

AZ AGYI DOPAMINERG TRANSZMISSZIÓ PURINERG MODULÁCIÓJA; VISELKEDÉSFARMAKOLÓGIAI KÖVETKEZMÉNYEK

KÖLES LÁSZLÓ^{1,2}, GEREVICH ZOLTÁN¹, KITTNER HOLGER¹, KRÜGEL UTE¹, FRANKE HEIKE¹, ILLÉS PÉTER¹

¹Lipcsei Egyetem, Rudolph Boehm Farmakológiai és Toxikológiai Intézet, Németország

²Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A mezolimbikus dopaminerg rendszer központi elemei a ventrális tegmentális area (VTA), a prefrontális kéreg illetve a nucleus accumbens (NAc). A NAc dopaminerg neurotransmissziója többek között a motoros aktivitást és a pszichostimulánsok által kiváltott jutalmazási reakciót szabályozza. Az extracelluláris adenosin trifoszfát (ATP) a P2 receptorokat izgatva neurotransmitter és neuromodulátor szerepet tölthet be. Mind a NAc-ben, mind a VTA-ban kimutattuk a P2 receptorok jelenlétét, amelyek (valószínűleg a P2Y₁ altípus) aktiválása fokozza a dopamin felszabadulást. Mindez komplex neurofiziológiai és viselkedési változásokhoz vezet. Az EEG-n aktiváció figyelhető meg: az abszolút power fokozódása, illetve az α frekvencia tartományban az aktivitás fokozódása, a δ tartományban annak csökkenése. Viselkedési teszteken a P2 receptorok aktiválása következetesebb és még inkább célirányos magatartást váltott ki az új környezetre adott válaszreakció során. A táplálékfelvétel szabályozásában is igazoltuk a P2Y receptorok szerepét, azok gátlása a táplálékfelvétel csökkenéséhez vezetett. Kimutattuk, hogy egyes viselkedési válaszokban az ugyancsak a P2 receptor által mediált glutamát felszabadulás, illetve az ATP lebomlási termékének, az adozinnak a receptorális hatása a fentiekkel ellentétes. Igazoltuk, hogy a P2Y₁ receptorok expressziójának a változása szerepet játszhat a mezolimbikus rendszert érintő adaptív változásokban, mint például az ismételt amfetamin adagokra kialakult szenzitizáció. Összefoglalva, a mezolimbikus dopaminerg rendszer P2Y receptorokon keresztül

modulálható, amely komplex viselkedésfarmakológiai változásokhoz vezet.

KULCSSZAVAK: neuromoduláció, dopaminerg, purinerg, mezolimbikus, viselkedés

PURINERGIC MODULATION OF THE BRAIN DOPAMINERGIC TRANSMISSION: BEHAVIORAL-PHARMACOLOGIC CONCLUSIONS

The ventral tegmental area (VTA), the prefrontal cortex and the nucleus accumbens (NAc) are key elements of the mesolimbic dopaminergic system. Dopaminergic neurotransmission in the NAc is essential in the regulation of motor activity and reward. Extracellular ATP by activating P2 receptors may function as a neurotransmitter or a neuromodulator. We showed that P2 receptors are expressed both in the NAc and VTA, and their activation (probably of the P2Y₁ subtype) results in increased dopamine release. It leads to complex neurophysiologic and behavioral changes. We observed activation of the EEG: an elevation of the absolute EEG power and the power in the α -frequency band as well as decrease in the δ -frequency band. Behavioral studies demonstrated that activation of P2 receptors elicited more consistent and stronger goal-directed locomotor activity in response to the stimulus of a novel environment. P2Y receptors were also involved in regulation of feeding, their inhibition decreased the amount and the duration of feeding. On the other hand, in various behavioral functions, P2 receptor-mediated glutamate release or the activation of the adenosine receptors counterbalanced the actions mediated by ATP-

A Magyar Pszichofarmakológusok Társasága Kongresszusán, Tihanyban, 2008. okt. 5-én elhangzott előadás alapján.

induced dopamine release. We also showed that enhancement of the P2Y₁ receptor expression may be involved in adaptive changes of the mesolimbic system such as behavioral sensitization to repeated amphetamine administration. In summary, the mesolimbic dopaminergic system

is modulated via P2Y purinergic receptors, and it may lead to complex behavioral pharmacological changes.

KEYWORDS: neuromodulation, dopaminergic, purinergic, mesolimbic, behavior

BEVEZETÉS

Az adenosin trifoszfát (ATP) intracelluláris energiatároló funkciója mellett, amennyiben az extracelluláris térbe jut, P2 receptorokat aktiválva befolyásolhatja az idegi és egyéb funkciókat, mint pl. a fájdalomérzékelést és a vérárvadást. A központi és perifériás idegrendszerben az ATP részt vesz a gyors excitátoros neurotranszmisszióban, illetve neuromodulátorként szabályozó szerepet tölt be, és befolyásolja a neuronok és a glia sejtek funkcióit. A P2 receptoroknak két családját ismerjük, az ionotrop P2X receptorokat (hét ismert altípus: P2X₁₋₇) illetve a G protein kapcsolt metabotrop P2Y receptorokat (nyolc ismert altípus: P2Y_{1,2,4,6,11-14}; Ralevic és Burnstock 1998, Köles és mtsai 2005).

A P2 RECEPTOROK MODULÁLJÁK A DOPAMIN FELSZABADULÁST A MEZOLIMBIKUS STRUKTÚRÁKON IN VIVO

A mezolimbikus-mezokortikális rendszer fontos szerepet játszik a memóriefunkciókban, a tanulásban, jutalmazási-büntetési magatartásban, hibás működése pedig olyan kórállapotok háttérében állhat, mint a szkizofrénia vagy a kábítószer-függőség (Goldman-Rakic 1995, Koob és Bloom 1988, Goldstein és Deutch 1992). Központi elemei többek között a ventrális tegmentális areából (VTA) származó gátló dopaminerg projekció a prefrontális kéregbe és a nucleus accumbensbe (NAc-be), valamint a prefrontális kéregből származó excitátoros glutamáterg projekció, amely a NAc fő sejt-típusát, a közepes méretű tüskés GABAerg neuronjait aktiválja (Heimer és mtsai 1991, Sesack és Pickel 1992). Ezek a neuronok lehetnek az átkapcsolók a limbikus kéreg és az extrapiramidális rendszer között, a pallidumba, mezencephalikus régiókba, beleértve a VTA-ba is projektálnak (Zaborszky és Cullinan 1992). A NAc aktivitásának a finomszabályozása, a neurotranszmitterek és neuromodulátorok egyensúlyának a megváltozása ezért szerepet játszhat a viselkedési válaszokban.

Kutatócsoportunk eredményei azt valószínűsítik, hogy ebben, a részben önszabályozó neuronális körben, a P2 receptorok fontos szerepet játszanak a transzmitterek felszabadulásának a szabályozásában.

Patkányokban, *in vivo*, 2-methylthio ATP (2-MeSATP) adása a dopaminerg neuronok VTA-ban levő sejttestéhez illetve a NAc-ben levő axonterminálisához, dózisfüggően fokozta az extracelluláris dopamin koncentrációt (Krügel és mtsai 1999, 2001a, 2001b). A P2 receptor antagonistá reactive blue 2 vagy PPADS mindkét régióban kivédtek a 2-MeSATP hatását, sőt önállóan adva csökkentették a bazális extracelluláris dopamin koncentrációt is. Ez azt jelzi, hogy az endogén ATP tónusosan szabályozza (fokozza) mind a szomato-dendritikus, mind az axonterminálisból történő dopamin felszabadulást.

A NAc-ben jelentős P2Y₁ immunoreaktivitás figyelhető meg (Franke és mtsai 2003), és RT-PCR technika segítségével is kimutattuk a P2Y₁ receptorok nagyfokú expresszióját ebben a régióban (Krügel és mtsai 2003a, Franke és mtsai 2004). A fenti, dopamin felszabadulást fokozó hatás további farmakológiai analízise azt mutatta, hogy abban a P2Y₁ receptor altípus játszik döntő szerepet. A P2Y_{1,11,12,13} receptorok szelektív agonistája, az ADPβS koncentrációfüggő fokozó hatást gyakorolt a dopamin felszabadulásra a NAc-ben. Ezt a hatást a szelektív P2Y₁ antagonistá MRS 2179 gátolta, valamint csökkentette a bazális dopamin koncentrációt, amikor önállóan adtuk. Ezzel szemben a szelektív P2Y₁₂ antagonistá AR-C 69311MX nem gátolta az ADPβS hatását. Míg a P2Y₁ immunoreaktivitás kolokalizációt mutatott a dopaminerg markerekkel, addig a P2Y₁₂ receptor tekintetében ez nem volt megfigyelhető. Ugyancsak nem tapasztaltunk kolokalizációt a P2Y immunoreaktivitás és a glutamáterg markerek között (Franke és mtsai 2004, 2006).

A VTA dopaminerg sejtjein is jelentős P2Y₁ immunoreaktivitás figyelhető meg, és a P2Y₁ receptorok aktiválása ebben a régióban is fokozott dopamin felszabaduláshoz vezetett. Továbbá,

2-MeSATP adása a VTA-ba fokozta a dopamin felszabadulást a dopaminerg neuronok NAc-ben levő terminálisain is, és fokozta a neuronok elektromos aktivitását (Krügel és mtsai 2001a). Figyelembe véve, hogy a dopaminnal együtt annak ko-transzmittere, az ATP is felszabadul (Burnstock 2004), ezáltal az ATP önmaga hatásait felerősítő funkcióval is rendelkezhet az idegingerlésre adott válaszreakcióban.

A helyzetet azonban bonyolítja a P2 agonisták egy indirekt hatása. A P2 receptorok aktiválása fokozza a glutamát felszabadulását is (Krügel és mtsai 2004a, 2004b), amely alaphelyzetben ellensúlyozhatja a dopamin felszabadulást fokozó hatást. Kimutattuk, hogy NMDA vagy glutaminsav kis adagjai, ép NAc-VTA pályarendszer esetén, csökkentetik mind a bazális mind a 2-MeSATP által indukált fokozott dopamin felszabadulást. Ezzel összhangban, ionotrop és metabotrop glutamát receptor antagonisták pedig potenciózták a 2-MeSATP dopamin felszabadulást fokozó hatását (Krügel és mtsai 2001b)

A PURINERG TRANZMISSZIÓ HATÁSA A NEURONOK ELEKTROMOS AKTIVITÁSÁRA IN VIVO

További munkánk során neurofiziológiai vizsgálatokkal igazoltuk az ATP serkentő jellegű hatását a mezolimbikus rendszerben. 2-MeSATP hatására a NAc-be futó dopaminerg afferens pályák fokozódó aktivitását az agyterület fokozódó elektromos aktivitása kíséri. Mindez a telemetriásan regisztrált EEG-ben specifikus változásokat hozott létre: egyrészt az abszolút EEG power fokozódott, másrészt változások történtek az EEG power spektrumban is. Részletesebben: az α , azon belül is az α_1 frekvencia tartományban (8-9,5 Hz) az aktivitás fokozódott, míg a δ tartományban (0,4-4 Hz) csökkent (Kittner és mtsai 2000, Krügel és mtsai 2003b).

Az α aktivitás fokozódott akkor is, amikor open field (nyílt tér) viselkedési tesztben az újdonság (új környezet, új ingerhatások) fokozódó mezolimbikus neuronális aktivitást és következményes viselkedési aktivációt hozott létre a vizsgált patkányokon (Kittner és mtsai 2000a). Mindez megfelel az állat fokozódó éberségének, a fokozódó figyelemnek. Más kutatócsoportok kimutatták, hogy a D_2 receptorok szisztémás aktiválása ugyancsak

az α power szelektív fokozódásához vezet (Kropf és mtsai 1991). Emberi EEG-n az α aktivitás fokozódása kíséri például a célra irányuló magatartást és hedonista élményeket.

Az ATP és analógjainak hatásával ellentétben az adozin, amely csökkenti a dopamin koncentrációt a NAc-ben, az EEG power spektrumot az alacsonyabb frekvenciatartományok (elsősorban a δ tartomány) felé tolta el, amely általában az éberség csökkenésének, szedációnak, álmoságnak a kísérő jele az EEG-n. A 2-MeSATP, illetve az adozin hatásai a dopamin szint változására illetve az EEG képre antagonistázhatók voltak a megfelelő receptor antagonistával (P2 receptorok esetén PPADS, adozin receptorok esetén 8-SPT). Viselkedési szempontból tehát a mezolimbikus struktúrákban, mint például a NAc, lényegesnek látszik a helyi egyensúly az ATP/ADP érzékeny P2 receptorok, illetve az adozin receptorok aktíválási szintje között (Krügel és mtsai 2003b).

P2Y₁ RECEPTOROK SZEREPE A VISELKEDESBEN, A CÉLRA IRÁNYULÓ MAGATARTÁSBAN

Annak alapján, hogy a P2 receptorok modulálják a transzmitter felszabadulást és a neuronális aktivitást a mezolimbikus dopaminerg struktúrákon azt vártuk, hogy befolyásolják a kísérleti állatok magatartásmintáit is. Ezzel összhangban, 2-MeSATP mikroinjekciója patkány NAc-be hosszú ideig tartó, következetesebb és még inkább célirányos magatartást váltott ki az új környezetre adott válaszreakció során (Kittner és mtsai 2000, 2004a).

A 2-MeSATP lényegében olyan hatást fejtett ki, mint a dopamin önmagában, vagy a dopamint a NAc-ben felszabadító anyagok, mint pl. az amfetamin (Brudzynski és Mogenson 1985). 2-MeSATP megnövelte az új környezet által kiváltott fokozódó dopamin felszabadulással összefüggésbe hozható fokozott α aktivitás időtartamát az EEG-n (Feenstra és mtsai 1995). A 2-MeSATP viselkedési hatásait a P2 receptor antagonisták (PPADS, reactive blue 2) felfüggesztették. A hatást ugyan csak megszüntette a dopamin receptorok gátlása, ami alátámasztja azt a hipotézist, hogy az ATP analóg a NAc-be adva P2 receptor-mediált dopamin felszabadulás révén hozza létre a viselkedési változásokat.

Említést érdemel, hogy a 2-MeSATP dopamin-depletált állaton inkább gátló, mint serkentő jellegű hatásokat fejtett ki a viselkedési aktivitásra és az EEG-re. Ennek oka lehet a P2 receptor-mediált fokozódó glutamát felszabadulás. A glutamát ugyanis fokozza a ventrális pallidumba projektáló gátló GABAerg neuronok aktivitását. Míg a dopamin a fenti módon stimuláló hatást fejt ki az állatok viselkedésére, addig a glutamát aktiválva a gátló GABAerg neuronokat, gátló hatású.

A fentiek alapján, intakt állaton, mind a P2 receptorok aktiválása (a fokozódó dopamin felszabadulás miatt), mind azok gátlása (a glutamát felszabadulás csökkenése miatt) fokozhatja a lokomotoros aktivitást open field teszten (Kittner és mtsai 2004a). Kísérleteinkben azonban a kétféle farmakológiai beavatkozás által létrehozott serkentő hatás két különböző viselkedésmintát váltott ki. Míg a P2 agonista 2-MeSATP, vagy a dopamin agonisták fokozták a magatartás célirányos voltát, addig a P2 receptor antagonistá PPADS által kiváltott magatartásra a szétszórtabb jellegű fokozott magatartás (több irányváltás, a mozgás gyakori megszakítása, nagyobb mozgási sebesség) volt jellemző, hasonlóan a glutamát (NMDA illetve AMPA/kainát) receptorok antagonistái által kiváltott hatásokhoz (Krügel és mtsai 2004a).

A dopaminerg és a glutamaterg neuronokat a NAc-ben moduláló P2 (valószínűleg P2Y₁) receptorok, aktiváltságuk mértékétől függően tehát különböző magatartásmintákat válthatnak ki, amelyek szerepet játszhatnak a motivációban, a célra irányuló magatartásban és akár a szorongás csökkentésében is. Említést érdemel, hogy a P2Y₁ receptorokat aktiváló ADPβS adása az oldalkamrába csökkentette a szorongásra utaló magatartást annak állatkísérletes modelljein, míg a receptor antagonistá MRS2179 anxiogén hatásának bizonyult (Kittner és mtsai 2003).

A P2 receptorok szerepet játszanak a motivációval összefüggő adaptív változásokban is a mezolimbikus rendszer krónikus stimulációja esetén. Amennyiben a kísérleti állatok ismételt 2-MeSATP előkezelésben (intrategmentális injekció a VTA-ba) részesültek, D-amfetaminra fokozott viselkedési választ mutattak a kontroll csoporthoz képest open field teszten (Krügel és mtsai 2001a). PPADS adása az oldalkamrába gátolta a szisztémás amfetamin által kiváltott fokozott lokomotoros aktivitást. PPADS adása, minden alkalom-

mal az ismételt amfetamin kezelés előtt, gátolta annak ismert szenzitizáló hatását a viselkedésre, jelezve a P2 receptorok szerepét a szenzitizáció létrejöttében (Kittner és mtsai 2001). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal kimutattuk, hogy amfetaminnal szenzitizált patkányokon astrogliózis valamint az astrocitákon és az idegsejteken fokozott P2Y₁ immunoreaktivitás figyelhető meg. Mindkét hatást kivédte a PPADS előkezelés, ismételten bizonyítva a P2Y₁ receptorok szerepét a viselkedési szenzitizációban (Franke és mtsai 2003).

ENDOGEN ATP ÉS ADP SZEREPE A TÁPLÁLÉKFELVÉTELRE

A fenti hatások alapján (fokozódó célirányos magatartás, csökkent szorongás, a dopaminerg reward pályák aktivitásának, a dopamin szintjének a szabályozása) elképzelhetőnek tartottuk, hogy a P2 receptorok aktiváltsági foka befolyásolja a táplálékfelvételt.

A táplálékfelvétel dopamin felszabadulással jár együtt, amely egybevágh azzal a megfigyelésünkkel, hogy a táplálékfelvétel kezdetekor mind a NAc-ben mint a VTA-ban az EEG-n fokozódó α aktivitás figyelhető meg (Kittner és mtsai 2004b). Mikrodialízis segítségével kimutattuk, hogy a P2 (valószínűleg a P2Y₁) receptorok gátlása PPADS-sel a NAc-ben nemcsak a táplálékfelvétel által kiváltott dopamin felszabadulást gátolja, hanem a táplálékfelvétel mennyiségét és idejét is csökkenti (Kittner és mtsai 2000b, 2001). Amennyiben ugyanis a PPADS-sel a P2 receptorokat gátoljuk, az elmentés hatású adenozinerg mechanizmusok kerülhetnek túlsúlyba, amelyek gátolják a táplálékfelvétel által kiváltott dopamin felszabadulást és neuronális aktivitást. Ezt a gátló aktivitást a nemszelektív adozin receptor antagonistá 8-SPT felfüggesztette (Kittner és mtsai 2004b), ezáltal fokozta az extracelluláris dopamin szintet és a táplálékfelvételt (Krügel és mtsai 2003c, Spies és mtsai 2002).

KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiekben bemutatott eredményeink azt valószínűsítik, hogy a mezolimbikus-mezokortikális rendszerben található P2 (valószínűleg P2Y₁) receptorok fontos szerepet játszanak a neurotranszmitterek (pl. dopamin, glutamát) felszabadulásá-

nak a szabályozásában. Mindez a neuronális aktivitás változásával jár, jelentős következményekkel egyes, különösen a motivációval összefüggő, viselkedésmintákra nézve, mint például a célra irányuló magatartás. Az endogén ATP/ADP (serkentő hatások) és az adozin (gátló hatások) fiziológiai egyensúlya jelentős ezen viselkedésminták szabályozásában. Továbbá, a P2Y₁ receptorok expressziójának a változása szerepet játszhat a rendszert érintő adaptív változásokban, mint például az ismételt amfetamin adagokra kialakult szen-

zitiváció, ami az állatok érzékenységét, és így a válaszreakciót is befolyásolja egyes ingerekre.

Rövidítések:

Nucleus accumbens: NAC

Ventrális tegmentális area: VTA

*Levelező szerző: Prof. Dr. Illés Péter
Lipcsei Egyetem, Rudolph Boehm Farmakológiai
és Toxikológiai Intézet
Härtelstrasse 16-18, 04107 Lipcse
Németország*

IRODALOM

- Brudzynski SM, Mogenson GJ. Association of the mesencephalic locomotor region with locomotor activity induced by injections of amphetamine into the nucleus accumbens. *Brain Res* 1985; 334: 77–84.
- Burnstock G. Cotransmission. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 47–52.
- Feenstra MG, Botterblom MH, van Uum JF. Novelty-induced increase in dopamine release in the rat prefrontal cortex in vivo: Inhibition by diazepam. *Neurosci Lett* 1995; 189: 81–4.
- Franke H, Grummich B, Härtig W, et al. Changes in purinergic signaling after cerebral injury — involvement of glutamatergic mechanisms? *Int J Dev Neurosci*. 2006; 24:123-32.
- Franke H, Kittner H, Grosche J, Illes P. Enhanced P2Y₁ receptor expression in the brain after sensitisation with D-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 187–94.
- Franke H, Krügel U, Grosche J et al. P2Y receptor expression on astrocytes in the nucleus accumbens of rats. *Neuroscience* 2004; 127: 431–41.
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477–485.
- Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 1992; 6: 2413–2421.
- Heimer L, Zahm DS, Churchill L et al. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 1991; 41: 89–125.
- Kittner H, Franke H, Fischer W et al. Stimulation of P2Y₁ receptors causes anxiolytic-like effects in the rat elevated plus-maze: Implications for the involvement of P2Y₁ receptor-mediated nitric oxide production. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 435–44.
- Kittner H, Hoffmann E, Krügel U, Illes P. P2 receptor-mediated effects on the open field behaviour of rats in comparison with behavioural responses induced by the stimulation of dopamine D2-like and by the blockade of ionotropic glutamate receptors. *Behav Brain Res* 2004a; 149: 197–208.
- Kittner H, Krügel U, Illes P. The purinergic P2 receptor antagonist pyridoxalphosphate-6-azophenyl-2S,4S-disulphonic acid prevents both the acute locomotor effects of amphetamine and the behavioural sensitization caused by repeated amphetamine injections in rats. *Neuroscience* 2001; 102: 241–3.
- Kittner H, Krügel U, El Ashmawy IM, Illes P. Suppression of feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens by the blockade of P2 purinoceptors. *Eur J Pharmacol* 2000b; 406: R13–4.
- Kittner H, Krügel U, Hoffmann E, Illes P. Effects of intraaccumbens injection of 2-methylthio ATP: A combined open field and electroencephalographic study in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000a; 150: 123–31.
- Kittner H, Krügel U, Hoffmann E, Illes P. Modulation of feeding behaviour by blocking purinergic receptors in the rat nucleus accumbens: A combined microdialysis, electroencephalographic and behavioural study. *Eur J Neurosci* 2004b; 19: 396–404.
- Kittner H, Krügel U, Hoffmann E, Illes P. Stimulation of P2Y receptors enhances feeding behaviour in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 363: R33, 118.
- Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988; 242: 715–723.
- Köles L, Fürst S, Illes P. P2X and P2Y receptors as possible targets of therapeutic manipulations in CNS illnesses. *Drug News Perspect* 2005; 182: 85–101.
- Kropf W, Kuschinsky K, Kriegelstein J. Conditioning of apomorphine effects: Simultaneous analysis of the alterations in cortical electroencephalogram and behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 343: 559–67.
- Krügel U, Kittner H, Franke H, Illes P. Purinergic modulation of neuronal activity in the mesolimbic dopaminergic system in vivo. *Synapse* 2003b; 47: 134–42.
- Krügel U, Kittner H, Franke H, Illes P. Purinergic modulation of neuronal activity in the mesolimbic dopaminergic system in vivo. *Synapse* 2003c; 47: 134–42.
- Krügel U, Kittner H, Franke H, Illes P. Stimulation of P2 receptors in the ventral tegmental area enhances dopaminergic mechanisms in vivo. *Neuropharmacology* 2001a; 40: 1084–93.
- Krügel U, Kittner H, Illes P. Adenosine 5S-triphosphate-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens in vivo. *Neurosci Lett* 1999; 265: 49–52.
- Krügel U, Kittner H, Illes P. Mechanisms of adenosine 5' triphosphate-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens in vivo. *Synapse* 2001b; 39: 222–32.
- Krügel U, Schraft T, Regenthal R et al. P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors are involved in the release of glutamate in the nucleus accumbens of the rat in vivo. *Int J Dev Neurosci* 2004b, 22: 586.
- Krügel U, Schraft T, Regenthal R et al. Purinergic modulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens in vivo. *Int J Dev Neurosci* 2004a; 22: 565–70.
- Krügel U, Seidel B, Spies O et al. Chronic food restriction alters purinergic receptor mRNA expression in

- the nucleus accumbens of the rat. *Drug Dev Res* 2003a; 59: 95–103.
- Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 413–92.
- Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992; 320: 145–60.
- Spies O, Krügel U, Kittner H, Illes P. A_{2A} adenosine receptor but not A₁ receptor stimulation reduces food intake in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365: 117.
- Zaborszky L, Cullinan WE. Projections from the nucleus accumbens to cholinergic neurons of the ventral pallidum: A correlated light and electron microscopic double-immunolabeling study in rat. *Brain Res* 1992; 570: 92–101.