

Progresividad de los efectos del glutamato en el sistema nervioso central: Aspectos experimentales y clínicos

Manuel José Rodríguez Allué

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Tesis doctoral

**PROGRESIVIDAD DE LOS EFECTOS DEL GLUTAMATO
EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ASPECTOS
EXPERIMENTALES Y CLÍNICOS**

Manuel José Rodríguez Allué

Barcelona, Mayo de 2000

5. Discusión General

DISCUSIÓN GENERAL

☞ La complejidad de la sinapsis glutamatérgica y la diversidad de los procesos que media provoca que la excitotoxicidad pueda participar en los desórdenes neurológicos a través de múltiples mecanismos que llevan, todos ellos, a la neurodegeneración. De hecho, el daño cerebral es la resultante de los procesos que conducen a la muerte neuronal y los mecanismos de compensación activados por el tejido. De todas estas manifestaciones, los procesos de calcificación cerebral, aunque frecuentemente observados, por poco estudiados son los menos conocidos. Este estudio ha aportado nuevos indicios de que, en estos procesos de calcificación cerebral, existe una interconexión entre la excitotoxicidad del Glu y los defectos en el metabolismo energético.

Los depósitos de calcio detectados en el cerebro de rata tras la inyección de AMPA tienen una estructura cristalina típica del hidroxapatito presente en diversos tejidos biológicos (Herrmann *et al.* 1998, Kim 1995, Mahy *et al.* 1999), se han descrito también en numerosos tejidos humanos (Honda *et al.* 1994, Khan *et al.* 1986, Kodaka *et al.* 1994, Nagaratnam *et al.* 1998, Toti *et al.* 1996) y se caracterizan por aparecer asociado al proceso neurodegenerativo común a la inyección de AMPA, NMDA, ácido iboténico o ácido quisquálico. Por ello, su formación no parece depender del tipo de receptor de Glu activado inicialmente. Aunque su tamaño, número y distribución en el cerebro sí que parecen estar relacionados no sólo con la excitotoxina sino también con el área cerebral implicada. En el MS, el proceso degenerativo asociado a la microinyección de ácido iboténico y de quisquálico se caracteriza por una atrofia sin calcificación (Mahy *et al.* 1995) mientras que en condiciones similares ensayadas en este trabajo, el AMPA sí induce a la aparición de depósitos de calcio.

La sensibilidad a la inyección con AMPA es diferente entre las áreas cerebrales. Por ejemplo, en contraste con la limitada calcificación que presenta el MS aún tras dosis elevadas de AMPA, el globo pálido presenta una extensa calcificación a partir de la dosis de 1,54 nmol (Petegnief *et al.* 1999) y en el hipocampo una dosis de 2,7 nmol es capaz de producir una calcificación que se

extiende por todos los estratos de este núcleo (Bernal *et al.* 2000b). Sin embargo en la retina sólo una inyección de 10,6 nmol seguida de otra de 21 nmol es capaz de provocar la precipitación del calcio (Andrés *et al.* 1998). En esta última estructura una sola dosis de AMPA no provoca la calcificación y, como se ha demostrado en la retina de pollo (Chen *et al.* 1998, Chen *et al.* 1999), los movimientos de Cl^- mediados por los receptor de GABA serían los responsables del proceso excitotóxico, mientras que parece necesario un pretratamiento con AMPA para activar los mecanismos dependientes de Ca^{2+} .

Hemos de recordar que la permeabilidad de los receptores AMPA al Ca^{2+} viene determinada por las subunidades que componen el canal (Greenamyre *et al.* 1994) y que los mGluR II y III muestran propiedades neuroprotectoras contra la excitotoxicidad (Battaglia *et al.* 1998). Por ello y junto a las variaciones en los sistemas de tamponamiento y eliminación del Ca^{2+} citoplasmático que regulan el aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, la composición y distribución de tipo de receptor de glutamato en cada área del SNC podría contribuir a explicar esta diferente susceptibilidad.

Por otro lado, la activación de los sistemas glutamatérgicos del SNC dispara las necesidades energéticas del cerebro. Numerosos estudios indican que el Glu estimula el flujo glucolítico glial, liberando lactato como sustrato energético aeróbico para las neuronas (Larrabee 1995, Larrabee 1996, Magistretti *et al.* 1999). Estos resultados se han visto confirmados en estudios sobre cortes de hipocampo estimulados con Glu, los cuales mostraban que cuanto más lactato producía la glia, mayor concentración de Glu toleraban los cortes, incluso a niveles considerados tóxicos para la célula (Schurr *et al.* 1999). Como ya se ha discutido en la sección 4.2, el lactato glial también incrementa en humanos durante la hipoxia y es utilizado por las neuronas como obligado sustrato energético, incluso tras el episodio hipóxico, para preservar la viabilidad neuronal (Sibson *et al.* 1998). Teniendo en cuenta todo esto, la gliosis observada tras una lesión excitotóxica, traería asociada una activación sostenida de la formación de lactato que sería transportado a las neuronas para su completa oxidación. El aumento de lactato acarrearía una reducción del pH celular, lo que facilitaría la formación de iones H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} y $\text{H}_2\text{PO}_4^{3-}$ a partir de fosfato inorgánico (Farooqui *et al.* 1994). Debido a la alta afinidad entre el

Ca^{2+} y los iones fosfato y su alta concentración, podría iniciarse formación del microcristal y el subsiguiente crecimiento del cristal sería paralelo al proceso neurodegenerativo. Si esto fuera así, la calcificación de cada área cerebral dependería no sólo de los movimientos del calcio y la densidad y tipo de receptor de Glu presentes, sino también de la capacidad de las células gliales para liberar lactato durante la neurodegeneración. Esto explicaría en parte la reducida calcificación y la importante pérdida neuronal encontrada en el MS tras una lesión excitotóxica, pues en este núcleo no se observa reacción astrogial tras la inyección de ninguna de las excitotoxinas (Mahy *et al.* 1995, Meyer 1989).

La calcificación del SNC humano se ha observado en un amplio espectro de enfermedades (Ellie *et al.* 1989, Harrington *et al.* 1981) sin ninguna clara relación entre ellas. Sin embargo y de acuerdo con otros estudios (Korf *et al.* 1984, Mann 1988, Nitsch *et al.* 1990, Saura *et al.* 1995), nuestros resultados indican que podría estar relacionada con la sobreexcitación de los receptores de Glu. A pesar de que no se conoce el significado de la calcificación celular, una serie de premisas sugieren que podría ser parte de los mecanismos compensatorios de la neurodegeneración inducida por excitotoxicidad. El hecho de que las mitocondrias más próximas a los depósitos de calcio muestren por microscopía electrónica una morfología normal (Mahy *et al.* 1999) argumenta a favor de esta hipótesis, puesto que la disfunción mitocondrial aparece como uno de los primeros sucesos que acaecen en la neurodegeneración inducida por NMDA en neuronas en cultivo (Schinder *et al.* 1999). También se ha descrito que una muy alta $[\text{Ca}^{2+}]_i$ no es necesariamente neurotóxica, y que hace falta una captación efectiva de calcio por parte de la mitocondria para precipitar la muerte neuronal mediada por el receptor NMDA (Stout *et al.* 1998). Todos estos resultados indicarían que, además del calcio, otras causas como el influjo de Na^+ y Cl^- o la fuga de K^+ podrían participar en el daño excitotóxico.

Esta hipótesis también es consistente con el hecho de que las neuronas expuestas a una estimulación prolongada de los receptores NMDA pueden sobrevivir en presencia de quelantes de Ca^{2+} (Tymianski *et al.* 1993). Lo que sucedería es que la precipitación del calcio dentro de la célula mimetizaría la disminución de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ inducida por esos quelantes. Así, en la sección 4.1 hemos visto como en un estudio de respuesta a la dosis, la inyección de AMPA

en el MS lleva a una pérdida neuronal y la atrofia del área septal a dosis bajas (0,54, 2,7 y 5,4 mM) mientras que concentraciones mayores de 5,4 mM inducen a una creciente calcificación sin modificación de la pérdida neuronal y la atrofia. Un experimento similar en el globo pálido de la rata ha demostrado que un incremento en calcificación no se acompaña con un aumento de la astrogliosis (Petegnief *et al.* 1999). Finalmente, en el hipocampo del mismo animal, el antagonista selectivo del receptor A₂ de adenosina 8-(3-clorostiril)-cafeína aumenta la pérdida neuronal inducida por NMDA mientras que disminuye la calcificación (Robledo *et al.* 1999).

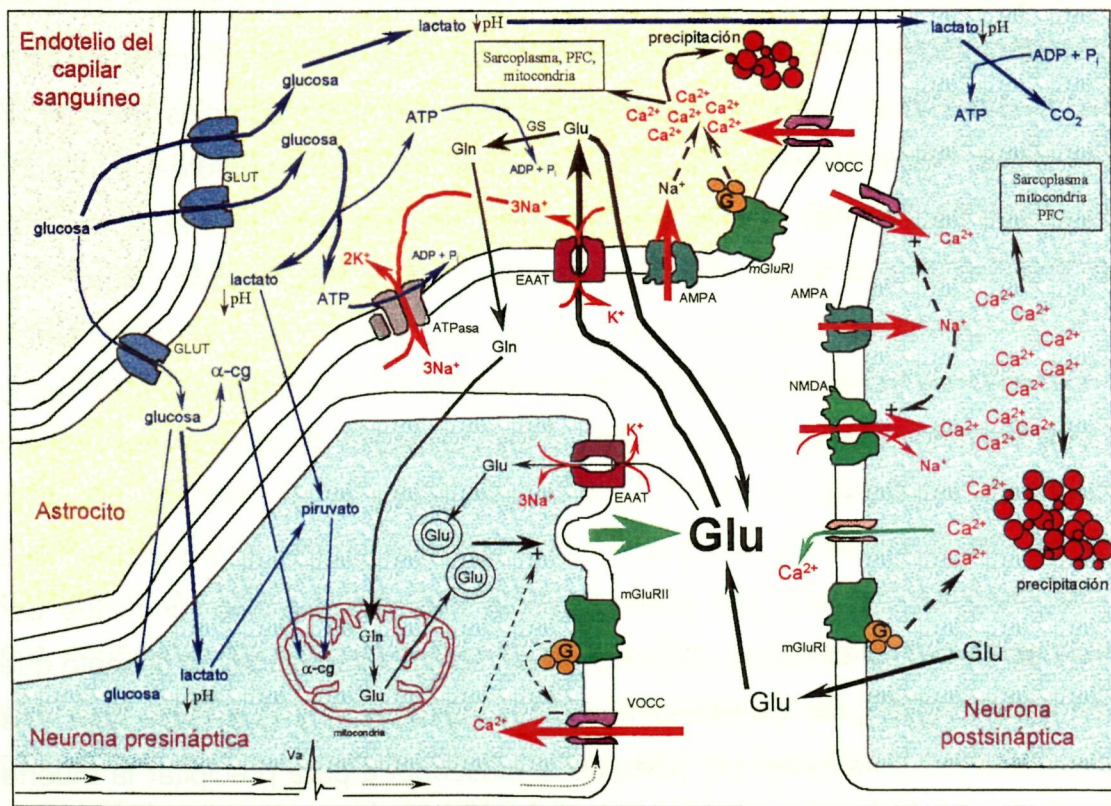


Figura 5.1: Dibujo esquemático del proceso excitotóxico inducido por el Glu con la formación intracelular de depósitos de calcio como parte de la homeostasis del calcio. Se incluye en el diagrama la vía metabólica del lactato con la comunicación entre los compartimentos glial y neuronal. α -cg, α -cetoglutarato; ADP, adenosina bisfosfato; EPSC corriente excitadora postsináptica; GS, glutamina sintetasa; PFC, proteínas fijadoras de calcio, PIP₂; fosfatidilinositol bisfosfato; PLC fosfolipasa C, Va, potencial de acción.

A pesar de todos estos argumentos a favor de la hipótesis neuroprotectora, son necesarios nuevos experimentos para demostrar si, como se muestra en la figura 5.1, la calcificación constituye una opción en la homeostasis del calcio. Esta nueva posibilidad ayudaría a compensar el masivo

aumento citoplasmático de los iones libres asociados al proceso neurodegenerativo y a la acidosis inducida por lactato.

☞ Está aceptado que durante el proceso excitotóxico, el aumento extracelular de glutamato sea el inductor del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$; precursor de los mecanismos moleculares que precipitan la muerte neuronal. Por ello, la mayoría de los mecanismos de compensación e inhibición están dirigidos a controlar esta concentración o sus efectos (revisado por Mattson *et al.* 1996, Michaelis *et al.* 1998, Tymiansky *et al.* 1996). Pero, aquí hemos puesto de manifiesto que, en el MS una vez controlado el proceso agudo de excitotoxicidad, la neurodegeneración colinérgica continuaba en el tiempo evidenciando la existencia de otros mecanismos como mediadores del daño inducido por el Glu. Así, la diversidad y complejidad de los procesos que median la actividad glutamatérgica abren un amplio abanico de posibles disfunciones, como por ejemplo la pérdida de selectividad de los receptores ionotrópicos del Glu (Obrenovitch *et al.* 2000) o deficiencias en la recaptación del Glu sináptico (Liévens *et al.* 2000). Estas anomalías denominadas excitotoxicidad endógena contribuyen a explicar fenómenos como la hipoactividad del receptor de NMDA asociada con la edad avanzada detectada en la enfermedad de Alzheimer (Olney *et al.* 1997) o el incremento de receptores AMPA detectado en el hipocampo de ratas viejas con deficiencias cognitivas (Le Jeune *et al.* 1996) y posiblemente asociado a una astrogliosis atípica como hemos inferido aquí a partir de la falta de variación en la cantidad de MAO B hipocampal en esas ratas.

Una de las consecuencias de la pérdida neuronal debida a la excitotoxicidad es la alteración de otros sistemas neurotransmisores. Así, este estudio ha puesto de manifiesto que el déficit de las funciones colinérgica y GABAérgica septales, comporta el aumento de receptores GABA_A en la CA3 y la alteración de los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y adenosinérgico hipocampales. De ellos, el sistema el GABAérgico se muestra como el más profundamente afectado, llevando su déficit funcional a la creación de un nuevo equilibrio entre los neurotransmisores activadores e inhibidores con el consecuente aumento de Tau y adenosina extracelular para controlar los niveles de Glu.

La capacidad de la adenosina para controlar los niveles de Glu extracelular la convierte en un agente especialmente importante en el control de la liberación del neurotransmisor en los procesos de hipoxia-isquemia (Rudolph *et al.* 1992). Esta protección también se ha observado a través de la activación de los receptores A_1 en el hipocampo de ratas que habían sufrido una administración sistémica de kainato (Matsuoka *et al.* 1999). Varios son los mecanismos por los que la adenosina ejerce su función moduladora a través de sus receptores A_1 , entre los que se encuentra la inhibición de los canales de Ca^{2+} , con el consecuente bloqueo de la liberación dependiente de calcio de las vesículas sinápticas (Scholz *et al.* 1991). Pero además existen interacciones con los receptores metabotrópicos presinápticos del glutamato. Se ha descrito que, en secciones de hipocampo, la secreción sináptica de purinas y EAA está controlada por los receptores A_1 y mGluR II actuando a través de la misma vía de transducción (Di Iorio *et al.* 1996). Finalmente, como el receptor NMDA estimula la liberación de adenosina (Chen *et al.* 1992) formada por degradación del ATP utilizado como aporte energético (Brundege *et al.* 1998), la adenosina molécula podría tener un papel importante en el bloqueo de los primeros estadios del fenómeno excitotóxico endógeno. Además, su rápida metabolización hasta ácido úrico parece estar también mediada por el receptor NMDA (Chen *et al.* 1992) y, ya que este último presenta propiedades neuroprotectoras (Yu *et al.* 1998), podría participar de este control.

☞ La organización anatómica del MS hace que su lesión excitotóxica no sea puramente colinérgica. Como los déficits cognoscitivos presentes en los animales que reciben una inyección excitotóxica en el MS (Leutgeb *et al.* 1999, McAlonan *et al.* 1995a) suelen corresponderse con los déficits asociados a la edad en las funciones cognoscitivas controladas por el hipocampo (Fischer *et al.* 1991a, Gallager *et al.* 1993), otros sistemas parecen estar implicados en el declive cognoscitivo asociado a la edad. Experimentos farmacológicos (Vanderwolf 1987) y combinaciones de lesiones colinérgicas y serotoninérgicas (Richter Levin *et al.* 1989) han mostrado que el bloqueo del sistema serotoninérgico incrementa el déficit cognoscitivo inducido por la lesión del MS o el bloqueo de los receptores colinérgicos en ratas jóvenes. Incluso estas ratas

mostraban déficits mayores que los observados en animales viejos con problemas cognoscitivos. Por otro lado, la transmisión glutamatérgica en el hipocampo, afectada tras la lesión excitotóxica del MS, está implicada en el control de la memoria espacial (Morris *et al.* 1986), como se ha demostrado en modelos animales que describen un aumento en los lugares de unión al receptor AMPA en el hipocampo de las ratas AI (Le Jeune *et al.* 1996). Nuestros resultados muestran, además, la afectación de los sistemas GABAérgico y adenosinérgico hipocampales en la lesión excitotóxica del MS. De hecho el número de receptores GABA_A se ve incrementado en algunas áreas hipocampales, resultado no encontrado para los receptores muscarínicos, por lo que parece que ambos sistemas podrían contribuir a los procesos cognoscitivos del hipocampo.

Se ha propuesto que, en la formación hipocampal, la liberación de GABA procedente del complejo MS-DBB y la intrahipocampal podrían servir para dar un marco de referencia a la interpretación de las entradas corticales al hipocampo (Leutgeb *et al.* 1999, Wallenstein *et al.* 1998). La menor proporción de interneuronas moduladas por células GABAérgicas en los animales lesionados indica un efecto directo de las proyecciones septales sobre la actividad de las interneuronas y apoya la hipótesis de que éstas contribuyen a los déficits fisiológicos y cognoscitivos asociados a la edad (Mizumori *et al.* 1992). Por otro lado, el aumento de receptores AMPA caracterizado en todos los estratos hipocampales de ratas viejas con déficits cognoscitivos podría estar relacionado no sólo con la disfunción de las neuronas principales piramidales sino también con la de las interneuronas, todas ellas afectadas por una falta de soporte astrogial adecuado.

El papel de la adenosina en los procesos de la memoria está más oscuro y su interpretación parece depender del modelo animal utilizado. Por ejemplo, en animales sin lesionar se ha demostrado que los antagonistas del receptor A₁ aminoran los déficits en una variedad de amnesia, cosa que no hacen los del receptor A₂ (Suzuki *et al.* 1993). Otros estudios corroboran estos datos mostrando que la activación de los receptores A₁ interfiere en el hipocampo con las funciones de la memoria de trabajo (Ohno *et al.* 1996). Sin embargo, en condiciones de hipoxia, el bloqueo de la transmisión adenosinérgica resulta en

un daño hipocampal y déficits en las tareas de este tipo de memoria (Boissard *et al.* 1992). Todos estos datos parecen indicar que la adenosina puede modular los procesos de memoria regulando de forma diferencial la neurotransmisión glutamatergica en función del nivel de excitabilidad del sistema.

En conclusión, nuestro modelo experimental ha permitido poner en relieve que, como respuesta adaptativa a las reducciones de las actividades colinérgica y GABAérgica septohipocampales, tiene lugar un aumento en el contenido hipocampal de los receptores GABA_A, pero no de los muscarínicos ni de los NMDA. También se observa una activación del sistema adenosínérgico posiblemente para controlar la función glutamatergica. Estos resultados sugieren que el daño excitotóxico podría depender en primera instancia del control adenosínico. En caso de ser así, sería interesante considerar la utilización de agonistas de los receptores A₁ y GABA_A en el tratamiento de desórdenes neurológicos en los que participe el glutamato, así como en aquellos que aparezcan déficits cognoscitivos. Debido a su carácter modulador y al igual que se ha sugerido para los agonistas de los receptores mGluR del grupo II y III (Nicoletti *et al.* 1996), el uso de agonistas de estos receptores podría incidir negativamente en la progresión del proceso neurodegenerativo, abriendo la posibilidad de nuevos tratamientos.

6. Conclusiones

CONCLUSIONES

De este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

☞ De la sección 4.1: Comparación de la respuesta a la dosis de AMPA con la evolución de la lesión excitotóxica en el septo medio.

6.1.1.- La inyección esterotáxica de AMPA 5,4 mM en el septo medio provoca un proceso neurodegenerativo caracterizado a cuatro días por una marcada pérdida de neuronas colinérgicas, la cual aumenta durante al menos siete meses, y por la progresiva atrofia del área septal, significativa a partir de los dos meses de la inyección.

6.1.2.- Las neuronas GABAérgicas del septo medio se muestran más resistentes a la lesión excitotóxica inducida por AMPA que las neuronas colinérgicas, necesitándose la inyección de AMPA 16,2 mM para alcanzar una pérdida similar. A la dosis de 5,4 mM de AMPA, se activan los sistemas de compensación tisulares capaces de frenar esa pérdida de neuronas GABAérgicas, cuyo número se estabiliza pasados dos meses desde la inyección, a partir de ese momento el daño excitotóxico sería principalmente sobre el sistema colinérgico.

6.1.3.- La lesión excitotóxica inducida por AMPA en el septo medio provoca la aparición de depósitos de calcio cuyo origen estaría asociado a la activación de las neuronas GABAérgicas y que llevan asociada una reacción microglial. El proceso de calcificación en este núcleo depende de la intensidad del efecto agudo y no del tiempo postlesión

☞ de la sección 4.2: Relación entre la calcificación cerebral y la vulnerabilidad humana a la hipoxia-isquemia en el periodo perinatal

6.2.1.- La calcificación que aparece en los ganglios de la base, la corteza cerebral y el hipocampo de cerebros humanos afectados por hipoxia-isquemia en el periodo perinatal correlaciona con el grado de lesión de cada área, es mayor en los casos a término que en los prematuros y parece depender de la intensidad del daño inicial y no del tiempo post-trauma. Que las diferencias de vulnerabilidad a la hipoxia-isquemia sean similares a las de calcificación sugiere una interdependencia de ambos procesos.

6.2.2.- Basándonos en esta relación entre vulnerabilidad y calcificación y en los resultados sobre calcificación cerebral en nuestros modelos de experimentación, el glutamato y la acidosis láctica parecen tener una función clave en la calcificación inducida por hipoxia-isquemia perinatal.

☞ De la sección 4.3: Cambios histológicos y neuroquímicos provocados por la lesión del septo medio con AMPA.

6.3.1.- La microinyección de AMPA 5,4 mM en el septo medio no produce ninguna alteración en las células hipocampales, puesto que no se observa pérdida neuronal, atrofia del área, ni reacciones astro o microglial en esta estructura.

6.3.2.- La lesión excitotóxica mediada por AMPA en el septo medio provoca a los dos meses una reducción en la actividad acetilcolinesterasa del 7% en este núcleo y de un 6% en el Cuerno de Ammón 3 del hipocampo, mientras que la cantidad de receptores muscarínicos y NMDA se mantiene inalterable en todas las áreas estudiadas.

6.3.3.- Esta lesión excitotóxica crea un aumento medio del 159% en los lugares de unión del [³H]muscimol en todos los estratos del Cuerno de Ammón 3 y

de un 98% en el *hilus* de la circunvolución dentada. Este incremento indica una regulación al alza de los receptores GABA_A y demuestra que el sistema de transmisión GABAérgica del hipocampo se ve modificado tras la lesión septal.

☞ De la sección 4.4: Estudio *in vivo* de los cambios inducidos por la lesión septal en la actividad glutamatérgica hipocampal y en su modulación por los sistemas de inhibición.

6.4.1.- La lesión del septo medio provoca a los dos meses una disminución significativa de la concentración extracelular hipocampal de Glu, Gln y GABA y un aumento de Tau, adenosina y ácido úrico, demostrando una modulación septohipocampal de la interrelación entre los sistemas de inhibición.

6.4.2.- En estas condiciones y comparado con el control, la despolarización inducida por KCl 100 mM en el hipocampo no provoca ninguna diferencia de respuesta funcional, excepto en el sistema GABAérgico donde la intensidad de esa respuesta aparece significativamente disminuida tras la lesión, indicando una reducción del control colinérgico y GABAérgico sobre ese sistema.

6.4.3.- Al bloquear el receptor A₁ de la adenosina, el DPCPX aumenta los niveles basales extracelulares de Glu, lo que apunta a la presencia de un control tónico ejercido por la adenosina. Este aumento de Glu extracelular estimula a su vez la liberación de GABA y adenosina. Estos resultados evidencian la interdependencia de los sistemas excitadores e inhibidores del hipocampo, con especial relevancia del control de la adenosina sobre los niveles basales de Glu.

☞ De la sección 4.5: El incremento de receptores AMPA en el hipocampo de ratas viejas con problemas de memoria está asociado a una gliosis atípica

6.5.1.- La falta de aumento de MAO B encontrada en el hipocampo de ratas viejas con limitaciones en el dominio de tareas dependientes de la memoria correlaciona con otros marcadores astrogliales descritos en la literatura pero no con el aumento de receptores AMPA caracterizado en estos mismos animales. Esto indica que el deterioro cognoscitivo asociado a la edad podría ser debido, en parte, a una astrogliosis anómala en áreas cerebrales específicas pues ese cambio no se observó en el área septal.

7. Referencias bibliográficas



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acarín L, Vela JM, González B y Castellano B. (1994) Demonstration of poly-*N*-acetyl lactosamine residues in ameboid and ramified microglial cells in rat brain by tomato lectin binding. *J. Histochem. Cytochem.* 42: 1033-1041
- Adams I y Jones DG. (1982) Synaptic remodeling and astrocytic hypertrophy in rat cerebral cortex from early to late adulthood. *Neurobiol Aging.* 3: 179-186.
- Aizenman E, Hartnett KA y Reynolds IJ. (1990) Oxygen free radicals regulate NMDA receptor function via a redox modulatory site. *Neuron* 5: 841-846
- Alberch J, Pérez Navarro E, Arenas E, Marsal J. (1991) Involvement of nerve growth factor and its Receptor in the regulation of the cholinergic function in aged rats. *J Neurochem.* 57: 1483-1487
- Allen SJ, Dawbarn D y Wilcock GK. (1988) Morphometric immunochemical analysis of neurons in the nucleus basalis of Meyner in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 454: 275-281.
- Alonso A y Köhler C. (1982) Evidence for separate projections of hippocampal pyramidal and non-pyramidal neurons to different parts of the septum in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 31: 209-214
- Altavista MC, Rossi P, Bentivoglio AR, Crociani P y Albanese A. (1990) Aging is associated with a diffuse impairment of forebrain cholinergic neurons. *Brain Res.* 508: 51-59
- Andrés N, Malpesa Y y Mahy N. (1998) AMPA-induced retinal neurodegeneration and calcium mobilisation. *Eur. J. Neurosci.* 10: 442 (Abstract)
- Andressen C, Blümcke I y Celio MR. (1993) Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells. *Cell Tissue Res.* 271: 181-208.
- Ansari MQ, Chincanchan CA y Armstrong DL. (1990) Brain calcification in hypoxic-ischemic lesions: an autopsy review. *Pediatr. Neurol.* 6: 94-101
- Arendt T, Bigl V, Tennsted A y Arendt A. (1985) Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 14: 1-14
- Arriza JL, Eliasof S, Kavanaugh MP y Amara SG. (1997) Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 4155-4160
- Attwell D. (1994) Glia and neurons in dialogue. *Nature* 369: 707-708
- Azzarelli B, Caldemeyer KS, Phillips JP y DeMyer WE. (1996) Hypoxic-ischemic encephalopathy in areas of primary myelination: a neuroimaging and PET study. *Pediatr. Neurol.* 14: 108-116
- Ballarín M, Herrera Marschitz M, Casas M y Ungerstedt U. (1987) Striatal adenosine levels measured "in vivo" by microdialysis in rats with unilateral dopamine denervation. *Neurosci. Lett.* 83: 338-344
- Ballarín M, Ernfors P, Lindfors N y Persson H. (1991a) Hippocampal damage and kainic acid injection induce a rapid increase in mRNA for BDNF and NGF in the rat brain. *Exp. Neurol.* 114: 35-43

- Ballarín M, Fredholm BB, Ambrosio S y Mahy N. (1991b) Extracellular levels of adenosine and its metabolites in the striatum of awake rats: inhibition of uptake and metabolism. *Acta Physiol. Scand.* 142: 97-103
- Barks JD y Silverstein FS. (1992) Excitatory amino acids contribute to the pathogenesis of perinatal hypoxic/ischaemic brain injury. *Brain Pathol.* 2: 235-243
- Barnes CA. (1988) Selectivity of neurological and mnemonic deficits in aged rats. En: *Neural Plasticity: A Lifespan Approach* (Petit TL, Iwy GO eds). Alan R. Liss, New York. Págs. 235-264.
- Barres BA. (1991) Glial ion channels. *Curr Opin Neurobiol.* 1: 354-359.
- Barron KD. (1995) The microglial cell. A historical review. *J. Neurol. Sci.* 134: 57-68
- Battaglia G, Bruno V, Ngomba RT, Di Grecia R, Copani A y Nicoletti F. (1998) Selective activation of group-II metabotropic glutamate receptors is protective against excitotoxic neuronal death. *Eur. J. Pharmacol.* 356: 271-274
- Beal MF. (1995) Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol.* 38: 357-366.
- Bear MF, Connors BW y Paradiso MA. (1996) *Neuroscience. Exploring the brain.* Williams and Wilkins, Baltimore.
- Beaton JA, Stemsrud K y Monaghan DT. (1992) Identification of a novel N-methyl-D-aspartate receptor population in the rat medial thalamus. *J Neurochem.* 59: 754-757.
- Benveniste H, Drejer J, Schousboe A y Diemer NH. (1984) Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 43: 1369-1374
- Bergles DE, Dzubay JA y Jahr CE. (1997a) Glutamate transporter currents in bergmann glial cells follow the time course of extrasynaptic glutamate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14821-14825
- Bergles DE, Diamond JS y Jahr CE. (1999) Clearance of glutamate inside the synapse and beyond. *Curr. Op. Neurobiol.* 9: 293-298
- Bergles DE y Jahr CE. (1997b) Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron* 19: 1297-1308
- Bernal F, Andrés N, Samuel D, Kerkerian-LeGoff L y Mahy N. (2000a) Afe-related resistance to AMPA-induced hippocampal lesion. *Hippocampus* (en prensa)
- Bernal F, Saura J, Ojuel J y Mahy N. (2000b) Differential vulnerability of hippocampus, basal ganglia and prefrontal cortex to long-term NMDA excitotoxicity. *Exp Neurol.* 161: 686-695.
- Bernal F, Ursu G y Mahy N. (2000). Nimodipino attenuates AMPA-induced neurodegeneration in rat. (en preparación)
- Bloss, FD. (1971) *Crystallography and crystal chemistry. An introduction.* Hold, Reinhart and Winston, Inc. New York.
- Boatell ML, Lindfors N, Ballarín M, Ernforns P, Mahy N y Persson H. (1992) Activation of basal forebrain cholinergic neurons differentially regulates brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in different projection areas. *Neurosci. Lett.* 136: 203-208

- Boddeke E, Enz A y Shapiro G. (1992) SDZ ENS 163, a selective muscarinic M1 receptor agonist, facilitates the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol.* 222: 21-25
- Boissard CG, Lindner MD y Gribkoff UK. (1992) Hypoxia produces cell death in the rat hippocampus in the presence of an A₁ adenosine receptor antagonist: an anatomical and behavioral study. *Neuroscience* 48: 807-12
- Bomont L, Bilger A, Boyet S, Vert P y Nehlig A. (1992) Acute hypoxia induces specific changes in local cerebral glucose utilization at different postnatal ages in the rat. *Devl. Brain Res.* 66: 33-45
- Bond A, Ragumoorthy N, Monn JA, Hicks CA, Ward A, Lodge D y O'Neill MJ. (1999) LY379268, a potent and selective Group II metabotropic glutamate receptor agonist, is neuroprotective in gerbil global, but not focal, cerebral ischaemia. *Neurosci. Lett.* 273: 191-194
- Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, Ip NY, Radziejewska E, Morgenbesser SD, DePinho RA, Panayotatos N, Cobb MH y Yancopoulos GD. (1991) ERKs: a family of protein-serine / threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 65: 663-675
- Bowery NG, Hudson AL y Price GW. (1987) GABA A and GABA B receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 20: 365-383.
- Boyson SJ, McGonigle P y Molinoff PB. (1986) Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J. Neurosci.* 6: 3177-3188
- Bradford HF. (1988). *Fundamentos de Neuroquímica.* Labor S.A. Barcelona,
- Bradford HF. (1995) Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 47: 477-511
- Bridges RJ, Hatalski CG, Shim SN, Cummings BJ, Vijayan V, Kundi A y Cotman CW. (1992) Gliotoxic actions of excitatory amino acids. *Neuropharmacology* 31: 899-907
- Britton P, Whitton PS, Fowler LJ y Bowery NJ. (1996) Tetanus toxin-induced effects on extracellular amino acid levels in rat hippocampus: an in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.* 67: 324-329
- Browne SE, Bowling AC y MacGarvey U. (1997) Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann. Neurol.* 41: 646-653
- Brownell AL, Jenkins BG, Deacon TW, Spealman RD y Isacson O. (1998) Combined PET/MRS brain studies show dynamic and long-term physiological changes in a primate model of Parkinson disease. *Nature Medicine* 4: 1308-1312
- Bruhn T, Christesnes T, Cobo M, Damgaard I, Diemer N y Schousboe A (1996) Effects of phenylsuccinate on potassium-stimulates taurine release in cultured neurons and astrocytes and in rat hippocampus in vivo. *J Neurosci Res.* 46: 198:203
- Brundege MJ y Dunwiddie TV. Metabolic regulation of endogenous adenosine release from single neurons. *Neuroreport* 9: 3007-3011
- Buchan A y Pulsinelli WA. (1990) Septo-hippocampal deafferentation protects CA1 neurons against ischemic injury. *Brain Res.* 512: 7-14
- Buckley NJ, Bonner TI y Brann MR. (1988) Localization of a family of muscarinic receptor mRNAs in rat brain. *J. Neurosci.* 8: 4646-4652

- Buzsaki G. (1984) Feed-forward inhibition in the hippocampal formation. *Prog. Neurobiol.* 22: 131-153
- Caciagli F, Di Iorio P, Ciccarelli R, Ballerini P, Giulisni P, Shinozaki H y Nicoletti F. (1995) Class II of metabotropic glutamate receptors modulate the evoked release of adenosine and glutamate from rat hippocampal slices. *Pharmacol Res.* 31: 167
- Calabresi P, Picconi B, Saulle E, Centonze D, Hainsworth AH y Bernerdi G. (2000) Is pharmacological neuroprotection dependent on reduced glutamate release? *Stroke* 31: 766-773
- Canhao P, de Mendonça A y Ribeiro JA. (1994) 1,3-Dipropyl-8-cyclopentylxanthine attenuates the NMDA response to hypoxia in the hippocampus. *Brain Res.* 661: 265-273.
- Castellano B, González B, Jensen M, Pedersen E, Finsen B y Zimmer J. (1991) A double staining technique for simultaneous demonstration of astrocytes and microglia in brain section and astroglial cell cultures. *J Histochem Cytochem.* 39: 561-568.
- Castillo J. (2000) Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev. Neurol.* 30: 459-464
- Chang HS, Sasaki T y Kassel NF. (1989) Hippocampal unit activity after transient cerebral ischemia in rats. *Stroke* 20: 1051-1058
- Chen Y, Graham DI y Stone TW. (1992) Release of endogenous adenosine and its metabolites by the activation of NMDA receptors in the rat hippocampus in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 106: 632-638
- Chen Q, Moulder K, Tenkova T, Hardy K, Olney JW y Romano C. (1999) Excitotoxic cell death dependent on inhibitory receptor activation. *Exp. Neurol.* 160: 215-225
- Chen Q, Olney JW, Lukasiewicz PD, Almlí T y Romano C. (1998) Ca²⁺-independent excitotoxic neurodegeneration in isolated retina, an intact neural net: a role for Cl⁻ and inhibitory transmitters. *Mol. Pharmacol.* 53: 564-572
- Cherici G, Alesiani M, Pellegrini Giampietro E y Moroni F. (1991) Ischaemia does not induce the release of excitotoxic amino acid from the hippocampus of newborn rats. *Devl Brain Res.* 62: 882-895.
- Cherubini E, Ben-Ari Y y Krnjevic K. (1989) Anoxia produces smaller changes in synaptic transmission, membrane potential and input resistance in immature rat hippocampus. *J Neurophysiol.* 62: 882-895.
- Choi DW. (1988) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634
- Christensen T, Bruhn T, Diemer HH y Schousboe A. (1991) Effect of phenylsuccinate on potassium- and ischemia-induced release of glutamate in rat hippocampus monitored by microdialysis. *Neurosci. Lett.* 134: 71-74
- Chrobak J y Napier T. (1992) Antagonisms of GABAergic transmission within the septum disrupts working/episodic memory in the rat. *Neuroscience* 47: 833-841
- Collingridge G y Bliss T. (1987) NMDA receptors - their role in long-term potentiation. *Trends Neurosci.* 10: 288-293.
- Conti F y Weinberg RJ. (1999) Shaping excitation at glutamatergic synapses. *Trends Neurosci.* 22: 451-458.
- Cortés R y Palacios JM. (1986) Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the rat brain. I. Quantitative autoradiographic studies. *Brain Res.* 362: 227-238

- Coyle JT y Puttfarcken P. (1993) Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 262: 689-695
- Danbolt NC. (1994) The high affinity uptake system for excitatory amino acids in the brain. *Prog. Neurobiol.* 44: 377-396
- de Bilbao F, Jazat F, Lamour Y y Senut MC. (1991) Age-related changes in galanin-immunoreactive cells of the rat medial septal area. *J. Comp. Neurol.* 313: 613-624
- De Keyser J, Sulter G y Luiten PG. (1999) Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci.* 22: 535-540
- Deitmer JW, Verkhratsky AJ y Lohr C. (1998) Calcium signalling in glial cells. *Cell Calcium* 24: 405-416
- Di Iorio P, Battaglia G, Ciccarelli R, Ballerin P, Giuliani P, Poli A, Nicoletti F y Caciagli F. (1996) Interacion between A₁ adenosine and class II metabotropic glutamate receptors in the regulation of purine and glutamate release from rat hippocampal slices. *J Neurochem.* 67: 302-309
- Dingledine R y McBain CJ. (1994) Excitatory amino acid transmitters. En: *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects.* (Eds. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW y Molinoff PB) Raven Press, Ltd. New York. págs. 367-387
- Dobbing J. (1971) Undernutrition and the developing brain: The use of animal models to elucidate the human problem. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 74: 433-442
- Dowe D, Heitzman E, y Larkin J (1992) Human immunodeficiency virus infection in children. *Clin Imaging* 16: 145-151
- Dugan LL, Bruno VMG, Amagasu SM y Griffard RG. (1995) Glia modulate the response of murine cortical neurons to excitotoxicity: Glia exacerbate AMPA neurotoxicity. *J. Neurosci.* 15: 4545-4555
- Dunnett S, Wishaw I, Jones G y Bunch S. (1987) Behavioural, biochemical and histochemical effects of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rats. *Neuroscience* 20: 653-669
- Dunwiddie TV. (1985) The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.* 27: 63-139
- Dunwiddie T y Diao L. (1994) Extracellular adenosine concentrations in hippocampal brain slices and the tonic inhibitory modulation of evoked excitatory responses. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 268: 537-545
- Dunwiddie TV, Diao L y Proctor WR. (1997a) Adenine nucleotides undergo rapid quantitative conversion to adenosine in the extracellular space in rat hippocampus. *J. Neurosci.* 17: 7673-7682
- Dunwiddie T, Diao L, Kim H, Jiang J y Jacobson K. (1997b) Activation of hippocampal adenosine A₃ receptors produces a desensitization of A₁ receptor mediated responses in rat hippocampus. *J Neurosci* 17: 607-614
- Dunwiddie TV y Hoffer BJ. (1980) Adenine nucleotides and synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus. *Br. J. Pharmacol.* 69: 59-68
- Dusart I, Marty S y Peschanski M. (1991) Glial changes following an excitotoxic lesion in the CNS-II. Astrocytes. *Neuroscience.* 45: 541-549.

- Dutar P y Nicoll RA. (1988) GABA_B receptors: a physiological role in the central nervous system. *Nature* 332: 156-158
- Dutar P, Bassant MH, Senut MC y Kamour Y. (1995) The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiol. Rev.* 75: 393-427
- Dzhala V, Desfreres L, Melyan Z, Ben-Ari Y y Khazipov R. (1999) Epileptogenic action of caffeine during anoxia in the neonatal rat hippocampus. *Ann. Neurol.* 46: 95-102
- Ekblom J, Jossan SS, Orelund L, Walum E y Aquilonius SM. (1994) Reactive gliosis and monoamine oxidase B. *J. Neural Transm.* 41: 253-258
- Ellie E, Julien J y Ferrer X. (1989) Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology.* 39: 381-385.
- Etienne P, Robitaille Y, Wood P, Gauthier S, Nair NP y Quirion R. (1986) Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience* 19: 1279-1291
- Everitt BJ, Robbins TW, Evenden JL, Marston HM, Jones GH y Sirkiä TE. (1987) The effects of excitotoxic lesions of the substantia innominata, ventral and dorsal globus pallidus on the acquisition and retention of a conditional visual discrimination: implications for cholinergic hypotheses of learning and memory. *Neuroscience* 22: 441-469
- Farooqui AA, Haun SE y Horrocks LA. (1994) Ischemia and hypoxia. En: *Basic neurochemistry.* (Eds. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW y Molinoff PB) Raven Press, New York. págs. 867-883
- Fischer W, Chen K, Gage y Björklund A (1991a) Progressive decline in spatial learning and integrity of forebrain cholinergic neurons in rats during aging. *Neurobiol Aging* 13: 9-23
- Fischer W, Gage FH y Björklund A. (1989) Degenerative changes in forebrain cholinergic nuclei correlate with cognitive impairments in aged rats. *Eur. J. Neurosci.* 1: 34-45
- Fischer W, Nilsson OG y Björklund A. (1991b) In vivo acetylcholine release is unaltered in the hippocampus of cognitively impaired aged rats with degenerative changes in the basal forebrain. *Brain Res.* 556: 44-52.
- Fischer W, Victorin K, Björklund A, Williams LR, Varon S y Gage FH. (1987) Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 329: 65-68
- Floderus S. (1944) Untersuchungen über den Bau der Menschlichen Hypophyse mit besonderer Berücksichtigung der qualitativen mikromorphologischen Verhältnisse. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 53: 1-276
- Fonnum F. (1984) Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J. Neurochem.* 42: 1-11
- Fowler CJ, Wiberg A, Orelund L, Marcusson J y Winblad B. (1980) The effect of age on the activity and molecular properties of human brain monoamine oxidase. *J Neural Transm.* 49: 1-20.
- Fox CH y Benton C. (1987) Formaldehyde: the fixative. *J. Histotechnol.* 10: 29-33.
- Freund TF. (1989) GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res.* 478: 375-381

- Freund TF y Antal M. (1988) GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*. 336: 170-173.
- Freund TF y Buzsáki G. (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6: 347-470
- Gage FH, Armstrong DM, Williams LR y Varon S. (1988) Morphologic response of axotomized septal neurons to nerve growth factor. *J. Comp. Neurol.* 269: 147-155
- Galey D, Toumane A, Durkin T y Jaffard R. (1989) In vivo modulation of septohippocampal cholinergic activity in mice: relationships with spatial reference and working memory performance. *Behav. Brain Res.* 32: 163-172
- Gallager M, burwell R y Burchinal M. (1993) Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.* 107: 618-626
- Geddes JW, Brunner L, Cotman CW y Buzsáki G. (1992) Alterations in the [³H]kainate and N-methyl-D-aspartate sensitive L-[³H]glutamate binding in the rat hippocampal formation following fimbria-fornix lesions. *Exp. Neurol.* 115: 271-281
- Gegelashvili G y Schousboe A. (1998) Cellular distribution and kinetic properties of high-affinity glutamate transporters. *Brain Res. Bull.* 45: 233-238
- Giffard RG, Monyer H y Choi DW. (1990) Selective vulnerability of cultured cortical glia to injury by extracellular acidosis. *Brain Res.* 530: 138-141
- Gilad GM, Rabey JM, Tizabi Y y Gilad VH. (1987) Age-dependent loss and compensatory changes of septo-hippocampal cholinergic neurons in two rat strains differing in longevity and response to stress. *Brain Res.* 436: 311-322
- Ginsberg SD, Cailliau-Portera C y Martin LJ. (1999) Fimbria-fornix transection and excitotoxicity produce similar neurodegeneration in the septum. *Neuroscience* 88: 1059-1071
- Ginsberg SD, Rothstein JD, Price DL y Martin LJ. (1996) Fimbria-fornix transections selectively down-regulate subtypes of glutamate transport and glutamate receptor proteins in septum and hippocampus. *J Neurochem.* 67: 1208-1216.
- Givens BS y Olton DS. (1990) Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: effect on working memory. *Behav. Neurosci.* 104: 849-855
- Greenamyre JT y Porter HP. (1994) Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* 44: S7-S13
- Greene RW y Haas HL. (1985) Adenosine action on CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices. *J. Physiol.* 366: 119-127
- Greene JG y Greenamyre JT. (1996) Bioenergetics and glutamate excitotoxicity. *Prog Neurobiol.* 48: 613-634.
- Gulyás AI, Görcs TJ y Freund TF. (1990) Innervation of different peptide-containing neurons in the hippocampus by GABAergic septal afferents. *Neuroscience* 37: 31-44
- Guzmán G y Schliebs R. (1992) Effect of kainic acid administration to prepubescent rats on cholinergic markers in selected brain regions of adult rats. *Neurochem Int.* 21: 447-453.

- Haberg A, Qu H, Haraldseth O, Unsgard G y Sonnewald U. (2000) In vivo effects of adenosine A₁ receptor agonist and antagonist on neuronal and astrocytic intermediary metabolism studied with ex vivo ¹³C NMR spectroscopy. *J Neurochem.* 74: 327-333
- Haddad GG y Donnelly DF. (1990) O₂ deprivation induces a major depolarization in brainstem neurons in the adult but not in the neonate. *J. Physiol.* 429: 411-428
- Hagberg H, Andersson P, Kjellmer I, Thiringer K y Thordstein M. (1987) Extracellular overflow of glutamate, aspartate, GABA and taurine in the cortex and basal ganglia of fetal lambs during hypoxia-ischemia. *Neurosci. Lett.* 78: 311-317
- Hagberg H, Gilland E, Diemer NH y Andine P. (1994) Hypoxia-ischaemia in the neonatal rat brain: histopathology after post-treatment with NMDA and non-NMDA receptor antagonists. *Biol. Neonate* 66: 205-213
- Haleen SJ, Steffen RP y Hamilton HW. (1987) PD 116.948, a highly selective A₁ adenosine receptor antagonist. *Life Sci.* 40: 555-561
- Halliwell B. (1991) Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drug* 42: 569-605
- Harrington MG, MacPherson P, McIntosh WB, Allam BF y Bone I. (1981) The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 44: 1168-1170.
- Hartley D, Kurth M, Bjerkness L, Weiss J y Choi D. (1993) Glutamate receptor-induced ⁴⁵Ca²⁺ Accumulation in cortical cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration. *J Neurosci.* 13: 1993-2000.
- Hawkins RA, De Joseph MR y Hawkins PA. (1995) Regional brain glutamate transport in rats at normal and raised concentrations of circulating glutamate. *Cell Tissue Res.* 281: 207-214
- Hee Han B, D'Costa A, Back SA, Parsadanian M, Patel S, Shah AR, Gidday JM, Srinivasan A, Deshmukh M y Holtzman DM. (2000) BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia. *Neurobiol Dis.* 7: 38-53.
- Henke H y Lang W. (1983) Cholinergic enzymes in neocortex, hippocampus and basal forebrain of non-neurological and senile dementia of Alzheimer-type patients. *Brain Res.* 267: 281-291
- Herrera DG, Maysinger D y Goiny M. (1993) Induction of c-FOS immunoreactivity in the hippocampus following potassium stimulation. *Neuroscience* 52: 237-44
- Herrmann G, Stünitz H y Nitsch C. (1998) Composition of ibotenic acid-induced calcifications in rat substantia nigra. *Brain Res.* 786: 205-214.
- Hertz L, Dringen R, Schousboe A y Robinson SR. (1999) Astrocytes: glutamate producers for neurons. *J Neurosci Res.* 57: 417-428.
- Hirai H y Okada Y. (1994) Adenosine facilitates glutamate release in a protein kinase-dependent manner in superior colliculus slices. *Eur. J. Pharmacol.* 256: 65-71
- Hollmann M y Heinemann S. (1994) Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci.* 17: 31-108.
- Holmes GL y Ben-Ari Y. (1998) Seizures in the developing brain: perhaps not so benign after all. *Neuron* 21: 1231-1234

- Höke A, Canning DR, Malemud CJ y Silver J. (1994) Regional differences in reactive gliosis induced by substrate-bound β -amyloid. *Exp. Neurol.* 130: 56-66
- Honda E, Aoki M, Brunno M y Ito A. (1994) Light and electron microscopic study on surface and internal structure of human brain stones with reference to some natural minerals. *Bulletin de l'Institut Oceanographique (Monaco)*. Spec. Iss. 14: 115-120.
- Hunt S y Schmidt J. (1978) Some observations on the binding patterns of alpha-bungarotoxin in the central nervous system of the rat. *Brain Res.* 157: 213-232
- Huxtable RJ. (1994) Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.* 72: 101-163
- Issa AM, Rowe W, Gauthier S y Meaney MJ. (1990) Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci.* 10: 3247-3254.
- Jaffard R y Meunier M (1993) Role of hippocampal formation in learning and memory. *Hippocampus* 3: 203-218
- Jaskiw GE, Tizabi Y, Lipska BK, Kolachana BS, Wyatt RJ y Gilad GM. (1991) Evidence for a frontocortical-septal glutamatergic pathway and compensatory changes in septal glutamate uptake after cortical and fornix lesions in the rat. *Brain Res.* 550: 7-10
- Jeftinija SD, Jeftinija KV y Stefanovich G. (1997) Cultured astrocytes express proteins involved in vesicular glutamate release. *Brain Res.* 750: 41-47
- Jeglinski W, Koczyk D, Zaremba M y Oderfeld-Nowak B. (1995) Bilateral gliosis in unilaterally lesioned septohippocampal system: changes in GFAP immunoreactivity and content. *J. Neurosci. Res.* 41: 394-402
- Jilek L. (1970) The reaction and adaptation of the central nervous system to stagnant hypoxia and anoxia during ontogeny. En: *Developmental Neurobiology*. (Ed. Himwich WA) Charles C. Thomas, Springfield. págs. 391-420
- Johansen FF. (1993) Interneurons in rat hippocampus after cerebral ischemia: Morphometric, functional, and therapeutic investigations. *Acta Neurologica Scandinavica* 88: 4-32
- Johnson JW y Ascher P. (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse neurons. *Nature* 325: 529-533
- Jørgensen MB y Diemer NH. (1982) Selective neuron loss after cerebral ischemia in the rat: Possible role of transmitter glutamate. *Acta Neurol. Scand.* 66: 536-546
- Kaku DA, Giffard RG y Choi DW. (1993) Neuroprotective effects of glutamate antagonists and extracellular acidity. *Science* 260: 1516-1518
- Kaku T, Hada J y Hayashi Y. (1994) Endogenous adenosine exerts inhibitory effects upon the development of spreading depression and glutamate release induced by microdialysis with high K^+ in rat hippocampus. *Brain Res.* 658: 39-48
- Katayama Y, Maeda T, Koshinaga M, Kawamata T y Tsubokawa T. (1995) Role of excitatory amino acid-mediated ionic fluxes in traumatic brain injury. *Brain Pathology* 5: 427-435
- Khan SR y Hackett RL. (1986) Identification of urinary stone and sediment crystals by scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. *J Urol.* 135: 818-825.

- Khöler C, Chan-Palay V y Wu Y. (1984) Septal neurones containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project the hippocampal region in the rat and monkey brain. *Anat Embryol.* 169: 41-44
- Kim KM. (1995) Apoptosis and calcification. *Scanning Microsc.* 9: 1137-1178
- Kim YB, Gidday JM, Gonzales ER, Shah AR y Park TS. (1994) Effect of hypoglycemia on postischemic cortical blood flow, hypercapnic reactivity, and interstitial adenosine concentration. *J. Neurosurg.* 81: 877-884
- Kiss J, Patel AJ, Bainbridge KG y Freund TF. (1990a) Topographical localization of neurons containing parvalbumin and choline acetyltransferase in the medial septum-diagonal band region of the rat. *Neuroscience* 36: 61-72
- Kiss J, Patel AJ y Freund TF. (1990b) Distribution of septohippocampal neurons containing parvalbumin or choline acetyltransferase in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 298: 362-372
- Kobari M, Nagawa S, Sugimoto Y y Fukuuchi Y. (1997) Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology* 48: 645-649
- Kodaka T, Mori R, Dewbari K y Yamada M (1994) Scanning electron microscopy and electron probe microanalysis studies of human pineal concretions. *J Electron Microsc.* 43: 1052-1060
- Koelle GG y Friedenwald JS. (1949) A histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 70: 617-622
- Koliatsos VE, Applegate MD, Knusel B, Junard EO, Burton LE, Mobley WC, Hefti FF y Price DL. (1991) Recombinant human nerve growth factor prevents retrograde degeneration of axotomized basal forebrain cholinergic neurons in the rat. *Exp. Neurol.* 112: 161-173
- Korf J y Postema F. (1984) Regional calcium accumulation and cation shifts in rat brain by kainate. *J. Neurochem.* 43: 1052-1060
- Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR y Beal MF. (1988) Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 451: 205-212
- Köhler C, Chan-Palay V y Wu JY. (1984) Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project the hippocampal region in the brain. *Anat. Embryol.* 169: 41-44
- Krnjevic K, Ropert N y Casullo J. (1988) Septohippocampal disinhibition. *Brain Res.* 438: 182-192
- Kumamoto E. (1997) The pharmacology of amino-acid responses in septal neurons. *Prog. Neurobiol.* 52: 197-259
- Kumar A y Schliebs R. (1993) Postnatal ontogeny of GABA_A and benzodiazepine receptors in individual layers of rat visual cortex and the effect of visual deprivation. *Neurochem. Int.* 23: 99-106
- Lahtinen H, Korhonen E, Castrén E, Miettinen R, Ylinen A y Riekkinen PJ. (1993) Long-term alterations in NMDA-sensitive L-[³H]glutamate binding in the rat hippocampus following fimbria-fornix lesioning. *Exp. Neurol.* 121: 193-199
- Lambert NA y Teyler TJ. (1991) Adenosine depresses excitatory but not fast inhibitory synaptic transmission in area CA1 of the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 122: 50-52.
- Landis DMD. (1994) The early reactions of non-neuronal cells to brain injury. *Annu Rev Neurosci.* 17: 133-151.

- Lapchak PA, Jenden DJ y Hefti F. (1991) Compensatory elevation of acetylcholine synthesis in vivo by cholinergic neurons surviving partial lesions of the septohippocampal pathway. *J. Neurosci.* 11: 2821-2828
- Lärkfors L, Ebendal T, Whittemore SR, Persson B, Hoffer B y Olson L. (1987) Decreased level of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in the aged rat brain. *Mol. Brain Res.* 3: 55-60
- Larrabee MG. (1995) Lactate metabolism and its effects on glucose metabolism in an excised neural tissue. *J Neurochem.* 64: 1734-1741.
- Larrabee MG. (1996) Partitioning of CO₂ production between glucose and lactate in excised sympathetic ganglia, with implications for brain. *J Neurochem.* 67: 1726-1734.
- Le Jeune H, Cécyre D, Rowe W, Meaney MJ y Quirion R. (1996) Ionotropic glutamate receptor subtypes in the aged memory-impaired and unimpaired Long-Evans rat. *Neuroscience* 74: 349-363
- Lee KS y Reddington M. (1986) 1,3-Dipropyl-8-ciclopentylxantine (DPCPX) inhibition of [³H]N-ethylcarboxamidoadenosine (NECA) binding allows the visualization of putative non-A₁ adenosine receptors. *Brain Res.* 368: 394-398
- Lehmann A, Isacson H y Hamberger A. (1983) Effects of in vivo administration of kainic acid on the extracellular amino acid pool in the rabbit hippocampus. *J Neurochem* 40: 1314, 1320
- Lehre KP, Levy LM, Ottersen OP, Storm-Mathisen J y Danbolt NC. (1995) Differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: quantitative and immunohistochemical observations. *J. Neurosci.* 15: 1835-1853
- Lei SZ, Pan ZH, Aggarwal SK, Chen HSV, Hartman J, Sucher NJ y Lipton SA. (1992) Effect of nitric oxide production on the redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex. *Neuron* 8: 1087-1099
- Leung L, Martin L y Steward D (1994). Hippocampal theta rhythm in behaving rats following ibotenic acid lesion of the septum. *Hippocampus* 4: 136-147
- Leutgeb S y Mizumori (1999) Excitotoxic septal lesions results in spatial memory deficits and altered flexibility of hippocampal single-unit representations. *J Neurosci* 19: 6661-6672
- Levi A, Kong RM y Lieberman HR. (1991) Nimodipine improves spatial working memory and elevates hippocampal acetylcholine in young rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 39: 781-786
- Lewis RP y Shute CCD. (1967) The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain* 191: 521-542
- Liévens J, Bernal F, Forni C, Mahy N y Kerkerian-LeGoff L (2000) Characterization of striatal lesions produced by glutamate uptake alteration: cell death, reactive gliosis and changes in GLT1 and GADD45 mRNA expression. *Glia.* (en prensa)
- Lindroth P y Mopper K. (1979) High performance liquid chromatographic determination of subpicomole amounts of amino acids by precolumn fluorescence derivatization with o-phthaldialdehyde. *Anal. Chem.* 51: 1667-1674
- Lipton S. (1993) Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci.* 16: 527-532.

- Logan WJ y Snyder SH. (1972) High affinity uptake systems of glycine, glutamic and aspartic acids in synaptosomes of rat central nervous system. *Brain Res.* 42: 413-431
- Longo LD. (1997) Hypoxia-ischaemia and the developing brain: hypotheses regarding the pathophysiology of fetal-neonatal brain damage. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104: 652-662
- López Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, Junque C, Pujol J, Guardia E y Grau JM. (1996) Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Arch Neurol.* 53: 251-256.
- Lucas DR y Newhouse JP. (1957) The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch. Ophthalmol.* 58: 193-201
- Lucchi R, Latini S, de Mendonça A, Sebastião AM y Ribeiro JA. (1996) Adenosine by activating A₁ receptors prevents GABA_A-mediated actions during hypoxia in the rat hippocampus. *Brain Res.* 732: 261-266
- Lupica CR, Proctor WR y Dunwiddie TV. (1992) Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission by adenosine in rat hippocampus: analysis of unitary EPSP variance by whole-cell recording. *J. Neurosci.* 12: 3753-3764
- Lyden P y Lonzo L. (1994) Combination therapy protects ischemic brain in rats: a glutamate antagonist plus a gamma-aminobutyric acid agonist. *Stroke* 25: 189-195
- Madshus IH. (1988) Regulation of intracellular pH in eukaryotic cells. *Biochem. J.* 250: 1-8
- Magariños AM y McEwen BS. (1995) Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 69: 89-99
- Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL y Shulman RG. (1999) Energy on demand. *Science* 283: 496-497
- Mahy N, Andrés N, Andrade C y Saura J (2000) Age-related changes in MAO-A and -B during human and mouse brain aging. *Neurobiology.* (en prensa)
- Mahy N, Bendahan G, Boatell ML, Bjelke B, Tinner B, Olson L y Fuxe K. (1995) Differential brain area vulnerability to long-term subcortical excitotoxic lesions. *Neuroscience* 65: 15-25
- Mahy N, Diaz R, Andrés N y Fuxe K. (1996) Ibotenic acid in the medial septum increases brain-derived neurotrophic factor mRNA levels in the dorsal rat hippocampal formation. *Neurosci. Lett.* 213: 169-172
- Mahy N, Prats A, Riveros A, Andrés N y Bernal F. (1999) Basal ganglia calcification induced by excitotoxicity: an experimental model characterised by electron microscopy and X-ray microanalysis. *Acta Neuropathol.* 98: 217-225.
- Mann D (1988) The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev.* 43: 99-136
- Manzoni O, Manabe T y Nicoll R. (1994) Release of adenosine by activation of NMDA receptors in the hippocampus. *Science* 265:2098-2101
- Marczynski T. (1998) GABAergic deafferentiation hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease revisited. *Brain Res. Bull.* 45: 314-379

- Markowska AL, Olton DS y Givens B. (1994) Cholinergic manipulations in the medial septal area: age-related effects on working memory and hippocampal electrophysiology. *J. Neurosci.* 4: 136-147
- Markram H y Segal M. (1990) regional changes in NGF receptor immunohistochemical labeling in the septum of the aged rat. *Neurobiol. Aging* 11: 481-484
- Martinez Murillo R, Fernández T, Alguacil MM., Aguado F, Achaval M, Bovolenta P, Rodrigo J y Nieto Sampedro M. (1991) Subcellular localization of nerve growth factor receptors in identified cells of the rat nucleus basalis magnocellularis: an immunocytochemical study. *Neuroscience* 42: 463-472
- Matsuoka Y, Okazaki M, Takada K, Kitamura Y, Ohta S, Sekino Y y Taniguchi T. (1999) Endogenous adenosine protects CA1 neurons from kainic acid-induced neuronal cell loss in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 11: 3617-3625
- Mattson MP y Mark RJ. (1996) Excitotoxicity and excitoprotection in vitro. *Adv. Neurol.* 71: 1-35
- McAdoo DJ, Robak G, Xu GY y Hughes MG. (2000) Adenosine release upon spinal cord injury. *Brain Res.* 854: 152-157
- McAlonan GM, Dawson GR, Wilkinson LO, Robbins TW y Everitt BJ. (1995) The effects of AMPA-induced lesions of the medial septum and vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca on spatial delayed non-matching to sample and spatial learning in the water maze. *Eur. J. Neurosci.* 7: 1034-1049
- McDonald JW y Johnston MV. (1990) Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res. Rev.* 15: 41-70
- McGee Russel S. (1958) Histological methods for calcium *J. Histochem Cytochem* 6:22
- McMahon HT, Barrie AP, Lowe M y Nicholls DG. (1989) Glutamate release from guinea-pig synaptosomes: stimulation by reuptake-induced depolarization. *J. Neurochem.* 53: 71-79
- Meana JJ. (1996) Caracterización funcional in vivo de receptores por métodos fisiológicos y farmacológicos En: *Receptores para neurotransmisores* (Ed García Sevilla J) Ediciones en Neurociencias SL, Barcelona págs.153-180
- Meldrum BS. (1994) The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology* 44: s14-s23
- Meldrum B y Garthwaite J. (1990) Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 379-387
- Meyer F. (1989) Calcium, neuronal hyperexcitability and ischemic injury. *Brain Res Rev.* 14: 227-243
- Michaelis EK. (1998) Molecular biology of glutamate receptor in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol.* 54: 369-415.
- Miettinen R, Sirviö J, Riekkinen P, Laakso MP, Riekkinen M y Riekkinen P, Jr. (1993) Neocortical, hippocampal and septal parvalbumin- and somatostatin-containing neurons in young and aged rats: correlation with passive avoidance and water maze performance. *Neuroscience.* 53: 367-378.
- Milner TA, Kurucz OS, Veznedaroglu E y Pierce JP. (1995) Septohippocampal neurons in the rat septal complex have substantial glial coverage and receive direct contacts from noradrenaline terminals. *Brain Res.* 670: 121-136

- Miyoshi R, Kito S, Doudou N y Nomoto T. (1991) Effect of age on α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) binding sites in the rat brain studied by in vitro autoradiography. *Neurochem. Res.* 16: 849-854
- Mizumori SJY, Perez GM, Alvarado MC, Barner CA y McNaughton BL. (1990) Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res.* 528: 12-20
- Monyer H, Hartley DM y Choi DW. (1990) 21-Aminosteroids attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures. *Neuron* 5: 121-126
- Moore SD, Madamba SG, Joëls M y Siggins GR. (1988) Somatostatin augments the m-current in hippocampal neurons. *Science* 239: 278-280
- Morris RGM, Anderson E, Lynch GS y Baudry M. (1986) Selective impairment of learning in rats and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. AP5. *Nature* 319: 774-776
- Muir J, Everitt B y Robbins T. (1994) AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: A significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci.* 14: 2313-2326.
- Nagaratnam N y Plew JD. (1998) Extensive intracranial calcification secondary to hypoxia, presenting with dyspraxic gait. *Australas. Radiol.* 42: 232-233
- Nagasawa H, Araki T y Kogure K. (1994) Alteration of muscarinic acetylcholine binding sites in the postischemic brain areas of the rat using in vitro autoradiography. *J. Neurol. Sci.* 121: 27-31
- Naito S y Ueda T. (1983) Adenosine triphosphate-dependent uptake of glutamate into protein I-associated vesicles. *J. Biol. Chem.* 258: 696-699
- Nakanishi S. (1994) Metabotropic glutamate receptors: synaptic transmission, modulation, and plasticity. *Neuron* 13: 1031-1037
- Nehlig A y Pereira de Vasconcelos A. (1993) Glucose and ketone body utilization by the brain of neonatal rats. *Prog. Neurobiol.* 40: 163-221
- Nicholson C, Ten Bruggencate G, Steimberg R y Stöckle H. (1977) Calcium modulation in brain extracellular microenvironment demonstrated with ion-selective micropipette. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 74: 1287-1290
- Nicoletti F, Bruno V, Copani A, Casabona G y Knöpfel T. (1996) Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders? *Trends Neurosci.* 19: 267-271
- Nicoll RA, Malenka RC y Kauer JA. (1990) Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.* 70: 513-565
- Nitsch C y Schaefer F. (1990) Calcium deposits develop in rat substantia nigra but not striatum several weeks after local ibotenic acid injection. *Brain Res. Bull.* 25: 769-773
- Nitsch C y Scotti A. (1992) Ibotenic acid-induced calcium deposits in rat substantia nigra. Ultrastructure of their time-dependent formation. *Acta Neuropathol.* 85: 55-70.
- Nyakas C, Buwalda B y Luiten PGM. (1996) Hypoxia and brain development. *Prog. Neurobiol.* 49: 1-51

- Nyakas C, Luiten P, y Traber J. (1987) Detailed projection patterns of septal and diagonal band efferents to the hippocampus in the rat with emphasis on innervation of CA1 and dentate gyrus. *Brain Res Bull.* 18: 533-545.
- O'Neill RD, Gonzalez Mora JL, Boutelle MG, Ormonde DE, Lowry JP, Duff A, Fumero B, Fillenz M y Mas M. (1991) Anomously high concentrations of brain extracellular uric acid detected with chronically implanted probes: implications for in vivo sampling techniques. *J. Neurochem.* 57: 22-29
- Obrenovitch TP y Urenjak J. (1997) Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy. *Prog. Neurobiol.* 51: 39-87
- Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E y Jay TM (2000) Excitotoxicity in neurological disorders- the glutamate paradox. *Int. J. Dev. Neurosci* 18: 281-287
- Ohno M y Watanabe S. (1996) Working memory failure by stimulation of hippocampal adenosine A₁ receptors in rats. *NeuroReport* 7: 3013-3016
- Olney JW, Ho OL y Rhee V. (1971) Cytotoxic effects of acidic and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Exp. Brain Res.* 14: 61-76
- Olney JW, Wozniak DF y Farber NB. (1997) Excitotoxic neurodegeneration in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 54: 1234-1240
- Olsen R, Szamraj O y Houser C. (1987) [³H] AMPA binding to glutamate receptor subpopulations in rat brain. *Brain Res.* 402: 243-254.
- Onodera H, Sato G y Kogure K. (1987) Quantitative autoradiographic analysis of muscarinic cholinergic and adenosine A1 binding sites after transient forebrain ischemia in the gerbil. *Brain Res.* 415: 309-322
- Owens J, Robbins CA, Wenzel J y Swartzkroin PA. (1997) Acute and chronic effects of hypoxia on the developing hippocampus. *Ann. Neurol.* 41: 187-199
- Ozawa S, Kamiya H y Tsuzuki K. (1998) Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol.* 54: 581-618.
- Panigrahy A, White WF, Rava LA y Kinney C. (1995) Developmental changes in [³H]kainate binding in human brainstem sites vulnerable to perinatal hypoxia-ischemia. *Neuroscience* 67: 441-454
- Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jęftinija K y Haydon PG. (1994) Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature* 369: 744-747
- Pasti L, Volterra A, Pozzan T y Carmignoto G. (1997) Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communications between neurons and astrocytes in situ. *J. Neurosci.* 17: 7817-7830
- Patel AJ, Kiss J y Gray C. (1992) Organization of septo-hippocampal neurons and their regulation by trophic factors produced by astrocytes. En: *Neurodegeneration*. (Eds. Hunter AJ y Clark M) Academic Press, London. págs. 59-80
- Paxinos, G. y Watson C. (1986) The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney.
- Pazos A, Mengod G, Cortés R, del Arco C y Palacios JM. (1996) Visualización de receptores por métodos autorradiográficos y de hibridación in situ. En: *Receptores para neurotransmisores* (Ed García Sevilla J) Ediciones en Neurociencias SL, Barcelona. Págs 81-112

- Pazzagli M, Corsi C, Latini S, Pedata F y Pepeu G. (1994) In vivo regulation of extracellular adenosine levels in the cerebral cortex by NMDA and muscarinic receptors. *Eur. J Pharmacol* 254: 277-282
- Pedata F, Latini S, Pugliese AM y Pepeu G. (1993) Investigations into the adenosine outflow from the hippocampal slices evoked by ischemia-like conditions. *J. Neurochem.* 61: 284-289
- Pellerin L y Magistretti PJ. (1997) Glutamate uptake stimulates Na⁺, K⁺ -ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J. Neurochem.* 69: 2132-2137
- Petegnief V, Saura J, Dewar D, Cummins DJ, Dragunow M y Mahy N. (1999) Long-term effects of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate and 6-nitro-7-sulphamoylbenzo(f)quinoxaline -2,3-dione in the rat basal ganglia: calcification, changes in glutamate receptors and glial reactions. *Neuroscience.* 94: 105-115.
- Peterson GM. (1989) A quantitative analysis of the crossed septohippocampal projection in the rat brain. *Anat. Embryol.* 180: 421-425
- Petsche H, Stumpf C y Gogolak G. (1962) The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 14: 202-211
- Pfrieger FW y Barres BA. (1996) New views on synapse-glia interactions. *Curr. Op. Neurobiol.* 6: 615-621
- Phillis JW, Walter GA y Simpson RE. (1991) Brain adenosine and transmitter amino acid release from the ischemic rat cerebral cortex: effects of the adenosine deaminase inhibitor deoxycofomycin. *J. Neurochem.* 56: 644-650
- Phillis JW, Smith-Barbour M, O'reagan MH y Perkins LM. (1994) Amino acid and purine releases in the rat following temporary middle cerebral artery occlusion. *Neurochem. Res.* 19: 1125-1130
- Pines G, Danbolt NC, Bjoras M, Zhang Y, Bendahan A, Eide L, Koepsell H, Storm-Mathisen J, Seeberg EK y Kanner BI. (1992) Cloning and expresion of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature* 360: 464-467
- Pisani A, Calabresi P, Centonze D y Bernardi G. (1997) Enhancement of NMDA responses by group I metabotropic glutamate receptor activation in striatal neurones. *Br J Pharmacol.* 120: 1007-1014.
- Porter J y McCarthy K (1995) Adenosine receptors modulate [Ca²⁺]_i in hippocampal astrocytes in situ *J Neurochem* 65: 1515-1523
- Potier B, Rascol O, Jazat F, Lamour Y y Dutar P. (1992) Alterations in the properties of hippocampal pyramidal neurons in the aged rat. *Neuroscience* 48: 793-806
- Poucet B y Herrmann T. (1990) Septum and medial frontal cortex contribution to spatial problem-solving. *Behav. Brain Res.* 37: 269-280
- Quirion R. (1987) Characterization and autoradiographic distribution of hemicholinium-3-high-affinity choline uptake sites in mammalian brain. *Synapse* 1: 293-303
- Quirion R, Araujo D, Regenold W y Boksa P. (1989) Characterization and quantitative autoradiographic distribution of [³H]-acetylcholine muscarinic receptors in mammalian brain. Apparent labelling of an M₂-like receptor subtype. *Neuroscience* 29: 271-289

- Quirion R, Wilson A, Rowe W, Aubert I, Richards J, Doods H, Parent A, White N y Meaney MJ. (1995) Facilitation of acetylcholine release and cognitive performance by an M₂-muscarinic receptor antagonist in aged memory impaired rats. *J. Neurosci.* 15: 1455-1462
- Racca C, Stephenson FA, Streit P, Roberts JDB y Somogyi P. (2000) NMDA receptor content of synapses in stratum radiatum of the hippocampal CA1 area. *J Neurosci.* 20: 2512-2522.
- Raine CS. (1994) Neurocellular anatomy. En: *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects* (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB eds). Raven Press, Ltd. New York. Págs. 3-32.
- Reynolds IJ y Hastings TG. (1995) Glutamate induces the production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation. *J. Neurosci.* 15: 3318-3327
- Ritcher Levin G y Segal M. (1989) Spatial performance is severely impaired in rats with combined reduction of serotonergic and cholinergic transmission. *Brain Res.* 477: 404-407
- Robbins T, Everitt B, Ryan C, Marston H, Jones G y Page K. (1989) Comparative effects of quisqualic and ibotenic acid-induced lesions of the substantia innominata and globus pallidus on the acquisition of a conditional visual discrimination: differential effects on cholinergic mechanisms. *Neuroscience.* 28: 337-352.
- Roberts RC, McCarthy KE, Ottersen OP, Okuno E y Schawarcz R. (1995) 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase-containing astrocytic processes surround glutamate containing axon terminals in the rat striatum. *J. Neurosci.* 15: 1150-1161
- Robledo P, Ursu G y Mahy N. (1999) Effects of adenosine and gamma-aminobutyric acid A receptor antagonists on *N*-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in the rat hippocampus. *Hippocampus.* 9: 527-533.
- Rorke LB. (1982). Pathology of perinatal brain injury. Raven Press, New York,
- Rosenblum WI. (1997) Histopathologic clues to the pathways of neuronal death following ischemia/hypoxia. *J. Neurotrauma.* 14: 313-326
- Rothe F, Schmidt W y Wolf G. (1983) Postnatal changes in the activity of glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in the rat nervous system with special reference to the glutamate transmitter metabolism. *Devl Brain Res.* 11: 67-74.
- Rothstein JD. (1995a) Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv. Neurol.* 68: 7-20
- Rothstein J y Kuncl R. (1995b) Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem.* 65: 643-651.
- Rowe WB, Spreekmeester E, Meaney MJ, Quirion R y Rochford J. (1998) Reactivity to novelty in cognitively-impaired and cognitively-unimpaired aged rats and young rats. *Neuroscience.* 83: 669-680.
- Rudolphi KA, Schubert P, Parkinson FE y Fredholm BB. (1992) Adenosine and brain ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 4: 346-369.
- Rush DK y Streit K. (1992) Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs. *Psychopharmacology* 106: 375-382

- Sanfeliu C, Hunt A y Patell AJ. (1990) Exposure to N-methyl-D-aspartate increases release of arachidonic acid in primary cultures of rat hippocampal neurons and not in astrocytes. *Brain Res.* 526: 241-248
- Saransaari P y Oja SS. (1997) Enhanced GABA release in cell-damaging conditions in the adult and developing mouse hippocampus. *Int. J. Dev. Neurosci.* 15: 163-174
- Sato K, Morimoto K, Ujike H, Yamada T, Yamada N, Kuroda S y Hayabara T. (1994) The effects of perinatal anoxia or hypoxia on hippocampal kindling development in rats. *Brain Res. Bull.* 35: 167-170
- Saura J, Andrés N, Andrade C, Ojuel J, Eriksson K y Mahy N. (1997) Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in normal human brain. *Neurobiol. Aging* 18: 497-507
- Saura J, Boatell ML, Bendahan G y Mahy N. (1995) Calcium deposits formation and glial reaction in rat brain after ibotenic acid-induced basal forebrain lesions. *Eur. J. Neurosci.* 7: 1569-1578
- Saura J, Kettler R, Da Prada M y Richards JG. (1992) Quantitative enzyme radioautography with ³H-Ro41-1049 and ³H-Ro19-6327 *in vitro*: Localization and abundance of MAO-A and MAO-B in rat CNS, peripheral organs, and human brain. *J Neurosci.* 12: 1977-1999.
- Saura J, Richards JG y Mahy N. (1994) Differential age-related changes of MAO-A and MAO-B in mouse brain and peripheral organs. *Neurobiol. Aging* 14: 399-408
- Scanziani M, Salin PA, Vogt KE, Malenka RC y Nicoll RA. (1997) Use-dependent increases in glutamate concentration activate presynaptic metabotropic glutamate receptors. *Nature* 385: 630-634
- Schell MJ, Molliver ME y Snyder SH. (1995) D-serine, an endogenous synaptic modulator: localization to astrocytes and glutamate-stimulated release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 3948-3952
- Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC y Montal M. (1996) Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J. Neurosci.* 16: 6125-6133
- Schlessinger J y Ullrich A. (1992) Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 9: 383-391
- Scholz K y Miller R. (1991) Analysis of adenosine actions on Ca²⁺ currents and synaptic transmission in cultured rat hippocampal pyramidal neurones. *J. Physiol. Lond.* 435: 373-393.
- Schousboe A y Pasantes Morales H. (1989) Potassium-stimulated release of [³H]taurine from cultured GABAergic and glutamatergic neurons. *J. Neurochem.* 53: 1309-1315
- Schurr A, Miller JJ, Payne RS y Rigor BM. (1999) An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. *J Neurosci.* 19: 34-39.
- Shaw PJ. (1994) Excitotoxicity and motor neurone disease: a review of the evidence. *J. Neurol. Sci.* 124: 6-13
- Sherman KA y Friedman E. (1990) Pre- and post-synaptic cholinergic dysfunction in aged rodent brain regions: new findings and an interpretative review. *Int. J. Dev. Neurosci.* 8: 689-708
- Shibanoki S, Kogure M, Sugahara M y Ishikawa K. (1993) Effect of systemic administration of N-methyl-D-aspartic acid on extracellular taurine level measured by microdialysis in the hippocampal CA1 field and striatum of rats. *J. Neurochem.* 61: 1698-1704

Shiber W, Günter P, Schliebs R y Bigl V (1997) Repeated administration of tacrine to normal rats effects on cholinergic, glutamatergic and GABAergic receptor subtypes in rat brain using receptor autoradiography. *Neurochem Int.* 31: 693-703

Shooter EM. (1992) Nerve growth factor: A small protein with a large potential. En: *Neurodegeneration*. (Eds. Hunter AJ y Clark M) Academic Press, London. págs. 33-46

Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL y Shulman RG. (1998) Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95: 316-321.

Siesjö BK y Bengtsson F. (1989) Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9: 127-140

Siman R y Noszek JC. (1988) Excitatory amino acids activate calpain I and induce structural protein breakdown in vivo. *Neuron* 1: 279-287

Siman R, Noszek C y Kegerise C. (1989) Calpain I activation is specifically related to excitatory amino acid induction of hippocampal damage. *J. Neurosci.* 9: 1579-1590

Simpson RE, O'Regan MH, Perkins LM y Phillis JW. (1992) Excitatory transmitter amino acid release from the ischemic rat cerebral cortex: Effects of adenosine receptor agonists and antagonists. *J. Neurochem.* 58: 1683-1690

Simpson PB y Russell JT. (1998) Role of mitochondrial Ca²⁺ regulation in neuronal and glial cell signalling. *Brain Res Rev.* 26: 72-81.

Sladeczek F, Pin JP, Recasens M, Bockaert J y Weiss S. (1985) Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. *Nature* 317: 717-719

Smith S. (1992) Do astrocytes process neural information? En: *Progress in brain research* (Yu A, Hertz L, Norenberg M, Sykova E, Waxman S eds). Elsevier science publishers, Stanford. Págs. 119-136.

Smith ML y Booze RM. (1995) Cholinergic and GABAergic neurons in the nucleus basalis region of young and aged rats. *Neuroscience* 67: 679-688

Sperk G. (1994) Kainic acid seizures in the rat. *Prog. Neurobiol.* 42: 1-32

Squire LR. (1992) Memory and hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.* 99: 195-231

St Jacques R, Chapman A, Lacaille JC, Mohr G y Schipper HM. (1999) Acceleration of ageing-related gliopathic changes and hippocampal dysfunction following intracerebroventricular infusion of cysteamine in adult rats. *Neuroscience.* 90: 1103-1113.

Stallcup WB, Bulloch K y Baetge EE. (1979) Coupled transport of glutamate and sodium in a cerebellar nerve cell line. *J. Neurochem.* 32: 57-65

Steinhäuser C y Gallo V. (1996) News on glutamate receptors in glial cells. *Trends Neurosci.* 19: 339-345.

Stephenson DT, Schober DA, Smalstig EB, Mincy RE, Gehlert DR y Clemens JA. (1995) Peripheral benzodiazepine receptors are colocalized with activated microglia following transient global forebrain ischemia in the rat. *J. Neurosci.* 15: 5263-5274

- Stewart GR, Olney J, Schmidt R y Wozniak DF. (1995) Mineralization of the globus pallidus following excitotoxic lesion of the basal forebrain. *Brain Res.* 695: 81-87.
- Stewart D y Vanderwolf C. (1987) Hippocampal rhythmical slow activity following ibotenic acid lesions of the septal region. I Relations to behavior and effects of atropine and urethane *Brain Res* 423: 101-108
- Storck T, Schulte S, Hofmann K y Stoffel W. (1992) Structure, expression, and functional analysis of a Na⁺-dependent glutamate/aspartate transporter from rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10955-10959
- Stout AK, Raphael HM, Kanterewicz BI, Klann E y Reynolds IJ. (1998) Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat. Neurosci.* 1: 366-373
- Streit WJ, Walter SA y Pennell NA. (1999) Reactive microgliosis. *Prog. Neurobiol.* 57: 563-581
- Strolin Benedetti M y Keane PE. (1980) Differential changes in monoamine oxidase A and B activity in the aging rat brain. *J Neurochem.* 35: 1026-1032.
- Sugaya K, Chouinard M, Green R, Robbins M, Personett D, Kent C, Gallagher M y McKinney M. (1996) Molecular indices of neuronal and glial plasticity in the hippocampal formation in a rodent model of age-induced spatial learning impairment. *J. Neurosci.* 16: 3427-3443
- Suzuki F, Shimada J, Shiozaki S, Ichikawa S, Ishii A, Nakamura J, Nonaka H, Kobayashi H y Fuse E. (1993) Adenosine A₁ antagonist, 3 structure-activity relationships on amelioration against scopolamine- or N6-((R)-phenylisopropyl) adenosine-induced cognitive disturbance. *J. Med. Chem.* 36: 2508-2518
- Szatkowski M, Barbour B y Attwell D. (1990) Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. *Nature* 348: 443-446
- Tabrizi SJ, Cleeter MWJ, Xuereb J, Taanman JW, Cooper JM y Schapira AHV. (1999) Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann. Neurol.* 45: 25-32
- Tacconi MT. (1998) Neuronal death: is there a role for astrocytes? *Neurochem. Res.* 23: 759-765
- Takahashi M, Billups B, Rossi D, Sarantis M, Hamann M y Attwell D. (1997) The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J. Exp. Biol.* 200: 401-409
- Takeda A, Onodera H, Sugimoto A, Itoyama Y, Kogure K, Rauvala H y Shibahara S. (1995) Induction of heparin-binding growth-associated molecule expression in reactive astrocytes following hippocampal neuronal injury. *Neuroscience.* 68: 57-64.
- Tatton WG, Greenwood CE, Verrier MC, Hollan DP, Kwan MM y Biddle FE. (1991) Different rates of age-related loss for four murine monoaminergic neuronal populations. *Neurobiol Aging.* 12: 543-556.
- Taylor P y Brown JH. (1994) Acetylcholine. En: *Basic Neurochemistry*. (Eds. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW y Molinoff PB) Raven Press, New York. págs. 231-260
- Tetzlaff W, Schubert P y Kreutzberg GW. (1987) Synaptic and extrasynaptic localization of adenosine binding sites in the rat hippocampus. *Neuroscience* 21: 869-875
- Toht K, Borhegyi Z y Freund TF. (1993) Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J. Neurosci.* 13: 3712-3724

- Torp R, Danbolt NC, Babaie E, Bjoras M, Seeberg E, Storm-Mathisen J y Ottersen OP. (1994) Differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: an in situ hybridization study. *Eur. J. Neurosci.* 6: 936-942
- Toti P, Balestri P, Cano M, Galluzzi P, Megha T, Farnetani MA, Palmeri ML, Vascotto M, Venturi C y Fois A. (1996) Celiac disease with cerebral calcium and silica deposits: X-ray spectroscopic findings, an autopsy study. *Neurology* 46: 1088-1092
- Tymianski M y Tator CH. (1996) Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury. *Neurosurgery.* 38: 1176-1195.
- Tymianski M, Wallace MC, Spigelman I, Uno M, Carlen PL, Tator CH y Charlton MP. (1993) Cell-permeant Ca^{2+} chelators reduce early excitotoxic and ischemic neuronal injury in vitro and in vivo. *Neuron* 11: 221-235
- Uematsu D, Greenberg JH, Reivich M y Karp A. (1988) In vivo measurement of cytosolic free calcium during cerebral ischemia and reperfusion. *Ann. Neurol.* 24: 420-428
- Uematsu D, Greenberg JH, Hickey WF y Reivich M. (1989) Nimodipine attenuates both increase in cytosolic free calcium and histologic damage following focal cerebral ischemia and reperfusion in cats. *Stroke* 20: 1531-1537
- Ungerstedt U. (1984) Measurement of neurotransmitter release by intracranial dialysis. En *Measurement of neurotransmitter release by intracranial dialysis.* (Ed Marsen C) John Wiley & Sons Ltd (New York) págs. 88-55
- van Galen PJM, van Bergen AH, Gallo-Rodríguez C, Melman N, Olah ME, Ijzerman AP, Stiles GL y Jacobson KA. (1994) A binding site model and structure activity relationships for the rat A_3 adenosine receptor. *Mol. Pharmacol.* 45: 1101-1111
- Vanderwolf CH. (1987) Near-total loss of 'learning' and 'memory' as a result of combined cholinergic and serotonergic blockade in the rat. *Behav. Brain Res.* 23: 43-57
- Vanderwolf CH y Cain DP. (1994) The behavioral neurobiology of learning and memory: a conceptual reorientation. *Brain Res Rev.* 19: 264-297.
Exp. Brain Res. 114: 454-460
- Venero J y Hefti F. (1998) Regionally specific induction of BDNF and truncated trkB.T1 receptors in the hippocampal formation after intraseptal injection of kainic acid. *Brain Res.* 790: 270-277
- Verkhatsky AJ y Petersen OH. (1998) Neuronal calcium stores. *Cell Calcium* 24: 333-343
- Vilaro MT, Palacios JM y Mengod G. (1994) Multiplicity of muscarinic autoreceptors subtypes: comparison of the distribution of cholinergic cells and cells containing mRNA for the five subtypes of muscarinic receptors in the rat brain. *Mol. Brain Res.* 21: 30-46
- Volpe JJ. (1995). *Neurology of the newborn.* W.B. Saunders, Philadelphia,
- Volterra A, Trotti D, Tromba C, Floridi S y Racagni G. (1994) Glutamate uptake inhibition by oxygen free radicals in rat cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 14: 2924-2932
- Waite J, Chen A, Wardlow M y Thal L. (1994) Behavioural and biochemical consequences of combined lesions of the medial septum/diagonal band and nucleus basalis in the rat when ibotenic acid, quisqualic acid and AMPA are used *Exp Neurol.* 30: 214-229

- Wallenstein GV, Eichenbaum H y Hasselmo ME. (1988). The hippocampus as an associator of discontiguous events. *Trends Neurosci.* 21: 317-323
- Wang XF y Daw NW. (1996) Metabotropic glutamate receptors potentiate responses to NMDA and AMPA from layer V cells in rat visual cortex. *J Neurophysiol.* 76: 808-815.
- Watanabe Y, Gould E y McEwen BS. (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 588: 341-345
- Werth JL y Thayer SA. (1994) Mitochondria buffer physiological calcium loads in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 14: 348-356
- Williams LR, Rylett RJ, Moises HC y Tang AH. (1991) Exogenous NGF affects cholinergic transmitter function and Y-maze behavior in aged Fischer 344 male rats. *Can. J. Neurol. Sci.* 18: 403-407
- Williams LR y Rylett RJ. (1990) Exogenous nerve growth factor increases the activity of high-affinity choline uptake and choline acetyltransferase in brain of Fisher 344 male rats. *J. Neurochem.* 55: 1042-1049
- Williams TL, Day NC, Ince PG, Kamboj RK y Shaw PJ. (1997) Calcium-permeable α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptors: a molecular determinant of selective vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 42: 200-207
- Winn P, Stone TW, Latimer M, Hastings MH y Clark AJM. (1991) A comparison of excitotoxic lesions of the basal forebrain by kainate, quinolinate, ibotenate, N-methyl-D-aspartate or quisqualate, and the effects on toxicity of 2-amino-5-phosphonovaleric acid and kynurenic acid in the rat. *Br J Pharmacol.* 102: 904-908.
- Woolf NJ, Gould E y Butcher LL. (1989) Nerve growth factor receptor is associated with cholinergic neurons of the basal forebrain but not the pontomesencephalon. *Neuroscience* 30: 143-152
- Yermolaieva O, Brot N, Weissbach H, Heinemann SH y Hoshi T. (2000) Reactive oxygen species and nitric oxide mediate plasticity of neuronal calcium signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 448-453
- Yoon KW y Rothman SM. (1991) Adenosine inhibits excitatory but not inhibitory synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci.* 11: 1375-1380.
- Yu ZF, Bruce-Keller J, Goodman Y y Mattson MP. (1998) Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J. Neurosci. Res.* 53: 613-625
- Zapata A, Capdevila J y Trullás R (1998) Region-specific and calcium dependent increase in dialysate choline levels by NMDA. *J Neurosci* 18: 3597-3605
- Zapata A, Capdevila J y Trullás R (2000) Role of high-affinity choline uptake on extracellular choline and acetylcholine evoked by NMDA. *Synapse* 35: 272-280
- Zierler K. (1999) Whole body glucose metabolism. *Am. J. Physiol.* 276: E409-E426
- Zilles K, Werner L, Qü M, Schleicher A y Gross G. (1991) Quantitative autoradiography of 11 different transmitter binding sites in the basal forebrain region of the rat. Evidence of heterogeneity in distribution patterns. *Neuroscience* 42: 473-481

