였다(Fig. 1B). KA로 처리한 ICR mouse의 해마에서 BrdU로 표지된 세포들은 생리식염수를 주사한 대조군보다 2배 정도 증가했다(Fig. 2). 이렇게 증가된 세포들의 대부분(약 80%)은 28일 후 신경세

포로 분화하였다. 신경발생의 정도는 발작 유발 방법, 발작 유발 후 동물 희생 시점, 실험 동물의 종류 및 연령 등의 다양한 요인에 따라 차이가 나는 것으로 생각된다. 발작 유발 후 신경발생은 대조군에 비해 증가하지만, 실험 디자인에 따라 증가하는 신경발생의 양은 일정하지 않으며 2배에서 10배까지 차이가 난다.²⁵⁻²⁸

발작 유발 후 해마에서의 증가된 신경발생을 설명할 수 있는 기전은 무엇일까? 우선 발작 후 증가된 해마 부위에서의 신경발생은 상해 후의 세포 사멸(death)에 대한 보상 효과(compensatory effect)일 것이라는 가설이 있다.³² 이 가설에 의하면 KA-유발 발작에 의해 증가된 신경발생은 신경세포 사멸에 대한 보상효과로 생각된다. 그러나 뚜렷한 신경세포의 사멸 없이도 발작을 유발한 실험 동물에서 신경발생이 증가함을 근거로 신경세포의 사멸이 증가된 신경발생의 주요한 원인 요소가 아니라는 주장도 있다.³³ 다음으로는 glutamate³⁴나 serotonin³⁴과 같은 특정한 신경전달물질의 증가가 신경발생을 증가시킨다는 주장이 있다. 신경세포의 손상이 일어나지 않는 경미한 발작으로도 신경발생이 증가되는 이유는 이러한 발작이 glutamate와 같은 신경전달물질을 증가 시키기 때문으로 생각된다. 발작-유발 손상과 새로 생성된 DGC의 증식 및/혹은 생존의 증가 사이의 분자생물학적 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 발작 활동에 의해 증가하며 신경발생에 영향을 미칠 수 있는 다른 물질로는 성장인자들,^{35,36} 신경영양인자들,^{37,38} 세포외 기질 분자들 등³⁹이 거론되고 있다.

발작-유발 신경발생에 관한 다른 의문점은 간질 활동 후에 활성화되는 전구세포의 특징은 어떤 것이냐 하는 점이다. 예컨대, 성체에서의 발작이 일어난 후에 정지 상태로 있던 전구세포가 변하여 DGC를 만드는 것인지, 혹은 이미 계속 분열하고 있던 전구세포가 발작에 의해서 증식이 촉진되는지 아직 불확실하다. 게다가 개별 전구세포가 다양한 종류의 신경세포와 아교세포를 만들어내는 능력을 지니고 있는지도 알려져 있지 않다.

간질에서의 신경발생의 의미 및 간질발생

발작에 의해 유발되는 신경발생 현상은 여러 급성 발작 혹은 간질발생 동물 모델에서 확인되었지만 그 의미는 아직 확실하지 않다. 여태껏 발작에 의해 유발되는 신경발생에 관한 연구는 해마 치아이랑에서 변화된 신경발생과 구조적 가소성과의 관계를 밝히는 데에 집중되었다. 전술한 바처럼 발작 후에 신경발생이 증가하는 것은, 발작도 뇌 손상의 일종이라는 측면에서 볼 때에, 손상된 신경에 대한 보상 효과의 의미가 있을 것으로 생각된다.³² 그러나 새로 생성된 DGC가 간질 환자의 해마에서 생기는 비정상적인 구조적 가소성과 관련이 있을 것이라는 가설도 제시되고 있다. 이런 비정상적인 소견 중의 하나가 변위 이끼섬유 시냅스 재구성(aberrant mossy fiber synaptic reorganization)이다. 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy, TLE) 모델 중의 하나인 pilocarpine 모델에서 이끼섬유 재구성은 전형적으로 SE 후 2주째에 나타나고 2개월 내에 절정에 다다른다.^{40,41} 따라서 발작에 의해 유발되는 DGC 신경발생은 이끼섬유 재형성(remodeling) 전에 시작되고 새로 생성된 DGC의 분화는 변위 DGC 축삭 재구성(aberrant DGC axonal reorganization)과 같이 진행하게 된다. 성체 쥐에서 발작에 의해 유발되는 이끼섬유 시냅스 재구성은 인간 TLE에서도 매우 유사하다.²⁹

Parent 등²⁶은 새로 생성된 DGC가 발작으로 유발되는 DGC 축삭 재형성에 기여한다는 가설을 증명하기 위해 성체 쥐의 pilocarpine 모델에서 BrdU 표지와 축삭에 대한 면역염색을 시행하였는데, pilocarpine-유발 SE 이후 4주 이내에 새로 생성된 DGC의 일부가 CA3와 치아이랑 내부 분자층(dentate inner molecular layer)으로 비정상적인 축삭을 만들어 낸다는 사실을 발견하였다. 그들은 또한 뇌에 X-선을 조사하여 치아이랑에서의 신경발생을 억제함으로써 발작 유발에 따른 이끼섬유 재형성이 차단되는지를 검사하였는데, 방사선 조사 이후 신경발생이 거의 완전히 차단되었음에도 불구하고 SE 이후 4주째에 이끼섬유 발아(sprouting)는 여전히 강하게 나타나는 것을 확인하였다. 이 결과를 통하여 볼 때, 발작-유발 손상 이후에 새로 생성된 신경세포뿐만 아니라 원래 존재하던 성숙 신경세포에서도 비정상적인 축삭 형성이 이루어짐을 알 수 있겠다. 이러한 신경망의 재구성으로 이끄는 신호와 그 궁극적인 효과에 대해서는 추가적 연구가 더 필요하다.

DGC 신경발생의 변화가 간질성 해마에 또 다른 구조적

이상을 일으킬 것이라는 가설을 확인하기 위하여 발작-유발 손상 이후의 신경 가소성에 대한 연구가 시작되고 있다. 이 이상 소견은 손상된 치아이랑에서 DGC의 위치가 비정상적이라는 것이다. 비록 인간 TLE에서는 과립세포층이 흔히 비교적 잘 보존되어 있지만, 과립세포층의 분산과 그리고 문 부위와 내부 분자층에 이소성(ectopic) 과립양 신경세포(granule-like neuron)가 나타나는 이상 소견이 존재한다. DGC의 분산은 성체 쥐의 pilocarpine 모델에서도 나타난다. 최근의 연구 보고에 의하면, pilocarpine-유발 SE 이후에 치아이랑의 문과 내부 분자층에서 DGC의 형태를 보이면서 미성숙 신경세포의 표지자를 발현하는 세포들이 발견되었는데, 시간이 지남에 따라 문 부위에서 BrdU-양성 세포가 점차 증가하는 것으로 보아 문 부위의 이소성 세포는 내인성 신경 전구세포에서 새로이 생성되는 것으로 생각된다.³² 이런 이소성 세포의 정확한 기원에 대하여 밝혀진 것은 없지만, 내부 DGC층에서 문 부위로 사슬 모양으로 뻗어 나가면서 이주하는 것으로 추정되는 신경모세포의 존재를 보건대 발작에 의해 유발된 손상이 DGC 전구세포의 비정상적인 이주를 유도했을 가능성이 높다고 하겠다.

KA나 pilocarpine에 의한 SE 이후에 새로 생성된 이소성 DGC에 대한 보고들도 있다.^{42,43} Scharfman 등⁴²은 간질 쥐의 해마 절편을 이용하여 문 부위의 이소성 과립양 세포(granule-like cell)의 전기생리학적인 특징을 검사하였는데, 이소성 세포는 과립세포가 갖고 있는 것과 대부분 동일한 전기생리학적인 특징을 보였지만 예외적으로 DGC층의 성숙한 신경세포와는 달리 CA3의 추체세포(pyramidal cell)와 동기성으로(synchronously) 발생하는 비정상적인 돌발파 발사(burst firing) 형태의 과흥분성을 보였다. 문 부위의 이소성 세포와 정상적인 DGC 사이에는 구조적인 차이도 존재한다. 첫째, 대부분의 발작 후 새로 생성된 것으로 추정되는 DGC는 성체 설치류의 정상 DGC에 비해 훨씬 더 많은 지속성 기저 가지돌기(persistent basal dendrite)를 가지고 있다.^{44,45} 둘째, 간질 쥐의 이소성 DGC의 가지돌기에 존재하는 흥분성 시냅스 수가 정상 DGC층의 과립 신경세포에 비해 사실상 더 많다.⁴⁵ 이러한 형태학적인 이상 소견은 정상적인 발달 과정의 가지치기(pruning)가 제대로 이루어지지 않기 때문에 생기고 따라서 발작을 발생시키게 되는 것으로 추정된다.⁴⁶

발작 후 생기는 신경발생의 의미는 무엇인가? 최근 본 연구자와 동료들은 세포분열을 차단하는 cytosine arabinofuranoside(Ara-C)를 간질 발작 후에 연속 주입하였더니 해마 부위의 신경발생이 차단되고 더불어 발작 회수

가 현저히 줄어든다는 사실을 확인하였다.⁴⁷ Pilocarpine으로 SE를 일으킨 후 Ara-C를 뇌에 주입한 결과 DGC의 신경발생은 대부분 차단되었다. 이는 발작 후 신경발생이 이후의 간질발생에 나쁜 영향을 미친다는 것이다. 하지만 발작 후의 신경발생이 나쁜 영향뿐만 아니라 좋은 영향도 또한 가지고 있을 것으로 추측된다. 왜냐하면 전술한 바처럼 설치류에서는 성체 DGC 신경발생과 해마-의존성 학습의 수행 사이에 관련성이 있다는 실험적 증거가 있기 때문이다.²² 즉, 정상적으로 기억을 유지하는 데 필요한 신경발생까지 차단할 정도의 세포분열 억제제 투여가 간질발생을 줄일 수 있을지 모르지만 기억력 저하 등의 문제를 일으킬 수 있을 것이다. 이런 점을 보건대 발작 후 신경발생은 간질발생에 좋은 효과와 나쁜 효과를 줄 수 있다는 가설을 세울 수 있다. 앞으로 이러한 부분에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

전망 및 결론

성체 포유동물의 뇌에서 신경발생이 일어난다는 것은 뇌 손상 이후에 신경 보충 치료를 위해 이를 이용할 수 있다는 가능성을 보여준다. 하지만 손상 후에 생기는 내인적 신경발생이 유익한 것인지 혹은 해로운 것인지는 아직 잘 알려져 있지 않다. 최근 다양한 종류의 뇌 손상이 전뇌 SVZ와 해마의 치아이랑에서 신경 전구세포의 증식을 일으킨다는 것이 알려졌다. 발작으로 인한 손상뿐만 아니라 기계적, 흥분독성(excitotoxic), 혹은 허혈로 인한 손상 등에 의해 해마 DGC 신경발생이 증가한다는 연구 보고들이 있다.^{6,32,48} 급성 손상은 전뇌 SVZ의 신경발생도 증가시킨다. 결국 다양한 유형의 손상이 전뇌 SVZ 및 해마 치아이랑의 양쪽 모두에서 신경 전구세포로부터의 신경발생과 아교발생(gliogenesis)을 증가시킨다고 할 수 있겠다.

그리고 포유동물의 전뇌 SVZ에서 발작-유발 신경발생이 일어나는 것은 흥미로운 질문을 던져 준다. 예컨대, SE가 SVZ 신경모세포의 증식과 이주를 변화시키는 기전은 무엇인가? 전뇌로 이주하는 분화 중인 신경세포는 생존하여 기존의 신경망에 통합되는가? 만약 그렇다면, 정상적인 연결을 재확립하는가 아니면 간질발생을 일으킬 수 있는 비정상적인 신경망을 형성하는 것인가? 기존의 항 간질치료는 경련 후 신경발생에 어떠한 영향을 미치는가? SVZ와 치아이랑에 존재하는 내인성 신경 전구세포가 다른 유형의 뇌 손상에 의해 활성화된다는 증거가 존재한다는 관점에서 이런 질문은 중요하다고 할 수 있다. 정상 및 병적인 상태에서의 신경줄기세포의 조절 기전을 이해할 수 있

다면 성숙 뇌에서의 변화된 신경발생 및 아교발생의 결과에 대한 의미를 알 수 있게 될 것이다. 게다가 신경줄기세포의 증식, 이주, 분화를 조절할 수 있게 된다면 간질과 함께 다른 뇌 질환에 대한 새로운 치료법을 개발할 수도 있을 것이다.

REFERENCES

- Allen E. The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neuro* 1912;22:547-68.
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319-35.
- Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. Iv. Cell proliferation and migration in the anterior fore-brain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1969;137:433-57.
- Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: Electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977;197:1092-4.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-7.
- Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3168-71.
- Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286:548-52.
- Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5768-73.
- Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992;255:1707-10.
- Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993;56:337-44.
- Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994;264:1145-8.
- Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996;271:978-81.
- van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-4.
- Markakis EA, Gage FH. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field ca3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J Comp Neurol* 1999;406:449-60.
- Stanfield BB, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res* 1988;72:399-406.
- Lowenstein DH, Parent JM. Brain, heal thyself. *Science* 1999;283:1126-7.
- Bonfanti L, Theodosios DT. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. *Neuroscience* 1994;62:291-305.
- Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14895-900.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996;16:2027-33.
- Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool

- of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001;435:406-17.
21. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386:493-5.
 22. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001;410:372-6.
 23. Gheusi G, Rochefort C. [neurogenesis in the adult brain. Functional consequences]. *J Soc Biol* 2002;196:67-76.
 24. Scharff C. Chasing fate and function of new neurons in adult brains. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:774-83.
 25. Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E, Nanobashvili A, Kokaia M, Lindvall O. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10432-7.
 26. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3727-38.
 27. Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res* 1998;790:52-9.
 28. Scott BW, Wang S, Burnham WM, De Boni U, Wojtowicz JM. Kindling-induced neurogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Neurosci Lett* 1998;248:73-6.
 29. Parent JM, Lowenstein DH. Mossy fiber reorganization in the epileptic hippocampus. *Curr Opin Neurol* 1997;10:103-9.
 30. Parent JM, Janumpalli S, McNamara JO, Lowenstein DH. Increased dentate granule cell neurogenesis following amygdala kindling in the adult rat. *Neurosci Lett* 1998;247:9-12.
 31. Nakagawa E, Aimi Y, Yasuhara O, et al. Enhancement of progenitor cell division in the dentate gyrus triggered by initial limbic seizures in rat models of epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:10-8.
 32. Parent JM. The role of seizure-induced neurogenesis in epileptogenesis and brain repair. *Epilepsy Res* 2002;50:179-89.
 33. Jiang W, Wan Q, Zhang ZJ, et al. Dentate granule cell neurogenesis after seizures induced by pentylenetetrazol in rats. *Brain Res* 2003;977:141-8.
 34. Luk KC, Kennedy TE, Sadikot AF. Glutamate promotes proliferation of striatal neuronal progenitors by an nmda receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2003;23:2239-50.
 35. Riva MA, Gale K, Mochetti I. Basic fibroblast growth factor mRNA increases in specific brain regions following convulsive seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;15:311-8.
 36. Humpel C, Lippoldt A, Chadi G, Ganten D, Olson L, Fuxe K. Fast and widespread increase of basic fibroblast growth factor messenger rna and protein in the forebrain after kainate-induced seizures. *Neuroscience* 1993;57:913-22.
 37. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, Gall CM. Bdnf mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: Temporal patterns of induction distinct from ngf. *Neuron* 1991;6:937-48.
 38. Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O. Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron* 1991;7:165-76.
 39. Ferhat L, Chevassus-Au-Louis N, Khrestchatisky M, Ben-Ari Y, Represa A. Seizures induce tenascin-c mRNA expression in neurons. *J Neurocytol* 1996;25:535-46.
 40. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: Structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 1991;32:778-82.
 41. Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, et al. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: Cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993;34:985-95.
 42. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/ca3 border after status epilepticus and their synchrony with area ca3 pyramidal cells: Functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci* 2000;20:6144-58.
 43. Dashtipour K, Tran PH, Okazaki MM, Nadler JV, Ribak CE. Ultrastructural features and synaptic connections of hilar ectopic granule cells in the rat dentate gyrus are different from those of granule cells in the granule cell layer. *Brain Res* 2001;890:261-71.
 44. Spigelman I, Yan XX, Obenaus A, Lee EY, Wasterlain CG, Ribak CE. Dentate granule cells form novel basal dendrites in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1998;86:109-20.
 45. Ribak CE, Tran PH, Spigelman I, Okazaki MM, Nadler JV. Status epilepticus-induced hilar basal dendrites on rodent granule cells contribute to recurrent excitatory circuitry. *J Comp Neurol* 2000;428:240-53.
 46. Parent JM, Lowenstein DH. Seizure-induced neurogenesis: Are more new neurons good for an adult brain? *Prog Brain Res* 2002;135:121-31.
 47. Jung KH, Chu K, Kim M, et al. Continuous cytosine-b-d-arabino-furanoside infusion reduces ectopic granule cells in adult rat hippocampus with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2004;19:3219-26.
 48. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998;18:7768-78.