

2 m 11.3047.11

i

Université de Montréal

Influence de l'oxyde nitrique sur les réponses
visuelles du collicule supérieur
du rat en développement

Par

Jamila Ait Oubah

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en Sciences Neurologiques

Décembre 2001



© Jamila Ait Oubah, 2001

W
4
158
2002
N.135

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Influence de l'oxyde nitrique sur les réponses
visuelles du collicule supérieur
du rat en développement

Présenté par:

Jamila Ait Oubah

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Michel Anctil
Président rapporteur

Hakima Moukhles
Membre de jury

Stéphane Molotchnikoff
Directeur de recherche

Jean-Paul Guillemot
Codirecteur de recherche

Sylvain Chemtob
Codirecteur de recherche

Mémoire accepté le: _____

Sommaire

L'oxyde nitrique (NO) est impliqué dans la transmission neuronale. Il module la libération des neurotransmetteurs et stabilise les connections synaptiques dans le cerveau mature et lors de son développement.

Cette étude vise à déterminer l'influence de l'inhibition de la synthèse du NO sur les potentiels de champs évoqués au niveau du collicule supérieur du rat. La synthèse du NO a été diminuée en inhibant l'oxyde nitrique synthase par une microinjection du *N*^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). L'activité oscillatoire des réponses visuelles évoquées a été analysée par une méthode de transformation de Fourier rapide (FFT: Fast Fourier Transform). Les réponses évoquées ont été enregistrées chez des rats anesthésiés adultes et chez des ratons âgés de 13 à 19 jours après la naissance (PN). Cette fenêtre temporelle a été choisie car elle cerne l'ouverture des paupières.

La manipulation du taux de NO provoque un effet dépendant de l'âge et du type de réponse visuelle (ON ou OFF). L'inhibition de la synthèse du NO diminue l'amplitude des oscillations ON chez les jeunes ratons âgés de 13-14 jours PN, alors qu'elle renforce l'amplitude des oscillations OFF pour les différents groupes d'ages postnataux (≤ 19 jours PN). Les composantes oscillatoires lentes (7-12 Hz) ne sont aucunement affectées.

Chez le rat adulte, l'inhibition de la synthèse du NO augmente l'amplitude des oscillations lors de la réponse ON alors qu'elle abolit les oscillations lors de la réponse OFF. Le L-arginine a aussi été utilisé pour stimuler la synthèse du NO et son injection produit des effets opposés à ceux observés avec le L-NAME.

Nos résultats suggèrent que l'activité oscillatoire des neurones colliculaires est dépendante du NO.

Mots clés: Collicule supérieur; Oscillations; oxyde Nitrique; réponses ON; réponses OFF; L-NAME.

Summary

Nitric oxide (NO) is involved in neuronal transmission by modulating neurotransmitter release in adults and in stabilizing synaptic connections in developing brain.

We investigated the influence of down-regulation of NO synthesis on ON and OFF evoked field potentials in the rat superior colliculus. NO synthesis was decreased by inhibiting nitric oxide synthase (NOS) with an acute microinjection of L-NAME. The study focuses on rhythmic activity by analyzing Fast Fourier transform (FFT). Collicular responses were recorded in anesthetized rats, at postnatal days (PND) 13 to 19 and adults. This time window was chosen because it is centered around eye opening.

NO down-regulation resulted in a dual effect depending on age and response-type. NO synthesis inhibition decreased the magnitude of oscillations in ON responses in the youngest animals (PND13-14), whereas oscillations of frequencies higher than 20 Hz in OFF responses were increased in all age groups of developing rats. In adults NO down-regulation increased oscillations in ON responses and decreased oscillations in OFF responses. L-arginine was used to increase NOS activity and its injection produced effects opposite to those seen with L-NAME. Slow oscillatory components (7-12 Hz) were unaffected in all experiments.

Our data together with results reported in the literature suggest that rhythmic patterns of activity are NO-dependent.

Keywords: Superior colliculus; Oscillations; Nitric oxide; ON responses; OFF responses; L-NAME.

Table des matières

I. Introduction	1
1. La rétine	2
Organisation structurale	2
2. La dichotomie ON et OFF	4
Réponses cellulaires rétiniennes	4
Mécanismes de signalisation	6
3. Le collicule supérieur	8
Développement structural	11
Développement fonctionnel	13
4. L'oxyde nitrique	15
Mode d'action	15
La NO synthase	16
Localisation	19
5. Les fonctions du NO	20
La neuromodulation	21
Le développement	22
6. Objectifs	24
II. Article Scientifique	28
1. Abstract	30

2. Introduction	32
3. Materials and Methods	35
3.1. Animal preparation	35
3.2. Recordings and stimulation	36
3.3. Drugs administration	37
3.4. Data analysis	37
3.5. Histology	39
4. Results	41
4.1. Effects of NOS blockade upon LFP	41
4.2. Effects of NO synthesis inhibition upon rhythmicity	45
4.3. Averaged effects of NO down-regulation upon oscillatory pattern	49
4.4. Effects of L-NAME upon firing patterns	55
4.5. Effects of NO up-regulation upon evoked potentials	57
5. Discussion	59
5.1. NO and visual pathway development	60
5.2. NO and GABA	62
6. References	66
III. Discussion Générale	71
1. La physiologie des oscillations	73
2. Une rythmicité plus affirmée en obscurité	75
3. La manipulation du NO	77
Les potentiels de champs	78
L'activité oscillatoire mature	81
L'activité oscillatoire immature	84
4. L'implication de récepteurs	86
Les récepteurs NMDA	87
Les récepteurs GABA	89

IV. Références _____ **92****V. Annexe** _____ **111****1. Expérience contrôle** _____ **112**

Figure 1: Effet du liquide céphalorachidien synthétique sur les potentiels de champs ON et OFF. _____ **112**

2. Photomicrographie du CS _____ **113**

Figure 2: Photomicrographie du collicule supérieur du rat. _____ **113**

Liste des tableaux

Article Scientifique

Tableau I: Évolution de l'effet de l'inhibition de la synthèse du NO avec l'âge et le type de la réponse. _____ 54

Liste des figures

Introduction

- Figure 1:** Représentation schématique des couches du collicule supérieur du rat. _____ 9
- Figure 2:** Localisation postsynaptique de l'oxyde nitrique synthase. _____ 17

Article scientifique

- Figure 1:** Effet de l'inhibition de la synthèse du NO sur les potentiels de champs ON et OFF du collicule supérieur à 3 âges différents. _____ 44
- Figure 2:** L'analyse Fourier des potentiels de champs ON du collicule supérieur avant et après l'inhibition de la synthèse du NO à 3 âges différents. _____ 46
- Figure 3:** L'analyse Fourier des potentiels de champs OFF du collicule supérieur avant et après l'inhibition de la synthèse du NO à 3 âges différents. 48
- Figure 4:** Sommaire de l'effet de l'inhibition de la synthèse du NO sur l'activité oscillatoire ON et OFF. _____ 51
- Figure 5:** Effet de l'inhibition de la synthèse du NO sur les potentiels de champs et des réponses post-synaptiques ON et OFF du collicule supérieur à 3 âges différents. _____ 56
- Figure 6:** Effet de la stimulation de la synthèse du NO sur les potentiels de champs ON et OFF du collicule supérieur à 3 âges différents. _____ 58

Annexe

- Figure 1:** Effet du liquide céphalorachidien sur les potentiels de champs colliculaires ON et OFF. _____ 112
- Figure 2:** Photomicrographie du collicule supérieur du rat. _____ 113

Liste des sigles et abréviations

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate
CS	Collicule supérieur
CaM	Calmoduline
CC	Corticocolliculaire
cGMP	Guanosine monophosphate cyclique
CNQX	6-cyano-7-nitoquinoxaline-2,3-dione
FFT	Fast Fourier Transform
L-ARG	L-arginine
L-AP4	L-2-amino-4-phosphonobutyrate
CGL	Corps genouillé latéral
L-NAME	N ^ω -nitro-L-arginine methyl ester
L-NMMA	N ^ω -monomethyl-L-arginine
L-NNA	N ^ω -nitro-L-arginine
LTD	Dépression à long-terme
LTP	Potentialisation à long-terme
mGluR	Récepteur métabotrope au glutamate
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Oxyde nitrique
NOS	Oxyde nitrique synthase
cNOS	Oxyde nitrique synthase constitutive
eNOS	Oxyde nitrique synthase endothéliale
iNOS	Oxyde nitrique synthase induite
nNOS	Oxyde nitrique synthase neuronale
PN	Postnatal
RC	Rétinocolliculaire
SAI	Couche blanche intermédiaire
SAP	Couche blanche profonde
SGI	Couche grise intermédiaire
SGP	Couche grise profonde
SGS	Couche grise superficielle
SO	Couche optique
SZ	Couche zonale

Contribution de l'auteur à l'article scientifique

Influence of NO down-regulation on oscillatory evoked responses in developing rat superior colliculus:

L'étudiante Jamila Ait Oubah a mené à bien toutes les expériences, dont les résultats sont présentés dans cet article, sous la direction principale du Dr Stéphane Molotchnikoff et la codirection du Dr Jean-Paul Guillemot et du Dr Sylvain Chemtob. L'analyse et l'interprétation des résultats de même que la rédaction de cet article ont été effectués en majeure partie par Jamila Ait Oubah, sous la supervision du Dr Stéphane Molotchnikoff.

Les autres coauteurs ont contribué à l'interprétation des résultats et à la correction de l'article. Ils ont collaboré par leurs suggestions concernant la forme définitive de l'article.

le Dr Stephen Itaya a révisé et a corrigé l'orthographe et la syntaxe de l'article.

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire s'offre à moi l'occasion propice de remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'accomplissement de ce laborieux travail de recherche.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de recherche Dr Stéphane Molotchnikoff pour son dévouement, sa grande disponibilité et ses remarques judicieuses qui ont joué un rôle déterminant dans l'aboutissement de cette étude.

Je tiens également à remercier mes codirecteurs Dr Jean-Paul Guillemot et Dr Sylvain Chemtob pour leur soutien continu.

Je remercie Dr Svetlana Shumikhina pour ses précieux conseils et ses encouragements permanents.

Je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à mes très chers parents pour leur générosité, pour leur soutien indéfectible tant sur le plan moral que sur le plan financier ainsi que pour tous les innombrables sacrifices qu'ils ont consenti. Ce mémoire leur est très justement et très naturellement dédié.

Enfin je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes amis Fatima, Leyla, Yao-Fang, et Frédéric pour leur support quotidien.

Mon dernier merci sera pour toi Alberto... pour tout !

À mes très chers parents, pour leur amour

I. Introduction

1. *La rétine*

Organisation structurale

Le système visuel des mammifères commence avec l'œil dont l'intérieur est tapissé par la rétine. Cet organe sensoriel convertit l'énergie lumineuse en activité nerveuse. Contrairement aux autres structures sensorielles qui sont périphériques, la rétine a l'exclusivité de faire partie du système nerveux central. Son organisation synaptique ressemble beaucoup à celle des structures neuronales.

L'information visuelle est acheminée en majeure partie à partir des photorécepteurs aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires. Ces dernières produisent des potentiels d'action qui empruntent le nerf optique pour aboutir aux centres visuels centraux. À cette voie directe, s'ajoute une voie latérale qui relie les cellules bipolaires aux cellules horizontales et les cellules ganglionnaires aux cellules amacrines respectivement, pour moduler les réponses de la cellule centrale quand la périphérie est stimulée.

Chez les rongeurs, la rétine ne comporte pas de fovéa et la majorité des cellules ganglionnaires émettent une collatérale pour innover le collicule

supérieur et le corps genouillé latéral à partir duquel les potentiels d'action sont acheminés au cortex visuel. La rétine du rat est aménagée de sept couches cellulaires. Ces couches sont, de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire:

- la couche des photorécepteurs où les bâtonnets forment les principaux éléments.
- la couche nucléaire externe qui englobe les corps cellulaires des photorécepteurs.
- la couche plexiforme externe où les terminaisons synaptiques des photorécepteurs entrent en contact avec les dendrites des cellules bipolaires et horizontales.
- la couche nucléaire interne qui rassemble les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales et amacrines.
- la couche plexiforme interne où les cellules bipolaires côtoient les cellules amacrines et ganglionnaires.
- la couche des cellules ganglionnaires.
- la couche des fibres nerveuses qui contient les axones des cellules ganglionnaires.
- Une membrane limitante interne vient en dernier lieu séparer la rétine du corps vitré.

2. La dichotomie ON et OFF

Les cellules de la rétine ont pu être classées selon leurs réponses à l'illumination et à l'extinction de la lumière. Cette capacité détectrice du contraste émerge, sans doute, de l'adaptation à l'environnement visuel. Plusieurs études sur les vertébrés suggèrent que les cellules rétinienne ON, OFF et ON/OFF et leur organisation antagoniste en centre-périphérie établit le prototype fonctionnel de base du système visuel. Dans le paragraphe suivant, nous décrivons brièvement la base cellulaire de cette formation.

Réponses cellulaires rétinienne

Dans la rétine des vertébrés, les photorécepteurs s'hyperpolarisent en réponse à l'apparition de la lumière réduisant ainsi la libération du glutamate. Au niveau des cônes, il existe deux types fondamentaux de cellules bipolaires: les cellules bipolaires OFF s'hyperpolarisent à la lumière, comme les photorécepteurs, alors que les cellules bipolaires ON se dépolarisent. Cette réaction s'inverse lors de l'extinction de la lumière. Les cellules bipolaires ON et OFF établissent des contacts synaptiques avec les cellules ganglionnaires à

centre-ON et à centre-OFF et leur transmettent respectivement les signaux appropriés.

Au niveau des bâtonnets, les cellules bipolaires représentent les cellules de type ON et forment des synapses avec les cellules amacrines. Ces dernières se connectent avec les cellules bipolaires ON des cônes via des jonctions étroites "gap junction" et avec les cellules bipolaires OFF des cônes et les cellules ganglionnaires centre-OFF via des synapses inhibitrices (Strettoi et al., 1994; Strettoi et Masland, 1996).

Ainsi, les canaux ON et OFF rétiniens semblent se séparer déjà au niveau des cellules bipolaires (Werblin et Dowling, 1969). Ces deux voies demeurent dissociées aussi au niveau des cellules ganglionnaires (Famiglietti et al., 1977; Wassle et Boycott, 1991; Horton et Sherk, 1984; Schiller, 1982, 1984) à l'exception éventuelle des cellules ganglionnaires de type ON/OFF qui reçoivent des afférences aussi bien des cellules bipolaires ON que OFF. Cette ségrégation s'avère dépasser la rétine (Conway et Schiller, 1983; LeVay et McConnell, 1982; Stryker et Zaks, 1983; Knapp et Mistler, 1983) et se maintient au niveau du noyau géniculé latéral. Cependant, dans le cortex visuel, ces canaux apparaissent devoir interagir réciproquement pour produire les propriétés caractéristiques des cellules corticales (Sherk et Horton, 1984; Bowen, 1995, 1997).

Mécanismes de signalisation

Schiller (1982, 1992, 1995) a suggéré que la fonction de ces voies ON et OFF serait d'optimiser la transmission de l'information lors des changements de contraste dans le système nerveux central tout en lui procurant des signaux relatifs à l'illumination et à l'extinction de la lumière.

Des évidences électrophysiologiques indiquent que les cellules bipolaires ON (cellules dépolarisantes) ont un récepteur métabotrope au glutamate (mGluR) qui active spécifiquement la guanosine monophosphate cyclique (cGMP) phosphodiesterase via la protéine G (Nawy et Jahr, 1990; Shiells et Falk, 1990). Ce récepteur, activé par un analogue du glutamate, le L-2-amino-4-phosphonobutyrate (L-AP4) (Slaughter et Miller, 1981), induit une chute des concentrations intracellulaires en cGMP, ce qui résulte en la fermeture des canaux cationiques et hyperpolarise ainsi les cellules bipolaires ON (Nawy et Jahr, 1990, 1991; Shiells et Falk, 1990; Yamashita et Wässle, 1991; De la Villa et al., 1995). Des études moléculaires ont montré que le mGluR6 est exprimé exclusivement dans la couche cellulaire bipolaire et répond fortement au L-AP4 (Nakajima et al., 1993). Dans les cellules bipolaires des bâtonnets, ce récepteur occupe le site postsynaptique (Nomura et al., 1994).

Chez le rat, l'utilisation du L-AP4 abolit sélectivement la réponse rétinienne ON (Yamashita et Wassle, 1991). Ces résultats soulignent l'importance du mGluR6 dans la transmission synaptique à partir des photorécepteurs aux cellules bipolaires ON, tant dans le système des bâtonnets (Shiells, 1994; Masu et al., 1995; Nakanishi, 1995) que dans le système des cônes (Ueda et al., 1997). De plus, la déficience en le gène codant pour le récepteur mGluR6 résulte en une perte des réponses ON à l'illumination tandis que les réponses OFF, suite à l'extinction, restent insensibles à cette déficience (Masu et al., 1995).

D'autre part, les cellules bipolaires OFF (cellules hyperpolarisantes), reçoivent des afférences des cônes via les récepteurs ionotropiques AMPA (l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) et kainate (Saito et Kaneko, 1983). Des études anatomiques (Morigiwa et Vardi, 1999; Qin et Pourcho, 1999) et fonctionnelles (DeVries, 2000) ont rapporté que la signalisation via les cellules bipolaires OFF est diversifiée. Cependant, une étude physiologique (DeVries et Schwartz, 1999) a montré que la transmission synaptique à partir des cônes vers les cellules bipolaires OFF est acheminée en majeure partie via les récepteurs kainate.

3. Le collicule supérieur

Les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes représentent la seule source d'information quittant la rétine et correspondent à la projection rétinofove. Au niveau sous-cortical, ces axones établissent des connexions synaptiques avec trois cibles majeures: le corps genouillé latéral (CGL), le préteetum et le collicule supérieur (CS).

La majeure partie de ces connexions prend place dans le CGL dans la partie dorsale du thalamus. La portion dorso-latérale de ce noyau thalamique constitue le principal centre de relais qui transfère l'information de la rétine au cortex visuel du rat (Gabbott et al., 1986).

Les cellules ganglionnaires rétiniennes projettent également vers les noyaux préteetaux qui sont situés rostralement par rapport au collicule supérieur. Chez le rat, cette structure est la cible d'environ 13% des axones rétinofoves (Toga et Collins, 1981). Elle contrôle les réflexes pupillaires.

Le CS est l'une des régions les plus anciennes du système visuel des vertébrés. Il occupe le tectum (ou toit) du mésencéphale. Chez les mammifères, il forme une structure bilatérale heptalaminaire composée de couches alternativement fibreuses et cellulaires (figure 1), et ressemble étroitement au tectum optique des vertébrés non mammifères (Gaither et Stein, 1979).

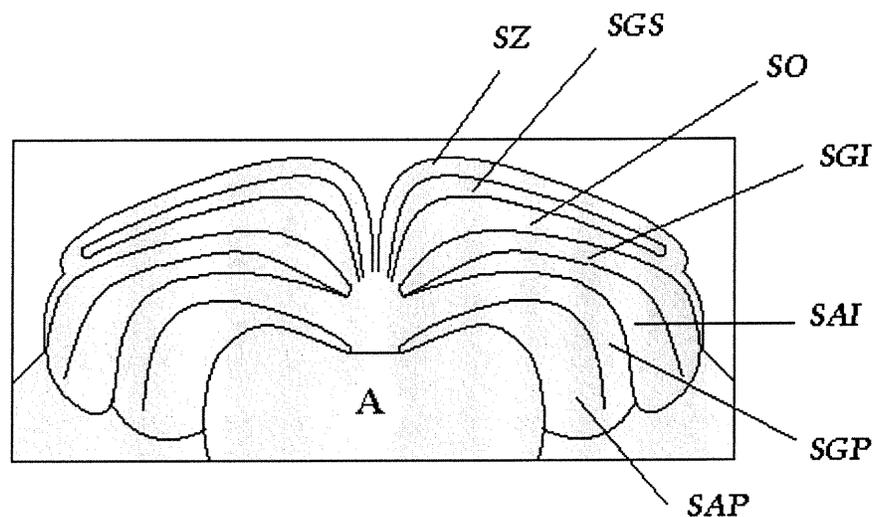


Figure 1: Représentation schématique des couches du collicule supérieur du rat.

A, Aqueduc de Sylvius. SAI, Couche blanche intermédiaire. SAP, Couche blanche profonde. SGI, Couche grise intermédiaire. SGP, Couche grise profonde. SGS, Couche grise superficielle. SO, Couche optique. SZ, Couche zonale.

Du point de vue anatomique et fonctionnel, ces couches laminaires se regroupent en deux sous-groupes distincts. Les trois couches dorsales [la couche zonale (SZ), la couche grise superficielle (SGS) et la couche optique (SO)] forment collectivement la partie superficielle et intègrent exclusivement l'information visuelle. Dans le système visuel du rat, la grande partie des cellules ganglionnaires projettent contralatéralement vers ces couches (Linden et Perry, 1983). Les champs récepteurs des neurones du SGS forment une cartographie rétinotopique des champs visuels contralatéraux (Chalupa, 1981).

L'élaboration de cette carte implique l'arrivée des projections rétino-colliculaires (RC) et cortico-colliculaires (CC) de façon telle que ces afférences forment des synapses sur des neurones communs du SGS (McIlwain et Fields, 1971), favorisant ainsi que les informations rétinienne directes et brutes interpellent les informations qui ont été traitées par le thalamus et les aires corticales visuelles.

Les cellules des couches profondes [la couche grise intermédiaire (SGI), la couche blanche intermédiaire (SAI), la couche grise profonde (SGP) et la couche blanche profonde (SAP)] répondent aussi à la stimulation visuelle sans recevoir aucune afférence visuelle directe (Mize, 1983). En effet, ces neurones profonds incorporent des informations auditives, somatosensorielles et nociceptives ainsi que des informations de type multimodal provenant de

structures sensorielles sous-corticales et corticales, respectivement, pour générer les commandes motrices appropriées (les saccades, la fixation, l'accommodation). Ceci est possible grâce à la représentation spatiale des champs récepteurs sensoriels dans les couches profondes au long du CS en superposition avec celle des couches superficielles visuelles afin de construire une véritable représentation de l'environnement.

Développement structural

Durant les premières phases du développement du système visuel des mammifères, la forme et la fonction neuronales diffèrent remarquablement de celles présentes chez l'adulte. Chez le rat, le développement des projections RC commence dans l'utérus (Lund et Bunt, 1976) sans aucune expérience visuelle. Les axones des cellules ganglionnaires entrent dans le CS controlatéral au jour embryonnaire 16 (E16) et dans le CS ipsilatéral au jour E17. Les synapses RC sont initialement formées au jour E17 (Bunt et al., 1983; Lund et Bunt, 1976). Ces projections, autant croisées que non croisées, envahissent au début tout le neuropile. La plupart des projections ipsilatérales se rétractent à cause de la compétition binoculaire (Serfaty et Linden, 1994) durant les premiers 10 jours postnataux (Land et Lund, 1979).

À des âges prénataux, les axones des cellules ganglionnaires forment des branchements typiques et s'arborescent dans des régions topographiquement inappropriées. À l'ouverture des paupières, la projection est rétinotopique (Yhip et Kirby, 1990; Simon et O'Leary, 1992) et les champs récepteurs visuels des neurones du SGS exhibent une topographie précise typique de l'adulte (Binns et Salt, 1997).

Le développement des voies RC doit tenir compte du raffinement des terminaisons axonales. Ce processus, sûrement non exclusif, a la grande mission de commander la précision de la carte rétinotopique. Pendant cette étape si délicate, les arborisations et les branchements situés dans des positions topographiquement inappropriées se rétractent alors que celles situées dans des positions topographiquement correctes se renforcent. Le raffinement des projections controlatérales est complété vers le jour PN12 chez le rat (Simon et O'Leary, 1992) et consiste en un remodelage des axones incorrectement localisés. Le raffinement des projections ipsilatérales est plus prolongé et englobe plusieurs étapes de rétraction continue entre le jour PN15 et le jour PN28 (Mize et al., 1998; Wu et al., 2000).

Les projections CC se développent tardivement et sont encore immatures à l'ouverture des paupières. En fait, les neurones de la couche corticale V qui projettent vers la SGS ne manifestent pas l'activité électrique

typique de l'adulte (Kasper et al., 1994) et les projections CC ne présentent guère une topographie normale (Thong et Dreher, 1986). Ces projections subissent aussi un sorte de raffinement issu d'une élimination des collatérales. Ce processus a été bien démontré chez divers rongeurs (Thong et Dreher, 1986; So et Jen, 1982; Inoue et al., 1992). Chez le rat, les afférences visuelles corticales se terminent dans les parties profondes du SGS et du SO, dans une position ventrale par rapport aux afférences rétiniennes (Lund, 1969). Chez la souris, le raffinement des afférences corticales commence au jour PN3-4 sous forme d'arborisation des axones corticaux vers la SGS. Cette étape est suivie par une rétraction à partir des régions caudales de la SO, puis un remodelage des branchements terminaux du SGS. Ces terminaisons révèlent un patron mature au jour PN19 (Inoue et al., 1992).

Développement fonctionnel

Alors que tous ces processus contribuent à une maturation structurelle du système RC du rat, d'autres développements fonctionnels concomitants s'amorcent. Les premières décharges spontanées *in situ* du CS apparaissent dès le jour PN5 (Itaya et al., 1995). Bien que Galli et Maffei (1988) aient rapporté une activité électrophysiologique des cellules ganglionnaires à l'état embryonnaire. Après une stimulation du nerf optique, les réponses liminaires

apparaissent au jour PN10 (Molotchnikoff et al., 1993). Les premières réponses évoquées par la lumière se développent au jour PN13 (Itaya et Molotchnikoff, 1990), soit une semaine après l'apparition des potentiels d'action spontanés. Il faut noter cependant que ces travaux ont été faits sur des animaux anesthésiés.

La comparaison de l'activité visuelle évoquée 24 à 48 heures avant l'ouverture des paupières avec celle de l'adulte (Fortin et al., 1997, 1999) souligne quelques traits immatures. Les réponses ont de longues latences. Les potentiels oscillatoires ne se dévoilent qu'au jour PN15. Leur analyse démontre une activité rythmique qui s'accroît en fréquence au cours de la maturation. La proportion cellulaire des champs récepteurs ON ou OFF montre une distribution nettement différente de celle de l'adulte. L'acquisition graduelle du patron mature concorde avec l'amorce de certains processus capitaux du développement visuel tel que la myélogénèse (Warton et Jones, 1985), la synaptogénèse (Warton et McCart, 1989) et le raffinement des fibres optiques (Hunter et Bedi, 1986).

Parallèlement à l'immaturation de certaines de leurs propriétés, les neurones colliculaires dévoilent néanmoins, au jour PN13-14, une sophistication fonctionnelle rappelant celle de l'adulte. Aussi, la taille moyenne des champs récepteurs et la sélectivité à la direction sont pratiquement identiques à celles de

l'animal adulte. Cela suggère que ces caractéristiques se sont déjà établies en l'absence de vision structurée.

4. L'oxyde nitrique

La découverte du rôle de l'oxyde nitrique (NO) dans le système nerveux a radicalement métamorphosé nos connaissances à propos de la transmission synaptique.

Mode d'action

Une fois synthétisé, par la NO synthase (NOS) à partir du L-arginine (L-ARG), le NO diffuse librement dans la fente synaptique au lieu de subir l'exocytose conventionnelle de la neurotransmission classique. Il est sous forme de gaz labile et hautement diffusible à travers les membranes biologiques. Le NO agit tout en formant des liaisons covalentes avec diverses cibles potentielles plutôt que d'interagir de manière réversible avec des récepteurs à la manière des neurotransmetteurs ordinaires. Ces cibles sont des enzymes, d'autres protéines ou des substances non peptidiques. Le NO ne subit pas la recapture présynaptique, ni la dégradation enzymatique par défaut, mais achève son

action par sa séparation de ses cibles. Malgré sa demi-vie de quelques secondes, il peut diffuser à une distance de 100 μm (Gally et al., 1990). Si on compare cette distance avec la longueur de la fente synaptique (20nm) ou la taille du corps cellulaire (quelques μm), il est bien évident que le NO produit à une synapse glutamatergique peut influencer la fonction d'un grand nombre de neurones. Donc, le NO ferait un médiateur idéal pour l'interaction non-synaptique (Vizi et Kiss, 1998; Vizi, 2000).

La NO synthase

La NOS est l'enzyme de conversion du L-ARG en NO. Trois isoformes sont connus (Griffith et Stuehr, 1995), deux sont constitutifs et un induit par des stimuli immunologiques. L'une des NOS constitutives (cNOS), a été découverte originalement dans l'endothélium vasculaire, d'où le nom qu'elle porte (eNOS). Elle est responsable des actions cardiovasculaires (Forstermann et Kleinert, 1995). L'autre cNOS, présente dans le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux périphérique, est la NOS neuronale (nNOS). La forme inductible (iNOS) est plutôt impliquée dans la réponse inflammatoire.

L'activité des deux cNOS (eNOS et nNOS) dépend des concentrations élevées de Ca^{2+} , d'où leur effet transitoire de quelques minutes (Nathan, 1992). La production du NO neuronal est calmoduline (CaM)-dépendante (figure 2).

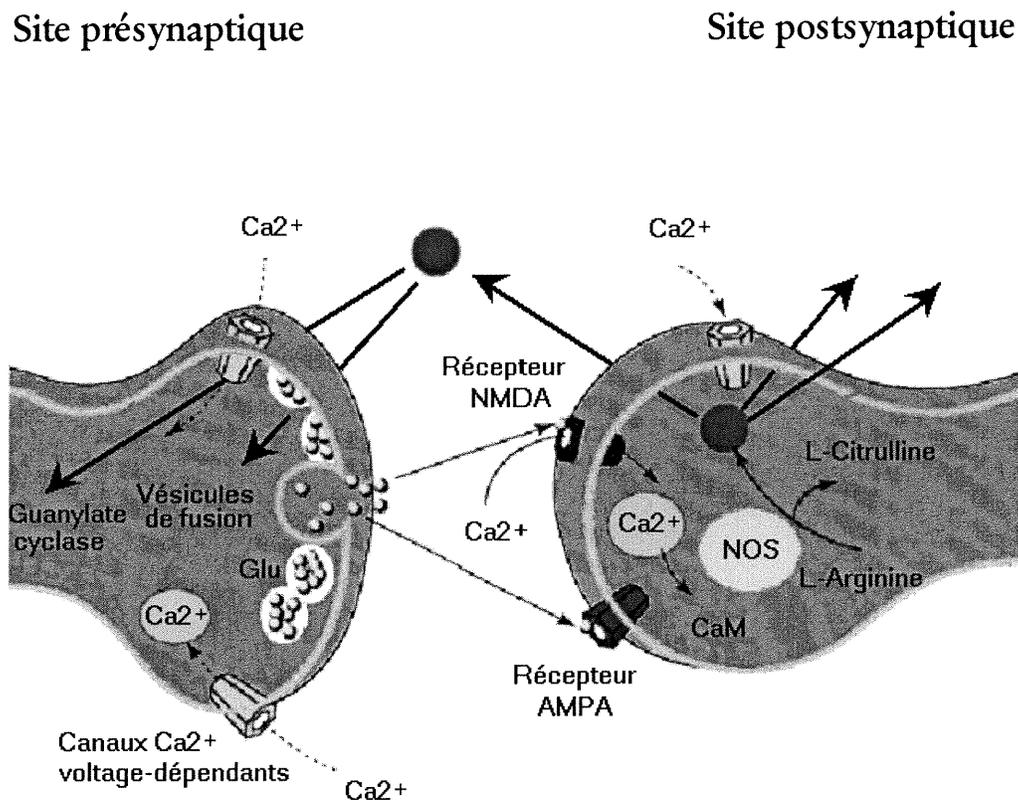


Figure 2: Localisation postsynaptique de l'oxyde nitrique synthase. Le schéma montre une possible action présynaptique (flèches noires solides). L'activation des récepteurs NMDA par le glutamate (Glu) ou des canaux Ca^{2+} voltage dépendants libère le Ca^{2+} intracellulaire. Ce dernier se lie à la calmoduline (CaM) et active la NOS, qui convertit ainsi le L-arginine en NO (adapté à partir des travaux de Cudeiro et Rivadulla, 1999).

L'activation de la CaM est déclenchée par l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (Griffith et Stuehr, 1995). La nNOS fournit le NO via l'activation exclusive des récepteurs *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) à travers lesquels passe l'influx du Ca^{2+} (Garthwaite et Boulton, 1995).

Au contraire, l'activité de la iNOS est plutôt indépendante du Ca^{2+} et persiste donc durant plusieurs jours (Nathan et Xie, 1994). Malgré son activation indépendante du Ca^{2+} , cet isoenzyme possède un site de reconnaissance de la CaM (Lowenstein et al., 1992; Xie et al., 1992).

La génération du NO à partir du L-ARG se fait via la formation du N^{ω} -hydroxy-L-arginine (Pufahl et al., 1992). Cette voie L-ARG/NO peut être inhibée par différents analogues du L-ARG, parmi lesquels le premier identifié était le N^{ω} -monomethyl-L-arginine (L-NMMA) (Moncada et Higgs, 1993) dont la présence dans le plasma et l'urine humains est connue (Vallance et al., 1992). Plusieurs des analogues du L-ARG s'avèrent être des inhibiteurs compétitifs à la fois des NOS constitutives et de la NOS inductible comme le N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

D'autres composés qui ne sont pas des acides aminés miment le motif guanidine du L-ARG. Ces composés entrent en compétitivité avec le L-ARG tout en interférant avec la région guanidinium de son site de liaison (Babu et al.,

1999). La production du NO peut être aussi réduite par les chélateurs du NO ("NO scavengers") tel que l'hémoglobine (Beckman et Koppenol, 1996).

Par contre, l'utilisation du NO gazeux, du précurseur de la NO synthase (L-ARG) ou des donneurs du NO (dont le nom a été adopté en fonction de leur capacité à libérer le NO) activent la voie L-ARG/NO et augmentent ainsi la production du NO.

Dans notre étude, nous avons tiré avantage de cette chaîne enzymatique pour réguler positivement (L-ARG) ou négativement (L-NAME) la production aiguë de NO.

Localisation

On a rapporté que la NOS a une activité NADPH-diaphorase (Hope et al., 1991). La détection histochimique de l'activité NADPH-diaphorase et de l'immunoréactivité aux anticorps anti-NOS ont été utilisées amplement comme des méthodes d'identification de la NOS. Ces méthodes ont révélé une distribution intense de la NOS dans le système nerveux central. Des marquages immunohistochimiques avec l'anticorps contre la nNOS ont montré que la forme neuronale est produite exclusivement dans les neurones. Dans l'hippocampe, seules les cellules granulaires et les interneurons contiennent des

quantités abondantes de NOS (Bredt et al., 1991; Dinerman et al., 1994). Dans l'hypothalamus, la NOS est présente dans les neurones magnocellulaires paraventriculaires et les neurones supraoptiques. Les neurones exprimant la NOS sont aussi abondants dans les noyaux tégmentaires dorso-latéral et pédonculo-pontin, qui innervent divers noyaux thalamiques (Bredt et al., 1990, 1991).

Dans le CS du rat, les cellules positives au NOS sont distribuées dans les couches rétinoréceptrices, majoritairement dans la SZ et la SGS. Un plexus dense de neurones, de fibres et de terminaisons se trouvent dans les couches superficielles du CS ainsi que dans le collicule inférieur. Une énucléation résulte en un changement de la distribution intracellulaire de la NOS dans les neurones colliculaires superficielles suggérant ainsi l'implication des fibres rétiniennes dans le contrôle de l'enzyme (Tenorio et al., 1998).

5. Les fonctions du NO

Plusieurs concepts concernant la neurotransmission et la neuromodulation ont évolué après la découverte du NO. Les évidences sont concluantes concernant l'implication du NO dans la communication neuronale, en particulier la plasticité synaptique. Les actions physiologiques du NO sont

produites via la libération de la cGMP dans les cellules cibles à la suite de l'activation de la guanylate cyclase soluble (Murad 1994; Ignarro, 1991).

La neuromodulation

le NO produit par la nNOS est impliqué dans la neurotransmission. Dans des coupes de cerveau, l'application d'inhibiteurs du NOS bloque la synthèse de la cGMP activée par l'action du glutamate au niveau des récepteurs NMDA (Bredt et Snyder, 1989; Garthwaite et al., 1989).

Le NO paraît influencer la libération des neurotransmetteurs. Des inhibiteurs du NOS, tel que le L-NNA (N^{ω} -nitro-L-arginine) ou l'hémoglobine, bloquent la libération des neurotransmetteurs monoaminergiques (Hanbauer et al., 1992; Strasser et al., 1994). Ces derniers [dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique] sont caractérisés par les varicosités de leur arborisations axonales qui innervent de manière diffuse des cibles lointaines. Elles établissent alors des contacts non-synaptiques (Vizi, 2000). La plupart des expériences sur l'implication du NO dans la modulation de cette communication non synaptique concerne particulièrement le système dopaminergique. Dans la rétine isolée, les donneurs du NO réduisent significativement la libération de la dopamine (Bugnon et al., 1994; Djamgoz et al., 1995) tandis que le L-NAME

l'augmente. Le NO semble exercer son effet sur les transporteurs des monoamines tout en inhibant la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine (Pogun et al., 1994; Lonart et Johnson, 1995; Kaye et al., 1997).

On a aussi amplement élucidé le rôle du NO dans la plasticité synaptique, tel que la potentiation à long-terme (LTP) et la dépression à long-terme (LTD) (O'Dell et al., 1991; Bohme et al., 1993; Arancio et al., 1996; Hawkins et al., 1998). Il facilite la libération des neurotransmetteurs qui modulent la LTP dans l'hippocampe. L'injection du L-NNA dans les cellules pyramidales postsynaptiques CA1 de l'hippocampe inhibe la LTP présynaptique (Schuman et Madison, 1991), suggérant que le NO pourrait agir comme un messenger rétrograde dans la LTP (Bohme et al., 1991; Haley et al., 1992).

Le développement

La nNOS est régulée de manière différentielle dans le système nerveux en développement du rat et de la souris. Malgré son absence dans les cellules en division, la NOS est coexprimée avec les marqueurs primaires de la différenciation neuronale. Elle atteint son apogée au jour de gestation 16, elle est presque absente pendant la naissance et réapparaît au jour PN10 (Bredt et

Snyder, 1992). Durant le développement neuronal, le NO régule la croissance et le remodelage dans les cônes de croissance (Hindley et al., 1997).

Les meilleures évidences du rôle du NO dans le développement des cartographies neuronales concernent le système visuel. Dans le lobe optique de *Drosophila Melanogaster*, les afférences y convergeant sont régulées par le NO (Atkinson et Panni, 1999). Le développement des voies rétino-géniculées est aussi altéré par l'inhibition du NOS. Par exemple, une injection intrapéritonéale du L-NNA, un inhibiteur du NOS, perturbe la ségrégation des sous-couches ON et OFF du CGL du furet (Cramer et Sur, 1996, 1997, 1999; Cramer et al., 1996, 1998). Cet effet dépend aussi bien du NMDA (Hahm et al., 1991) que de l'activité des afférences rétiniennes (Cramer et Sur, 1997).

Le NO est aussi important pour le remodelage activité-dépendant des terminaisons axonales. On a bien proposé que la production du NO dans les neurones postsynaptiques contribue à l'établissement et le raffinement des arborisations axonales. Le NO est ainsi considéré comme un signal rétrograde qui stabilise les terminaisons actives afférentes et les rend synchrones (Gally et al., 1990; Montague et al., 1991; Wu et al., 1996). Wu et al. (1994) ont rapporté que le NO peut altérer le raffinement des voies rétino-tectales ipsilatérales du poulet. Ils ont montré que cette voie, normalement transitoire et éliminée durant l'embryogenèse, est partiellement épargnée après inhibition du NOS

(Wu et al., 1994; 1996). Ce processus s'avère dépendre du NMDA (Ernst et al., 1999). Cette interdépendance du NO (Wu et al., 2000) et du NMDA (Simon et al., 1992) semble aussi exister, au moins en partie, pour les voies RC ipsilatérales des rongeurs.

Des techniques de recombinaison génétique ont récemment été utilisées pour inactiver le gène codant pour la nNOS et ainsi produire des souris homozygotes "knock-out" pour le nNOS (Huang et al., 1993). Les neurones centraux et périphériques de ces animaux montrent une carence d'activité catalytique et une absence d'immunomarquage pour la NOS. Le raffinement des voies RC ipsilatérales est significativement retardé chez ces souris mutantes. Cette perturbation résulte en des projections très étendues dans les couches superficielles colliculaires du jour PN9 jusqu'au jour PN42 (Wu et al., 2000). Récemment, Vercelli et al. (2000) ont confirmé cet effet tout en montrant que la densité et la distribution des axones RC ipsilatérales sont étendues chez les rats traités avec un inhibiteur au NOS.

6. Objectifs

Nous venons d'exposer le rôle du NO dans le développement des voies nerveuses rétino-fuges. Cependant, ces documentations sont des expériences à

long terme et de nature histologique. Nous avons vu aussi que le NO est un agent impliqué dans la transmission synaptique. Nous avons donc posé la question: quel serait l'effet de l'inhibition aiguë de la synthèse du NO sur les réponses visuelles évoquées au collicule supérieur chez le raton en développement? Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé de la façon suivante:

Les groupes de ratons étaient classés par rapport à l'ouverture des paupières. La prise de cette période comme référence est d'une importance critique car elle marque la première expérience visuelle structurée que le raton doit subir. En conséquence, trois groupes d'âges sont testés [jour PN13-14 (pré-ouverture), jour PN15-16 (ouverture), jour PN17-19 (post-ouverture)]. Le rat adulte a servi de témoin et correspond ainsi au quatrième groupe.

Nous avons concentré notre analyse sur les potentiels oscillatoires suite à l'illumination (les réponses ON) et à l'extinction de la lumière (les réponses OFF). Tout d'abord, une étape préliminaire de calibration dose/effet a été achevée pour déterminer la dose minimale qui n'anéantirait pas aux potentiels oscillatoires. Pour ce fait, différents volumes du liquide céphalorachidien ont été microinjectés dans le CS et leurs effets ont été déterminés. La figure 1 de

l'annexe montre qu'après l'application d'un volume de 50nl, les réponses demeuraient pratiquement insensibles.

La procédure d'enregistrement consistait en une triple descente de microélectrodes dans le CS du rat anesthésié. L'administration locale et aiguë de l'antagoniste de la NOS (L-NAME) a été accomplie à l'aide de la microélectrode centrale alors que l'enregistrement des réponses visuelles colliculaires (avant, pendant et après la microinjection de l'inhibiteur) a été réalisé à l'aide des deux microélectrodes latérales.

Une visualisation en microscopie photonique de l'emplacement de la microélectrode d'enregistrement a été réalisée. Ceci est pour confirmer que les réponses proviennent bel et bien des couches superficielles du CS (voir figure 2 de l'annexe).

L'activité oscillatoire des réponses évoquées ON et OFF a été analysée par la méthode de transformation de Fourier rapide (FFT) afin de décomposer les signaux en gammes de fréquences. L'évolution de l'effet de l'inhibition de la synthèse du NO versus l'âge postnatal et versus le type de réponse (ON ou OFF) a été ainsi déduite des analyses.

L'action spécifique du L-NAME a été vérifiée par l'application locale et aiguë de l'agoniste (le L-ARG).

II. Article Scientifique

Influence of NO down-regulation on oscillatory evoked responses in developing rat superior colliculus

Revised version submitted 14 Mars 2002 to
Development Brain Research

Jamila Aïtoubah ^a, Stephen K. Itaya ^b, Frédéric Bretzner ^a, Sylvain Chemtob ^c,
Jean-Paul Guillemot ^d, Yao-Fang Tan ^a, Svetlana Shumikhina ^a,
Stéphane Molotchnikoff ^{a, *}

^a Département de Sciences Biologiques, Université de Montréal, C.P. 6128,
Succursale centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

^b Department of Biomedical Sciences, University of South Alabama, Mobile,
AL 36688, USA

^c Département de Pédiatrie, Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine,
Montréal,
Québec, Canada

^d Département de Kinanthropologie, Université du Québec, C.P. 888,
Succursale centre-ville, Montréal,
Québec, Canada H3C 3P8

1. *Abstract*

Nitric oxide (NO) is involved in neuronal transmission by modulating neurotransmitter release in adults and in stabilizing synaptic connections in developing brains. We investigated the influence of down-regulation of NO synthesis on oscillatory components of ON and OFF evoked field potentials in the rat superior colliculus. NO synthesis was decreased by inhibiting nitric oxide synthase (NOS) with an acute microinjection of L-NAME. The study focuses on rhythmic activity by analyzing Fast Fourier transform (FFT). Collicular responses were recorded in anesthetized rats, at postnatal days (PND) 13 to 19 and adults. This time window was chosen because it is centered around eye opening. NO down-regulation resulted in a dual effect depending on age and response-type. NO synthesis inhibition decreased the magnitude of oscillations in ON responses in the youngest animals (PND13-14), whereas oscillations of frequencies higher than 20 Hz in OFF responses were increased in all age groups of developing rats. In adults NO down-regulation increased oscillations in ON responses and decreased oscillations in OFF responses. L-arginine was used to increase NOS activity and its injection produced effects opposite to those seen with L-NAME. Slow oscillatory components (7-12 Hz) were unaffected in all experiments. Our data together

with results reported in the literature suggest that rhythmic patterns of activity are NO -dependent.

Theme: Sensory systems

Topic: subcortical visual pathways

Keywords: Superior colliculus; Oscillations; Nitric oxide; ON responses; OFF responses

2. Introduction

In rats, retinal ganglion cell (RGC) axons are the major source of fibers entering the superficial layers of the contralateral superior colliculus (SC) [10]. In *in vivo* SC preparations, the first responses to light arise around postnatal day (PND) 12-13 [23]. Typical collicular evoked local field potentials (LFP) contain classical slow components (≤ 10 Hz) but also exhibit fast components (≥ 20 Hz). Oscillations emerge from PND15, that is, around eyelid opening (EO) [18]. During this time, the visual system is undergoing development including myelination [59], synaptogenesis [60], and the elimination of a large number of RGC that are originally present at birth [21].

Light increment and light decrement activate two distinct neuronal systems, ON and OFF channels, which in turn evoke ON and OFF responses, respectively. These two channels are assumed to originate at the retina both morphologically [61] and physiologically [68]. Analysis of the flow of visual information processed through ON and OFF tectal responses [32], have recently confirmed that these two channels show different distributions of synaptic activity in the superficial laminae. Our previous studies reported that fast rhythmic activity (≥ 20 Hz) is observed mostly in the OFF responses and that it originates within the network of the SC [18].

Interestingly, this rhythmic activity occurs when the retinocollicular pathway is undergoing massive refinement. This process involves the loss of large numbers of inappropriately targeted axons. For the contralateral retinotectal projections (CRP), ordering of axonal arborizations is precise by PND12 [52] whereas for the ipsilateral retinotectal projections (IRP), it can be prolonged up to PND21 [63]. Different studies have described the role of nitric oxide (NO) in synaptic refinement of several retinofugal projections. In the ferret lateral geniculate nucleus (LGN), the segregation into ON-OFF sublaminae is disrupted by NO synthase (NOS) inhibitors [8]. Blocking the NO synthesis partially preserved the chick IRP which are normally transient and eliminated [16; 62]. Similar results have been published showing that the blockade of NOS resulted in expanded IRP in the rodent SC [30; 57]. The normal retraction of IRP was disrupted in mice with a double knockout of endothelial and neuronal NOS genes [63]. These results suggest that NO plays a critical role on the developing SC.

The role of NO is not confined to SC. It is also implicated in retina and visual cortex. At the retinal level, NO has been shown to be an uncoupler of neurons [66]. Horizontal cells are uncoupled from each other by the administration of the NO precursor, L-arginine (L-ARG) [28]. At cortical levels, ionophoretic down-regulation and upregulation of NO levels in area 17 of cats caused facilitatory [9] and inhibitory effects [43] on visual evoked

activity, respectively. In rabbits, sodium nitrite, an NO-generating agent, reduced the magnitude of visual responses [51].

In the present study, we determined how NO affects collicular ON and OFF evoked LFP in developing rats by intracollicular microinjection of the NOS inhibitor *N*^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). We restricted our study to PND12-PND20 because the time window is centered on eyelid opening and hence the visual system is undergoing profound maturational changes. To our knowledge, this is the first acute electrophysiological experiment aimed at investigating the role of NO on immature and adult ON and OFF responses. We focused our analysis on oscillation frequencies of the evoked field potentials because it has been shown that oscillations increase in frequency as the animal matures [18].

3. Materials and Methods

3.1. Animal preparation

Eighteen Long Evans rat pups ages PND13 to PND19 and 7 adults were used in this study. We refer to the first 24 hr after birth as postnatal day 0 (PND0). Rat pups were anesthetized with urethane 25% w/v (0.008 ml/g) injected intraperitoneally. Lidocaine hydrochloride 2% (Xylocaine) was applied topically at surgical sites. Craniotomy and durotomy were performed with a small scalpel blade except for animals over PND17 for whom a small drill was necessary during the craniotomy. Prior to PND15, the contralateral eyelid was opened under local anesthesia. The pupil was dilated with 1% atropine sulfate (Isopto[®]) and corneal desiccation was prevented by the application of a thin layer of mineral oil. The cartilaginous skull was secured in a custom-made head holder to eliminate movement. Body temperature was maintained by heating pad. Throughout each experiment, the animal's heartbeat was continuously monitored to check on the effects of the anesthetic. All experiments were conducted on pups with over 300 beats per minute.

3.2. Recordings and stimulation

Three glass micropipettes were lowered into the SC. The central pipette contained the NOS inhibitor N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). Two recording pipettes were glued on each side of the injecting electrode: inter-tip distance was ~50 μm . The three micropipettes were progressively and simultaneously advanced into the colliculus until the occurrence of evoked firing to flashes. Recording glass microelectrodes (1-5 M Ω) filled with 0.9% NaCl and 4% Chicago sky blue were used to record LFP. In all experiments, ON and OFF LFP were recorded in the contralateral superior colliculus. Responses were amplified and filtered (Grass 5P11, band pass 3-100 Hz) and fed into an oscilloscope and a computer. Diffuse light flashes were applied to stimulate collicular cells. The stimulation was provided by a slide projector (bulb HE CBA 500 w) whose light beam was collimated through electronic shutters and projected onto the eye. The luminous intensity of the background was 1.2 cd/m² and the brightness of the stimulating light was 120 cd/m². The duration of the ON stimulus was 500 msec and the total duration of a stimulating cycle was 2 sec.

3.3. Drugs administration

The NOS inhibitor N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) was applied locally in the superior colliculus (60 mg/ml). A volume of 50 μ l was injected through the central pipette (tip diameter \sim 15 μ m) over 30 seconds at selected sites with a pressure pump. The rate of injection was set to 6 μ l/min. The first recording was carried out 2 minutes after the injection, then 10 minutes later. Likewise L-arginine (L-ARG) was injected since this drug is known to up-regulate NO synthesis. The recordings were monitored every 10 minutes until recovery. Maximum effects were usually manifest within 10 minutes. These parameters of administration were used because in preliminary tests such a volume and rate did not change LFP waveforms when cerebrospinal fluid was injected in the same fashion. Two to three sites were tested per animal.

3.4. Data analysis

Magnitudes and peak latencies were measured from LFP recordings. The magnitudes of LFP voltages were computed from the baseline to the peak of the wave. The baseline was calculated as the mean voltage of the 284 ms prior

to stimulus presentation. Latencies were measured from the onset of the stimulus to the peak.

LFP spectral analysis was performed by using a Fast Fourier Transform (FFT). Hilfiker and Egli [20] have reported that the FFT method is well suited for detecting rhythmic components. In our previous study [14], the distribution of the average of frequency spectra of the evoked field potentials between PND13 and PND17 revealed that some frequency peaks appeared regularly. Consequently, peaks were grouped in the following frequency bands: 7-12, 13-18, 19-24, 25-30, 31-36, 37-42. These spectral peaks may be due to rhythmic activity such as sequences of excitation and inhibition which can be revealed by FFT. Indeed, oscillations are a powerful tool in determining the functional significance of neuronal activities such as feed-back loops, alternating excitation and inhibition, high frequency bursts, etc. It is possible that the frequencies increase as the collicular network matures. Furthermore one frequency window may reflect the activity of only one particular population of cells out of several.

The LFP recordings were digitized with a sampling frequency of 1 kHz. Power spectra values were expressed as ratios of the signal over noise. The noise is the average power between 250 and 500 Hz. The effect of L-NAME on power spectra was assessed therefore by calculating the strength of peak frequency components following drug application as a percentage of the control strength values. Control power values were set to 100% and the

corresponding mean value of percent deviation of drug treatment was calculated for each of the ON and OFF frequency bands.

Data were analyzed with statistical software by comparing mean power values under control conditions and after drug administration in each frequency band. Significant differences between treatment and non-treatment were evaluated using the paired t -test. Results were deemed to be significant when $P < 0.05$.

3.5. Histology

Ionotophoretic injections of Chicago sky blue (30 mA current for 10 sec) were made in order to determine the position of the recording tip in the superior colliculus. At the end of experiments, animals received an overdose of anesthetic and were perfused with phosphate buffer followed by fixative (4% paraformaldehyde, 0.2% glutaraldehyde and 0.03% picric acid in 0.1 M phosphate buffer). Brains were preserved in fixative for a few days and then cut with a vibratome into 50 or 100 μm serial series.

Visual placement of the electrode in the SC is possible at the early ages studied because the cerebral cortex does not cover the tectum. In this way, electrodes penetrated close to the center of the colliculus in both medial-lateral

and anterior-posterior axes. Histological observations of the depth of the electrode verified that the tip was always in the superficial layers of the colliculus (superficial grey).

4. Results

The effects of manipulation of NO levels on visual processing in developing and adult SC were assessed from electrophysiological recordings from a total of 26 pups and 7 adults. Pups were subdivided into the three age groups according to EO. The first group formed 8 pups prior to EO (PND12-PND14). The second group included 8 pups around EO (PND15-PND16) whose eyelids were open in half of PND15 pups. The third group contained 10 pups after EO (PND17-PND19).

4.1. Effects of NOS blockade upon LFP

No visual responses were ever recorded before PND12 animals, confirming previous findings [28]. At PND12 and older, collicular ON and OFF evoked LFP were elicited from the superficial gray layers by diffuse flash onset and flash offset, respectively.

ON responses: Fig. 1 displays representative examples of the effects of NO down-regulation upon LFP evoked by flash onset (ON responses) for different age groups. In tracings at *A* (normal controls), ON LFP became more complex with age. In general, the adult waveform is polyphasic with at least 5 negative-

going and 5 positive-going peaks. Dyer and Annau [11] reported similar wave-shapes. In controls (*A*), adult latencies were up to three times shorter (26.6 ± 1.25 ms) compared to developing animals (92.8 ± 8.6 ms). In PND13 animals, the drug application (*B*) selectively reduced the amplitudes of long latency components (≥ 200 ms) of ON evoked responses ($-61 \pm 12\%$ relative to control responses). At PND15 and a third age group (not shown), neither earlier nor later ON evoked responses were influenced by L-NAME (*B*). Conversely, in adults NOS inhibition (*B*) resulted in a potentiation of later visual responses up to two times compared to control responses ($+118 \pm 25\%$). Recovery is shown in tracings at *C*.

OFF responses: After flash extinction, offset stimulus evoked OFF LFP in all age groups (Fig. 1). Prior to injection (*A*), the wave-shape of OFF evoked potentials revealed maturational changes as in ON responses such as shorter latencies (5 times shorter in adults, 45.1 ± 3.25 ms compared to 215.6 ± 22.5 ms in PND13). In addition, adults exhibited high frequency components. In contrast to ON responses, collicular applications of NOS inhibitor (*B*) lead to a conspicuous increase of OFF responses in all juvenile rats (PND13, $+195 \pm 65\%$; PND15, $+187 \pm 67\%$ and the third age group (not shown)). In adults, the NO synthesis blockade (*B*) diminished the magnitudes of the evoked potentials ($-50 \pm 11\%$). Compared to ON responses, the effects of the L-NAME

upon OFF responses were more pronounced in developing pups (~50% for ON component versus ~120% for OFF component).

Fig. 1

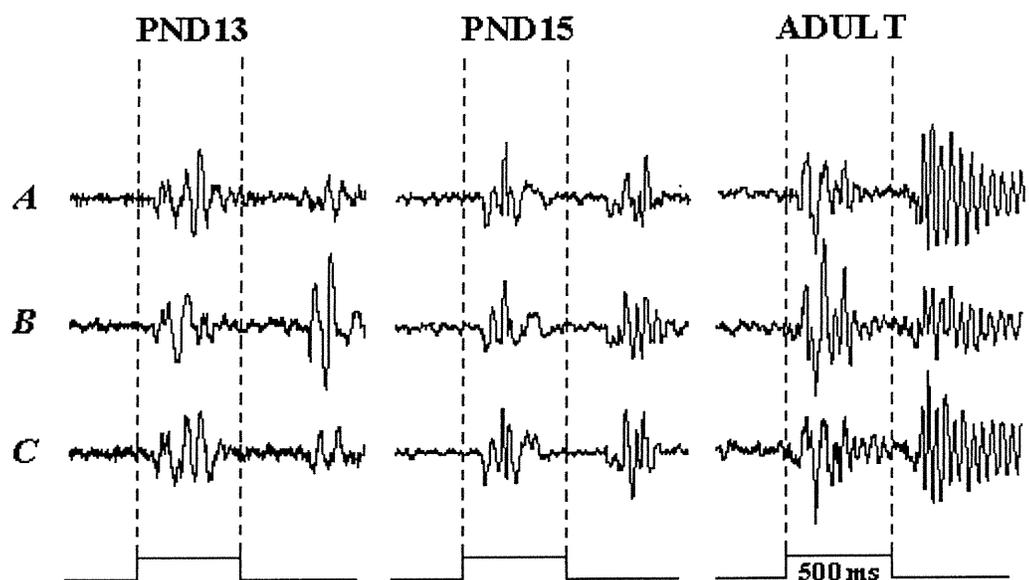


Figure 1: ON and OFF visually evoked field potentials were recorded from superior colliculus prior to injection (*A*), 10 min post-injection of L-NAME (*B*) and after recovery (*C*). Ages: PND13, PND15 and adult. Note that OFF responses exhibit more oscillatory patterns after NOS blockade in PND13 and PND15 while in adults this rhythmicity declined. ON responses were slightly decreased by the NO down-regulation in PND13, remained unchanged in PND15 and increased in adults. Each trace is a summation of 50 stimulations. PND=post-natal day. Calibrations: Horizontal=1300 ms, Vertical=300, 400 and 500 μV for PND13, PND15 and adult, respectively.

4.2. Effects of NO synthesis inhibition upon rhythmicity

ON and OFF evoked LFP were analyzed separately using the Fast Fourier Transform (FFT) method to obtain their frequency spectra. This enables us to analyze the effects of NO synthesis upon oscillatory patterns of the responses. In the following, we focus exclusively on the influence of NO manipulation upon frequency components.

ON responses: Fig. 2 displays typical frequency spectra of ON responses of the three age groups. In controls (trace *A*), FFT analysis indicates that ON evoked potentials contained predominately slow frequency components (10-16 Hz) for all age groups. During NO synthesis blockade (*B*), the power of medium (16 Hz) and high frequency (25 Hz) peaks decreased respectively by 56% and 93% at PND13, whereas no effect was seen at PND15 (*B*) and at the third age group (not shown). In adults, the high frequency peak (24 Hz) increased threefold (290%) after NO down-regulation (*B*). Recovery is illustrated at *C*; all values were restored close to the control levels. Interestingly, in all ages lower components of frequencies (7-12 Hz) remained relatively unaffected after the L-NAME administration.

Fig. 2

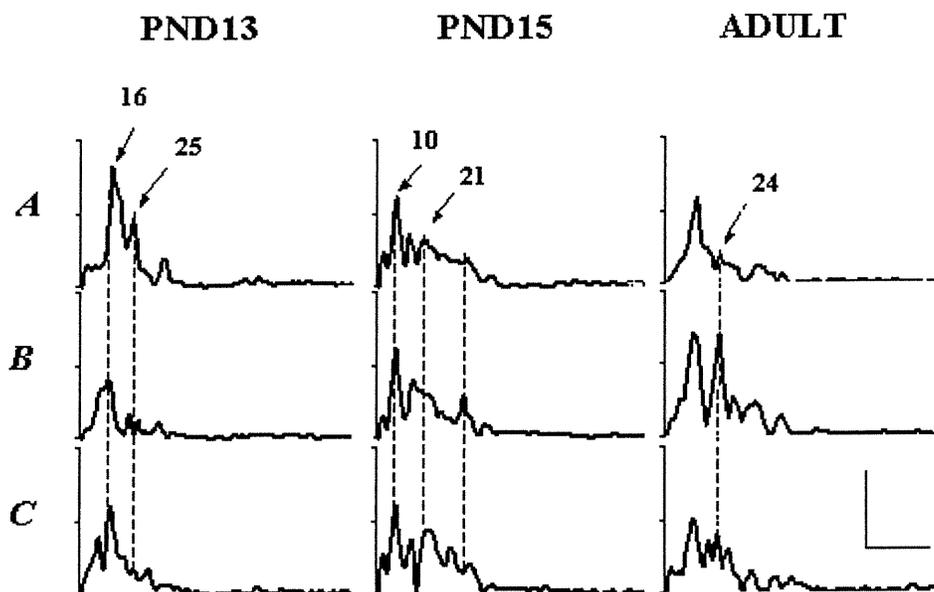


Figure 2: FFT spectra of ON field potentials. Responses were analyzed with Fast Fourier Transform (FFT) (time window=512 ms) prior to injection (*A*), 10 min post-injection of L-NAME (*B*) and after recovery (*C*). Ages: PND13, PND15 and adult. NO synthesis blockade decreased the power of medium (14 Hz) and high frequencies (≥ 20 Hz) in PND13; while in PND15, no effect emerged. Conversely, in adults, the NO down-regulation increased the magnitude of high frequencies (≥ 20 Hz).

Abscissa: frequencies, ordinate: power. Numbers on FFT spectra indicate the frequency of a particular peak. PND=post-natal day. Calibration: horizontal=31 Hz, vertical=1.5.

OFF responses: FFT analysis of the OFF component of responses of the three groups is illustrated in Fig. 3. In control cases (*A*), the frequency spectra from younger to older rats show that high frequency peaks (≥ 20 Hz) emerge prominently in adults. NO down-regulation (*B*) induced an overall facilitatory effect upon OFF responses in the first three age groups (PND13, PND15 and the third age group (not shown)). Indeed, at PND13, medium (14 Hz) and high frequencies (20 Hz) increased by 70% and 44%, respectively, after L-NAME application (*B*). At PND15, NO synthesis inhibition (*B*) enhanced high frequencies (21 and 27 Hz) by 152% and 200%. However, in adults, an inverse effect was observed, that is, the power of high frequencies (24 Hz) decreased by 67% after NOS blockade (*B*). As in ON components, there was no change in the power of OFF lower frequencies (7-12 Hz) during NOS inhibition.

Fig. 3

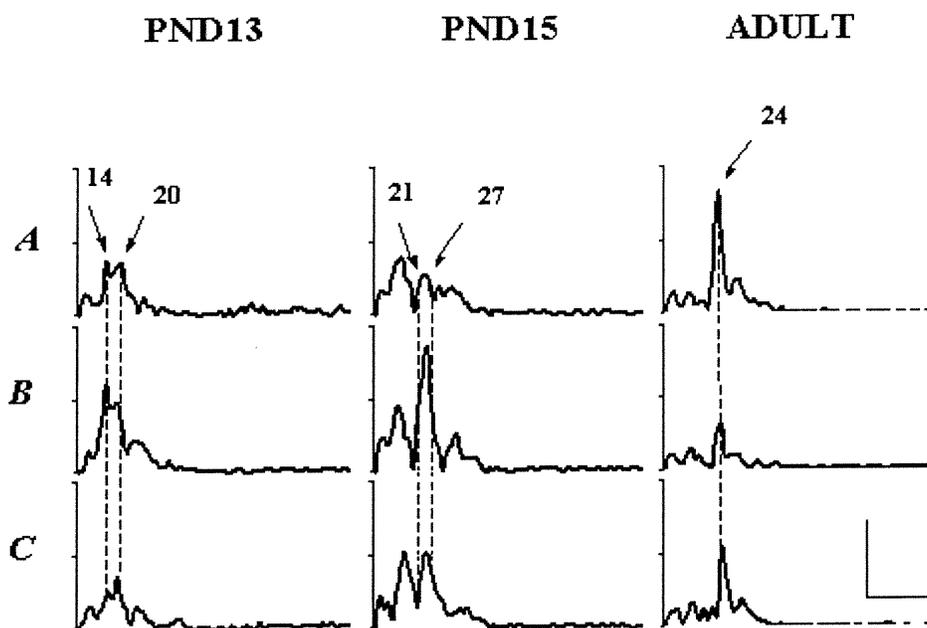


Figure 3: FFT spectra of OFF field potentials. Responses were analyzed with Fast Fourier Transform (FFT) (time window=512 ms) prior to injection (*A*), 10 min post-injection of L-NAME (*B*) and after recovery (*C*). Ages: PND13, PND15 and adult. NO synthesis blockade increased the power of medium (14 Hz) and high frequencies (≥ 20 Hz) in PND13; while in PND15, it potentiated high frequencies (≥ 20 Hz). Conversely, in adults, the NO down-regulation decreased the magnitude of high frequencies (≥ 20 Hz).

Abscissa: frequencies, ordinate: power. Numbers on FFT spectra indicate the frequency of a particular peak. PND=post-natal day. Calibration: horizontal=31 Hz, vertical=1.5, 1.75 and 3 for PND13, PND15 and adult, respectively.

4.3. Averaged effects of NO down-regulation upon oscillatory pattern

Spectral frequencies were divided into six major ranges of frequencies (7-12; 13-18; 19-24; 25-30; 31-36 and 37-42 Hz). Power values following L-NAME administration were normalized relative to values prior to injection (100% corresponds to control values) for each frequency band. Effects of NO synthesis inhibition upon ON and OFF frequency bands were summarized in Fig. 4 by pooling data from several group-matched individuals.

ON responses: Fig. 4 illustrates the averaged changes due to NOS inhibition upon ON frequencies. Before EO (*A*), L-NAME reduced the rhythmicity of responses. This effect was largely manifest in all ranges of frequencies [55±23% ($P<0.001$); 37±14% ($P<0.001$); 41±22% ($P<0.05$); 21±10% ($P<0.05$) and 39±12% ($P<0.05$) in 13-18; 19-24; 25-30; 31-36 and 37-42 Hz ranges respectively]. Around EO (*B*) and immediately after EO (*C*), ON components were unaffected by the drug application. In contrast, in adults (*D*), 19-24 Hz oscillatory components were enhanced by 60±48% ($P<0.05$). The slowest frequencies (7-12 Hz) remained unchanged in all groups.

OFF responses: Fig. 4 displays the averaged effects of NO synthesis blockade upon OFF frequencies. The major effect of L-NAME was a potentiation of

oscillations of the OFF components. In the youngest group (*A*), medium (13-18 Hz) and high (19-24 Hz) frequencies increased in power by $116\pm 73\%$ ($P<0.001$) and $119\pm 46\%$ ($P<0.05$), respectively. In the second group (*B*), high (19-24 Hz) and much higher (25-30 Hz) frequencies were all enhanced by $108\pm 52\%$ ($P<0.05$) and $90\pm 45\%$ ($P<0.05$), respectively. Again, in the third group (*C*) 19-24 Hz, 25-30 and 31-36 Hz bands were facilitated by $38\pm 21\%$ ($P<0.05$), $53\pm 40\%$ ($P<0.05$) and $109\pm 31\%$ ($P<0.05$), respectively. In contrast, in adults (*D*), the NOS inhibitor reduced magnitudes of high frequencies (19-24 Hz) by $39\pm 23\%$ ($P<0.05$). Thus, during development, NO down-regulation resulted in a transient but significant increase of rhythmicity at medium and higher frequencies. Again, the slowest frequencies (7-12 Hz) exhibited no significant reaction to NO synthesis inhibition in all the age groups.

Figure 4: Averaged effects of NO inhibitor application upon oscillatory ON and OFF field potentials. Spectral frequencies were divided into 6 major components for both ON and OFF evoked responses. The relative amplitude changes were calculated for each component of frequencies for ON and OFF responses, respectively. Ages: PND13-14=before (*A*), PND15-16=during (*B*), PND17-19=after eye opening (*C*) and adult (*D*). PND=post-natal day, SE=Standard error. The * indicates a significant difference between L-NAME treatment and non-treatment (*t*-test, $P < 0.05$).

Fig. 4

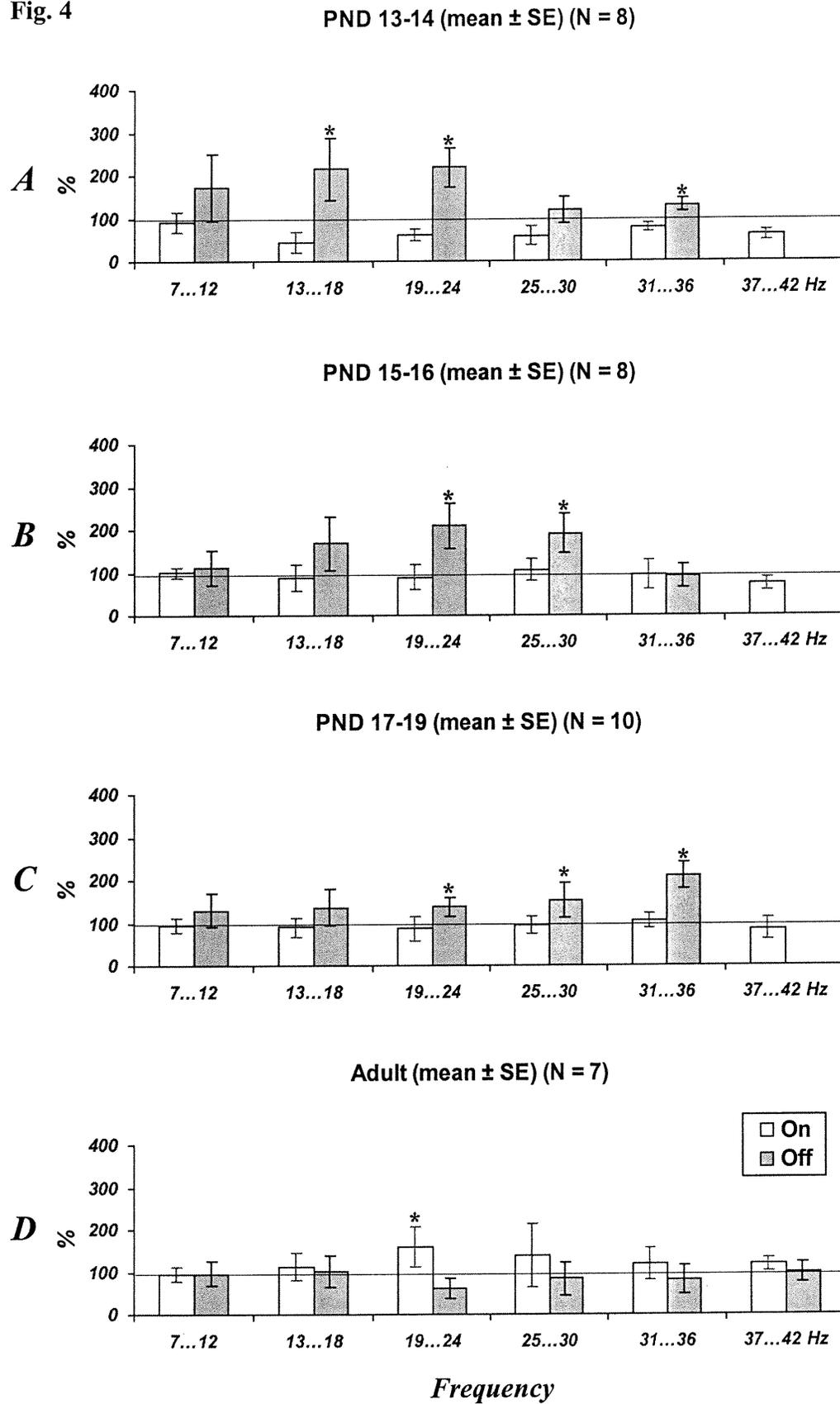


Table 1 summarizes in a semiquantitative way, the evolution of the effects of L-NAME with age and response-type. First, NO down-regulation resulted in a dual effect depending on age and response-type. In juveniles, NO synthesis inhibition decreased and increased rhythmicity in ON and OFF components, respectively, whereas the opposite effects were seen in adults. Second, the table shows that OFF high frequency components (range 19-24 Hz) were enhanced at all juvenile ages. In adults, the effect of the NOS inhibitor was limited to this range.

Table 1

	<i>ON responses</i>				<i>OFF responses</i>			
	PND 13-14	PND 15-16	PND 17-19	ADULT	PND 13-14	PND 15-16	PND 17-18	ADULT
7-12 Hz	0	0	0	0	0	0	0	0
13-18 Hz	↓	0	0	0	↑	0	0	0
19-24 Hz	↓	0	0	↑	↑	↑	↑	↓
25-30 Hz	↓	0	0	0	0	↑	↑	0
31-36 Hz	↓	0	0	0	0	0	↑	0
37-42 Hz	↓	↓	0	0	N/A	N/A	N/A	0

Table1: Evolution of the effects of L-NAME with age and response-type. Downward and upward arrows stand for inhibition and facilitation respectively. No frequencies above 36 Hz were recorded in immature OFF responses (N/A).

4.4. Effects of L-NAME upon firing patterns

Fig.5 displays typical examples of the L-NAME application effects upon ON and OFF single cell action potentials that were recorded simultaneously with evoked LFP at PND15 and PND18. Excitation coincided with burst activity. These cells responded to both steps of the stimulus even though the OFF discharge was more robust. The first cell (PND15) responded in a relatively tonic fashion with spike activity gradually declining with time (*A2*). The second cell (PND18) responded with transient periods of excitation (*A2*). During L-NAME application, as described in the previous sections, the OFF oscillations in LFP increased in magnitude (*B1*). Interestingly, NOS blockade increased OFF oscillatory bursts in both animals (*B2*), indeed, the OFF firing appears as a succession of short bursts of excitation.

Fig. 5

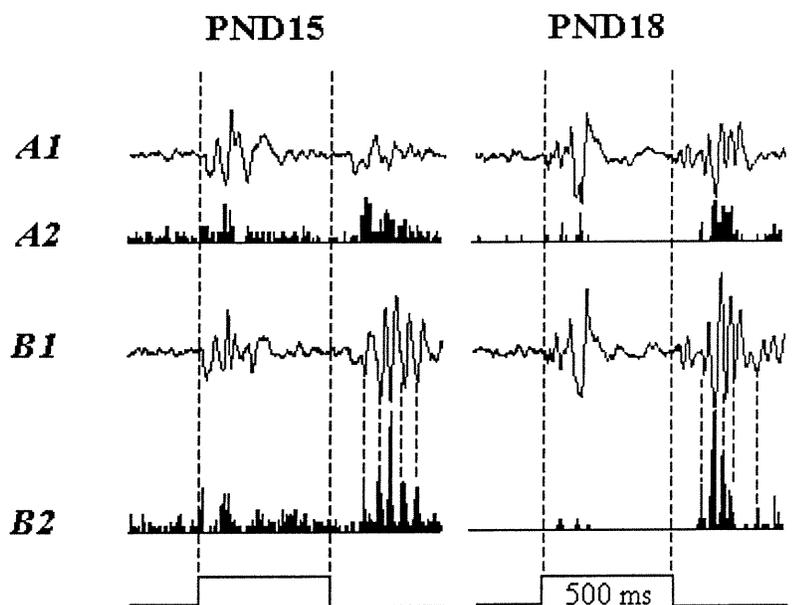


Figure 5: ON and OFF field potentials and action potential spikes were recorded simultaneously from SC in PND15 and PND18 animals prior to injection (*A*) and 10 min post-injection of L-NAME (*B*). Negative field potentials coincide with spike occurrence. NO down-regulation produced better oscillatory activity within OFF evoked responses (*B1* and *B2*). Calibrations: 400 μ V for field potentials and 30 spikes for action potential spikes.

4.5. Effects of NO up-regulation upon evoked potentials

To test the relationship of NO and ON and OFF responses, we reasoned that increasing NO should produce opposite results. The amino acid L-arginine (L-ARG) is a NOS substrate. Hence increasing L-arginine quantity enhances endogenous NO production [24]. Fig. 6 illustrates the effect of NO up-regulation on ON and OFF evoked LFP. L-ARG administration (Fig. 6B) resulted in effects opposite to that seen with NOS down-regulation. For instance, long latency (≥ 200 ms) ON LFP magnitudes were potentiated in developing rats (+80% in PND13 and PND15 animals relative to control values, black arrow). In adults, the long latency oscillations declined (-70%, empty arrow). In contrast, OFF evoked potentials diminished in developing pups (-50% in PND13 and PND15 black arrowhead) and increased in adults (+90% empty arrowhead). These effects are contrary to down-regulation of NO.

Fig. 6

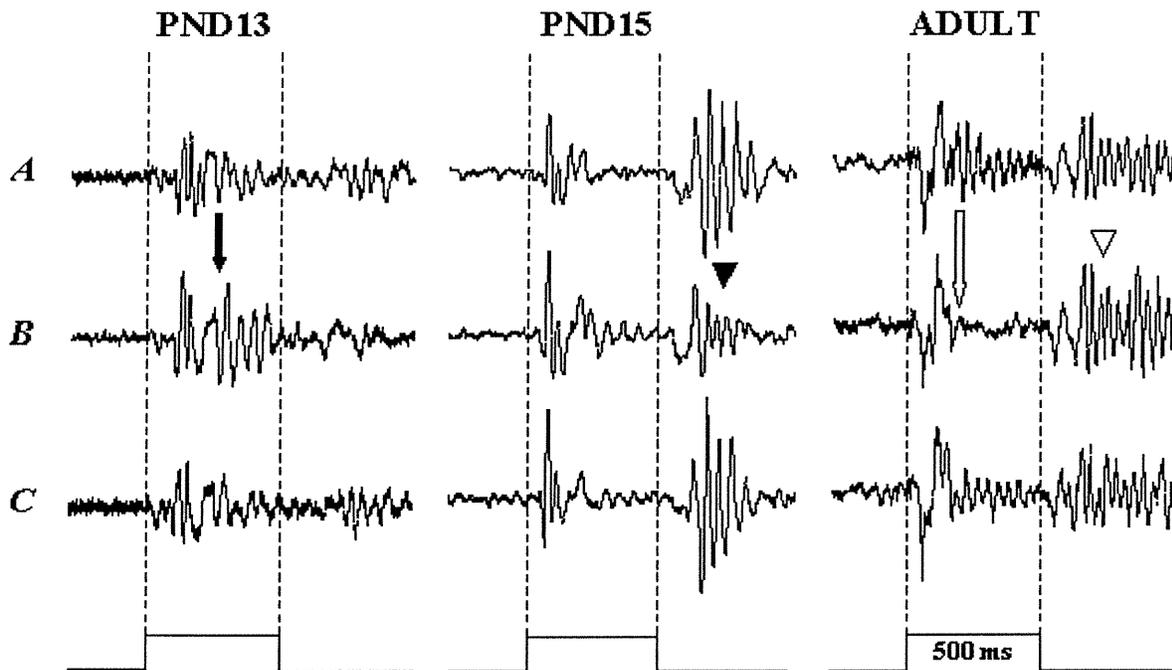


Figure 6: ON and OFF visually evoked field potentials were recorded from superior colliculus prior to injection (*A*), 10 min post-injection of L-ARG (*B*) and after recovery (*C*). Ages: PND13, PND15 and adult. Note that ON responses exhibit more oscillatory patterns after NOS blockade in PND13 and PND15 while in adults, this rhythmicity declined. OFF responses were decreased by the NO down-regulation in PND13 and PND15 and increased in adults. Each trace is a summation of 50 stimulations. PND=post-natal day. Calibrations: Horizontal=1300 ms; Vertical=300, 400 and 500 μ V for PND13, PND15 and adult, respectively.

5. *Discussion*

While neuroanatomical studies have produced intriguing alterations in the developing retinotectal pathway by altering NO levels [13,27,43,48,50], much less has been reported and even less is understood about the physiological mechanisms of NO in developing pathways. We believe that oscillations of local field potentials are an important indicator of pathway development so we manipulated NO levels to observe the effects on evoked retinotectal responses. The results of our investigation reveal that locally inhibiting endogenous collicular NOS by L-NAME reduced ON and facilitated OFF oscillations of visually evoked LFP in the developing rat. Furthermore, these same protocols lead to an opposite effect on adult oscillations. Thus, adult ON and OFF rhythmicity increased and declined, respectively, following L-NAME application. Conversely, up-regulating the NO synthesis by L-ARG injection produced opposite effects. Finally, it is worth noting that slow components were unchanged by injections. Our results with L-NAME and L-ARG complement each other; suggesting that the effects are specific to circuits that utilize NO as a synaptic transmitter or modulator rather than exerting a nonspecific influence, which could be induced by the microinjection procedure itself.

Our results are compatible with reported findings which also provide a possible mechanism for NO's effect on oscillations, namely that NO has a role in visual pathway development and pruning, and, in addition, that NO and GABA have been found to interact [33,41].

5.1. NO and visual pathway development

A major influence of NO in development has been demonstrated in immature retinal connections. Most of the available neuroanatomical data suggest that the synthesis of NO is required for the withdrawal of some mistargeted axons during development of neuronal connections. For instance, long-term inhibition of NO synthesis slowed the normal elimination of a transient ipsilateral retinotectal projection in both chick [13,50] and rodents [27,43,48]. Similarly, NO mediates the elimination of inappropriately targeted retinogeniculate afferents [7,43], and is necessary for correct retinal patterning in the optic lobe of *Drosophila* [17]. Short-term manipulation of NO levels [5] showed that reduction of NO synthesis induced a disorganization of ipsilateral retinotectal fibers during the period of axonal refinement. NO has been shown to cause the collapse of growth cones and the retraction of axons of the retinal ganglion cells in chicks [12] and amphibian [35]. Thus, NO plays a critical role

in the development and maintenance of retinal arbors within retinofugal pathways.

Our results may be a physiological manifestation of the role of NO on local circuit development and pathway maturation. In general, rhythmic activity depends upon membrane potentials [25,42] and feed-back loops. Oscillations are present during pathway maturation, and NO may affect pathway development through its effects on oscillations. We show that as the animal becomes older the frequency range is shifted toward higher values, i.e., the oscillations are faster. Our finding that oscillations are faster with age could be due to increased efficiency of synaptic connections with maturation. This is likely to be related to the development of complex local circuits, such as feed-back connections, in order to process more complex incoming visual stimuli after EO.

It has been shown that NO controls oscillatory activity at several sites in the nervous system. In the molluscan olfactory procerebral lobe (PC), the application of NO increases the PC oscillation frequency [16,22], whereas blockage of NO synthesis slows this oscillation [16]. Ionophoretic application of NO donors potentiates responses of the rat ventrobasal thalamus to sensory and excitatory amino acid stimuli [36,37]. And in thalamocortical neurons, NO dampens oscillatory activity [32]. Interestingly, in the superficial layers of

juvenile mice, NOS-labeled neurons increased in number two to threefold between PND15 and PND21 [6], suggesting a growing role for NO during ages similar to those in our study.

Thus, NO could exert its effects on axonal retraction and/or synaptic stabilization by modulating oscillatory activity in local circuits.

Our results show that short latency responses and slow frequency components are unaffected by down-regulation of NO, perhaps because these responses are the result of direct retinotectal connections not involving synaptic connections associated with NO. We believe that NO acts on local collicular circuits that produce longer latency and more complex oscillatory responses.

5.2. NO and GABA

Evidence suggests an interaction between NO and GABA; they have been found to have an inverse relationship in concentration and they can be localized in the same areas. In rat brain, following intraperitoneal injections of L-NAME and L-ARG there is an increase and a decrease of GABA concentration respectively [33]. Interestingly, many retinal axons terminate on GABAergic inhibitory neurons in the superficial gray layer (SGS) [26].

Furthermore, NO and GABA co-localize in rat superficial layers of SC [41]. Thus, the influence of NO on synaptic maturation and its interaction with GABA provide a credible explanation for the modulating effects of NO on oscillations, i.e., a local circuit such as a feed-back loop may produce rapid sequences of excitation and inhibition. These loops may be triggered by retinal inputs, with modulation by GABA interneurons and NO feed-back that produce collicular reverberating responses to help define and clarify increasingly complex visual input during development. Furthermore, these reverberating responses may help to stabilize collicular networks in response to increasingly complex visual inputs during development. For example, as animals mature, OFF oscillatory potentials show a pronounced potentiation of their higher ranges of frequency after the NOS inhibition. These events overlap with the development of GABA-mediated inhibition of SC [38], suggesting that L-NAME-enhancing OFF oscillatory activity might be the result of synaptic activity driven by GABA. This time window also coincides closely with high levels of activity from patterned vision and with the onset of visual cortical input to collicular response properties [1]. In addition, it is well established that blocking neuronal impulses disrupts synaptic connectivity [3,4,18,34,47,52].

Thus, both electrical activity and its modulation by NO contribute to the development of normal neuronal circuits. Indeed, blocking NOS induced

increased bursting of the evoked action potentials to OFF stimulus; conversely, without blocking NOS, there is a more sustained firing rate (Fig. 4). A bursting pattern of action potentials will reduce the likelihood of coincident spikes since silent pauses reduce the probability of simultaneous firing between collicular neurons. This synchrony appears to be required to augment synaptic strength [40].

Recently, it has been shown that OFF retinal ganglion cells exhibit higher spike rates than ON cells during the period of segregation [30]. Since NO down-regulation affects ON and OFF oscillations in a different manner, it suggests these two pathways are already functionally segregated at the collicular level at the ages we studied. Moreover, the higher firing rate at OFF could strengthen the activation of feed-back loops, which would produce more robust oscillations.

In conclusion, our results indicate that L-NAME can selectively modulate oscillatory activity in the rat SC when it is acutely administered. This is electrophysiological evidence for a specific role of NO upon collicular oscillatory activity depending on response-type and age. We suggest that NO functions in an oscillatory tuning process that modulates stabilization of neuronal connections in the developing SC, likely via GABA circuits. In the

adult the reversal of the response to NO is an interesting finding that warrants further investigation.

6. *References*

- [1] K.E. Binns and T.E. Salt, Post eye-opening maturation of visual responses in the superior colliculus of normal- and dark-reared rats, *Dev. Brain Res.* 756 (1997a) 76-83. [[Medline](#)]
- [2] S. Bisti, C. Gargini and L.M. Chalupa, Blockade of glutamate-mediated activity in the developing retina perturbs the functional segregation of ON and OFF pathways, *J. Neurosci.* 18 (1998) 5019-5025. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [3] V.C. Boss and J.T. Schmidt, Activity and the formation of ocular dominance patches in dually innervated tectum of goldfish, *J. Neurosci.* 4 (1984) 2891-2905. [[Medline](#)] [[Abstract](#)]
- [4] B. Chapman and I. Gödecke, Cortical cell orientation selectivity fails to develop in the absence of ON-center retinal ganglion cell activity, *J. Neurosci.* 20 (2000) 1922-1930. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [5] P. Compello-costa, A.M. Fosse, Jr, J.C. Ribeiro and R. Paes-de-Carvalho, Acute blockade of nitric oxide synthesis induces disorganization and amplifies lesion-induced plasticity in the rat retinotectal projection, *J. Neurobiol.* 44 (2000) 371-381. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [6] R.J. Cork, T. Calhoun, M. Perrone and R.R. Mize, Postnatal development of nitric oxide synthase expression in the mouse superior colliculus, *J. Comp. Neurol.* 427 (2000) 581-592. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [7] K.S. Cramer, A. Angelucci, J.O. Hahn, M.B. Bogdanov and M. Sur, A role for nitric oxide in the development of the ferret retinogeniculate projection, *J. Neurosci.* 16 (1996) 7995-8004. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [8] K.S. Cramer and M. Sur, The role of NMDA receptors and nitric oxide in retinogeniculate development, *Prog. Brain Res.* 108 (1996) 235-244. [[Medline](#)]
- [9] K.S. Cramer and M. Sur, The neuronal form of nitric oxide synthase is required for pattern formation by retinal afferents in the ferret lateral geniculate nucleus, *Dev. Brain Res.* 116 (1999) 79-86. [[Medline](#)]
- [10] B. Dreher, A.J. Sefton, S.Y. Ni and G. Nisbett, The morphology, number, distribution and central projections of Class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats, *Brain Behav. Evol.* 26 (1985) 10-48. [[Medline](#)]

- [11] R.S. Dyer and Z. Annau, Flash evoked potentials from rat superior colliculus, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 6 (1977) 453-459. [[Medline](#)]
- [12] A.F. Ernst, G. Gallo, P.C. Letourneau and S.C. McLoon, Stabilization of growing retinal axons by the combined signaling of nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor, *J. Neurosci.* 20 (2000) 1458-1469. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [13] A.F. Ernst, H.H. Wu, E.E. El-Fakahany and S.C. McLoon, NMDA receptor-mediated refinement of a transient retinotectal projection requires nitric oxide, *J. Neurosci.* 19 (1999) 229-235. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [14] S. Fortin, S.K. Itaya, S. Chemtob and S. Molotchnikoff, ON and OFF field potentials in the rat superior colliculus during development, *Vision Res.* 37 (1997) 3079-3087. [[Medline](#)]
- [15] J.A. Gally, P.R. Montague, G.N. Jr Reeke and G.M. Edelman, The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 3547-3551. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [16] A. Gelperin, J. Flores, F. Raccuia-Behling and I.R.C. Cooke, Nitric oxide and carbon monoxide modulate oscillations of olfactory interneurons in a terrestrial mollusk, *J. Neurophysiol.* 83 (2000) 116-127. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [17] S.M. Gibbs and J.W. Truman, Nitric oxide and cyclic GMP regulate retinal patterning in the optic lobe of *Drosophila*, *Neuron* 20 (1998) 83-93. [[Medline](#)]
- [18] L. Gnuegge, S. Schmid and S.C.F. Neuhauss, Analysis of the activity-deprived zebrafish mutant macho reveals an essential requirement of neuronal activity for the development of a fine-grained visuotopic map, *J. Neurosci.* 21 (2001) 3542-3548. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [19] J.O. Hahm, R.B. Langdon and M. Sur, Disruption of retinogeniculate afferent segregation by antagonists to NMDA receptors, *Nature* 351(1991) 568-570. [[Medline](#)]
- [20] P. Hilfiker and M. Egli, Detection and evolution of rhythmic components in ictal EEG using short segment spectra and discriminant analysis, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 82 (1992) 255-265. [[Medline](#)]
- [21] A. Hunter and K.S. Bedi, A quantitative morphological study of interstrain variation in the developing rat optic nerve, *J. Comp. Neurol.* 245 (1986) 160-166. [[Medline](#)]

- [22] T. Inoue, S. Watanabe and Y. Kirino, Serotonin and NO complementarily regulate generation of oscillatory activity in the olfactory CNS of a terrestrial mollusk, *J. Neurophysiol.* 85 (2001) 2634-2638. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [23] S.K. Itaya and S. Molotchnikoff, First appearance of flash-evoked potentials in the neonatal rat superior colliculus, *Neurosci. Res. Communic.* 7 (1990) 75-82.
- [24] P. Kara and M. Friedlander, Arginine analogs modify signal detection by neurons in the visual cortex, *J. Neurosci.* 19 (1999) 5528-5548. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [25] R.R. Llinas, The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function, *Science* 242 (1988) 1654-1664. [[Medline](#)]
- [26] R.R. Mize, The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus, *Prog. Brain Res.* 90 (1992) 219-248. [[Medline](#)]
- [27] R.R. Mize, H.H. Wu, R.J. Cork and C.A. Scheiner, The role of nitric oxide in development of the patch-cluster system and retinocollicular pathways in the rodent superior colliculus, *Prog. Brain Res.* 118 (1998) 133-152. [[Medline](#)]
- [28] S. Molotchnikoff and S.K. Itaya, Functional development of the neonatal rat retinotectal pathway, *Dev. Brain Res.* 72 (1993) 300-304. [[Medline](#)]
- [29] P.R. Montague, J.A. Gally and G.M. Edelman. Spatial signaling in the development and function of neural connections, *Cereb. Cortex* 1 (1991) 199-220. [[Medline](#)]
- [30] K.L. Myhr, P.D. Lukasiewicz and R.O. Wong, Mechanisms underlying developmental changes in the firing patterns of ON and OFF retinal ganglion cells during refinement of their central projections, *J. Neurosci.* 21 (2001) 8664-8671. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [31] H. Nakagawa and N. Matsumoto, Current source analysis of ON/OFF channels in the frog optic tectum, *Prog. Neurobiol.* 61 (2000) 1-44. [[Medline](#)]
- [32] H.C. Pape and R. Mager, Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons, *Neuron* 9 (1992) 441-448. [[Medline](#)]
- [33] V. Paul and A.R. Jayakumar, A role of nitric oxide as an inhibitor of gamma-aminobutyric acid transaminase in rat brain, *Brain Res. Bull.* 51 (2000) 43-46. [[Medline](#)]

- [34] T.A. Reh and M. Constantine-Paton, Eye-specific segregation requires neural activity in three-eyed *Rana pipiens*, *J. Neurosci.* 5 (1985) 1132-1143. [[Medline](#)] [[Abstract](#)]
- [35] R.C. Renteria and M. Constantine-Paton, Exogenous nitric oxide causes collapse of retinal ganglion cell axonal growth cones in vitro, *J. Neurobiol.* 29 (1996) 415-428. [[Medline](#)]
- [36] T.E. Salt, H. Zhang, B. Mayer, B. Benz, K.E. Binns and K.D. Do, Novel mode of nitric oxide neurotransmission mediated via S-nitroso-cysteinyl-glycine, *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000) 3919-3925. [[Medline](#)]
- [37] P.J. Shaw and T.E. Salt, Modulation of sensory and excitatory amino acid responses by nitric oxide donors and glutathione in the ventrobasal thalamus of the rat, *Eur. J. Neurosci.* 9 (1997) 1507-1513. [[Medline](#)]
- [38] J. Shi, S.M. Aamodt and M. Constantine-Paton, Temporal correlations between functional and molecular changes in NMDA receptors and GABA neurotransmission in the superior colliculus, *J. Neurosci.* 17 (1997) 6264-6276. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [39] D.K. Simon and D.D.M. O'Learly, Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection, *J. Neurosci.* 12 (1992) 1212-1232. [[Medline](#)] [[Abstract](#)]
- [40] W. Singer, Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning, *Annu. Rev. Physiol.* 55 (1993) 349-374. [[Medline](#)]
- [41] M. Soares-Mota, I. Henze and R. Mendez-Otero, Nitric oxide synthase-positive neurons in the rat superior colliculus: colocalization of NOS with NMDAR1 glutamate receptor, GABA, and parvalbumin, *J. Neurosci. Res.* 64 (2001) 501-507. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]
- [42] M. Steriade, D.A. McCormick and T.J. Sejnowski, Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain, *Science* 262 (1993) 679-685. [[Medline](#)]
- [43] A. Vercelli, D. Garbossa, M. Biasiol, M. Repici and S. Jhaveri, NOS inhibition during postnatal development leads to increased ipsilateral retinocollicular and retinogeniculate projections in rats, *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000) 473-490. [[Medline](#)]
- [44] S.S. Warton and D.G. Jones, Postnatal development of the superficial layers in the rat superior colliculus: a study with Golgi-Cox and Kluver-Barrera techniques, *Exp. Brain Res.* 58 (1985) 490-502. [[Medline](#)]

- [45] S.S. Warton and R. McCart, Synaptogenesis in the stratum griseum superficiale of the rat superior colliculus, *Synapse* 3 (1989) 136-148. [[Medline](#)]
- [46] H. Wässle and B.B. Boycott, Functional architecture of the mammalian retina, *Physiol. Rev.* 71 (1991) 447-480. [[Medline](#)]
- [47] R.O. Wong, M. Meister and C.J. Shatz, Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina, *Neuron* 11 (1993) 923-938. [[Medline](#)]
- [48] H.H. Wu, R.J. Cork, P.L. Huang, D.L. Shuman and R.R. Mize, Refinement of the ipsilateral retinocollicular projection is disrupted in double endothelial and neuronal nitric oxide synthase gene knockout, *Dev. Brain Res.* 120 (2000) 105-111. [[Medline](#)]
- [49] H.H. Wu, D.K. Waid and S.C. McLoon, Nitric oxide and the developmental remodeling of retinal connections in the brain, *Prog. Brain Res.* 108 (1996) 273-286. [[Medline](#)]
- [50] H.H. Wu, C.V. Williams and S.C. McLoon, Involvement of nitric oxide in the elimination of a transient retinotectal projection in development, *Science* 265 (1994) 1593-1596. [[Medline](#)]
- [51] M. Yamashita and H. Wässle, Responses of rod bipolar cells isolated from the rat retina to the glutamate agonist 2-amino-4-phosphonobutyric acid (APB), *J. Neurosci.* 11 (1991) 2372-2382. [[Medline](#)] [[Abstract](#)]
- [52] L.I. Zhang, H.W. Tao and M. Poo, Visual input induces long-term potentiation of developing retinotectal synapses, *Nature Neurosci.* 3 (2000) 708-715. [[Medline](#)] [[Abstract/Full Text](#)]

III. Discussion Générale

Chez le rat, les cellules ganglionnaires rétiniennes représentent la majeure source entrant dans les couches superficielles du collicule supérieur controlatéral (Dreher et al., 1985). Plusieurs expériences ont authentifié l'immaturation de la voie rétino-colliculaire du rat à des âges périnataux. En fait, des études histologiques ont montré que la distribution des projections ipsilatérales et controlatérales demeure exubérante après la naissance (Land et Lund, 1979; Colello et Guillery, 1990; Simon et O'leary, 1992; Simon et al., 1994). Leur axones sont confusément expansifs dans tout le neuropile et la carte rétinotopique acquise suite à l'établissement de ces projections initiales est relativement grossière. Ces ramifications subissent graduellement un remodelage activité-dépendant qui les restreint à des territoires topographiquement appropriés. Subséquemment, la carte rétinotopique devient précise et semblable à celle de l'adulte (Frisen et al., 1998).

Dès les premières semaines de vie, une stimulation électrique du nerf optique évoque des réponses postsynaptiques excitatrices et inhibitrices (Molotchnikoff et Itaya, 1993), ce qui témoigne d'une certaine fonctionnalité des contacts synaptiques RC. En outre, des études électrophysiologiques du CS du rat en développement, au sein de notre laboratoire, ont montré que les premières réponses à la lumière se révèlent aux alentours du jour PN12-13 (Itaya et Molotchnikoff, 1990). À cet âge, les potentiels de champs contiennent

seulement des composantes lentes classiques (≤ 10 Hz). Les composantes rapides (≥ 20 Hz) se dévoilent à partir du jour PN15, date qui marque l'ouverture des paupières (Fortin et al., 1997). Ces oscillations s'affirment davantage à des âges plus avancés pour devenir plus dominantes et dont la fréquence s'approche de celle de l'adulte (30-35 Hz) (Fortin et al., 1997). Tout ceci s'effectue sur une période relativement courte, soit en deçà de 3 semaines.

Ces attributs font de cet animal un modèle raisonnablement original pour mieux étudier le développement du système visuel.

1. La physiologie des oscillations

Les réseaux neuronaux oscillatoires sont ubiquistes. L'implication des oscillations dans le codage temporel des propriétés des stimuli a été bien exploré dans différentes aires visuelles (Gray et al., 1989; Gray et Viana Di Prisco, 1997; Gray et al., 1992; Eckhorn et al., 1993; Shumikhina et Molotchnikoff, 1995; Singer et Gray, 1995; Molotchnikoff et al., 1996), olfactives (Gelperin et Tank, 1990; Laurent et al., 1996; Wehr et Laurent, 1996), auditives (Decharms et Merzenich, 1996), prémotrices (Donoghue et al., 1998; Murthy et Fetz, 1996) et dans le cerveau humain (Classen et al., 1998; Ribary et al., 1991).

Le fait d'associer les oscillations à l'encodage de l'information sensorielle demeure une proposition valide pour le système olfactif. Chez les invertébrés (Gelperin, 1999), ces composantes ondulatoires peuvent avoir comme fonction primaire l'encodage de l'information par les interneurones répondant aux stimuli odorants, résultant en des patrons temporeux critiques pour la discrimination adéquate des odeurs. Leur rôle secondaire consiste en la ségrégation spatiale des représentations mnésiques des stimuli odorants dans le neuropile. Durant l'apprentissage, ces ondes olfactives indiqueraient la taille et l'orientation de la bande mnésique odorante et limiteraient le chevauchement entre deux bandes adjacentes. Donc, les oscillations semblent gouverner la discrimination spatio-temporelle des stimuli, du moins pour le système olfactif des invertébrés. Watanabe et al. (2001) ont attribué à ces réseaux oscillatoires un nouveau rôle, qui est de déterminer le niveau d'activité des neurones qui reçoivent une afférence des structures oscillantes.

Cependant, cette convention d'encodage temporel reste encore controversée dans le système visuel (Ghose et Freeman, 1992; Young et al., 1992). Dans notre étude, les oscillations semblent ne pas dépendre des caractéristiques des stimuli car on a utilisé une stimulation diffuse très élémentaire. De plus, Fortin et al. (1999) ont trouvé que l'utilisation de stimuli

de formes et de tailles diverses évoquent des oscillations pratiquement identiques.

Plusieurs chercheurs ont tenté de décortiquer la source de ces oscillations. Ces composantes rythmiques semblent avoir une origine rétinienne (Uramoto, 1975), thalamique (Sumitomo et Klingberg, 1972) et colliculaire (Steriade, 1968; Chabli et al., 2000). À ce niveau, les oscillations se manifestent aussi bien chez le rat adulte que chez le raton. Une riche documentation témoigne des essais pour décrypter les rôles que peuvent incarner ces dynamismes oscillatoires chez l'adulte. Cependant leur apparition dans les neurones en développement ne fut établie que récemment et leur rôle dans la maturation demeure encore hypothétique.

2. Une rythmicité plus affirmée en obscurité

L'illumination et l'extinction de la lumière activent deux systèmes neuronaux distincts, les canaux ON et OFF, qui évoquent les réponses ON et OFF, respectivement. Du point de vue morphologique (Wassle et Boycott, 1991) et physiologique (Yamashita et Wassle 1991), ces deux canaux prennent leur origine dans la rétine. L'analyse des voies visuelles a confirmé la ségrégation des canaux ON et OFF au niveau du tectum de la grenouille

(Nakagawa et Matsumoto, 2000). En fait, ces deux voies montrent des distributions spatiales différentes dans le tectum. Les réponses ON montrent 2 à 3 puits de courants dominants localisés au niveau des couches rétino-réceptrices, alors que les réponses OFF montrent 4 puits de courants dans les couches superficielles et 1 à 2 puits de courants dans les couches profondes. Des résultats similaires ont été rapportés chez le lapin (Molotchnikoff et Dubuc, 1977).

La plupart des potentiels de champs sont des potentiels locaux et proviennent des événements postsynaptiques. Nos résultats montrent que les pics négatifs des potentiels oscillatoires OFF coïncident avec les potentiels d'action enregistrés multiunitairement (figure 5 de l'article), suggérant ainsi que les oscillations sont générées par des bouffées successives de potentiels d'action au sein du CS et coïncident avec l'éfference cellulaire.

Des études antérieures aussi bien sur le CS du lapin (Molotchnikoff et al., 1975) que du rat (Fortin et al., 1997); ont montré que les réponses évoquées après la cessation de la stimulation sont caractérisées par la présence de potentiels oscillatoires rapides. Chez le rat, l'activité rythmique rapide ($\geq 20\text{Hz}$) est prépondérante dans les réponses OFF et prend origine au niveau

colliculaire. Dans notre étude, nous avons aussi repéré des potentiels oscillatoires plus rapides dans les réponses OFF que dans les réponses ON.

Ce mécanisme périodique, en réponse à des changements d'illumination environnementale, entretiendrait une souplesse rapide qui semble être un pré-requis pour l'adaptation neuronale. Par exemple, dans la rétine, ces oscillations offrent un instrument hautement sensible pour superviser les fonctions adaptatives neuronales (Dowling, 1967). Dans le collicule supérieur, nous pouvons ainsi proposer que cette rythmicité maintiendrait les niveaux de dépolarisation à des paliers suffisants pour optimiser l'exécution de réponses subséquentes suite à l'apparition de nouveaux stimuli dans le champ visuel. Nous reviendrons sur ce processus adaptatif dans la section qui suit.

3. La manipulation du NO

Après la découverte du rôle de messenger neuronal du NO, son implication dans la modulation des fonctions synaptiques a été le sujet de plusieurs études. L'utilisation pharmacologique des donneurs du NO et des inhibiteurs de la synthèse du NO révèlent que ce radical libre est impliqué dans la régulation du niveau d'activité neuronale dans plusieurs régions cérébrales.

Dans l'Introduction, nous avons cité plusieurs travaux qui nous ont incités à étudier l'implication du NO dans la modulation des réponses colliculaires. Résumons-les. Tout d'abord, le NO est largement distribué dans le CS du rat en développement. Son apogée concorde avec le commencement des dynamiques oscillatoires au jour PN15. De plus, l'inhibition de la synthèse du NO perturbe le processus normal du développement des projections rétino-colliculaires. Dans cette optique, nous avons eu recours à l'inhibiteur de la NOS (le L-NAME) pour tester son effet sur les réponses colliculaires ON et OFF du raton et du rat adulte. Dans ce qui suit, on va discuter les effets obtenus après inhibition de la synthèse du NO. Deux volets couvriront notre champ d'intérêt: les réponses de masse et les oscillations.

Les potentiels de champs

Notre investigation s'attachait essentiellement à l'activité oscillatoire. Cependant, la première analyse de nos résultats nous a incités à une analyse des réponses de masse préalable à toute analyse ultérieure. Effectivement, l'inhibition de la synthèse du NO affectait les réponses à longue latence. Chez l'adulte, elle résulte en une potentiation significative des réponses ON et une diminution significative des réponses OFF (figure 1 de l'article).

Les études pharmacologiques qui ont jumelé l'étude des réponses ON avec celle des réponses OFF couvrent surtout le système glutamatergique de la rétine adulte. L'application du CNQX (le 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione: un inhibiteur des récepteurs glutamatergiques) aux cellules amacrines renforce les réponses ON et réduit les réponses OFF (Xin et Bloomfield, 1999). L'analogue du glutamate, le L-AP4 (2-amino-4-phosphonobutyrate), est l'inhibiteur universel du canal ON (Nakajima et al., 1993), il active les mGluR6 et produit ainsi une hyperpolarisation des cellules bipolaires ON. Son application abolit les réponses ON et renforce remarquablement les réponses OFF des cellules ganglionnaires (Popova et al., 2000). Au niveau du tractus optique, les réponses ON s'avèrent aussi être engendrées par l'activation des récepteurs mGluR6 car l'élimination de leur gène codant les abolit (Masu et al., 1995).

Ces effets pharmacologiques suggèrent une influence antagoniste entre la voie ON et la voie OFF. Nos résultats cautionnent une telle conclusion. En effet, l'application du L-NAME dans le CS montre un effet différentiel sur les réponses ON versus les réponses OFF. Chez l'adulte, un renforcement des composantes ON et une réduction des composantes OFF s'est manifestée après inhibition de la synthèse du NO. Chez le raton, cette inhibition produit un effet opposé. L'évidence d'une interaction antagoniste entre les réponses

ON et OFF est ainsi consistante. Il faut rappeler que dans notre étude, les composantes précoces des réponses étaient systématiquement non affectées suggérant que le NO joue un rôle limité ou aucun rôle dans la réponse rétino-colliculaire initiale, soit la réponse à courte latence.

Le NO semble jouer aussi un rôle décisif dans la modulation de l'activité visuelle évoquée au niveau thalamique (Do et al., 1994; Cudeiro et al., 1996) et cortical (Cudeiro et al., 1997; Rivadulla et al., 1997; Kara et Friedlander, 1999).

Les effets du NO sur la rétine lui ont valu le rôle adaptatif à la lumière. En fait, les effets obtenus après manipulation du NO semblent affirmer ceux induits par la lumière. Le NO, comme la lumière, induiraient la contraction des cônes (Greenstreet et Djamgoz, 1994). En outre, découpleraient (Miyachi et al., 1990; Xin et Bloomfield, 2000) et modèleraient la sensibilité spectrale des cellules horizontales (Yamada et al., 1999).

Dans le sous-chapitre précédent, on a vu que les potentiels oscillatoires étaient associés aux processus adaptatifs aux changements d'illumination environnementale. Une étude récente sur la rétine du lapin plaide directement faveur du rôle du NO dans l'adaptation à la lumière. Ainsi, la libération du NO est induite par l'adaptation à la lumière (Neal et al., 1998). Dans notre étude, le NO module les oscillations colliculaires. Il est donc raisonnable d'associer ces

NO module les oscillations colliculaires. Il est donc raisonnable d'associer ces dynamismes oscillatoires au processus d'adaptation à l'éclairage ou à la cessation de la lumière.

L'activité oscillatoire mature

Les transmetteurs à effet rapide, de l'ordre de la microseconde, sont indispensables pour les interactions synaptiques impliquées dans la génération des activités oscillatoires et sont amplement sollicités pour acclimater l'activité neuronale. Dans ce contexte, le NO est l'un de ces neurotransmetteurs présomptifs et est largement distribué dans le SC. Le NO s'est aussi avéré contrôler l'activité oscillatoire dans plusieurs sites du système nerveux central adulte.

En premier lieu, le NO est impliqué dans les circuits dynamiques et la plasticité synaptique du système olfactif (Muller, 1996; Teyke, 1996; Kendrick et al., 1997). Dans le lobe protocérébral, le centre olfactif des mollusques, l'application du NO renforce les oscillations (Gelperin et al., 2000; Inoue et al., 2001) alors que le blocage de la synthèse du NO par le L-NAME réduit ces oscillations (Gelperin et al., 2000). Ces rythmes olfactifs apparaissent être aussi modulés par le glutamate (Gelperin et Flores, 1997).

En second lieu, le NO orchestre la synchronisation entre les cycles journaliers de la lumière environnementale et l'horloge biologique. Dans le noyau suprachiasmatique hypothalamique des rongeurs, le pacemaker de cette horloge interne, le L-NAME bloque l'ajustement des rythmes locomoteurs et circadiens (Ding et al., 1994b; Weber et al., 1995).

En troisième lieu, le NO module le cycle éveil/sommeil. Il agit comme un signal paracrine sur les cellules mésopontiques cholinergiques du noyau tégmental pédonculopontin et supprime ainsi l'éveil et consolide le sommeil (Datta et al., 1997). Une administration directe du L-NAME dans le noyau du raphé dorsal réduit le sommeil lent et renforce l'éveil (Monti et al., 1999).

Enfin, la libération du NO dans les neurones thalamocorticaux contribue à réduire l'activité oscillatoire tout en altérant la conductance cationique voltage-dépendante probablement entraînée par le système cGMP (Pape et Mager, 1992).

Tous ces résultats associent la rythmicité à la présence du NO. Or, ce dernier est largement distribué dans le CS adulte. Dans notre étude, nos données montrent une augmentation et une réduction respective de la puissance des oscillations ON et OFF chez l'adulte (figure 4D de l'article). Plusieurs évidences nous incitent à admettre une relation étroite entre la

présence du NO et l'inhibition. Tout d'abord, plusieurs axones rétiniens se terminent sur les neurones inhibiteurs GABAergiques dans les couches grises superficielles (SGS) (Mize, 1992). De plus, Soares-Mota et al. (2001) ont rapporté une colocalisation du NO et du GABA dans les couches superficielles du SC.

Dans le cerveau du rat, les concentrations du GABA se renforcent et s'affaiblissent après une injection intrapéritonéale du L-NAME et du L-ARG, respectivement (Paul et Jayakumar, 2000). Dans le noyau supraoptique du rat, le NO inhibe l'activité électrique tout en potentialisant la fréquence des afférences synaptiques inhibitrices spontanées par son action sur les récepteurs GABA_A (Ozaki et al., 2000). Récemment, Pasternack et al. (1999) ont rapporté que dans le CS du rat, les GABA_CR facilitent spécifiquement les amplitudes des potentiels de champs alors que les GABA_AR les réduisent. Les interneurones GABAergiques pourraient être donc une source et une cible potentielles pour le NO. Il est suggéré ainsi que la signalisation par le NO opère en parallèle avec la transmission synaptique conventionnelle pour synchroniser l'activité neuronale en sculptant le patron temporel des potentiels d'action par une action modulatrice des hyperpolarisations.

En conséquence, la modulation des potentiels membranaires inhibiteurs par le NO fournit un mécanisme robuste pour modifier les potentiels

oscillatoires colliculaires en synergie avec une boucle de rétro-control. On a trouvé que la manipulation pharmacologique aiguë de la synthèse du NO résulte en la modulation de l'activité rythmique des réponses colliculaires. Nos résultats, avec ceux mentionnés ci-dessus, convergent vers un processus de fluctuation des potentiels membranaires NO-dépendant, possiblement gouverné par une boucle rétro-control inhibitrice. L'augmentation des oscillations pour les réponses ON parallèlement à leur diminution pour les réponses OFF chez l'adulte peuvent être dues à l'antagonisme réciproque entre les voies ON et OFF.

L'activité oscillatoire immature

Nos données sont les premiers résultats électrophysiologiques montrant le rôle du NO dans la modulation de la rythmicité des réponses colliculaires au cours du développement. On a trouvé que l'inhibiteur de la NOS réduit significativement la puissance des oscillations des réponses ON évoquées juste avant l'ouverture des paupières (figure 4A de l'article), alors qu'il potentialise les oscillations OFF chez tous les immatures (figure 4A-C de l'article).

La majorité des évidences qui ont fait recours à l'inhibition postnatale de la synthèse du NO suggère que le NO est sollicité pour le raffinement des

axones désorientées durant le développement des connections neuronales. L'inhibition à long-terme de la synthèse du NO prévient la suppression des projections rétinotectales ipsilatérales qui sont normalement transitoires et éliminées durant le développement chez le poulet (Wu et al., 1994; Ernst et al., 1999) et les rongeurs (Mize et al., 1998; Wu et al., 2000; Vercelli et al., 2000). Des manipulations à court-terme (Campello-costa et al., 2000) ont montré que la réduction de la synthèse du NO induit une désorganisation de ces projections durant la période du raffinement axonal.

Pendant le développement des projections rétinogéniculées du furet, le blocage de la production du NO perturbe la ségrégation des couches laminaires ON et OFF (Cramer et al., 1996; Cramer et Sur, 1999). Le NO est nécessaire pour un patron rétinien correct dans le lobe optique de la drosophile (Gibbs et Truman, 1998).

Le NO cause aussi l'effondrement des cônes de croissance et la rétraction des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes du poulet (Ernst et al., 2000) et des amphibiens (Hess et al., 1993). Tous ces résultats suggèrent que le NO joue un rôle critique dans le développement et le maintien des arborisations rétiniennes au sein du CS.

Le parallélisme entre la présence des oscillations dans notre étude et la stabilisation des synapses mentionnée ci-dessus suggère que ces rythmes sont une manifestation physiologique de cette phase de consolidation. Ainsi, plus l'animal devient mature, plus ces oscillations deviennent robustes. Le renforcement de l'activité rythmique pourrait être la conséquence de la sophistication de l'efficacité des connections synaptiques et de la maturation des circuits locaux. De plus, cette rythmicité s'avère être régulée par le NO. Nous pouvons donc suggérer que le NO participe au contrôle de la stabilisation des synapses rétino-colliculaires en modulant l'activité oscillatoire au sein de ces circuits.

Pour élargir notre discussion, la section prochaine traitera de l'implication des récepteurs.

4. L'implication de récepteurs

Afin de faciliter l'assimilation de nos résultats, il demeure pertinent de nous attarder sur deux éléments qui sont impliqués dans le développement des projections rétino-colliculaires.

Les récepteurs NMDA

Le glutamate est le transmetteur présomptif des voies rétino-colliculaires (Sakurai et al., 1990) et cortico-colliculaires (Fosse et al., 1984). Les récepteurs NMDA apparaissent au début de développement fœtal, soit la dernière phase mitotique (LoTurco et al., 1991). Des expériences d'autoradiographie ont montré qu'ils sont dispersés dans la partition superficielle du CS (Halpain et al., 1984; Greenamyre et al., 1984; Petralia et al., 1994). De plus, dans ces couches superficielles du CS des souris en développement, les neurones positifs au NOS montrent une abondance accrue en NO entre les jours PN5 et PN21 (Cork et al., 2000). Récemment, on a rapporté que les cellules positives au NOS expriment les récepteurs NMDA dans la rétine (Wong-Riley et al., 1998) et le CS du rat (Soares-Mota et al., 2001). Ces travaux suggèrent que les neurones positifs au NOS participent dans les circuits glutamatergiques du CS.

En outre, l'implication des récepteurs NMDA dans la formation et la stabilisation des cartes neuronales visuelles est appuyée par un nombre remarquable de résultats expérimentaux. Ces études plaident pour une interaction assez intime entre le NO et les récepteurs NMDA et font de ces récepteurs les candidats potentiels pour la transmission des effets du NO. Le blocage des récepteurs NMDA perturbe la rétino-topie dans les projections

rétinotectales en développement (Cline et Constantine-Paton, 1989; Schmidt et al., 2000). Dans le CS du rat, le blocage pharmacologique de ces récepteurs résulte en une formation de cartes aberrantes (Simon et al., 1992). Dans le CGL du furet, suite au blocage chronique des récepteurs NMDA du jour PN14 au jour PN21, les axones rétinogéniculés s'arborisent de façon inappropriée (Hahm et al, 1991).

Ainsi, le blocage des récepteurs NMDA prévient la formation des couches laminaires ON et OFF dans le CGL. Récemment, une étude sur la rétine des chats (Bisti et al., 1998) a révélé que le blocage postnatal du circuit glutamatergique perturbe le processus de stratification des dendrites des cellules ganglionnaires dans la couche plexiforme interne en couches sous-laminaires ON et OFF, troublant ainsi de façon permanente la ségrégation fonctionnelle des voies ON et OFF. Il s'avère donc utile de souligner le rôle critique des récepteurs NMDA pour une ségrégation adéquate des voies ON et OFF et de spéculer pour l'action du NO via les récepteurs NMDA.

En rapport avec le blocage de la synthèse du NO, nos résultats montrent une diminution des oscillations ON chez les ratons ayant les yeux encore clos (figure 4A de l'article). À cet âge particulier, les récepteurs NMDA contribuent considérablement aux courants synaptiques (Shi et al., 1997). Ces récepteurs

potentialisant de l'activité oscillatoire peut être conséquent à la disinhibition du GABA. Cette suggestion est appuyée par la co-localisation de la NOS et du GABA dans les mêmes cellules du CS (Soares-Mota et al., 2001), soulignant la possibilité d'un couplage fonctionnel entre le NO et le GABA. Ces cellules peuvent ainsi servir comme des interneurons inhibiteurs.

En conclusion, nos résultats indiquent clairement que le L-NAME module sélectivement l'activité oscillatoire dans le CS du rat, et ce après une administration aiguë. Cette étude présente des données électrophysiologiques en faveur du rôle spécifique du NO pour moduler l'activité oscillatoire colliculaire en fonction du type de réponse (à l'illumination et à l'extinction de la lumière) et de l'âge. Les effets différentiels de l'inhibition de la synthèse du NO suivant l'illumination et l'extinction de la lumière soulèvent un questionnement concernant les mécanismes du "cross-talk" entre les voies ON et OFF.

Le fait que l'activité neuronale contribue à déterminer une connexion synaptique appropriée (Boss et Schmidt, 1984; Chapman et Gödecke, 2000; Gnuegge et al., 2001; Reh et Constantine-Paton, 1985; Wang et al., 1993; Zhang et al., 2000) de manière semblable aux effets du NO fournit un appui pour le

rôle du NO dans l'élaboration de l'activité oscillatoire et ainsi de la morphologie neuronale.

Gally et al. (1990) ainsi que Montague et al. (1991) ont proposé l'hypothèse de la signalisation "volumique" du NO qui implique une transmission diffuse à travers un volume au delà de la synapse classique. Ce mode de signalisation établit une relation fugace entre l'activité neuronale et l'action du NO. Ils prédisent que l'activité postsynaptique résulte en la libération du NO. Les synapses déchargeant simultanément avec la libération du NO devraient être raffermissées, alors que celles déchargeant de manière non corrélée devraient être désavantagées. Ils ont proposé qu'un tel mécanisme aide les arborisations axonales à gagner leur cibles durant les étapes activité-dépendantes du développement synaptique. Cette signalisation "volumique" serait un mécanisme adéquat pour stabiliser l'activité oscillatoire et ainsi la morphologie neuronale.

IV. Références

- [1] Arancio O, Kiebler M, Lee CJ, Lev-Ram V, Tsien RY, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide acts directly in the presynaptic neuron to produce long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Cell* 87 (1996) 1025-1035.
- [2] Atkinson J, Panni MK. Optic target regulation of NADPH-diaphorase by larval retinal axons in *Drosophila*. *Neurosci. Lett.* 262 (1999) 21-24.
- [3] Babu BR, Frey C, Griffith OW. L-arginine binding to nitric-oxide synthase. The role of H-bonds to the nonreactive guanidinium nitrogens. *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 25218-25226.
- [4] Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 271 (1996) C1424-C1437.
- [5] Binns KE, Salt TE. Post-eye-opening maturation of visual responses in the superior colliculus of normal and dark reared rats. *Dev. Brain Res.* 756 (1997) 76-83.
- [6] Bisti S, Gargini C, Chalupa LM. Blockade of glutamate-mediated activity in the developing retina perturbs the functional segregation of ON and OFF pathways. *J. Neurosci.* 18 (1998) 5019-5025.
- [7] Bohme GA, Bon C, Lemaire M, Reibaud M, Piot O, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Altered synaptic plasticity and memory formation in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (1993) 9191-9194.
- [8] Bohme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur. J. Pharmacol.* 199 (1991) 379-381.
- [9] Boss VC, Schmidt JT. Activity and the formation of ocular dominance patches in dually innervated tectum of goldfish. *J. Neurosci.* 4 (1984) 2891-2905.
- [10] Bowen RW. Isolation and interaction of ON and OFF pathways in human vision: pattern-polarity effects on contrast discrimination. *Vision Res.* 35 (1995) 2479-2490.
- [11] Bowen RW. Isolation and interaction of ON and OFF pathways in human vision: contrast discrimination at pattern offset. *Vision Res.* 37 (1997) 185-198.
- [12] Bredt DS, Glatt CE, Hwang PM, Fotuhi M, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* 7 (1991) 615-624.

- [13] Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347 (1990) 768-770.
- [14] Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 9030-9033.
- [15] Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8 (1992) 3-11.
- [16] Bugnon O, Schaad NC, Schorderet M. Nitric oxide modulates endogenous dopamine release in bovine retina. *NeuroReport* 5 (1994) 401-404.
- [17] Bunt SM, Lund RD, Land PW. Prenatal development of the optic projection in albino and hooded rats. *Brain Res.* 282 (1983) 149-168.
- [18] Campello-Costa P, Fosse AM Jr, Ribeiro JC, Paes-De-Carvalho R, Serfaty CA. Acute blockade of nitric oxide synthesis induces disorganization and amplifies lesion-induced plasticity in the rat retinotectal projection. *J. Neurobiol.* 44 (2000) 371-381.
- [19] Chabli A, Guitton D, Fortin S, Molotchnikoff S. Cross-correlated and oscillatory visual responses of superficial-layer and tecto-reticular neurones in cat superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 131 (2000) 44-56.
- [20] Chalupa LM. Some observations on the functional organization of the golden hamster's visual system. *Behav. Brain Res.* 3 (1981) 189-200.
- [21] Chapman B, Gödecke I. Cortical cell orientation selectivity fails to develop in the absence of ON-center retinal ganglion cell activity. *J. Neurosci.* 20 (2000) 1922-1930.
- [22] Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M. Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J. Neurophysiol.* 79 (1998) 1567-1573.
- [23] Cline HT, Constantine-Paton M. NMDA receptor agonist disrupts the retinotectal topographic map. *Neuron* 3 (1989) 413-426.
- [24] Colello RJ, Guillery RW. The early development of retinal ganglion cells with uncrossed axons in the mouse: retinal position and axonal course. *Development* 108 (1990) 515-523.

- [25] Conway JL, Schiller PH. Laminar organization of tree shrew dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 50 (1983) 1330-1342.
- [26] Cork RJ, Calhoun T, Perrone M, Mize RR. Postnatal development of nitric oxide synthase expression in the mouse superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 427 (2000) 581-592.
- [27] Cramer KS, Angelucci A, Hahm JO, Bogdanov MB, Sur M. A role for nitric oxide in the development of the ferret retinogeniculate projection. *J. Neurosci.* 16 (1996) 7995-8004.
- [28] Cramer KS, Leamey CA, Sur M. Nitric oxide as a signaling molecule in visual system development. *Prog. Brain Res.* 118 (1998) 101-114.
- [29] Cramer KS, Sur M. The role of NMDA receptors and nitric oxide in retinogeniculate development. *Prog. Brain Res.* 108 (1996) 235-244.
- [30] Cramer KS, Sur M. Blockade of afferent impulse activity disrupts on/off sublamination in the ferret lateral geniculate nucleus. *Dev. Brain Res.* 98 (1997) 287-290.
- [31] Cramer KS, Sur M. The neuronal form of nitric oxide synthase is required for pattern formation by retinal afferents in the ferret lateral geniculate nucleus. *Dev. Brain Res.* 116 (1999) 79-86.
- [32] Cudeiro J, Rivadulla C. Sight and insight--on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends Neurosci.* 22 (1999) 109-116.
- [33] Cudeiro J, Rivadulla C, Rodriguez R, Grieve KL, Martinez-Conde S, Acuna C. Actions of compounds manipulating the nitric oxide system in the cat primary visual cortex. *J. Physiol.* 504 (1997) 467-478.
- [34] Cudeiro J, Rivadulla C, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Martinez L, Grieve KL, Acuna C. Further observations on the role of nitric oxide in the feline lateral geniculate nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 8 (1996) 144-152.
- [35] Datta S, Patterson EH, Siwek DF. Endogenous and exogenous nitric oxide in the pedunculopontine tegmentum induces sleep. *Synapse* 27 (1997) 69-78.
- [36] DeCharms RC, Merzenich MM. Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 381 (1996) 610-613.

- [37] De la Villa P, Kurahashi T, Kaneko A. L-glutamate-induced responses and cGMP-activated channels in three subtypes of retinal bipolar cells dissociated from the cat. *J. Neurosci.* 15 (1995) 3571-3582.
- [38] DeVries S.H. Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. *Neuron* 28 (2000) 847-856.
- [39] DeVries SH, Schwartz EA. Kainate receptors mediate synaptic transmission between cones and 'Off' bipolar cells in a mammalian retina. *Nature* 397 (1999) 157-160.
- [40] Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994) 4214-4218.
- [41] Ding JM, Chen D, Weber ET, Faiman LE, Rea MA, Gillette MU. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. *Science* 266 (1994) 1713-1717.
- [42] Djamgoz MB, Cunningham JR, Davenport SL, Neal MJ. Nitric oxide inhibits depolarization-induced release of endogenous dopamine in the rabbit retina. *Neurosci. Lett.* 198 (1995) 33-36.
- [43] Do KQ, Binns KE, Salt TE. Release of the nitric oxide precursor, arginine, from the thalamus upon sensory afferent stimulation, and its effect on thalamic neurons in vivo. *Neurosci.* 60 (1994) 581-586.
- [44] Donoghue JP, Sanes JN, Hatsopoulos NG, Gaal G. Neural discharge and local field potential oscillations in primate motor cortex during voluntary movements. *J. Neurophysiol.* 79 (1998) 159-173.
- [45] Dowling JE. Visual adaptation: its mechanism. *Science* 157 (1967) 584-585.
- [46] Dreher B, Sefton AJ, Ni SY, Nisbett G. The morphology, number, distribution and central projections of Class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats. *Brain Behav. Evol.* 26 (1985) 10-48.
- [47] Eckhorn R, Frien A, Bauer R, Woelbern T, Kehr H. High frequency (60-90 Hz) oscillations in primary visual cortex of awake monkey. *Neuroreport* 4 (1993) 243-246.
- [48] Ernst AF, Gallo G, Letourneau PC, McLoon SC. Stabilization of growing retinal axons by the combined signaling of nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.* 20 (2000) 1458-1469.

- [49] Ernst AF, Wu HH, El-Fakahany EE, McLoon SC. NMDA receptor-mediated refinement of a transient retinotectal projection requires nitric oxide. *J. Neurosci.* 19 (1999) 229-235.
- [50] Famiglietti EV Jr, Kaneko A, Tachibana M. Neuronal architecture of on and off pathways to ganglion cells in carp retina. *Science* 198 (1977) 1267-1269.
- [51] Fortin S, Chabli A, Dumont I, Shumikhina S, Itaya SK, Molotchnikoff S. Maturation of visual receptive field properties in the rat superior colliculus. *Dev. Brain Res.* 112 (1999) 55-64.
- [52] Fortin S, Itaya SK, Chemtob S, Molotchnikoff S. ON and OFF field potentials in the rat superior colliculus during development. *Vision Res.* 37 (1997) 3079-3087.
- [53] Forstermann U, Kleinert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 352 (1995) 351-364
- [54] Fosse VM, Heggelund P, Iversen E, Fonnum F. Effects of area 17 ablation on neurotransmitter parameters in efferents to area 18, the lateral geniculate body, pulvinar and superior colliculus in the cat. *Neurosci. Lett.* 52 (1984) 323-328.
- [55] Frisen J, Yates PA, McLaughlin T, Friedman GC, O'Leary DD, Barbacid M. Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) is essential for proper retinal axon guidance and topographic mapping in the mammalian visual system. *Neuron* 20 (1998) 235-243.
- [56] Gabbott PL, Somogyi J, Stewart MG, Hamori J. A quantitative investigation of the neuronal composition of the rat dorsal lateral geniculate nucleus using GABA-immunocytochemistry. *Neurosci.* 19 (1986) 101-111.
- [57] Gaither NS, Stein BE. Reptiles and mammals use similar sensory organizations in the midbrain. *Science* 205 (1979) 595-597.
- [58] Galli L, Maffei L. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. *Science* 242 (1988) 90-91.
- [59] Gally JA, Montague PR, Reeke GN Jr, Edelman GM. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 3547-3551.

- [60] Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu. Rev. Physiol.* 57 (1995) 683-706.
- [61] Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM, Moncada S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol.* 172 (1989) 413-416.
- [62] Gelperin A. Oscillatory dynamics and information processing in olfactory systems. *J. Exp. Biol.* 202 (1999) 1855-1864.
- [63] Gelperin A, Flores J. Vital staining from dye-coated microprobes identifies new olfactory interneurons for optical and electrical recording. *J. Neurosci. Methods* 72 (1997) 97-108.
- [64] Gelperin A, Flores J, Raccuia-Behling F, Cooke IRC. Nitric oxide and monoxide modulate oscillations of olfactory interneurons in a terrestrial mollusk. *J. Neurophysiol.* 83 (2000) 116-127.
- [65] Gelperin A, Tank DW. Odour-modulated collective network oscillations of olfactory interneurons in a terrestrial mollusc. *Nature* 345 (1990) 437-440.
- [66] Ghose GM, Freeman RD. Oscillatory discharge in the visual system: does it have a functional role? *J. Neurophysiol.* 68 (1992) 1558-1574.
- [67] Gibbs SM, Truman JW. Nitric oxide and cyclic GMP regulate retinal patterning in the optic lobe of *Drosophila*. *Neuron* 20 (1998) 83-93.
- [68] Gnuegge L, Schmid S, Neuhaus SCF. Analysis of the activity-deprived zebrafish mutant macho reveals an essential requirement of neuronal activity for the development of a fine-grained visuotopic map. *J. Neurosci.* 21 (2001) 3542-3548.
- [69] Gray CM, Engel AK, Konig P, Singer W. Synchronization of oscillatory neuronal responses in cat striate cortex: temporal properties. *Vis. Neurosci.* 8 (1992) 337-347.
- [70] Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338 (1989) 334-337.
- [71] Gray CM, Viana Di Prisco G. Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat. *J. Neurosci.* 17 (1997) 3239-3253.

- [72] Greenamyre JT, Young AB, Penney JB. Quantitative autoradiographic distribution of L-[3H]glutamate-binding sites in rat central nervous system. *J. Neurosci.* 4 (1984) 2133-2144.
- [73] Greenstreet EH, Djamgoz MB. Nitric oxide induces light-adaptive morphological changes in retinal neurones. *Neuroreport* 6 (1994) 109-112.
- [74] Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu. Rev. Physiol.* 57 (1995) 707-736.
- [75] Hahm JO, Langdon RB, Sur M. Disruption of retinogeniculate afferent segregation by antagonists to NMDA receptors. *Nature* 351 (1991) 568-570.
- [76] Haley JE, Wilcox GL, Chapman PF. The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 8 (1992) 211-216.
- [77] Halpain S, Wiczorek CM, Rainbow TC. Localization of L-glutamate receptors in rat brain by quantitative autoradiography. *J. Neurosci.* 4 (1984) 2247-2258.
- [78] Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *Neuroreport* 3 (1992) 409-412.
- [79] Hawkins RD, Son H, Arancio O. Nitric oxide as a retrograde messenger during long-term potentiation in hippocampus. *Prog. Brain Res.* 118 (1998) 155-172.
- [80] Hess DT, Patterson SI, Smith DS, Skene JH. Neuronal growth cone collapse and inhibition of protein fatty acylation by nitric oxide. *Nature* 366 (1993) 562-565.
- [81] Hestrin S. Developmental regulation of NMDA receptor mediated synaptic currents at a central synapse. *Nature* 357 (1992) 686-689.
- [82] Hindley S, Juurlink BH, Gysbers JW, Middlemiss PJ, Herman MA, Rathbone MP. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J. Neurosci. Res.* 47 (1997) 427-439.
- [83] Hope BT, Michael GJ, Knigge KM, Vincent SR. Neuronal NADPH diaphorase is a nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* 88(1991) 2811-2814.
- [84] Horton JC, Sherk H. Receptive field properties in the cat's lateral geniculate nucleus in the absence of on-center retinal input. *J. Neurosci.* 4 (1984) 374-380.

- [85] Huang PL, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH, Fishman MC. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 75 (1993) 1273-1286.
- [86] Hunter A, Bedi KS. A quantitative morphological study of interstrain variation in the developing rat optic nerve. *J. Comp. Neurol.* 245 (1986) 160-166.
- [87] Ignarro LJ. Physiological significance of endogenous nitric oxide. *Semin. Perinatol.* 15 (1991) 20-26.
- [88] Inoue K, Terashima T, Inoue Y. Postnatal development of the corticotectal projection from the visual cortex of the mouse. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 68 (1992) 319-331.
- [89] Inoue T, Watanabe S, Kirino Y. Serotonin and NO complementary regulate generation of oscillatory activity in the olfactory CNS of a terrestrial mollusk. *J. Neurophysiol.* 85 (2001) 2634-2638.
- [90] Itaya SK, Fortin S, Molotchnikoff S. Evolution of spontaneous activity in the developing rat superior colliculus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73 (1995) 1372-1377.
- [91] Itaya SK, Molotchnikoff S. First appearance of flash-evoked potentials in the neonatal rat superior colliculus. *Neurosci. Res. Communic.* 7 (1990) 75-82.
- [92] Kara P, Friedlander M. Arginine analogs modify signal detection by neurons in the visual cortex. *J. Neurosci.* 19 (1999) 5528-5548.
- [93] Kasper EM, Larkman AU, Lubke J, Blakemore C. Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. II. Development of electrophysiological properties. *J. Comp. Neurol.* 339 (1994) 475-494.
- [94] Kaye DM, Wiviott SD, Kobzik L, Kelly RA, Smith TW. S-nitrosothiols inhibit neuronal norepinephrine transport. *Am. J. Physiol.* 272 (1997) H875-H883.
- [95] Kendrick KM, Guevara-Guzman R, Zorrilla J, Hinton MR, Broad KD, Mimmack M, Ohkura S. Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide. *Nature* 388 (1997) 670-674.
- [96] Knapp AG, Mistler LA. Response properties of cells in rabbit's lateral geniculate nucleus during reversible blockade of retinal on-center channel. *J. Neurophysiol.* 50 (1983) 1236-1245.
- [97] Lancaster JR Jr. Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994) 8137-8141.

- [98] Land PW, Lund RD. Development of the rat's uncrossed retinotectal pathway and its relation to plasticity studies. *Science* 205 (1979) 698-700.
- [99] Laurent G, Wehr M, Davidowitz H. Temporal representations of odors in an olfactory network. *J. Neurosci.* 16 (1996) 3837-3847.
- [100] LeVay S, McConnell SK. ON and OFF layers in the lateral geniculate nucleus of the mink. *Nature* 300 (1982) 350-351.
- [101] Linden R, Perry VH. Massive retinotectal projection in rats. *Brain Res.* 272 (1983) 145-149.
- [102] Lonart G, Johnson KM. Characterization of nitric oxide generator-induced hippocampal [3H]norepinephrine release. I. The role of glutamate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275 (1995) 7-13.
- [103] LoTurco JJ, Blanton MG, Kriegstein AR. Initial expression and endogenous activation of NMDA channels in early neocortical development. *J. Neurosci.* 11 (1991) 792-799.
- [104] Lowenstein CJ, Glatt CS, Bredt DS, Snyder SH. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 6711-6715.
- [105] Lund RD. Synaptic patterns of the superficial layers of the superior colliculus of the rat. *J. Comp. Neurol.* 135 (1969) 179-208.
- [106] Lund RD, Bunt AH. Prenatal development of central optic pathways in albino rats. *J. Comp. Neurol.* 165 (1976) 247-264.
- [107] Masu M, Iwakabe H, Tagawa Y, Miyoshi T, Yamashita M, Fukuda Y, Sasaki H, Hiroi K, Nakamura Y, Shigemoto R, Takada, Nakamura K, Kakao K, Katsuki M, Nakanishi S. Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene. *Cell* 80 (1995) 757-765.
- [108] McIlwain JT, Fields HL. Interactions of cortical and retinal projections on single neurons of the cat's superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 34 (1971) 763-772
- [109] Mize RR. Variations in the retinal synapses of the cat superior colliculus revealed using quantitative electron microscope autoradiography. *Brain Res.* 269 (1983) 211-221.

- [110] Mize RR. The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus, *Prog. Brain Res.* 90 (1992) 219-248.
- [111] Mize RR, Wu HH, Cork RJ, Scheiner CA. The role of nitric oxide in development of the patch-cluster system and retinocollicular pathways in the rodent superior colliculus. *Prog. Brain Res.* 118 (1998) 133-152.
- [112] Miyachi E, Murakami M, Nakaki T. Arginine blocks gap junctions between retinal horizontal cells. *Neuroreport* 1 (1990) 107-110.
- [113] Molotchnikoff S, Dubuc M. Response recovery cycles in the visual cortex and superior colliculus following conditioning "ON" and "OFF" stimulation in the rabbit. *Can. J. Neurol. Sci.* 4 (1977) 31-37.
- [114] Molotchnikoff S, Dubuc M, Brunette JR. Simultaneous recordings of visual cortex and superior colliculus field potentials in the rabbit. *Can. J. Neurol. Sci.* 2 (1975) 61-66.
- [115] Molotchnikoff S, Itaya SK. Functional development of the neonatal rat retinotectal pathway. *Dev. Brain Res.* 72 (1993) 300-304.
- [116] Molotchnikoff S, Shumikhina S, Moisan LE. Stimulus-dependent oscillations in the cat visual cortex: differences between bar and grating stimuli. *Brain Res.* 731 (1996) 91-100.
- [117] Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 2002-2012.
- [118] Montague PR, Gally JA, Edelman GM. Spatial signaling in the development and function of neural connections. *Cereb. Cortex* 1 (1991) 199-220.
- [119] Monti JM, Hantos H, Ponzoni A, Monti D, Banchero P. Role of nitric oxide in sleep regulation: effects of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthase, on sleep in rats. *Behav. Brain Res.* 100 (1999) 197-205.
- [120] Morigiwa K, Vardi N. Differential expression of ionotropic glutamate receptor subunits in the outer retina. *J. Comp. Neurol.* 405 (1999) 173-184.
- [121] Muller U. Inhibition of nitric oxide synthase impairs a distinct form of long-term memory in the honeybee, *Apis mellifera*. *Neuron* 16 (1996) 541-549.
- [122] Murad F. The nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system for intracellular and intercellular communication. *Recent Prog. Horm. Res.* 49 (1994) 239-248.

- [123] Murthy VN, Fetz EE. Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J. Neurophysiol.* 76 (1996) 3949-3967.
- [124] Nakajima Y, Iwakabe H, Akazawa C, Nawa H, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular characterization of a novel retinal metabotropic glutamate receptor mGluR6 with a high agonist selectivity for L-2-amino-4-phosphonobutyrate. *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 11868-11873.
- [125] Nakagawa H, Matsumoto N. Current source density analysis of ON/OFF channels in the frog optic tectum. *Prog. Neurobiol.* 61 (2000) 1-44.
- [126] Nakanishi S. Second-order neurones and receptor mechanisms in visual- and olfactory-information processing. *Trends Neurosci.* 18 (1995) 359-364.
- [127] Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 6 (1992) 3051-3064.
- [128] Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 78 (1994) 915-918.
- [129] Nawy S, Jahr CE. Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature* 346 (1990) 269-271.
- [130] Nawy S, Jahr CE. cGMP-gated conductance in retinal bipolar cells is suppressed by the photoreceptor transmitter. *Neuron* 7 (1991) 677-683.
- [131] Neal M, Cunningham J, Matthews K. Selective release of nitric oxide from retinal amacrine and bipolar cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39 (1998) 850-853.
- [132] Nomura A, Shigemoto R, Nakamura Y, Okamoto N, Mizuno N, Nakanishi S. Developmentally regulated postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor in rat rod bipolar cells. *Cell* 77 (1994) 361-369.
- [133] O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 11285-11289.
- [134] Ozaki M, Shibuya I, Kabashima N, Isse T, Noguchi J, Ueta Y, Inoue Y, Shigematsu A, Yamashita H. Preferential potentiation by nitric oxide of

- spontaneous inhibitory postsynaptic currents in rat supraoptic neurones. *J. Neuroendocrinol.* 12 (2000) 273-281.
- [135] Pape HC, Mager R. Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron* 9 (1992) 441-448.
- [136] Pasternack M, Boller M, Pau B, Schmidt M. GABA_A and GABA_C receptors have contrasting excitability in superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 82 (1999) 2020-2023.
- [137] Paul V, Jayakumar AR. A role of nitric oxide as an inhibitor of gamma-aminobutyric acid transaminase in rat brain. *Brain Res. Bull.* 51 (2000) 43-46.
- [138] Petralia RS, Yokotani N, Wenthold RJ. Light and electron microscope distribution of the NMDA receptor subunit NMDAR1 in the rat nervous system using a selective anti-peptide antibody. *J. Neurosci.* 14 (1994) 667-696.
- [139] Pogun S, Baumann MH, Kuhar MJ. Nitric oxide inhibits [³H]dopamine uptake. *Brain Res.* 641 (1994) 83-91.
- [140] Popova E, Mitova L, Vitanova L, Kупenova P. Effect of 2-amino-4-phosphonobutyrate on the OFF responses of frog retinal ganglion cells and local ERG after glycinergic blockade. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 126 (2000) 139-151.
- [141] Pufahl RA, Nanjappan PG, Woodard RW, Marletta MA. Mechanistic probes of N-hydroxylation of L-arginine by the inducible nitric oxide synthase from murine macrophages. *Biochemistry* 31 (1992) 6822-6828.
- [142] Qin P, Pourcho RG. Localization of AMPA-selective glutamate receptor subunits in the cat retina: a light- and electron-microscopic study. *Vis. Neurosci.* 16 (1999) 169-177.
- [143] Reh TA, Constantine-Paton M. Eye-specific segregation requires neural activity in three-eyed *Rana pipiens*. *J. Neurosci.* 5 (1985) 1132-1143.
- [144] Renteria RC, Constantine-Paton M. Exogenous nitric oxide causes collapse of retinal ganglion cell axonal growth cones in vitro. *J. Neurobiol.* 29 (1996) 415-428.
- [145] Ribary U, Ioannides AA, Singh KD, Hasson R, Bolton JP, Lado F, Mogilner A, Llinas R. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 88 (1991) 11037-11041.

- [146] Rivadulla C, Grieve KL, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Acuna C, Cudeiro J. An unusual effect of application of the amino acid L-arginine on the cat visual cortical cells. *Neuroreport* 8 (1997) 863-866.
- [147] Saito T, Kaneko A. Ionic mechanisms underlying the responses of off-center bipolar cells in the carp retina. I. Studies on responses evoked by light. *J. Gen. Physiol.* 81 (1983) 589-601.
- [148] Sakurai T, Miyamoto T, Okada Y. Reduction of glutamate content in rat superior colliculus after retino-tectal denervation. *Neurosci. Lett.* 109 (1990) 299-303.
- [149] Schiller PH. Central connections of the retinal ON and OFF pathways. *Nature* 297 (1982) 580-583.
- [150] Schiller PH. The connections of the retinal on and off pathways to the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Vision Res.* 24 (1984) 923-932.
- [151] Schiller PH. The ON and OFF channels of the visual system. *Trends Neurosci.* 15 (1992) 86-92.
- [152] Schiller PH. Effect of lesions in visual cortical area V4 on the recognition of transformed objects. *Nature* 376 (1995) 342-344.
- [153] Schmidt JT, Buzzard M, Borress R, Dhillon S. MK801 increases retinotectal arbor size in developing zebrafish without affecting kinetics of branch elimination and addition. *J. Neurobiol.* 42 (2000) 303-314.
- [154] Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254 (1991) 1503-1506.
- [155] Serfaty CA, Linden R. Development of abnormal lamination and binocular segregation in the retinotectal pathways of the rat. *Dev. Brain Res.* 82 (1994) 35-44.
- [156] Sherk H, Horton JC. Receptive field properties in the cat's area 17 in the absence of on-center geniculate input. *J. Neurosci.* 4 (1984) 381-393.
- [157] Shi J, Aamodt SM, Constantine-Paton M. Temporal correlations between functional and molecular changes in NMDA receptors and GABA neurotransmission in the superior colliculus. *J. Neurosci.* 17 (1997) 6264-6276.
- [158] Shiells R. Retinal synapses. Glutamate receptors for signal amplification. *Curr. Biol.* 4 (1994) 917-918.

- [159] Shiells RA, Falk G. Glutamate receptors of rod bipolar cells are linked to a cyclic GMP cascade via a G-protein. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 242 (1990) 91-94.
- [160] Shumikhina S, Molotchnikoff S. Visually-triggered oscillations in the cat lateral posterior-pulvinar complex. *Neuroreport* 6 (1995) 2341-2347.
- [161] Simon DK, O'Learly DDM. Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *J. Neurosci.* 12 (1992) 1212-1232.
- [162] Simon DK, Prusky GT, O'Learly DDM, Constantine-Paton M. NMDA receptor antagonists disrupt the formation of a mammalian neural map. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 10593-10597.
- [163] Simon DK, Roskies AL, O'Leary DDM. Plasticity in the development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *Dev. Biol.* 162 (1994) 384-393.
- [164] Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 18 (1995) 555-586.
- [165] Slaughter MM, Miller RF. 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retina research. *Science* 211 (1981) 182-185.
- [166] So K, Jen LS. Visual callosal, corticotectal and corticogeniculate projections in golden hamsters. *Brain Behav. Evol.* 21 (1982) 125-136.
- [167] Soares-Mota M, Henze I, Mendez-Otero R. Nitric oxide synthase-positive neurons in the rat superior colliculus: colocalization of NOS with NMDAR1 glutamate receptor, GABA and parvalbumin. *J. Neurosci. Res.* 64 (2001) 501-507.
- [168] Steriade M. The flash-evoked afterdischarge. *Brain Res.* 9 (1968) 169-212.
- [169] Strettoi E, Dacheux RF, Raviola E. Cone bipolar cells as interneurons in the rod pathway of the rabbit retina. *J. Comp. Neurol.* 347 (1994) 139-149.
- [170] Strettoi E, Masland RH. The number of unidentified amacrine cells in the mammalian retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93(1996) 14906-14911.
- [171] Strasser A, McCarron RM, Ishii H, Stanimirovic D, Spatz M. L-arginine induces dopamine release from the striatum in vivo. *Neuroreport* 5 (1994) 2298-2300.

- [172] Stryker MP, Zahs KR. On and off sublaminae in the lateral geniculate nucleus of the ferret. *J. Neurosci.* 3 (1983) 1943-1951.
- [173] Sumitomo I, Klingberg F. The role of lateral geniculate body in the generation of photically and electrically evoked afterdischarges in freely moving rats. *Acta Biol. Med. Ger.* 29 (1972) 43-54.
- [174] Tenorio F, Giraldi-Guimarães A, Santos HR, Cintra WM, Mendez-Otero R. Eye enucleation alters intracellular distribution of NO synthase in the superior colliculus. *Neuroreport* 9 (1998) 145-148.
- [175] Teyke T. Nitric oxide, but not serotonin, is involved in acquisition of food-attraction conditioning in the snail *Helix pomatia*. *Neurosci. Lett.* 206 (1996) 29-32.
- [176] Thong IG, Dreher B. The development of the corticotectal pathway in the albino rat. *Brain Res.* 390 (1986) 227-238.
- [177] Toga AW, Collins RC. Glucose metabolism increases in visual pathways following habituation. *Physiol. Behav.* 27 (1981) 825-834.
- [178] Ueda Y, Iwakabe H, Masu M, Suzuki M, Nakanishi S. The mGluR6 5' upstream transgene sequence directs a cell-specific and developmentally regulated expression in retinal rod and ON-type cone bipolar cells. *J. Neurosci.* 17 (1997) 3014-3023.
- [179] Uramoto I. A late component of flash-evoked potentials in the cat's optic chiasma and superior colliculus: its appearance due to background illumination. *Brain Res.* 98 (1975) 303-310.
- [180] Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 339 (1992) 572-575.
- [181] Vercelli A, Garbossa D, Biasiol M, Repici M, Jhaveri S. NOS inhibition during postnatal development leads to increased ipsilateral retinocollicular and retinogeniculate projections in rats. *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000) 473-490.
- [182] Vizi ES. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 52 (2000) 63-89.

- [183] Vizi ES, Kiss JP. Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 8 (1998) 566-607.
- [184] Wang RO, Meister M, Shatz CJ. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. *Neuron* 11 (1993) 923-938.
- [185] Warton SS, Jones DG. Postnatal development of the superficial layers in the rat superior colliculus: a study with Golgi-Cox and Kluver-Barrera techniques. *Exp. Brain Res.* 58 (1985) 490-502.
- [186] Warton SS, McCart R. Synaptogenesis in the stratum griseum superficiale of the rat superior colliculus. *Synapse* 3 (1989) 136-148.
- [187] Warton SS, Perouansky M, Grantyn R. Development of GABAergic synaptic connections in vivo and in cultures from the rat superior colliculus. *Dev. Brain Res.* 52 (1990) 95-111.
- [188] Wassle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol. Rev.* 71 (1991) 447-480.
- [189] Watanabe S, Inoue T, Murakami M, Inokuma Y, Kawahara S, Kirino Y. Modulation of oscillatory neural activities by cholinergic activation of interneurons in the olfactory center of a terrestrial slug. *Brain Res.* 896 (2001) 30-35.
- [190] Weber ET, Gannon RL, Michel AM, Gillette MU, Rea MA. Nitric oxide synthase inhibitor blocks light-induced phase shifts of the circadian activity rhythm, but not c-fos expression in the suprachiasmatic nucleus of the Syrian hamster. *Brain Res.* 692 (1995) 137-142.
- [191] Wehr M, Laurent G. Odour encoding by temporal sequences of firing in oscillating neural assemblies. *Nature* 384 (1996) 162-166.
- [192] Werblin FS, Dowling JE. Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J. Neurophysiol.* 32 (1969) 339-355.
- [193] Wood J, Garthwaite J. Models of the diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties. *Neuropharmacol.* 33 (1994) 1235-1244.
- [194] Wong-Riley MT, Huang Z, Liebl W, Nie F, Xu H, Zhang C. Neurochemical organization of the macaque retina: effect of TTX on levels and gene expression of cytochrome oxidase and nitric oxide synthase and on the immunoreactivity

- of Na⁺ K⁺ ATPase and NMDA receptor subunit I. *Vision Res.* 38 (1998) 1455-1477.
- [195] Wu HH, Cork RJ, Huang PL, Shuman DL, Mize RR. Refinement of the ipsilateral retinocollicular projection is disrupted in double endothelial and neuronal nitric oxide synthase gene knockout. *Dev. Brain Res.* 120 (2000) 105-111.
- [196] Wu HH, Waid DK, McLoon SC. Nitric oxide and the developmental remodeling of retinal connections in the brain. *Prog. Brain Res.* 108 (1996) 273-286.
- [197] Wu HH, Williams CV, McLoon SC. Involvement of nitric oxide in the elimination of a transient retinotectal projection in development. *Science* 265 (1994) 1593-1596.
- [198] Xie QW, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Ding A, Troso T, Nathan C. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 256 (1992) 225-228.
- [199] Xin D, Bloomfield SA. Comparison of the responses of AII amacrine cells in the dark- and light-adapted rabbit retina. *Vis. Neurosci.* 16 (1999) 653-665.
- [200] Xin D, Bloomfield SA. Effects of nitric oxide on horizontal cells in the rabbit retina. *Vis. Neurosci.* 17 (2000) 799-811.
- [201] Yamada M, Fraser SP, Furukawa T, Hirasawa H, Katano K, Djamgoz M, Yasui S. Effects of nitric oxide, light adaptation and APB on spectral characteristics of H1 horizontal cells in carp retina. *Neurosci. Res.* 35 (1999) 309-319.
- [202] Yamashita M, Wassle H. Responses of rod bipolar cells isolated from the rat retina to the glutamate agonist 2-amino-4-phosphonobutyric acid (APB). *J. Neurosci.* 11 (1991) 2372-2382.
- [203] Yhip JP, Kirby MA. Topographic organization of the retinocollicular projection in the neonatal rat. *Vis. Neurosci.* 4 (1990) 313-329.
- [204] Young MP, Tanaka K, Yamane S. On oscillating neuronal responses in the visual cortex of the monkey. *J. Neurophysiol.* 67 (1992) 1464-1474.
- [205] Zhang LI, Tao HW, Pao M. Visual input induces long-term potentiation of developing retinotectal synapses. *Nature Neurosci.* 3 (2000) 708-715.

- [206] Zhu XZ, Luo LG. Effect of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices. *J. Neurochem.* 59 (1992) 932-935.

V. Annexe

1. *Expérience contrôlée*

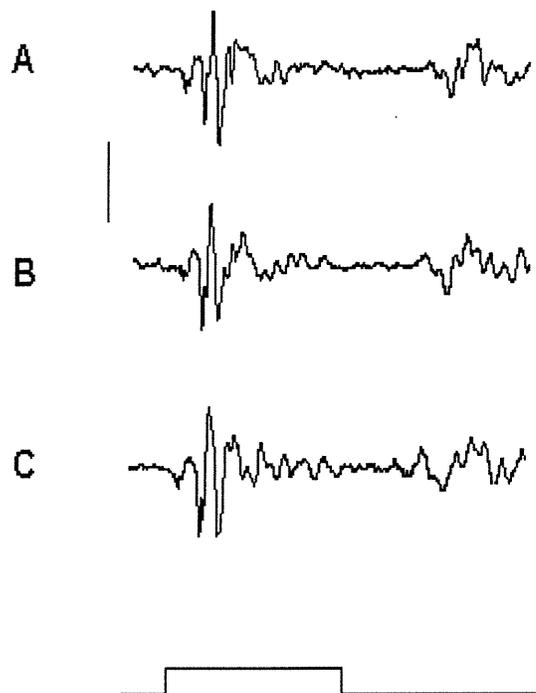


Figure 1: Effet du liquide céphalorachidien synthétique sur les potentiels de champs ON et OFF.

A: les réponses visuelles évoquées avant application du LCR.

B, C et D: les réponses visuelles évoquées 10, 20 et 30 minutes après application respective du LCR.

Les réponses demeuraient pratiquement identiques après administration d'un volume de 50 η l. Échelle verticale: 300 μ V, échelle horizontale: 1300 ms.

2. *Photomicrographie du CS*

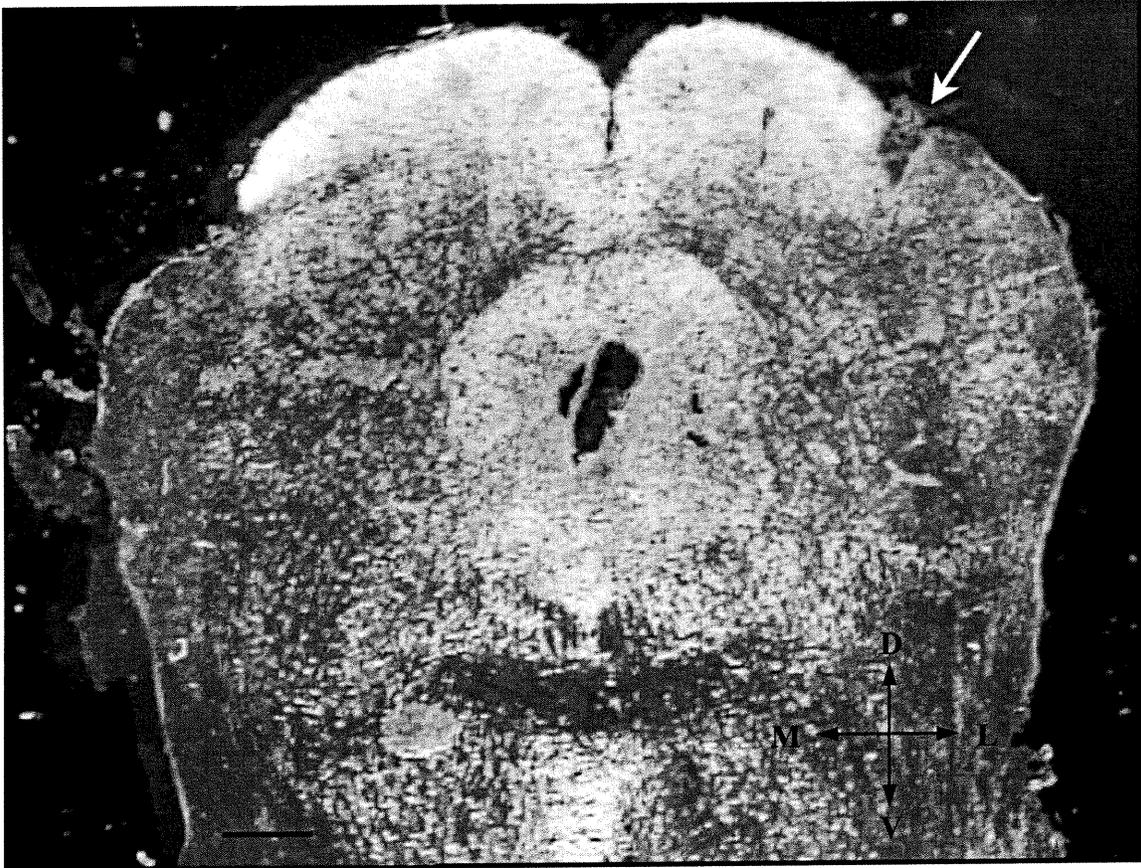


Figure 2: Photomicrographie du collicule supérieur du rat.
La flèche blanche montre l'emplacement de l'électrode d'enregistrement. Les flèches doubles horizontale et verticale indiquent l'axe médio-latéral et l'axe dorso-ventral, respectivement.
M, médian. L, latéral. D, dorsal. V, ventral.
Barre noire horizontale = 300 μ m.