

## Capitolo 13

# *Attività elettrica e fattori neurotrofici nella plasticità del sistema visivo*

Tommaso Pizzorusso, Nicoletta Berardi, Luciano Domenici,  
Vincenzo Parisi, Lamberto Maffei

### 1. INTRODUZIONE

Come spiegato in questo stesso volume da Berardi et al. (Fenomeni di plasticità nella corteccia visiva), per plasticità neurale si intende la capacità del sistema nervoso centrale di modificarsi in seguito a stimoli ambientali. Per alcune funzioni del sistema nervoso, come l'apprendimento e la memoria, l'influenza dell'ambiente si protrae per tutta la vita, mentre altre funzioni sono modificabili solo in un determinato periodo dello sviluppo: il periodo critico. Il sistema visivo fornisce numerosi esempi per la comprensione dei fenomeni di plasticità del sistema nervoso.

A livello della corteccia visiva esistono neuroni in grado di modificare la loro frequenza di scarica in risposta a stimoli visivi presentati ad entrambi gli occhi (neuroni binoculari). Essi tendono a essere raggruppati in funzione della loro capacità di rispondere in misura maggiore o minore a stimoli visivi presentati all'occhio ipsilaterale o controlaterale. Questo crea zone alternate di dominanza dell'uno o dell'altro occhio, che nel gatto e nel primate assumono l'aspetto morfologico di colonne (colonne di dominanza oculare; LeVay et al. 1978; 1980).

La formazione delle colonne durante lo sviluppo è tardiva. Prima dell'apertura degli occhi (ratto, 14 giorni postnatali (P14); gatto, P14; scimmia P0) lo strato è innervato diffusamente da fibre del genicolato laterale dorsale che portano l'informazione dei due occhi. In seguito avviene una segregazione delle fibre che porta ad un'organizzazione dei neuroni binoculari in colonne di dominanza oculare e ad una diminuzione del numero delle cellule binoculari (LeVay et al., 1978).

Questo fenomeno è in qualche modo regolato dall'attività elettrica. Gatti allevati al buio o nei quali la scarica afferente lungo i nervi ottici è bloccata da iniezione intraoculare di TTX (un bloccante dei canali sodio voltaggio-dipendenti), non mostrano l'organizzazione della corteccia visiva in colonne di dominanza oculare (Stryker e Harris, 1986).

La formazione delle colonne di dominanza oculare sembra inoltre coinvolgere processi competitivi tra i due occhi. Hubel e Wiesel (1963) infatti, hanno dimostrato che se in un occhio la visione è impedita dalla sutura delle palpebre durante il periodo critico, il corrispondente ingresso funzionale alla corteccia visiva è drammaticamente ridotto: solo poche cellule rispondono a stimolazioni dell'occhio deprivato e la sua acuità visiva risulta fortemente ridotta (ambliopia, Smith, 1981). Morfologicamente l'estensione delle colonne di dominanza oculare corrispondente all'occhio deprivato è fortemente ridotta, mentre le colonne innervate dall'occhio non deprivato si allargano (LeVay et al., 1980). Esiste un deficit anche a livello del genicolato: il diametro dei neuroni che ricevono l'ingresso dalla retina deprivata risulta ridotto del 20% - 40% a seconda della specie studiata (Guillery and Stelzner, 1970; Maffei et al. 1991). Occorre però sottolineare che questa riduzione riguarda solo quei neuroni che inviano fibre alla zona binoculare della corteccia visiva primaria. Questo suggerisce che il fenomeno sia causato dalla competizione tra i due occhi a livello corticale.

Gli esperimenti sopra descritti evidenziano che, sia sbilanciando l'attività elettrica dei due occhi come nel caso della deprivazione monoculare, sia riducendo l'attività elettrica retinica con allevamento al buio o per somministrazione di TTX, si è in grado di interferire drammaticamente con lo sviluppo del sistema visivo. Durante il periodo critico, quindi, l'attività elettrica, oltre ad essere il normale linguaggio neuronale per lo scambio di informazioni, è in grado di determinare il corretto sviluppo del sistema visivo.

## 2. ATTIVITÀ ELETTRICA E FATTORI NEUROTROFICI

Se quanto visto precedentemente suggerisce un ruolo dell'attività elettrica nello sviluppo, rimane aperta la domanda di come ciò possa avvenire a livello molecolare. Probabilmente è necessaria una relazione tra attività elettrica ed espressione genica. In particolare un'interessante possibilità è che l'attività elettrica di un neurone ne regoli la capacità di assumere fattori neurotrofici. Questo può avvenire sia per l'aumentata produzione di fattore neurotrofico dai neuroni connessi sia per l'aumentato numero dei recettori corrispondenti sul neurone stesso.

Le basi sperimentali di questa teoria provengono da recenti esperimenti coi quali si è tentato di stabilire una relazione tra attività elettrica neuronale e produzione di fattori neurotrofici della famiglia del Nerve Growth Factor (NGF). La struttura cerebrale in cui questa relazione è stata più assiduamente ricercata è

l'ippocampo. L'ippocampo, infatti, risulta essere il maggior produttore di fattori neurotrofici della famiglia del NGF nel sistema nervoso centrale (Ernfors et al., 1990) e sembra giocare un importante ruolo nella memoria (Milner et al., 1968; Olton et al., 1978) e quindi nei fenomeni di plasticità.

In una prima fase si è quantificata la produzione di mRNA codificante per NGF, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e Neurotrofina-3 (NT-3) in colture di neuroni ippocampali. Si è poi confrontata la quantità di tali mRNA tra colture di controllo e colture trattate con KCl 50mM (un agente depolarizzante) o acido cainico 25  $\mu$ M (agonista di una classe di recettori glutamatergici). A 3-4 ore da ciascuno di tali trattamenti si aveva il massimo aumento della quantità di mRNA per NGF e BDNF quantificabile in un fattore moltiplicativo sei (Zafra et al., 1990; Lu et al. 1991). Vari tentativi sono poi stati fatti per riprodurre questi risultati *in vivo*, utilizzando modelli sperimentali nei quali si inducevano scariche epilettiche con metodi farmacologici (Zafra et al. 1990; Zafra et al. 1991; Gall et al. 1991; Dughich-Djordjevic et al. 1992;) con lesioni elettrolitiche dell'ilo del giro dentato dell'ippocampo (Gall e Isackson, 1989) o con stimolazione elettrica ripetuta dell'ippocampo (Ernfors et al., 1991).

I risultati di tutti i laboratori concordano nell'osservazione di un aumento del contenuto di mRNA per NGF e BDNF o della proteina NGF, con variazioni derivanti sia dalle metodiche di induzione, sia dai differenti metodi di quantificazione (ibridazione *in situ*, Northern blot, saggi di protezione da RNasi, saggi immunoenzimatici). Non si hanno invece variazioni nella produzione di mRNA per NT-3 (Ernfors et al., 1991). Le strutture del cervello dove si notano gli effetti più marcati sono l'ippocampo e la corteccia cerebrale. È importante sottolineare che la concentrazione più elevata di mRNA per NGF e BDNF è, secondo tutti gli autori, tra le tre e le sei ore dalla comparsa di convulsioni per quanto riguarda l'ippocampo, mentre si arriva a 8-12 ore nella corteccia. Questa differenza può essere dovuta sia a differenti tempi di attivazione del neurone produttore, sia a una regolazione differenziale di questi messaggeri in diverse aree del cervello (Gall et al., 1991). Questa seconda possibilità risulta particolarmente evidente nel lavoro di Dughich-Djordjevic e colleghi (1991) in cui la somministrazione sistemica di acido cainico fa sì che vi sia un aumento di mRNA per NGF e BDNF che permane per giorni nel giro dentato, ha durata limitata (16 ore) nella lamina CA1 dell'ippocampo e nella corteccia parietale, ma che non si produce nel nucleo talamico dorsale che pure fa parte del sistema limbico e aumenta il suo metabolismo a seguito del trattamento.

Purtroppo l'induzione di convulsioni ha anche effetti di danneggiamento neuronale (Lothman e Collins, 1981) per cui è difficile discriminare tra induzione regolata da livelli fisiologici di attività elettrica e induzione patologica come nel caso dell'ischemia o del coma ipoglicemico (Lindvall et al., 1992). Un interessante tentativo di evitare stimolazioni patologiche è fornito dal lavoro di Lindefors e colleghi (1992) in cui sono state eseguite iniezioni di quisqualato nella corteccia

entorinale o nel setto mediale. Il quisqualato attiva una classe particolare di recettori glutamatergici, per cui questa procedura induce una stimolazione dei nuclei corrispondenti che proiettano all'ippocampo. Si è quindi misurata la quantità di mRNA per NGF, BDNF e NT-3 nell'ippocampo a seguito della stimolazione farmacologica della via colinergica setto-ippocampale e della via glutamatergica corteccia entorinale-ippocampo (tratto perforante). Esperimenti di ibridazione *in situ* hanno rilevato che a quattro ore dalla stimolazione del tratto perforante gli mRNA per NGF e BDNF aumentano rispettivamente 15 volte e 2 volte mentre la stimolazione della via setto-ippocampale induce aumenti corrispondenti di 5 volte e di 4 volte. In nessun caso si verificano variazioni nel contenuto di mRNA per NT-3. Gli antagonisti specifici dei recettori glutamatergici e colinergici inibivano questi aumenti.

Questi ultimi dati sembrano indicare più chiaramente una relazione tra attività elettrica e fattori neurotrofici, dal momento che il trattamento adoperato non induceva convulsioni. Sfortunatamente, la mancanza di registrazioni degli effetti elettrofisiologici rende difficile stabilire quale sia il livello di attività necessario per aumentare la produzione di fattori neurotrofici.

### 3. I FATTORI NEUROTROFICI NELLA PLASTICITÀ DELLA CORTECCIA VISIVA

I dati descritti nella sezione precedente indicano che l'attività neuronale può regolare la produzione di fattori neurotrofici. È quindi possibile ipotizzare che la deprivazione monoculare riduca la produzione di fattori neurotrofici da parte della corteccia visiva e che questo giustifichi i drammatici effetti indotti da questa procedura. È interessante correlare questa ipotesi con le osservazioni di Large e colleghi (1986) e Hayashi e colleghi (1990) secondo cui nella corteccia visiva il contenuto più elevato di NGF e di mRNA per NGF si verifica durante il periodo critico per la deprivazione monoculare.

Pertanto, in condizioni di deprivazione monoculare la quantità di NGF corticale potrebbe essere insufficiente per mantenere la via elettricamente più debole che quindi subirebbe le conseguenze patologiche già descritte. Ne consegue che la somministrazione di NGF durante il periodo critico in animali deprivati monocolarmente dovrebbe impedire gli effetti della deprivazione monoculare, e cioè la perdita di capacità dell'occhio deprivato di stimolare i neuroni corticali e la riduzione di acuità visiva.

Nel nostro laboratorio, gli esperimenti volti a verificare questa ipotesi hanno portato ai seguenti risultati:

- A) L'apporto esogeno di NGF in ratti monocolarmente deprivati durante il periodo critico previene lo spostamento della dominanza oculare corticale verso l'occhio non deprivato.

Non essendo nota in letteratura la distribuzione in dominanza oculare dei neuroni corticali, è stato necessario procedere alla registrazione di alcuni ratti normali adulti. Registrando extracellularmente l'attività elettrica neuronale di singoli neuroni del segmento binoculare della corteccia visiva primaria si sono stabilite le caratteristiche di risposta a stimoli luminosi costituiti da barre. Si è quindi potuto valutare se la stimolazione dell'uno o dell'altro occhio era in grado di indurre una risposta e, qualora entrambi gli occhi fossero in grado di guidare il neurone in esame, comparare le risposte evocate dalla stimolazione di ognuno dei due occhi. I neuroni venivano quindi classificati in classi di dominanza oculare: classe 1, se in grado di rispondere esclusivamente a stimolazioni dell'occhio controlaterale; classe 2-3, se capaci di rispondere a stimolazioni di entrambi gli occhi ma con preferenza per l'occhio controlaterale; classe 4, se egualmente dominati dai due occhi; classe 5-6, se capaci di rispondere a stimolazioni di entrambi gli occhi ma con preferenza per l'occhio ipsilaterale; classe 7, se monoculati per l'occhio ipsilaterale. La Figura 1A mostra la percentuale di cellule registrate per ogni classe di dominanza oculare in ratti normali.

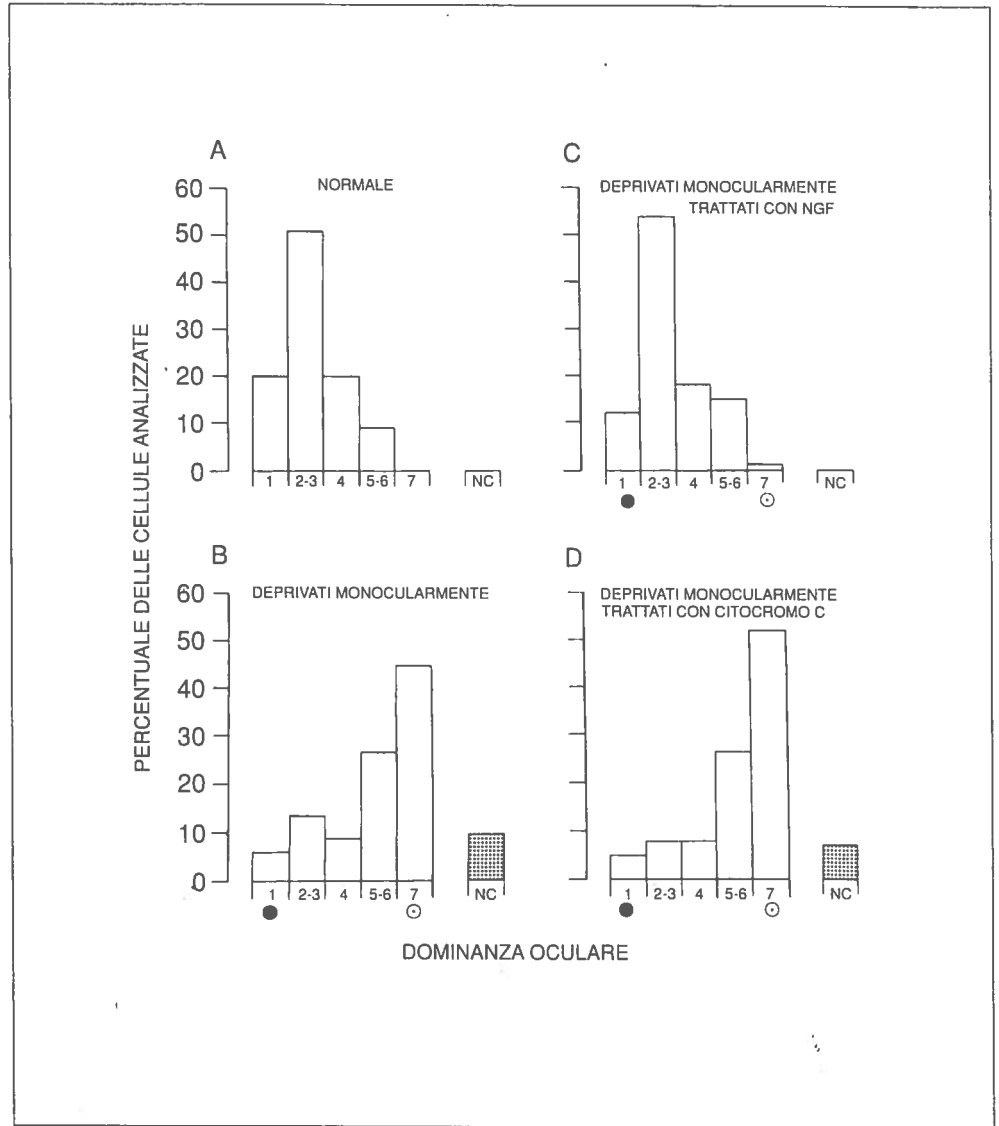
Si è quindi verificato che la deprivazione monoculare avesse anche nel ratto pigmentato gli effetti sulla dominanza oculare noti nel gatto e nella scimmia. In Figura 1B è rappresentata la distribuzione di dominanza oculare in ratti in cui l'occhio contralaterale alla corteccia di registrazione era stato deprivato per un mese a partire da P14, giorno di apertura degli occhi nel ratto pigmentato. È evidente che l'occhio non deprivato controlla la grande maggioranza dei neuroni corticali.

Si sono quindi registrati i ratti ai quali, per tutto il periodo di deprivazione, veniva somministrato NGF per via intraventricolare (2  $\mu$ l di una soluzione 1.6 mg/ml ogni due giorni). La Figura 1C mostra che questo trattamento previene totalmente gli effetti della deprivazione monoculare e riporta la distribuzione di dominanza oculare a quella del ratto normale adulto. Se si inietta invece una proteina di controllo come il citocromo C non si ha alcun effetto di prevenzione degli effetti della deprivazione (Figura 1D).

#### B) NGF previene gli effetti ambliopici della deprivazione monoculare

L'attività visiva di un occhio può essere stabilita con metodiche comportamentali o tecniche elettrofisiologiche. In particolare la tecnica dei potenziali evocati visivi (VEP) è stata usata da vari autori per determinare l'acuità visiva dell'uomo e di varie specie animali, fornendo valori equivalenti a quelli ottenuti con metodiche comportamentali. Si è quindi scelta questa tecnica per misurare l'acuità visiva di animali normali, monocularmente deprivati, monocularmente deprivati ma trattati con NGF o citocromo C.

Dal segmento binoculare della corteccia visiva primaria si è registrato il potenziale evocato dalla stimolazione di un occhio con reticoli di barre chiare e scure di contrasto fisso. Le barre si alternavano nel tempo con una frequenza



**Fig. 1** Distribuzione di dominanza oculare di singoli neuroni corticali in animali adulti (P45-P55). Le cellule erano classificate come descritto nel testo. La colonna NC indica le cellule isolate non classificabili. Il cerchio scuro simbolizza l'occhio deprivato mentre il cerchio chiaro con punto scuro al centro simbolizza l'occhio non deprivato. A: animali normali. B: animali monocolarmente deprivati durante il periodo critico. C: animali monocolarmente deprivati durante il periodo critico e contemporanea somministrazione intraventricolare di NGF. D: animali monocolarmente deprivati durante il periodo critico e contemporanea somministrazione intraventricolare di citocromo C.

temporale (4 Hz) ottimale per il ratto pigmentato. La frequenza spaziale del reticolo determinava lo spessore delle barre, e la frequenza spaziale massima capace di evocare in modo affidabile una risposta veniva definita come acuità visiva. L'acuità visiva così misurata è in accordo con analoghe determinazioni eseguite con metodiche comportamentali anche nel ratto (Birch e Jacobs, 1978).

La Figura 2 riporta l'ampiezza della modulazione del segnale alle varie frequenze spaziali a seconda che l'occhio stimolato sia contralaterale o ipsilaterale alla corteccia stimolata. Il simbolo sulle ascisse rappresenta l'acuità visiva. La linea continua e l'area tratteggiata indicano rispettivamente i valori medi e le deviazioni standard ottenuti in ratti normali. I cerchi bianchi rappresentano la risposta media di occhi monocularmente deprivati. Confrontando questa curva con i normali è evidente una grossa riduzione dell'acuità visiva dell'occhio deprivato (ambliopia). Questo fenomeno non si verifica se alla deprivazione monoculare si associa la somministrazione di NGF (triangoli neri). In questo caso, i punti cadono perfettamente nell'ambito normale e l'acuità visiva non differisce da quella normale. Il trattamento di per se non è responsabile di questo effetto, in quanto l'iniezione intraventricolare di citocromo C impedisce all'occhio deprivato di divenire ambliopico.

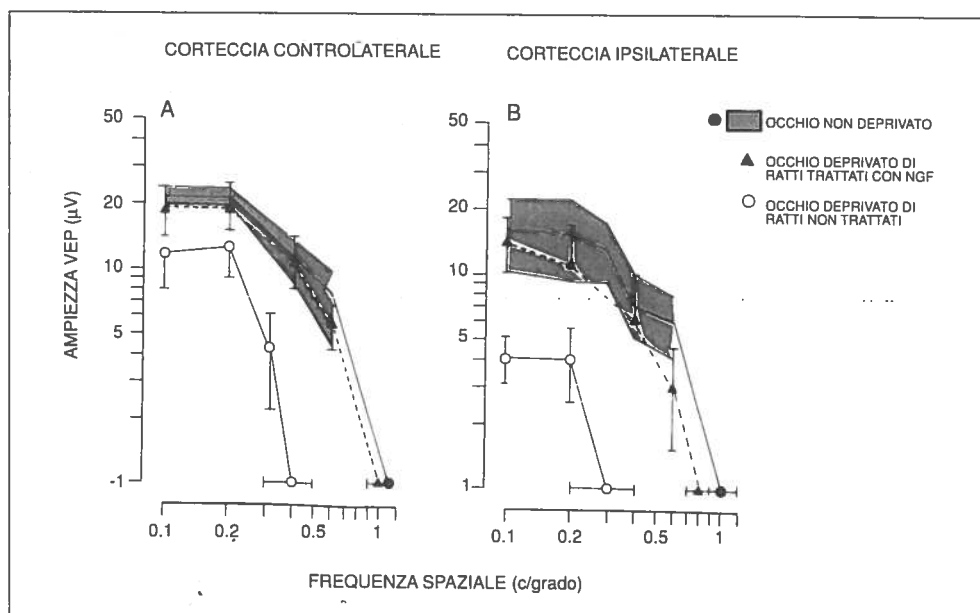
#### 4. DISCUSSIONE

I risultati qui riportati dimostrano che i fenomeni patologici dipendenti dall'attività elettrica indotti dalla deprivazione monoculare non hanno luogo se NGF viene somministrato per via intraventricolare durante il periodo di deprivazione. Gli effetti del NGF non sembrano essere aspecifici o patologici in quanto i ratti trattati non mostrano alterazioni comportamentali evidenti e le proprietà di risposta dei neuroni corticali (vigore e qualità della risposta, attività spontanea, selettività per l'orientamento dello stimolo) sono normali.

Questo indica che il NGF, o un fattore neurotrofico della stessa famiglia, è coinvolto nei fenomeni plastici che regolano lo sviluppo del sistema visivo. Questo suggerisce che anche il normale sviluppo, indipendentemente da fenomeni di plasticità, coinvolga in qualche modo il NGF. In questa linea si pongono recenti dati (Berardi et al., 1992) ottenuti col trapianto nel ventricolo cerebrale di ratti P14 di ibridomi secernenti un anticorpo in grado di annullare funzionalmente il NGF. In questa condizione, infatti, si producono considerevoli alterazioni nello sviluppo del sistema visivo, e cioè perdita di acuità visiva e riduzione del 30% del diametro dei neuroni del nucleo genicolato laterale. Queste variazioni evidenziano uno stato di sofferenza ascrivibile alla mancanza di fattore neurotrofico.

Un necessario sviluppo di questi esperimenti riguarderà lo studio del meccanismo con cui il fattore neurotrofico esercita la propria influenza sul sistema visivo. NGF e BDNF sono infatti presenti nella corteccia visiva del ratto pigmentato (Cremisi et

al., 1991) e, per analogia con l'ippocampo, sembra possibile che la loro produzione possa essere regolata dall'attività elettrica. È però argomento ancora estremamente intricato quale sia il tipo cellulare su cui si esercitano le azioni dei fattori neurotrofici. Un grosso ostacolo alla comprensione di questo problema è rappresentato dal fatto che non è noto quale sia il recettore che media l'azione biologica del NGF. Si conoscono infatti due tipi molecolari, la p75 (Johnson et al., 1986) e il prodotto del protooncogene *trk* (Klein et al., 1991), che sembrano entrambi poter fungere da recettore per il NGF. Esistono però notevoli discordanze su quale sia veramente la molecola trasduttrice dell'effetto del NGF (Bothwell, 1991). Un altro problema è dato dal fatto che BDNF, NGF e NT-3 possono interagire sui rispettivi recettori in funzione delle loro concentrazioni (Rodriguez-Tebar et al., 1990).



**Fig. 2** Sulle ascisse la frequenza spaziale dei reticoli in cicli/grado. Sulle ordinate l'ampiezza del potenziale in microvolts. L'area ombreggiata rappresenta l'intervallo in cui cadono i segnali registrati per gli occhi normali (valore medio  $\pm$  una deviazione standard). I cerchi chiari rappresentano la media dei dati ottenuti per l'occhio deprivato in ratti deprivati e non trattati (N=9). I triangoli scuri rappresentano la media dei dati ottenuti per l'occhio deprivato in ratti deprivati e trattati con NGF intraventricolare (N=9). I simboli sull'ascissa rappresentano le acuità visive medie: cerchio chiaro, occhi deprivati in animali non trattati; cerchio scuro, occhi normali; triangolo scuro, occhi deprivati in animali trattati con NGF. Contrasto usato: 30-40% a tutte le frequenze spaziali tranne che a quella corrispondente all'acuità visiva, la luminanza media del reticolo era 14 cd/m<sup>2</sup> e le barre si alternavano con frequenza temporale pari a 3.5 Hz.



Indipendentemente dalla modalità di azione, è comunque noto che il sistema colinergico dei nuclei della base è sensibile al fattore neurotrofico *in vitro* (Alderson et al., 1990) ed *in vivo* (Thoenen et al., 1987). Questi neuroni proiettano in corteccia visiva e sono immunoreattivi per la p75 (Pioro e Cuello, 1990), ciò che potrebbe suggerire che i nostri risultati derivino da una loro risposta ipertrofica. Tale possibilità sembra però improbabile in quanto non si sono registrate variazioni a seguito del trattamento con NGF nell'attività colinacetiltransferasica della corteccia visiva (Domenici et al., 1991). Inoltre, una variazione di intensità dell'input colinergico alla corteccia dovrebbe anche influenzare l'attività spontanea, il vigore della risposta e la selettività per lo stimolo dei neuroni corticali (Sillito e Kemp, 1983; Sato et al., 1987). Questo non si è verificato nei nostri esperimenti.

I nostri risultati risultano quindi coerenti con la possibilità che la somministrazione di NGF compensi una mancanza di fattore neurotrofico dovuta alla deprivazione sensoriale. Rimane però da chiarire con quale modalità e su quale tipo cellulare il fattore neurotrofico agisca per influenzare lo sviluppo e la plasticità del sistema visivo.

In conclusione, questo studio apre un vastissimo campo di indagine sull'interazione tra plasticità nervosa e fattori neurotrofici, che non si limita necessariamente al sistema visivo. In questa linea si colloca la recente dimostrazione che il NGF è in grado di migliorare la memoria spaziale di ratti anziani (Fischer et al., 1991).

#### BIBLIOGRAFIA

- Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM, (1990) Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, **5**: 297-306.
- Berardi N, Cattaneo A, Cellierino A, Domenici L, Fagiolini M, Maffei L, Pizzorusso T, (1992) Monoclonal antibodies to Nerve Growth Factor (NGF) affects the postnatal development of the rat geniculo-cortical system. *J. Physiol.* (in stampa).
- Birch D, Jacobs GH, (1978) Spatial contrast sensitivity in albino and pigmented rats. *Vision Res.*, **19**: 933-937.
- Bothwell M, (1991) Keeping track of neurotrophic receptors. *Cell*, **65**: 915-918.
- Cremisi F, Domenici L, Pizzorusso T, Lombardo A, Bozzi Y, Maffei L, Bersacchi G, (1991) Role of NGF in the developing visual system of the rat, *Atti Congresso Ass. Biol. Cell. Diff.* Abs (in stampa).
- Domenici L, Berardi N, Carmignoto G, Vantini G, Maffei L, (1991) Nerve Growth Factor prevents the amblyopic effects of monocular deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 8811-8815.

- Dugich-Djordjevic MM, Tocco G, Lapchak PA, Pasinetti GM, Najm I, Baudry M, Hefti F, (1992) Regionally specific and rapid increases in Brain-Derived Neurotrophic Factor messenger RNA in the adult rat brain following seizures induced by systemic administration of kainic acid. *Neurosci.*, **47**: 303-315.
- Ernfors P, Wetmore C, Olson L, Persson H, (1990) Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the Nerve Growth Factor family. *Neuron*, **5**: 511-526.
- Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O, (1991) Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron*, **7**: 165-176.
- Fischer W, Bjorklund A, Chen K, Gage FH, (1991) NGF improves spatial memory in aged rodents as a function of age. *J. Neurosci.*, **11**: 1889-1906.
- Gall CM, Isackson PJ, (1989) Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. *Science*, **245**: 758-761.
- Gall CM, Murray K, Isackson PJ, (1991) Kainic-acid induced seizures stimulate increased expression of nerve growth factor mRNA in rat hippocampus. *Mol. Brain Res.*, **9**: 113-123.
- Guillery RW, Stelzner DJ, (1970) The differential effects of unilateral lid closure upon the monocular and binocular segments of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **139**: 413-422.
- Hayashi M, Yamashita A, Shimizu K, (1990) Nerve Growth Factor in the primate central nervous system: regional distribution and ontogeny. *Neurosci.*, **36**: 683-689.
- Hubel DH, Wiesel TN, (1963) Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *J. Neurophysiol.*, **26**: 994-1002.
- Johnson D, Lanahan A, Buck CR, Sehgal A, Morgan C, Mercer E, Bothwell M, Chao M, (1986) Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell*, **350**: 678-683.
- Klein R, Jing S, Nanduri V, O'Rourke E, Bardacid M, (1991) The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for Nerve Growth Factor. *Cell*, **65**: 189-197.
- Large TH, Bodary SC, Clegg DO, Weskamp G, Otten U, Reichardt LF, (1986) Nerve Growth Factor gene expression in the developing rat brain. *Science*, **234**: 352-355.
- LeVay S, Stryker MP, Shatz CJ, (1978) Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual system. *J. Comp. Neurol.*, **179**: 223-244.
- LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH, (1980) The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **191**: 1-51.
- Lindfors N, Ernfors P, Falkenberg T, Persson H, (1992) Septal cholinergic afferents regulate expression of Brain Derived Neurotrophic Factor and b-Nerve Growth Factor mRNA in rat hippocampus. *Exp. Brain Res.*, **88**: 78-90.
- Lindvall O, Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Smith M, Sjesjo K, Persson H, (1992) Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycemic coma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 648-652.

- Lothman EW, Collins RC, (1981) Kainic acid induced limbic seizures: metabolic behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res.*, **218**: 299-318.
- Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF, Black IB, (1991) Depolarizing stimuli regulate nerve growth factor gene expression in cultured hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 6289-6292.
- Maffei L, Berardi N, Carmignoto G, Cellerino A, Domenici L, Fiorentini A, Pizzorusso T, (1991) Role of neurotrophic factors in the plasticity of the visual system In: *Proceedings of the retina research symposia*. MIT Press.
- Milner B, Corkin S, Teuber HL, (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychology*, **6**: 215-234.
- Olton DS, Becker JT, Hendelman GE, (1978) Hippocampus, space and memory. *Behav. Brain Sci.*, **2**: 313-365.
- Pioro EP, Cuello AC, (1990) Distribution of Nerve Growth Factor receptor-like immunoreactivity in the adult rat central nervous system. Effect of cholchicine and correlation with the cholinergic system-I. *Forebrain Neurosci.*, **34**: 57-87.
- Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA, (1990) Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. *J. Neurosci.*, **8**: 3337-3342.
- Sato H, Hata Y, Masui H, Tsumoto T, (1987) A functional role of cholinergic innervation to neurons in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, **58**: 765-780.
- Sillito AM, Kemp JA, (1983) Cholinergic modulation of the functional organization of the cat visual cortex. *Brain Res.*, **289**: 143-155.
- Smith DC, (1981) Developmental alterations in binocular competitive interactions and visual acuity in visually deprived cats. *J. Comp. Neurol.*, **198**: 667-676.
- Stryker MP, Harris WA, (1986) Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J. Neurosci.*, **6**: 2117-2133.
- Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R, (1987) The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system. *Rev. Biochem. Pharmacol.*, **109**: 145-178.
- Zafra F, Hangerer B, Leibrock J, Thoenen H, Lindholm D, (1990) Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNAs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptor. *EMBO J.*, **9**: 3545-3550.
- Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D, (1991) Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 10037-10041.