

3

Neurotoxicité cellulaire

Le système nerveux est particulièrement vulnérable aux effets toxiques du plomb, notamment chez l'enfant où une exposition même à de faibles doses peut entraîner des anomalies du développement psychomoteur (Needleman et Bellinger, 1991). En témoignent, chez les enfants intoxiqués, la présence de modifications de l'humeur et de l'attention, ou la diminution des performances intellectuelles perceptibles par exemple lors de l'apprentissage de la lecture ou des mathématiques (Banks et coll., 1997 pour revue).

Les mécanismes moléculaires par lesquels le plomb exerce ses effets toxiques sur le système nerveux ne sont pas encore bien compris. Un grand nombre de mécanismes a été proposé : inhibition du métabolisme énergétique aérobie (Holtzman et coll., 1980), substitution du calcium par le plomb (Markovac et Goldstein, 1988), inhibition de l'activité Na^+/K^+ -ATPase (Chanez et coll., 1986), blocage des canaux calciques voltage dépendants (Audesirk, 1993), blocage des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Ujihara et Albuquerque, 1992b). L'influence du plomb sur la croissance, la survie et la différenciation neuronale pourrait également dépendre d'une action toxique sur les cellules gliales (Tiffani-Castiglioni et coll., 1989).

De nombreuses études ont montré les effets du plomb sur la capacité fonctionnelle des systèmes de neurotransmetteurs GABAergique, cholinergique, adrénergique, glutaminergique, dopaminergique, sérotoninergique et peptidergique (Minnema et coll., 1986, 1988 ; Minnema et Michaelson, 1986 ; Nagata et coll., 1997 ; Kala et Jadhav, 1995a et b ; Jadhav et Ramesh, 1997 ; Kitchen, 1993 ; Luo et Berman, 1997 ; Pokora et coll., 1996 ; Sun et coll., 1997).

Les altérations provoquées par le plomb sur les systèmes de neurotransmetteurs ont été mises en évidence dans différentes régions du cerveau (noyau accumbens, hippocampe, septum...). Ces effets sont parfois dépendants de la concentration de plomb présente. Ils peuvent également varier en fonction du stade de développement cérébral.

Effets sur les concentrations en calcium intracellulaire

Beaucoup des effets du plomb ont été attribués à la capacité de ce cation à perturber l'homéostasie calcique dans la cellule (Simons, 1993 ; Goldstein,

1993 ; Finkelstein et coll., 1998). On connaît le rôle majeur du calcium dans nombre de processus biologiques, dont ceux impliqués dans l'apprentissage et la mémorisation (Simons, 1988).

Alors que les concentrations en calcium extracellulaire sont de l'ordre de 10^{-3} M, celles en calcium intracellulaire (environ 10^{-8} M) sont étroitement régulées par des systèmes de transport actif et des mécanismes de stockage. Au moins deux groupes principaux de canaux permettent l'entrée du calcium dans les neurones : les canaux calciques voltage dépendants et les récepteurs canaux du glutamate de type NMDA. Plusieurs études ont montré que le plomb inhibait l'activité de ces canaux (Büsselberg et coll., 1994). Ceci peut être un élément important dans la compréhension des effets du plomb sur le développement du système nerveux central et des apprentissages, puisque l'on sait que les canaux calciques voltage dépendants et les récepteurs NMDA jouent un rôle essentiel dans la plasticité neuronale (potentialisation à long terme - LTP) et dans la communication neuronale. Des études chez l'animal ont montré que le plomb affectait les phénomènes de LTP qui, dans l'hippocampe, sous tendent les processus d'apprentissage et de mémoire (Altmann et coll., 1991).

Canaux calciques voltage-dépendants

Plusieurs études indiquent que le plomb libre ionisé à très faibles concentrations (de l'ordre du nanomolaire) peut traverser certains canaux calciques voltage dépendants, comme les canaux de type L (sensibles aux dihydropyridines, s'ouvrant à la suite d'une dépolarisation relativement importante et s'inactivant lentement) (Audesirk, 1993). Le plomb libre ionisé s'oppose à l'influx de calcium par ces canaux, mais ne semble pas pénétrer dans le cytosol par cette voie. L'effet du plomb est rapide, réversible et spécifique (Büsselberg et coll., 1994).

L'étude de Domann et coll. (1997) souligne l'importance de la détermination précise de la concentration de plomb libre ionisé. En effet, cet élément, comme le calcium, existe aussi sous forme liée à des protéines, et sous forme de sels dont le taux de dissociation peut varier fortement. Ainsi, à l'instar du calcium, il est très probable que seule la forme libre ionisée du plomb est physiologiquement active. Il est important de noter que la connaissance de cette variable fait défaut dans de nombreuses études, en particulier celles réalisées *in vivo*. Cela rend difficile, par conséquent, les comparaisons des concentrations de plomb affectant les différents paramètres mesurés. A l'aide d'une sonde fluorescente (FURA-2), Domann et son équipe ont montré qu'une dépolarisation des neurones de rat en culture isolés de DRG (ganglions racines dorsales), obtenue par l'application de KCl 50 mM, induit une ouverture des canaux calciques voltage dépendants conduisant à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. Cet effet est totalement supprimé par l'application simultanée de 5 μ M de Pb^{2+} . Les auteurs soulignent

que les concentrations de Pb^{2+} libre ionisé actif sont probablement inférieures aux concentrations de sel de plomb ($PbCl_2$) ajoutées. La sonde fluorescente utilisée étant très sensible au plomb (K_d du plomb pour le Fura-2 = 4,2 pM), les auteurs en concluent que si le plomb traverse les canaux calciques, seules de très faibles quantités de Pb^{2+} pénètrent dans le cytosol.

Récepteurs glutamatergiques NMDA

Les multiples effets du plomb sur les différents systèmes neuro-transmetteurs conduisent à penser que l'altération par le plomb de certaines fonctions cérébrales ne résulterait pas de la modification d'un type bien défini de neurotransmission. Cependant, des études particulièrement convaincantes ont mis en évidence une action du plomb sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique, notamment sur les récepteurs canaux glutamatergiques de type NMDA (Alkondon et coll., 1990 ; Ujihara et Albuquerque, 1992a ; Ishihara et coll., 1995a). Ces récepteurs sont particulièrement impliqués pendant le développement dans la synaptogénèse et participent aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage, tels que la potentialisation à long terme (LTP) (Altman et coll., 1991).

Les récepteurs NMDA sont en fait des canaux ioniques physiologiquement activés par la liaison conjointe du glutamate et de la glycine sur deux sites distincts, et dont l'ouverture permet un influx important de sodium et de calcium. L'équipe d'Alkondon avait d'abord montré sur des neurones d'hippocampe de rat que le plomb inhibait l'activation des récepteurs NMDA à des concentrations de l'ordre de 10 μM . *In vitro*, l'effet inhibiteur direct sur les récepteurs NMDA d'une exposition brève au plomb est réversible ; par contre, une inhibition continue de ces récepteurs, telle qu'elle pourrait se produire *in vivo* lors d'une intoxication chronique, pourrait diminuer la croissance neuronale, la synaptogénèse et les phénomènes de plasticité synaptique (Alkondon et coll., 1990).

Dans une étude récente, l'équipe de Marchioro a montré que le plomb interfère avec la transmission glutamatergique selon un mécanisme biphasique dépendant de sa concentration. Le plomb à faible concentration (< 1 μM) potentialise la réponse glutamatergique NMDA en présence de concentration non saturante de glycine (0,01-0,05 μM). A plus forte concentration (1-10 μM), le plomb exerce un effet inhibiteur à concentration saturante (10 μM) de glycine (Marchioro et coll., 1996).

Ces résultats suggèrent que le plomb exercerait ses effets potentialisateurs en augmentant l'affinité du récepteur pour la glycine. Son effet inhibiteur pourrait provenir de son interaction avec les sites susceptibles d'être occupés par le calcium. Une libération de glutamate trop importante ou trop prolongée provoque une mort neuronale par un mécanisme nécessitant un influx de calcium. Ce mécanisme neurotoxique pourrait avoir un rôle physiologique

durant les étapes précoces de l'ontogenèse en éliminant les neurones surnuméraires. Cependant, durant la vie postnatale, le glutamate libéré de façon prolongée, après un épisode ischémique par exemple, est partiellement responsable de la perte neuronale observée.

L'effet inhibiteur du plomb sur les récepteurs NMDA semble dépendre du stade de maturation cellulaire et de développement. Une application de NMDA et de glycine à des neurones immatures (7 jours) en culture d'hippocampe de rat se traduit par l'apparition d'un courant désensibilisant rapide et d'une composante plus petite et tardive ; dans les mêmes conditions, le courant obtenu avec des neurones plus matures (30 jours) présente une composante rapide suivie d'une composante lente plus importante (Ujihara et Albuquerque, 1992a). Le composant rapide dans les neurones immatures et matures est inhibé par le plomb, alors que le composant tardif est beaucoup plus résistant au plomb dans les neurones matures (Ujihara et Albuquerque, 1992a et b ; Ishihara et coll., 1995a et b). Ces observations suggèrent que certaines sous-unités des récepteurs NMDA, dont la nature ou les proportions varient avec l'âge, pourraient avoir des sensibilités différentes au plomb (Omelchenko et coll., 1996).

Ainsi, selon les mécanismes décrits, le plomb en augmentant ou en diminuant l'efficacité de la transmission glutamatergique (selon la concentration de plomb et celle du cotransmetteur, la glycine) pourrait provoquer des anomalies du développement du système nerveux central durant son ontogenèse et avoir des effets variables sur la toxicité induite par le glutamate. L'activation des récepteurs NMDA joue un rôle prépondérant dans la neurotoxicité du glutamate. L'influx de Ca^{2+} par le canal NMDA, qui entraîne l'augmentation soutenue de la concentration de Ca^{2+} cytosolique, est à l'origine de l'activation d'enzymes sensibles au Ca^{2+} (NO-synthase, protéases, lipases, oxydases, protéines kinases), probablement responsables de la mort neuronale.

D'autres récepteurs comme les récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate)/kainate (Nakanishi et coll., 1998 pour revue) pourraient également contribuer à certains phénomènes de neurotoxicité. Comme pour les récepteurs NMDA, un blocage ou une activation selon la concentration ont été mis en évidence pour différents types de canaux ioniques : canaux calciques voltage dépendants, canaux potassium activés par le calcium, récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR), récepteurs 5HT₃, récepteurs GABA α . Un exemple de sensibilité sélective au plomb est illustré par les récepteurs nicotiques qui sont également impliqués dans les fonctions de cognition et de mémoire : le plomb pourrait ainsi stimuler ou bloquer les récepteurs de type nAChR selon leur composition en sous-unité α ou β (Oortgiesen et coll., 1995, 1997). Ishihara et coll. (1995b) montrent que le plomb inhibe les courants nicotiques de type IA médiés par les récepteurs comportant les sous unités α -7, alors qu'il a peu d'effets sur les autres types de récepteurs nicotiques. Ces effets de stimulation ou d'inhibition obtenus avec le plomb selon les différents types de récepteurs nicotiques pourraient

également rendre compte des conséquences sur le système nerveux central observées pour de faibles expositions au plomb, en particulier chez les enfants.

L'hippocampe semble jouer un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation et pourrait être la structure cible pour les effets neurotoxiques du plomb. Le Pb^{2+} s'accumule préférentiellement dans l'hippocampe, lors d'une intoxication modérée et chronique chez le rat (Ma et coll., 1997 ; Lasley et coll., 1993). Plusieurs études utilisant des techniques électrophysiologiques et autoradiographiques ont montré que le plomb bloque les canaux activés par le NMDA de l'hippocampe et perturbe l'induction de la potentialisation à long terme chez le rat (Alkondon et coll., 1990 ; Lasley et coll., 1993, 1996). La période néonatale apparaît la plus sensible à l'action inhibitrice du plomb sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA (Rajanna et coll., 1997).

Effets neurotoxiques du plomb

Les mécanismes de mort cellulaire peuvent être grossièrement répartis en deux catégories : la nécrose correspond à une altération passive de la membrane plasmique, tandis que l'apoptose correspond plutôt à un phénomène actif résultant de l'expression de gènes spécifiques conduisant à la mort cellulaire. Une stimulation excessive et prolongée des récepteurs NMDA du glutamate provoque une nécrose neuronale. L'apoptose est une forme de mort neuronale qui apparaît durant le développement et peut être provoquée expérimentalement par des drogues ou des toxines. Il a été montré que le plomb pourrait être impliqué dans le phénomène d'apoptose des cellules granulaires du cervelet (Oberto et coll., 1996). En effet, le plomb à faible concentration (1 μM) potentialise l'apoptose induite par une déprivation en potassium de ces cellules. Cet effet est bloqué par des inhibiteurs de la synthèse protéique, tels que le cycloheximide. Cependant, des concentrations plus élevées de plomb (50-100 μM), bien que toxiques par elles mêmes, diminuent les effets délétères du glutamate. De plus, un agoniste des canaux calciques voltage dépendants (le Bay 8644) diminue les effets neurotoxiques du plomb. Les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle l'élévation du calcium intracellulaire dans les cellules granulaires du cervelet inhiberait l'enclenchement du mécanisme apoptotique. Au contraire, le plomb le faciliterait en inhibant cet influx de calcium.

En conclusion, le plomb peut agir sur de multiples cibles pré- et post-synaptiques. Parmi celles-ci, l'action sur les récepteurs du glutamate de type NMDA doit être particulièrement soulignée. En effet, l'activation de ces récepteurs constitue l'une des étapes initiales dans l'installation de la potentialisation à long terme. Un blocage de cette activation dépendant de la concentration locale en plomb peut être préjudiciable au développement du système nerveux central. Ces observations peuvent être mises en regard des effets du

plomb sur le développement cognitif de l'enfant et les déficits de la capacité d'apprentissage, observés lors de l'intoxication systémique par le plomb.

BIBLIOGRAPHIE

ALTMANN L, SVEINSSON K, WIEGAND H. Long-term potentiation in rat hippocampal slices is impaired following acute lead perfusion. *Neurosci Lett* 1991, **128** : 109-112

ALKONDON M, COSTA AC, RADHAKRISHNAN V, ARONSTAM RS, ALBUQUERQUE EX. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. *FEBS Lett* 1990, **261** : 124-130

AUDESIRK G. Electrophysiology of lead intoxication : effects on voltage-sensitive ion channels. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 137-147

BANKS E, FERRETTI L, SHUCARD D. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children : a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997, **18** : 237-282

BIELARCZYK H, TOMSIG JL, SUSZKIW JB. Perinatal low-level lead exposure and the septo-hippocampal cholinergic system : selective reduction of muscarinic receptors and cholineacetyltransferase in the rat septum. *Brain Res* 1994, **643** : 211-217

BIELARCZYK H, TIAN X, SUSZKIW JB. Cholinergic denervation-like changes in rat hippocampus following developmental lead exposure. *Brain Res* 1996, **708** : 108-115

BRESSLER JP, BELLONI-OLIVI L, FORMAN S, GOLDSTEIN GW. Distinct mechanisms of neurotransmitter release from PC 12 cells exposed to lead. *J Neurosci Res* 1996, **46** : 678-685

BUSSELBERG D, MICHAEL D, PLATT B. Pb²⁺ reduces voltage- and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994, **14** : 711-722

CHANEZ C, GIGUERE JF, FLEXOR MA, BOURRE JM. Effect of lead on Na⁺, K⁺ + ATPase activity in the developing brain of intra-uterine growth-retarded rats. *Neurochem Pathol* 1986, **5** : 37-49

CHEN HH, MA T, PAUL IA, SPENCER JL, HO IK. Developmental lead exposure and two-way active avoidance training alter the distribution of protein kinase C activity in the rat hippocampus. *Neurochem Res* 1997, **22** : 1119-1125

CORY-SLECHTA DA, POKORA MJ. Lead-induced changes in muscarinic cholinergic sensitivity. *Neurotoxicology* 1995, **16** : 337-347

CORY-SLECHTA DA, POKORA MJ, FOX RA, O'MARA DJ. Lead-induced changes in dopamine D1 sensitivity : modulation by drug discrimination training. *Neurotoxicology* 1996, **17** : 445-457

CORY-SLECHTA DA, POKORA MJ, PRESTON RA. The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 565-575

CORY-SLECHTA DA, MCCOY L, RICHFIELD EK. Time course and regional basis of Pb-induced changes in MK-801 binding : reversal by chronic treatment with the dopamine agonist apomorphine but not the D1 agonist SKF-82958. *J Neurochem* 1997, **68** : 2012-2023

DOMANN R, WUNDER L, BUSSELBERG D. Lead reduces depolarization-induced calcium entry in cultured DRG neurons without crossing the cell membrane : fura-2 measurements. *Cell Mol Neurobiol* 1997, **17** : 305-314

FINKELSTEIN Y, MARKOWITZ ME, ROSEN JF. Low-level lead-induced neurotoxicity in children : an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **27** : 168-176

GILBERT ME, MACK CM, LASLEY SM. Chronic developmental lead exposure increases the threshold for long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo. *Brain Res* 1996, **736** : 118-124

GOLDSTEIN GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 97-104

HEGG CC, MILETIC V. Acute exposure to inorganic lead modifies high-threshold voltage-gated calcium currents in rat PC12 cells. *Brain Res* 1996, **738** : 333-336

HOLTZMAN D, OBANA K, OLSON J. Ruthenium Red inhibition of in vitro lead effects on brain mitochondrial respiration. *J Neurochem* 1980, **34** : 1776-1778

ISHIHARA K, ALKONDON M, MONTES JG, ALBUQUERQUE EX. Ontogenetically related properties of NMDA receptors in rat hippocampal neurons and the age specific sensitivity of developing neurons to lead. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **273** : 1459-1470

ISHIHARA K, ALKONDON M, MONTES JG, ALBUQUERQUE EX. Nicotinic responses in acutely dissociated rat hippocampal neurons and the selective blockade fast-desensitizing nicotinic currents by lead. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **273** : 1471-1482

JADHAV AL, RAMESH GT. Pb-induced alterations in tyrosine hydroxylase activity in rat brain. *Mol Cell Biochem* 1997, **175** : 137-141

JADHAV A, KALA S. Mechanism of attenuation of dopaminergic activity in nucleus accumbens of rats exposed to low levels of lead. *Ions Biol Med* 1996, **4** : 320-322

KALA SV, JADHAV AL. Region-specific alterations in dopamine and serotonin metabolism in brains of rats exposed to low levels of lead. *Neurotoxicology* 1995, **16** : 297-308

KALA SV, JADHAV AL. Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accumbens : a microdialysis study. *J Neurochem* 1995, **65** : 1631-1635

KITCHEN I. Lead toxicity and alteration in opiod systems. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 115-124

LASLEY SM, POLAN-CURTAIN J, ARMSTRONG DL. Chronic exposure to environmental levels of lead impairs in vivo induction of long-term potentiation in rat hippocampal dentate. *Brain Res* 1993, **614** : 347-351

LASLEY SM, GILBERT ME. Presynaptic glutamatergic function in dentate gyrus in vivo is diminished by chronic exposure to inorganic lead. *Brain Res* 1996, **736** : 125-134

LUO ZD, BERMAN HA. The influence of Pb²⁺ on expression of acetylcholinesterase and the acetylcholine receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145** : 237-245

- MA T, CHEN HH, CHANG HL, HUME AS, HO IK. Effects of chronic lead exposure on [3H]MK-801 binding in the brain of rat. *Toxicol Lett* 1997, **92** : 59-66
- MARCHIORO M, SWANSON KL, ARACAVA Y, ALBUQUERQUE EX. Glycine and calcium-dependent effects of lead on N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 143-153
- MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 1988, **334** : 71-73
- MINNEMA DJ, GREENLAND RD, MICHAELSON IA. Effect of in vitro inorganic lead on dopamine release from superfused rat striatal synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986a, **84** : 400-411
- MINNEMA DJ, MICHAELSON IA. Differential effects of inorganic lead and delta-aminolevulinic acid in vitro on synaptosomal gamma-aminobutyric acid release. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986b, **86** : 437-447
- MINNEMA DJ, MICHAELSON IA, COOPER GP. Calcium efflux and neurotransmitter release from rat hippocampal synaptosomes exposed to lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **92** : 351-357
- NAGATA K, HUANG CS, SONG JH, NARAHASHI T. Lead modulation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor in PC12 cells. *Brain Res* 1997, **754** : 21-27
- NAKANISHI S, NAKAJIMA Y, MASU M, UEDA Y, NAKAHARA K et coll. Glutamate receptors : brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **26** : 230-235
- NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. The health effects of low level exposure to lead. *Annu Rev Public Health* 1991, **12** : 111-140
- OBERTO A, MARKS N, EVANS HL, GUIDOTTI A. Lead (Pb²⁺) promotes apoptosis in newborn rat cerebellar neurons : pathological implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 435-442
- OMELCHENKO IA, NELSON CS, MARINO JL, ALLEN CN. The sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors to lead inhibition is dependent on the receptor subunit composition. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 15-20
- OORTGIESEN M, ZWART R, VAN KLEEF RG, VIJVERBERG HP. Subunit-dependent action of lead on neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995, **22** : 364-365
- OORTGIESEN M, VAN KLEEF RG, VIJVERBERG HP. Dual, non-competitive interaction of lead with neuronal nicotinic acetylcholine receptors in N1E-115 neuroblastoma cells. *Brain Res* 1997, **747** : 1-8
- POKORA MJ, RICHFIELD EK, CORY-SLECHTA DA. Preferential vulnerability of nucleus accumbens dopamine binding sites to low-level lead exposure : time course of effects and interactions with chronic dopamine agonist treatments. *J Neurochem* 1996, **67** : 1540-1550
- RAJANNA B, RAJANNA S, HALL E, YALLAPRAGADA PR. In vitro metal inhibition of N-methyl-D-aspartate specific glutamate receptor binding in neonatal and adult rat brain. *Drug Chem Toxicol* 1997, **20** : 21-29

RAJAT-SANDHIR, KIRAN DIP GILL. Lead perturbs calmodulin-dependent cyclic AMP metabolism in rat central nervous system. *Biochem Mol Biol Int* 1994, **33** : 729-742

SIMONS TJ. Calcium and neuronal function. *Neurosurg Rev* 1988, **11** : 119-129

SIMONS TJ. Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 77-86

SINGH AK, JIANG Y. Comparative effects of age and chronic low-level lead exposure on calcium mobilization from intracellular calcium stores in brain samples obtained from the neonatal and the adult rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997, **117** : 89-98

SUN X, TIAN X, SUSZKIW JB. Reduction of vesicular acetylcholine transporter mRNA in the rat septum following lead exposure. *Neuroreport* 1997, **8** : 891-894

TIFFANY-CASTIGLIONI E, SIERRA E, WU JN, ROWLES T. Lead toxicity in neuroglia. *Neurotoxicology* 1989, **10** : 417-444

UJIHARA H, ALBUQUERQUE EX. Ontogeny of N-méthyl-D-aspartate-induced current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1992a, **263** : 859-867

UJIHARA H, ALBUQUERQUE EX. Developmental change of the inhibition by lead of NMDA-activated currents in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1992b, **263** : 868-875

WASKIEWICZ J. Alterations of GABA binding caused by acute and chronic lead administration. *Acta Neurobiol Exp* 1996, **56** : 227-231