



Adenosin: ein Purinnukleosid mit neuromodulatorischen Wirkungen

Wolfgang Hauber

Zusammenfassung

Adenosin ist ein Neuromodulator des Zentralnervensystems, der durch membranständige Transportmoleküle aus Nerven- und Gliazellen freigesetzt sowie durch Dephosphorylierung extrazellulärer Adeninukleotide gebildet wird. Es verändert durch Bindung an G-Protein gekoppelte A_1 -, A_{2A} -, A_{2B} - und A_3 -Rezeptoren u.a. die Aktivitäten der Adenylcyclase und Phospholipase C, Leitfähigkeiten von K^+ - und Ca^{2+} -Kanälen und Signalübertragungseigenschaften von Rezeptoren für verschiedene Neurotransmitter. Adenosin hat schlaf fördernde Wirkungen, die vor allem durch eine A_1 -Rezeptor vermittelte Inhibition cholinergischer Neurone des basalen Vorderhirns hervorgebracht werden. Die schlaf hemmenden Effekte von Coffein beruhen in erster Linie auf dessen Eigenschaft eines unselektiven A_1/A_2 -Rezeptorantagonisten. Adenosin wirkt außerdem an der Steuerung motorischer Aktivität mit, insbesondere über A_{2A} -Rezeptoren in Kerngebieten der Basalganglien. A_{2A} -Rezeptorantagonisten sind in Tiermodellen der Parkinson-Erkrankung erfolgreich getestet worden; sie sind möglicherweise eine neue Klasse von Wirkstoffen für die Behandlung dieser Basalganglien-Erkrankung. In Kerngebieten des sog. positiven Verstärkersystems moduliert Adenosin appetitive Verhaltensabläufe. Darüber hinaus verändern einige Sucht auslösende Substanzen die Adenosin vermittelte Neuromodulation in Teilstrukturen des positiven Verstärkersystems. Inwieweit diese Effekte zum Suchtpotenzial dieser Substanzen beitragen, ist noch nicht geklärt. Adenosin hat bei einigen pathophysiologischen Vorgängen neuroprotektive Wirkungen: es reduziert z.B. in ischämischen Bereichen die neuronale Aktivität und erhöht die Blutversorgung des Gewebes.

Abstract

Adenosine: a purine nucleoside with neuromodulatory effects.

The neuromodulator adenosine gains access to the extracellular space in part by translocation from the cytoplasm of glial cells and neurones by nucleoside transport proteins, and, in part from dephosphorylation of extracellular adenine nucleotides. It acts through binding to G protein coupled A_1 , A_{2A} , A_{2B} and A_3 receptors on adenylyl cyclase and phospholipase C activity, conductance of K^+ and Ca^{2+} channels and signal transduction properties of various neurotransmitter receptors. Adenosine promotes sleep by inhibitory actions on ascending cholinergic projections of the basal forebrain which are mediated predominantly by A_1 -receptors. The sleep disrupting effects of caffeine are largely attributable to its activity as an unselective A_1/A_2 -antagonist. Adenosine is also involved in control of motor activity, in particular by actions on A_{2A} receptors within the basal ganglia. A_{2A} receptor antagonists are effective in animal models of Parkinson's disease suggesting that they might be useful as novel therapeutic agents for the treatment of this basal ganglia disorder. In nuclei of the reward circuit adenosine modulates neuronal activity underlying appetitive behaviour. Also, some drugs of abuse interfere with adenosinergic modulation in nuclei of the reward circuit. At present it is not known whether these drug actions contribute to their abuse potential. Adenosine has also neuroprotective actions in some pathophysiological conditions: for instance, it reduces neuronal excitability and increases blood supply during ischemia.

Keywords: adenosine, neuromodulation, basal forebrain, basal ganglia, reward circuit.

Einleitung

Purine wie Adenosintriphosphat (ATP) und Adenin sind essentielle Bestandteile aller lebenden Zellen mit wichtigen Aufgaben im Energiestoffwechsel und bei der Speicherung

genetischer Information: ATP ist bekanntlich der wichtigste Energielieferant für nahezu alle intrazellulären Vorgänge, Adenin ein Bestandteil von Ribonukleinsäuren und Coenzymen.

Purine spielen vermutlich wegen ihrer ubiquitären Verbreitung auch eine große

Rolle bei der Übertragung intra- und extrazellulärer Signale. Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) übermittelt als sekundäres Botenmolekül (*second messenger*) intrazelluläre Signale. Demgegenüber fungiert ATP als Neurotransmitter sowie Ko-Transmitter (z.B. in cholinergen Neuronen) und bindet an ionotrope P2X-Rezeptoren und metabotrope P2Y-Rezeptoren (siehe Neuroforum 1/98). Adenosin ist ein weiteres, zu den Purinen gehörendes Signalmolekül. Es moduliert zahlreiche physiologische Prozesse vor allem des Zentralnervensystems (ZNS) und wirkt dort u.a. bei der Steuerung von Schlaf und motorischer Aktivität mit.

Im vorliegenden Übersichtsartikel werden zunächst die Rezeptoren für Adenosin, im weiteren Regulationsmechanismen von extrazellulärem Adenosin und zelluläre Wirkungen von Adenosin besprochen, um dann auf die neuromodulatorischen Wirkungen von Adenosin und ihre Bedeutung bei Steuerung von Bewegungen und von appetitiven Verhaltensabläufen einzugehen.

Adenosin-Rezeptoren

Vier verschiedene Adenosin-Rezeptorsubtypen, die A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 Rezeptoren, wurden inzwischen von mehreren Säugerarten einschließlich des Menschen kloniert (Tab. 1). Man bezeichnet sie gemeinsam als P_1 -Purinozeptoren und grenzt sie von der Klasse der P_2 -Purinozeptoren ab, die Nucleotide wie ATP oder ADP binden. Alle Adenosin-Rezeptoren umfassen sieben membran-durchspannende Domänen und sind an G-Proteine gekoppelt. A_1 -Rezeptoren werden im gesamten ZNS exprimiert. Ihre Dichte ist im cerebralen Cortex, Hippocampus, Cerebellum, Thalamus und Hirnstamm sehr hoch. A_{2B} -Rezeptoren und A_3 -Rezeptoren sind im ZNS ebenfalls weit verbreitet. Demgegenüber sind A_{2A} -Rezeptoren nur in wenigen Hirnstrukturen in hoher Konzentration exprimiert. Dazu zählen insbesondere zwei Kerngebiete der Basalganglien, der dorsale (Nucleus caudatus/putamen; C/Pu) und ventrale (Nucleus accumbens; NAc) Teil des Striatums (Abb.1).

Die Stimulation von Adenosin-Rezeptoren führt u.a. zu Leitfähigkeitsänderungen von K^+ - und Ca^{2+} -Kanälen sowie Änderungen von Signalübertragungseigenschaften von Rezeptoren für verschiedene Neurotransmitter. Daran sind A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren maßgeblich beteiligt.

Die Stimulation von A_1 -Rezeptoren verringert die neuronale Aktivität zum einen durch die Aktivierung präsynaptischer A_1 -Rezeptoren, dadurch wird die Freisetzung

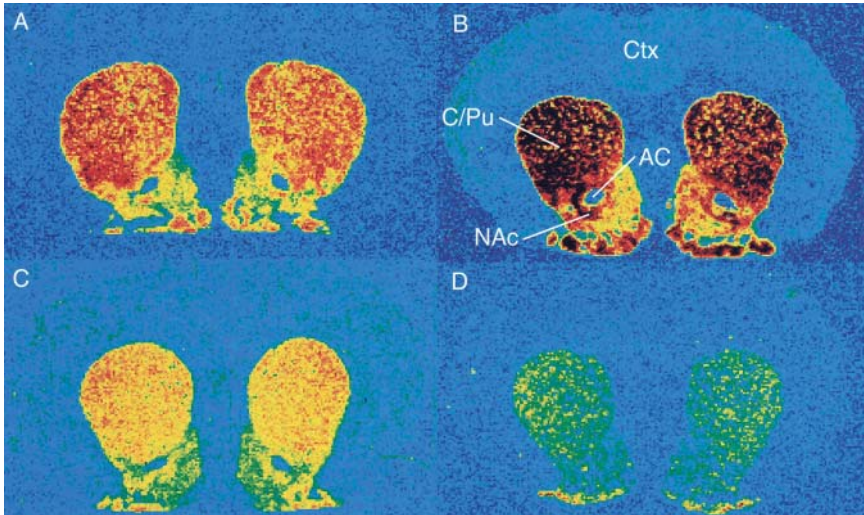


Abb. 1: Verteilung von Adenosin A_{2A} -Rezeptoren und A_{2A} -Rezeptor-mRNA (Frontalschnitt, Ratte). Dargestellt sind in A: hochaffine Bindungsstellen für den A_{2A} -Rezeptor-Agonisten [3H]-CGS21680 (2 nM); B: niedrigaffine Bindungsstellen für den A_{2A} -Rezeptor-Agonisten [3H]-CGS21680 (20 nM); C: hochaffine Bindungsstellen für den A_{2A} -Rezeptorantagonisten [3H]-SCH58261 (1 nM) und D: A_{2A} -Rezeptor mRNA. C/Pu: Nucleus caudatus/Putamen; NAc: Nucleus accumbens; AC: anteriore Commissur; Ctx: zerebraler Cortex. Modifiziert nach Ongini and Fredholm (1996) *Trends Pharmacol. Sci.* 17, 364-372.

erregend wirkender Neurotransmitter gehemmt. Dies beruht auf einer G-Protein gekoppelten Inhibition von Ca^{2+} -Kanälen der Axonterminalen. Funktionell besonders wichtig ist die A_1 -Rezeptor vermittelte Hemmung der Glutamatfreisetzung, da Glutamat unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen neuroexzitotoxisch wirken kann. A_1 -Rezeptorstimulation reduziert die neuronale Erregbarkeit außerdem durch eine G-Protein abhängige Aktivierung einwärtsgerichteter K^+ -Kanäle (GIRK), die eine Hyperpolarisierung des Membranruhepotenzials verursacht.

Adenosin-Rezeptoren interagieren darüber hinaus mit anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Die am besten untersuchte Interaktion ist die von A_{2A} -Rezeptoren mit Dopamin-Rezeptoren vom D_2 -Subtyp (Übersicht in Fuxe *et al.*, 1998). Rezeptorbindungsstudien an Membranpräparaten aus dem Striatum der Ratte ergaben, dass die Stimulation von A_{2A} -Rezeptoren mit dem selektiven Agonisten CGS21680 die Affinität von D_2 -Rezeptoren für Dopamin und D_2 -Agonisten, nicht aber für D_2 -Antagonisten, vermindert (Abb. 2). In Anwesenheit des A_{2A} -Rezeptoragonisten sind die Dissoziationskonstanten der hoch- und niedrigaffinen Zustände (K_H ; K_L) von D_2 -Rezeptoren erhöht. Aus diesen und anderen Untersuchungen wurde abgeleitet, dass die Stimulation von A_{2A} -Rezeptoren die Affinität von D_2 -Rezeptoren für Dopamin sowie deren Signaltransduktions-eigenschaften vom Rezeptor zum G-Protein hemmt. Da diese Effekte keine Beteiligung

der Adenylylzyklase erfordern, wurde auf eine direkte, membranständige Interaktion der beteiligten Rezeptoren geschlossen. Die Interaktion ist in funktioneller Hinsicht antagonistisch, denn die Stimulation von A_{2A} -Rezeptoren inhibiert D_2 -Rezeptor-vermittelte Effekte. Beide Rezeptoren können durch ihre entgegengerichtete Kopplung an inhibierende (D_2 -Rezeptoren) bzw. aktivierende (A_{2A} -Rezeptoren) G-Proteine, auch unabhängig voneinander antagonistisch auf intrazelluläre Signaltransduktionsketten wirken.

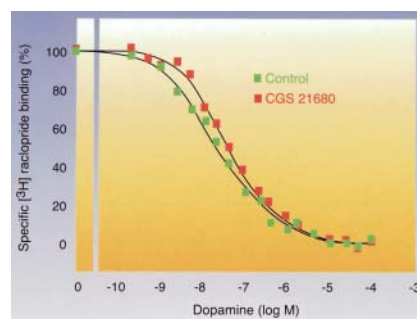


Abb. 2: Dopamin hemmt in steigenden Konzentrationen kompetitiv die Bindung des spezifischen Dopamin D_2 -Rezeptorantagonisten [3H]Racloprid ("Control"). Die Zugabe des A_{2A} -Rezeptor Agonisten CGS21680 ("CGS21680") erhöht die Bindung des D_2 -Antagonisten an D_2 -Rezeptoren. In Folge der gleichzeitigen A_{2A} -Rezeptorstimulation durch CGS21680 nimmt die Affinität des D_2 -Rezeptors für Dopamin ab, deshalb wird mehr [3H]Racloprid gebunden. Aus Fuxe *et al.* (1998) *Brain Res Rev* 26, 258-273.

Regulation von extrazellulärem Adenosin

Die Bildung von extrazellulärem Adenosin erfolgt auf zwei unterschiedlichen Wegen. Zum einen wird Adenosin aus Nerven- und Gliazellen über membranständige Transportmoleküle freigesetzt. Dies erfolgt über einen Nucleosid-Transporter durch erleichterte Diffusion. Der Transportvorgang ist passiv, also nicht an ATP oder Ionengradienten gebunden, und führt zu einer Angleichung der intra- und extrazellulären Adenosinkonzentrationen. Zum anderen wird Adenosin im Extrazellulärraum durch Dephosphorylierung von Adeninukleotiden gebildet. Adenin-Nukleotide erreichen den Extrazellulärraum in Form von ATP, welches als Transmitter oder Kotremitter (z.B. von Dopamin) ausgeschüttet und zu Adenosin hydrolysiert wird.

Die extrazellulären Adenosin-Konzentrationen *in vivo* wurden mit Hilfe der Mikro-dialyse-Technik abgeschätzt. Messungen an nicht-narkotisierten, freibeweglichen Ratten unserer und anderen Arbeitsgruppen ergaben in Proben von Kerngebieten der Basalganglien Konzentrationen um 10 nM, die Proben-Konzentrationen in kortikalem Gewebe lagen mit 25–100 nM deutlich höher. Die tatsächlichen extrazellulären Gewebekonzentration von Adenosin werden anhand der in Mikro-dialyse-Proben ermittelten Konzentrationen extrapoliert; je nach Randbedingungen liegen die von verschiedenen Arbeitsgruppen angegebenen Werte im Bereich von etwa 25–250 nM. Die Extrapolation ist allerdings fehlerbehaftet, u.a. weil die gemessenen Proben-Konzentrationen ihrerseits von zahlreichen Faktoren wie den Permeabilitätseigenschaften der Mikro-dialyse-Sonde abhängig sind. Die angegebenen extrazellulären Konzentrationen von Adenosin sollten daher als grobe Näherungswerte angesehen werden.

Betrachtet man die Affinität der verschiedenen Adenosin-Rezeptoren (Tab. 1), kann man aus den extrapolierten extrazellulären Adenosin-Konzentrationen mit Vorbehalt ableiten, dass unter physiologischen Bedingungen selektiv ein hoher Anteil von A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren tonisch aktiviert wird (Abb. 3). Für die Stimulation von A_{2B} - und A_3 -Rezeptoren sind höhere Konzentrationen notwendig wie sie z.B. bei pathophysiologischen Prozessen auftreten. Ob dies für alle Hirnareale in dieser Weise zutrifft, ist noch offen, da die abgeschätzten Basalwerte in verschiedenen Strukturen des ZNS teilweise deutlich voneinander abweichen. Die Wirkungen von extrazellulärem Adenosin in einem gegebenen Hirnareal werden also von mehreren Faktoren determiniert. Zum einen ist das je-



weilige Kolokalisationsmuster, d.h. die relative Dichte von A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 Rezeptoren in einer Hirnstruktur wesentlich. Da eine Zelle zudem mehrere Adenosin-Rezeptortypen koexprimieren kann und sich deren Affinitäten für Adenosin sehr unterscheiden, ist dessen extrazelluläre Konzentration in einer gegebenen Hirnstruktur für das jeweilige Muster erregter Adenosin-Rezeptoren maßgeblich.

Die extrazellulären Konzentrationen von Adenosin steigen bei Hypoxie/Anoxie, Ischämie (Abb. 3) oder Hypoglykämie im Tierexperiment massiv an. Werden dabei gleichzeitig Adenosin-Rezeptoren blockiert, ist die ausgelöste neuronale Schädigung deutlich stärker ausgeprägt. Das vermehrt freigesetzte Adenosin wirkt also neuroprotektiv, denn es verringert oder verhindert die unter diesen Bedingungen einsetzende Neurodegeneration. Die neuroprotektiven Wirkungen von Adenosin werden hauptsächlich durch A_1 -Rezeptoren vermittelt. Ihre Stimulation blockiert Ca^{2+} -Kanäle, inhibiert die Freisetzung von Transmittern, vor allem von Glutamat, und hyperpolarisiert Neurone durch Aktivierung von K^+ -Kanälen. Auf diese Weise wird einerseits der durch Glutamat ausgelöste, exzitotoxisch wirkende Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration begrenzt. Andererseits ist der zelluläre Energiebedarf verringert; ATP steht deshalb in ausreichender Konzentration z.B. für den Glutamat-*reuptake* oder Ca^{2+} -Pumpen zur Verfügung. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin steigt außerdem auch in Hirnarealen mit

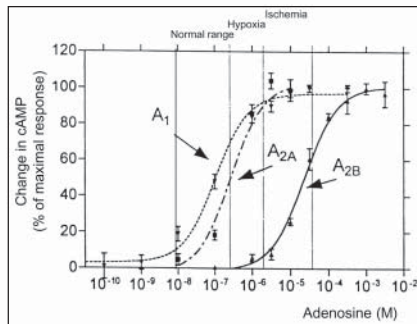


Abb. 3: Konzentrationsabhängige, agonistische Wirkungen von Adenosin an Adenylylcyclase gekoppelten A_1 -, A_{2A} - und A_{2B} -Rezeptoren. Modifiziert nach Daly und Fredholm (1998) *Drug Alcohol Depend* 51, 199-206.

Krampfaktivität stark an. Die erhöhte Adenosin-Konzentration wirkt antikonvulsiv, daher wurde Adenosin auch als "endogenes Antikonvulsivum" bezeichnet. Demgegenüber lösen Adenosin-Rezeptorantagonisten wie Coffein Krämpfe aus oder verstärken sie. Experimente mit selektiven Antagonisten ergaben, dass die antikonvulsiven Wirkungen von Adenosin hauptsächlich durch A_1 -Rezeptoren vermittelt sind, obgleich es in einzelnen Hirnarealen offenbar auch eine Beteiligung von A_{2A} -Rezeptoren gibt.

Adenosin und motorische Aktivität

Adenosin moduliert in den Basalganglien Neurotransmissionsvorgänge in Zusammenhang mit der Steuerung motorischer Aktivität. Die Basalganglien umfassen mehrere,

miteinander verschaltete Kerngebiete (Abb. 4a). Die Eingangstrukturen, der Nucleus caudatus und das Putamen (C/Pu oder dorsales Striatum) (Abb.1), erhalten aus nahezu allen Bereichen des cerebralen Cortex Signale. Diese werden sowohl über eine direkte Verbindung ("direkte Projektion") zu den Ausgangsstrukturen der Basalganglien übermittelt, als auch eine indirekte Verbindung ("indirekte Projektion"), die über zwei zwischengeschaltete Kerngebiete (Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus) verläuft. Die Ausgangsstrukturen, der Globus pallidus externus und die Substantia nigra pars reticulata¹, projizieren über trans-thalamische Bahnen zurück zum Cortex und nehmen so Einfluss auf die Steuerung von Bewegungsabläufen.

Wesentlich für den Grad der Bewegungskontraktivität ist die neuronale Aktivität der Ausgangsstrukturen, die unter der Kontrolle der direkten und indirekten Projektionsbahn stehen: Niedrige neuronale Aktivität der Ausgangsstrukturen induziert motorische Hyperaktivität, hohe neuronale Aktivität wirkt umgekehrt. Dieses Schema der funktionellen Organisation der Basalganglien ist allerdings stark vereinfacht und lässt einige wichtige Aspekte unberücksichtigt.

Neurone des C/Pu, die der direkten als auch der indirekten Projektionsbahn angehören, werden durch Dopamin und Adenosin moduliert (Abb. 4a). Bemerkenswert ist dabei, dass direkte Projektionsneurone (zur Substantia nigra und zum Globus pallidus internus) nahezu ausschließlich durch D_1 -Rezeptoren

Tab. 1: Adenosin-Rezeptoren im ZNS

Rezeptor-subtyp	Affinität für Adenosin	G-Protein	Transduktionsmechanismus	Physiologische Wirkung im ZNS	Verteilung im ZNS
A_1	~ 70 nM	G_i ; G_o	Inhibition der Adenylylcyclase Aktivierung von GIRK Inhibition von Ca^{2+} -Kanälen Aktivierung der Phospholipase C	Inhibition der Transmitterfreisetzung Hyperpolarisierung von Neuronen	Weit verbreitet
A_{2A}	~ 150 nM	G_s ; G_{olf}	Aktivierung der Adenylylcyclase Inhibition von Ca^{2+} -Kanälen Aktivierung von Ca^{2+} -Kanälen (?)	Erleichterte Transmitterfreisetzung Inhibition der Transmitterfreisetzung	Hohe Konzentrationen im Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorium
A_{2B}	~ 5100 nM	G_s	Aktivierung der Adenylylcyclase Aktivierung der Phospholipase C	Erhöhung von cAMP (Hirnschnittpräparat) Modulation von Ca^{2+} -Kanälen	Weit verbreitet
A_3	~ 6500 nM	G_{13} , G_q	Inhibition der Adenylylcyclase Aktivierung der Phospholipase C Erhöhung der intrazellulären $[Ca^{2+}]$	Entkopplung von A_1 - und mGLU-Rezeptoren (?)	Weit verbreitet

GIRK: G-Protein-gekoppelter, einwärtsgerichteter K^+ -Kanal. Modifiziert nach Dunwiddie und Masino (2001).

¹ Es wird die für Primaten gebräuchliche anatomische Nomenklatur verwendet.

toren, indirekte Projektionsneurone (zum Globus pallidus externus) nahezu ausschließlich durch D_2 -Rezeptoren moduliert werden. Die Segregation der Dopamin-Rezeptorsubtypen ist aber nicht vollständig, d.h. ein bestimmter Anteil striataler Projektionsneurone wird durch beide Dopamin-Rezeptorsubtypen moduliert. Demgegenüber sind A_{2A} -Rezeptoren ausschließlich auf indirekten Projektionsneuronen des C/Pu exprimiert, A_1 -Rezeptoren sowohl auf direkten als auch indirekten Projektionsneuronen.

Adenosin und Dopamin sind im C/Pu funktionelle Gegenspieler. Ihre antagonistischen Wirkungen werden auf zellulärer Ebene, wie eingangs erläutert, u.a. durch direkte Interaktionen von A_{2A} - und D_2 -Rezeptoren hervorgebracht. Diskutiert werden aber auch antagonistische Wirkungen von Adenosin und Dopamin, die unabhängig voneinander durch getrennte Signaltransduktionskaskaden vermittelt werden.

Auf der Ebene des Verhaltens werden die antagonistischen Wirkungen von Adenosin und Dopamin durch entgegengerichtete Effekte auf die motorische Aktivität deutlich. Beispielsweise erhöht die systemische Verabreichung von D_2 -Rezeptoragonisten oder A_{2A} -Rezeptorantagonisten die motorische Spontanaktivität von Ratten, während D_2 -Rezeptorantagonisten oder A_{2A} -Agonisten umgekehrt wirken. Für Interaktionen von Dopamin- und Adenosin-Rezeptoren spricht, dass z.B. geringe Dosierungen von A_{2A} -Rezeptorantagonisten (die nach alleiniger Gabe keine oder nur geringe Wirkungen aufweisen) bei kombinierter Gabe die motorisch stimulierenden Wirkungen von D_2 -Rezeptoragonisten potenzieren. D.h., es handelt sich nicht lediglich um eine Addition der motorischen Einzeleffekte beider Substanzen. Für Interaktionen spricht auch der Befund, dass geringe Dosierungen von A_{2A} -Rezeptoragonisten (die nach alleiniger Gabe keine motorische Wirkungen induzieren) die motorisch stimulierenden Wirkungen von D_2 -Agonisten massiv hemmen (Übersicht in Fuxe *et al.*, 1998).

Während die motorischen Wirkungen systemischer Manipulationen von Adenosin-Rezeptoren gut bekannt sind, liegen nur wenige Untersuchungen über Adenosin-Rezeptor vermittelte Wirkungen in Kerngebieten der Basalganglien vor. Ein wesentlicher Grund dafür ist die geringe Wasserlöslichkeit von Adenosin-Rezeptorliganden. Beispielsweise sind die verfügbaren, selektiven A_{2A} -Rezeptorantagonisten nahezu wasserunlöslich und können daher für intracerebrale Mikroinfusionen nicht eingesetzt werden. Frau Prof. Dr. C. Müller vom Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn und ihrer Ar-

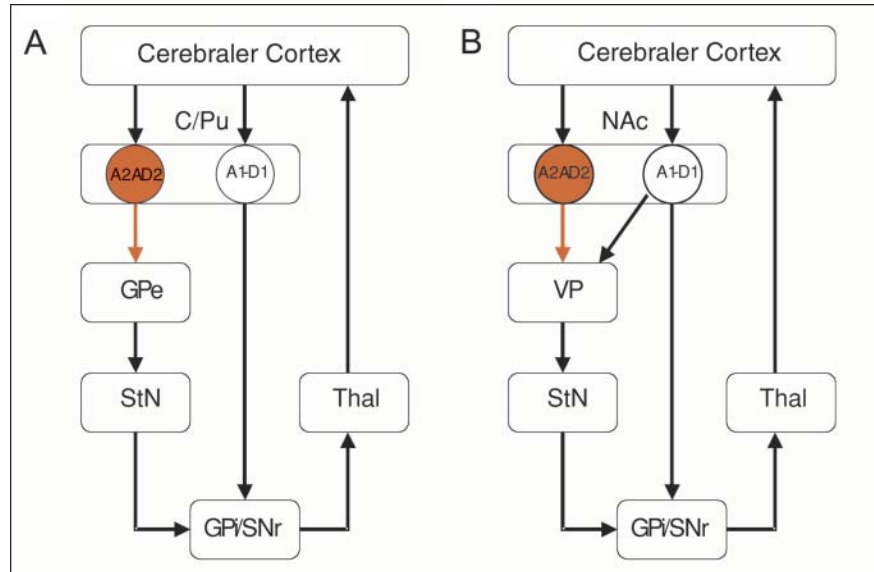


Abb. 4: Stark vereinfachtes Basalganglien-Modell mit der Verschaltung des Nucleus caudatus/putamen (C/Pu)(A) und des Nucleus accumbens (NAc)(B). Die direkte Projektionsbahn der Basalganglien besteht aus Neuronen, die vom C/Pu (bzw. NAc) direkt zum GPi/SNr verlaufen, die indirekte Projektionsbahn umfasst Neurone, die vom C/Pu (bzw. NAc) zum GPe (bzw. VP), vom GPe (bzw. VP) zum STN und von dort zum GPi/SNr verlaufen. Auf striatopallidalen Projektionsneuronen des C/Pu und des NAc sind D_2 - und A_{2A} -Rezeptoren selektiv koexprimiert. Abkürzungen: GPi: Globus pallidus internus; GPe: Globus pallidus externus; SNr: Substantia nigra pars reticulata, StN: Nucleus subthalamicus; Thal: Thalamus, VP: Ventrales Pallidum.

beitsgruppe ist es gelungen, den hochselektiven und wasserlöslichen A_{2A} -Rezeptorantagonisten MSX-3 zu entwickeln, der - wie wir feststellen konnten - für intracerebrale Mikroinfusionen *in vivo* geeignet ist. Wir waren dadurch erstmals in der Lage motorische Effekte einer selektiven A_{2A} -Rezeptorblockade in Kerngebieten der Basalganglien direkt zu messen. Es zeigte sich, dass die Blockade von A_{2A} -Rezeptoren des C/Pu eine signifikante motorische Stimulation an intakten Tieren hervorruft. Daraus geht hervor, dass im C/Pu eine tonische Stimulation von A_{2A} -Rezeptoren vorliegt, von der eine hemmende Wirkung auf die motorische Spontanaktivität ausgeht. Ferner stellten wir fest (Abb. 5), dass die Blockade von A_{2A} -Rezeptoren im C/Pu eine durch Blockade von D_1 - oder D_2 -Rezeptoren ausgelöste Akinesie signifikant mindert (Hauber *et al.*, 2001). Akinesie bezeichnet die verzögerte Initiation und verlangsamte Ausführung von willkürlichen Bewegungsabläufen, die in Folge einer Zerstörung dopaminergischer Neurone oder durch die Blockade von D_1 - oder D_2 -Rezeptoren im C/Pu auftritt.

Wegen der selektiven Lokalisierung der beteiligten Rezeptoren lassen sich die durch die einzelnen Rezeptor-Liganden hervorgerufenen motorischen Effekte bestimmten Zellgruppen des C/Pu bzw. Signalübermittlungswegen der Basalganglien zuordnen (Abb. 4a): D_1 -Rezeptor-Blockade im C/Pu

inhibiert die direkten (und hemmend wirkenden) striatalen Projektionsneurone; die eintretende Disinhibition der Ausgangsstrukturen geht mit einer motorischen Inhibition einher. D_2 -Rezeptorblockade im C/Pu induziert dagegen eine Disinhibition indirekter (und hemmend wirkender) striataler Projektionsneurone, weil D_2 -Rezeptoren (im Unterschied zu D_1 -Rezeptoren) hemmend an intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden gekoppelt sind; dadurch werden die nachgeschalteten Kerne (Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus) disinhibiert. Die Erregung der Ausgangsstrukturen steigt dadurch an und löst Akinesie aus. Die Akinesie mindernden Effekte einer Blockade von A_{2A} -Rezeptoren sind wegen ihrer selektiven Expression im C/Pu sehr wahrscheinlich durch die Inhibition striatopallidaler Neurone vermittelt, die der indirekten Projektion angehören (Abb. 4a). Da A_{2A} - und D_1 -Rezeptoren auf unterschiedlichen Populationen striataler Projektionsneurone lokalisiert sind, ist die Abnahme der D_1 -Rezeptor-vermittelten Akinesie durch antagonistische Wechselwirkungen der indirekten und direkten Projektionsbahn auf der Ebene der Ausgangsstrukturen der Basalganglien zu erklären. Demgegenüber ist die Reduktion der D_2 -Rezeptor-vermittelten Akinesie sehr wahrscheinlich durch direkte antagonistische Wechselwirkungen zwischen D_2 - und A_{2A} -Rezeptoren bedingt, die auf

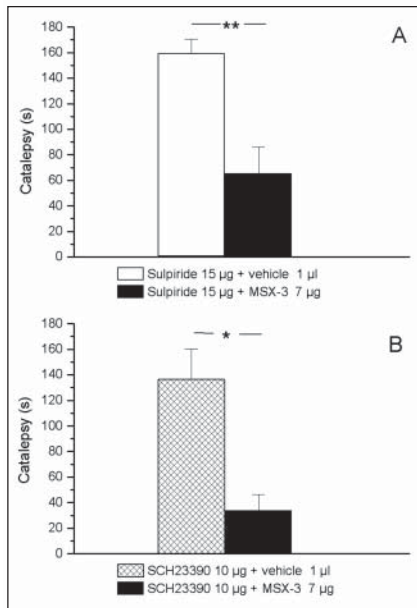


Abb. 5: Selektive Blockade von Dopamin-Rezeptoren im Nucleus caudatus und Putamen der Ratte durch Mikroinfusion des Dopamin D_2 -Antagonisten Sulpirid (A) bzw. D_1 -Antagonisten SCH23390 (B) verursacht Akinesie, d.h. Störungen der Ingangsetzung und Ausführung willkürlicher Bewegungen. Die Tiere zeigen deshalb eine sog. Katalepsie; sie sind unfähig, eine durch den Experimentator herbeigeführte, ungewöhnliche Körperposition innerhalb weniger Sekunden zu verändern. Der Grad der Katalepsie wird gemessen durch die Dauer, während der ein Tier in der vorgegebenen Körperposition bewegungslos verbleibt. Co-Mikroinfusion des A_{2A} -Rezeptorantagonisten MSX-3, nicht aber der Vehikel-Lösung, reduziert die Dauer der Katalepsie nach D_2 - (A) und D_1 - (B) Rezeptorblockade signifikant. Aus Hauber *et al.* (2001) *Eur J Neurosci* 14, 1287-93.

striatopallidalen Projektionsneuronen kolo-kalisiert sind. Diese Hypothese wird auch durch neurochemische Daten gestützt, die mit Hilfe der Mikrodialysetechnik gewonnen wurden (Übersicht in Fuxe *et al.*, 1998).

Insgesamt sprechen diese Befunde für funktionell antagonistische Wechselwirkungen zwischen A_{2A} - und D_2 -Rezeptoren des C/Pu bei der Steuerung willkürlicher Bewegungen. Vor allem A_{2A} -Rezeptoren des C/Pu haben maßgeblichen Anteil an der Kontrolle der Ingangsetzung und Ausführung willkürlicher Bewegungsabläufe. Das neuronale Substrat dieser Effekte ist sehr wahrscheinlich die A_{2A} -Rezeptor-vermittelte Aktivitätskontrolle striatopallidaler Neurone. Diese Untersuchungen haben auch bedeutsame klinische Implikationen, weil sie ein therapeutisches Potenzial von A_{2A} -Rezeptorantagonisten für

die Behandlung von Morbus Parkinson nahe legen. Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen; sie betrifft etwa 1% der Bevölkerung über 65 Jahre. In Deutschland sind schätzungsweise 250.000 Personen erkrankt; das Lebensalter ist der wichtigste Risikofaktor. Die wichtigsten klinischen Symptome sind Akinesie, Rigor, Ruhetremor sowie Veränderungen des Gangs und Haltungsinstabilität. Ursache ist die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta. Sie führt zu einer Abnahme der Konzentration von Dopamin, Dopamin-Metaboliten (Homovanillinsäure und 3,4-Dihydroxyphenylacetat) sowie Dopamintransportern vorrangig im Striatum und der Substantia nigra pars compacta. Charakteristisch sind intrazelluläre Einschlüsse in dopaminergen Neuronen, sogenannte Lewy-Körper. Bis heute ist keine kausale Therapie der Parkinson-Krankheit verfügbar, die Behandlungsmöglichkeiten mit Antiparkinson-Mitteln führen jedoch zu einer erheblichen symptomatischen Besserung. Die Standardbehandlung besteht im Ersatz des fehlenden Neurotransmitters Dopamin durch die Dopamin-Vorstufe L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung sind Dosissteigerungen notwendig, das Ansprechen auf die Mittel wird zunehmend variabler und geringer, häufig treten Dyskinesien auf. Daher wird intensiv nach neuen oder ergänzenden Möglichkeiten der pharmakologischen Therapie geforscht.

In Tiermodellen der Parkinson-Krankheit wurden selektive A_{2A} -Rezeptorantagonisten in Nagern und Primaten erfolgreich getestet. Akinesie, d.h. eine verlangsamte Ingangsetzung und Ausführung willkürlicher Bewegungen, kann an Ratten sowohl durch pharmakologische Unterbrechung der Dopamin-Transmission mittels Dopamin-Rezeptorantagonisten als auch durch Entleerung Dopamin haltiger Speichervesikel mittels Reserpin erzeugt werden. Diese pharmakologisch ausgelöste Akinesie wird durch gleichzeitige Applikation von A_{2A} -Rezeptorantagonisten signifikant reduziert (Abb. 5). Auch im sogenannten 6-Hydroxydopamin-Modell der Parkinson-Krankheit wurde an Ratten die Wirksamkeit von A_{2A} -Rezeptorantagonisten bestätigt. Das Neurotoxin 6-Hydroxydopamin zerstört nach unilateraler Applikation in die Substantia nigra oder in das mediale Vorderhirnsbündel selektiv dopaminerge Neurone durch Bildung freier Radikale. In der Folge besteht wegen der asymmetrischen Dopamin-Innervation der Basalganglien eine charakteristische Bewegungsstörung (Rotation), an der die Wirksamkeit potenzieller

Antiparkinson-Mittel getestet werden kann. A_{2A} -Rezeptorantagonisten minderten auch die motorischen Symptome in Folge der 6-Hydroxydopamin-Applikation. Ferner erzeugten sie keine Dyskinesien; Toleranzbildung nach chronischer Applikation war ebenfalls nicht feststellbar. Darüber hinaus wurden A_{2A} -Antagonisten in einem weiteren Neurotoxin-Modell, dem MPTP-Modell, untersucht. Das Neurotoxin 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) wird nach systemischer Verabreichung durch die Monoaminoxidase B in den aktiven Metaboliten, 1-Methyl-4-phenylpyridin (MPP⁺) überführt. Es wirkt nach selektiver Aufnahme in dopaminerge Neurone durch Bildung freier Radikale sowie Blockade von Komplex I der Atmungskette toxisch. Die erzeugte Symptomatik hat sowohl bei subhumanen Primaten als auch bei Menschen sehr große Ähnlichkeit mit jener der Parkinson-Krankheit. A_{2A} -Rezeptorantagonisten erwiesen sich auch in diesem Tiermodell an Primaten als wirksam, ohne zugleich Dyskinesien zu erzeugen. Aus vielen Arbeiten geht auch hervor, dass nach kombinierter Verabreichung niedrig dosierter A_{2A} -Rezeptorantagonisten und L-DOPA synergistische Akinesiemindernde Effekte auftreten. Eine offene klinische Studie an Parkinson-Patienten ergab zudem, dass der unselektive A_1/A_2 -Rezeptorantagonist Theophyllin die Krankheitssymptome reduziert.

Neuen tierexperimentellen Arbeiten zufolge hat die Blockade von A_{2A} -Rezeptoren auch neuroprotektive Wirkungen. Pharmakologische Blockade oder genetische Inaktivierung von A_{2A} -Rezeptoren bei Mäusen verminderte die neurotoxischen Effekte von MPTP. Auch die Co-Applikation von Coffein verminderte die durch MPTP ausgelöste Abnahme des Dopamingehalts im Striatum. Die Mechanismen, auf dem die neuroprotektiven Wirkungen einer A_{2A} -Rezeptorblockade beruhen, sind noch nicht bekannt. Gleichwohl liefern die tierexperimentellen Befunde Erklärungsansätze für die Ergebnisse neuer epidemiologischer Untersuchungen, nach denen die Inzidenz der Parkinson-Krankheit mit steigender Coffein-Zufuhr sinkt: Das relative Risiko nimmt bei täglicher Aufnahme von 7 und mehr Tassen Kaffee um das 5-fache ab. Diese epidemiologisch ermittelte Korrelation lässt selbstverständlich offen, ob die Zufuhr großer Coffein-Mengen die Entstehung der Parkinson-Krankheit tatsächlich verhindert. Denkbar wäre z.B. auch, dass Personen mit einer Disposition für die Parkinson-Krankheit weniger Coffein zu sich nehmen (etwa durch Kaffeetrinken), weil bei ihnen die psychischen

Wirkungen von Coffein ausbleiben. Der tierexperimentelle Befund, dass Coffein ebenso wie A_{2A} -Rezeptorantagonisten die MPTP-Neurotoxizität abschwächt, spricht für ein neuroprotektives Potenzial von Coffein, welches vermutlich auf einer A_{2A} -Rezeptorblockade beruht.

Die in Tiermodellen der Parkinson-Erkrankung nachgewiesenen Wirkungen von A_{2A} -Rezeptorantagonisten auf motorische Symptome und ihre neuroprotektiven Wirkungen sprechen also für ein therapeutisches Potenzial dieser Substanzklasse. Mehrere Firmen haben bereits mit klinischen Untersuchungen zur Wirkung von A_{2A} -Rezeptorantagonisten bei Parkinson-Patienten begonnen.

Adenosin und positive Verstärkung

Der Nucleus accumbens (NAc), ein Teil des ventralen Striatums (Abb. 1), erhält u.a. Afferenzen von präfrontalen Cortexarealen, Hippocampus und Amygdala. Gemeinsam bilden diese (und weitere) Strukturen ein neurales Netzwerk, welches positive Gefühle erzeugt, sie mit den ursächlichen Verhaltensweisen (z.B. Nahrungsaufnahme, Sexualverhalten) assoziiert und entsprechende Erinnerungen im Gedächtnis ablegt. Dieses Netzwerk wird deshalb oft als positives Verstärkersystem bezeichnet. Der NAc wird darin als Schnittstelle aufgefasst, über die limbische Strukturen, die eine belohnungsbezogene Analyse von sensorischen Signalen oder Kontexten vornehmen, Zugang zum motorischen System erhalten. Der NAc bildet somit eine Verbindungsinstanz zwischen neuronalen Systemen, die die appetitive Wertigkeit sensorischer Stimuli ermitteln und neuronalen Systemen, die belohnungsgerichtete Bewegungen kontrollieren (Hauber *et al.*, 2000). Die Organisation seiner efferenten Projektionen ist der des C/Pu vergleichbar und umfasst eine direkte und eine indirekte Projektionsbahn (Abb. 4b). Die indirekte Projektion des NAc zum ventralen Pallidum wird ebenfalls selektiv durch A_{2A} -Rezeptoren moduliert. Die Aktivierung indirekter Projektionsneurone durch Stimulation von A_{2A} -Rezeptoren des NAc hemmt die lokomotorische Aktivität von Ratten massiv, während ihre Blockade entgegengesetzte Effekte auslöst. Die lokomotorische Aktivität, die der NAc als Komponente des positiven Verstärkersystems steuert, ist Teil von appetitiven Verhaltensabläufen wie der Futtersuche. Die A_{2A} -Rezeptor vermittelte Modulation der indirekten Projektionsbahn ist also für die Steuerung appetitiver Verhaltensweisen bedeutsam. Auch im NAc interagieren Dopamin und Adenosin funktionell antagoni-

stisch, über ähnliche Interaktionsmechanismen wie sie für das C/Pu beschrieben wurden (Übersicht in Fuxe *et al.*, 1998).

Das positive Verstärkersystem spielt zudem eine Schlüsselrolle bei der Ausbildung von Suchtverhalten. Es gibt zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass süchtig machende Substanzen neurochemische Abläufe in Strukturen des positiven Verstärkersystems dauerhaft verändern. Die einzelnen Suchtmittel treten auf spezifische Weise mit verschiedenen Neurotransmittersystemen in Wechselwirkung, darunter Opioid-, GABA_A-, nikotinsche Acetylcholin-, N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren oder Serotonin-Rezeptoren vom 5-HT_{2A}-Subtyp. Ein wichtiges Merkmal einiger Sucht auslösender Stoffe wie Cocain ist die Induktion einer massiven Dopamin-Freisetzung im NAc. Es gibt Hinweise, dass Suchtmittel auch die adenosinerge Neuromodulation verändern (Übersicht in Dunwiddie and Masino, 2001). Opiode wie Morphin erhöhen z.B. die Freisetzung von Adenosin in zentralen und peripheren Teilen des Nervensystems. Ferner werden die analgetischen Wirkungen von Opioiden durch Adenosin-Rezeptorantagonisten partiell gemindert, während Adenosin-Rezeptorantagonisten analgetische Wirkungen aufweisen. D.h., einige der Opioid-Wirkungen könnten durch eine verstärkte Adenosin-Freisetzung hervorgerufen sein. Einen weiteren interessanten Hinweis auf eine Rolle von Adenosin im Suchtgeschehen erbrachten Messungen an Tieren in der Entzugphase nach chronischer Verabreichung von Morphin oder Cocain. Bei diesen Tieren war die extrazelluläre Konzentration von Adenosin in der Area ventralis tegmentalis (VTA) signifikant erhöht. Diese Struktur ist ebenfalls Teil des positiven Verstärkersystems und Ursprungsgebiet aufsteigender dopaminerger Projektionen, vor allem zum NAc. Jedoch sind die akuten belohnenden Effekte einer elektrischen Hirnstimulation offenbar nicht über A_{2A} -Rezeptoren des NAc vermittelt. Damit stimmen auch vorläufige Messungen aus unserer Arbeitsgruppe überein, wonach die akute Verabreichung von Suchtmitteln, die transiente Erhöhungen der Dopamin-Freisetzung induzieren, nicht mit phasischen Änderungen extrazellulärer Adenosin-Konzentration im NAc einhergehen (Nagel und Fuchs, unveröffentlichte Ergebnisse). Allerdings scheint Adenosin durch Wirkungen über A_{2A} -Rezeptoren an plastischen Veränderungen beteiligt zu sein, die nach chronischer Zufuhr von Suchtmitteln auftreten. Auch Ethanol kann durch mindestens drei verschiedene Mechanismen, erhöhte Adenosin-Bildung, Inhibition der zellulären Wiederaufnahme sowie

Wirkungen auf die Adenosin-Rezeptorkopplung, in die adenosinerge Neuromodulation eingreifen. Beispielsweise hemmt Ethanol den membranständigen Adenosintransporter und damit die zelluläre Wiederaufnahme von Adenosin; infolgedessen steigt die extrazelluläre Adenosin-Konzentration an. Unklar ist, ob und inwieweit diese Ethanol-induzierten Prozesse z.B. bei der Ausbildung von Sucht mitwirken. Umstritten ist zur Zeit auch die Frage, ob Adenosin-Rezeptorliganden wie Coffein ein Suchtpotenzial besitzen. Coffein, ein unselektiver A_1/A_2 -Rezeptorantagonist, blockiert insbesondere die im NAc stark exprimierten A_{2A} -Rezeptoren. Inwieweit diese Wirkung eine Sucht auslösen kann, wird kontrovers diskutiert (siehe Exkurs).

Der NAc spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Steuerung sensorimotorischer Filtermechanismen (*sensorimotor gating*). Diese Filtermechanismen dienen der situationsgerechten Anpassung von Reiz-Reaktionsbeziehungen und spielen z.B. bei akustisch ausgelösten Schreckreaktionen eine wichtige Rolle. Die akustisch ausgelöste Schreckreaktion der Ratte ist eine relativ simple Verhaltensreaktion, die durch sensorimotorische Filtermechanismen für verhaltensrelevante Hinweisreize plastisch ist. Sie weist dadurch eine sog. Reaktionsunterdrückung auf: die Präsentation eines Hinweisreizes (Präpuls) in einem Zeitfenster von 30-500 ms vor der Darbietung des Schreckreizes inhibiert die Schreckreaktion. Dieses Phänomen wird als Präpuls-Inhibition (PPI) bezeichnet. Das Ausmaß an Inhibition, die ein definierter Präpuls auslöst, ist variabel und wird durch den NAc und nachgeschaltete Strukturen kontrolliert (siehe Neuroforum 4/98). Unsere Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Koch vom Institut für Hirnforschung an der Universität Bremen ergaben, dass Adenosin im NAc an der Modulation der PPI beteiligt ist. Vermutlich trägt die A_{2A} -Rezeptor vermittelte Modulation der striatopallidalen Projektion des NAc (Abb. 4b) maßgeblich zur Anpassung von sensorimotorischen Filtermechanismen bei. Am Beispiel der PPI wird deutlich, dass Adenosin auch Verarbeitungsprozesse moduliert, die die verhaltenssteuernde Wirksamkeit sensorischer Signale kontrollieren.

Literatur

- Dunwiddie, T. V. and Masino, S. A. (2001) The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 24, 31-55.
 Fuxe, K., Ferre, S., Zoli, M. and Agnati, L. F. (1998) Integrated events in central dopamine transmission as analyzed at multiple levels.



Exkurs

Wie wirkt Coffein?

Coffein zählt zusammen mit Theophyllin und Theobromin zu den ältesten Arznei- und Genussmitteln. Es ist die weltweit am häufigsten konsumierte, psychoaktive Substanz. Coffein ist vor allem in Kaffee, Tee, koffeinhaltigen Getränken wie Cola, aber auch in Schokolade enthalten. Der mittlere Gehalt einer Tasse Kaffee (150 ml) beträgt etwa 85 mg; eine Tasse Tee (Zieh-dauer: 3 min.) enthält etwa 28 mg. Die durchschnittliche, tägliche Coffeinaufnahme beträgt je nach nationaler und kultureller Zugehörigkeit zwischen 80 - 400 mg pro Person, was Plasmaspiegeln im Bereich von etwa 5 - 20 μM entspricht. Coffein, ein Trimethylxanthin, wird zu den pharmakologisch ebenfalls aktiven Stoffen Theophyllin, Paraxanthin, Theobromin und zu Monomethylxanthinen metabolisiert. Die Abbauewege sind speziesspezifisch sehr unterschiedlich. Der Mensch baut Coffein hauptsächlich zu Paraxanthin und weiter zu 1- und 7-Methylxanthinen ab. Coffein wirkt vor allem auf das Herz-Kreislauf- und Zentralnervensystem, die Niere und die Lunge. Die Mengen, die von Menschen normalerweise aufgenommen werden, bewirken hauptsächlich eine kompetitive Blockade von Adenosin-Rezeptoren. Für eine Hemmung der Phosphodiesterase, Blockade von GABA_A-Rezeptoren oder Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern sind deutlich höhere, bereits toxische Dosierungen erforderlich. In Rezeptor-Bindungsstudien blockiert Coffein vor allem A_{2A}- und A₁-Rezeptoren; die antagonistischen Wirkungen an A_{2B}- und insbesonde-

re A₃-Rezeptoren sind deutlich geringer. Die unter normalen physiologischen Bedingungen anzutreffenden extrazellulären Konzentrationen von Adenosin stimulieren sehr wahrscheinlich die empfindlicheren A₁- und A_{2A}-Rezeptoren (Abb. 3). Nur unter pathophysiologischen Bedingungen, z.B. während Ischämie oder Konvulsionen, steigen die extrazellulären Konzentrationen von Adenosin in einen Bereich, in dem auch A_{2B}- und A₃-Rezeptoren stimuliert werden. Die Wirkung von Coffein beruht daher in erster Linie auf einer Blockade von A₁- und A_{2A}-Rezeptoren.

Die psychischen Effekte von Coffein zeigen ein biphasisches Profil. Wirkungen, die nach Einnahme von geringen bis mittleren Dosen von Coffein (50 - 300 mg, d.h. etwa 1 - 3 Tassen Kaffee) auftreten, werden mit Wohlbefinden, erhöhter Konzentrations- und Leistungsfähigkeit und verstärkter Vigilanz beschrieben. Höhere Dosen (300 - 800 mg) rufen dagegen negative Gefühle wie Angst sowie Ruhelosigkeit, Nervosität und Schlaflosigkeit hervor, besonders bei Coffein-abstinente Probanden.

Einige der genannten Coffein-Wirkungen lassen sich einer Blockade von Adenosin-Rezeptoren in bestimmten funktionellen Systemen des Zentralnervensystems zuordnen. Eines jener Systeme umfasst aufsteigende, cholinerge Projektionen aus dem basalen Vorderhirn. Sowohl im basalen Vorderhirn als auch Cortex steigen die extrazellulären Adenosin-Konzentrationen bei Schlafdeprivation mit zunehmender Wachdauer deutlich an. Erhöhte Adenosin-Konzentrationen in diesen Strukturen haben schlaffördernde Wirkungen. Sie beruhen, zumindest zum Teil, auf einer Hemmung von cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns, die zum Cortex projizieren und als

solche Teil eines Systems zur allgemeinen Aktivierung der Hirnrinde sind. Die durch Coffein induzierte Abnahme der Müdigkeit bis hin zu Schlaflosigkeit wird sehr wahrscheinlich durch Blockade von Adenosin-Rezeptoren im basalen Vorderhirn hervorgerufen, die unter Schlafmangel (durch erhöhte extrazelluläre Adenosin-Konzentrationen) verstärkt aktiviert werden.

Coffein wirkt darüber hinaus im sogenannten positiven Verstärkersystem (siehe Adenosin und positive Verstärkung). Coffein blockiert Adenosin-Rezeptoren in Teilstrukturen des positiven Verstärkersystems, insbesondere die dort zahlreich exprimierten A_{2A}-Rezeptoren. Die Wirkungen von Coffein auf Neuronenpopulationen des positiven Verstärkersystems und auf Verhaltensabläufe sind auch im Tierexperiment stark dosisabhängig und weisen zumeist ein biphasisches Wirkungsprofil auf. Geringe Dosen von Coffein verursachen im Tier vor allem neuronale Aktivitätsänderungen in der Amygdala und im präfrontalen Cortex; sie repräsentieren vermutlich ein neurales Substrat des durch Coffein ausgelösten Wohlfühls. Ob Coffein beim Menschen eine Sucht auszulösen vermag, wird kontrovers diskutiert. Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen für ein geringes Suchtpotenzial von Coffein. Denn eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens, ein wichtiger Indikator für das Suchtpotenzial von Suchtmitteln wie Heroin oder Cocain, wurde nach Applikation von Coffein nicht oder nur in sehr geringem Umfang festgestellt. Auch verhaltensphysiologische Messungen, z.B. mit Hilfe der Methode der Selbstverabreichung oder der konditionierten Platzpräferenz, liefern keine stichhaltigen Hinweise für ein Suchtpotenzial von Coffein.

Evidence for intramembrane adenosine A(2A) dopamine D-2 and adenosine A(1) dopamine D-1 receptor interactions in the basal ganglia. *Brain Res Rev* 26, 258-273.

Hauber, W., Bohn, I. and Giertler, C. (2000) NMDA, but not dopamine D2, receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20, 6282-6288.

Hauber, W., Neuscheler, P., Nagel, J. and Müller, C. E. (2001) Catalepsy induced by a blockade of dopamine D1 or D2 receptors was reversed by a concomitant blockade of adenosine A2A receptors in the caudate-putamen of rats. *Eur J Neurosci* 14, 1287-93.

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Die in der Arbeitsgruppe des Autors angefertigten Arbeiten über Adenosin wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Kurzbiographie

Wolfgang Hauber, geboren 1960 in Stuttgart. Biologie- und Sport-Studium an der Universität Stuttgart von 1981-1987. Promotion in der Abteilung Neuropharmakologie am Zoologischen Institut der Universität Tübingen von 1988-1992. Seit 1992 Mitarbeiter in der Abteilung Tierphysiologie am Biologischen Institut der Universität Stutt-

gart. Leiter einer system-/verhaltensneurobiologisch ausgerichteten Arbeitsgruppe; Forschungsschwerpunkt ist die funktionelle Organisation der Basalganglien und die Rolle der Basalganglien bei der Verhaltenssteuerung. 1996 Habilitation im Fach Tierphysiologie; seit 2002 außerplanmäßiger Professor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Hauber
Universität Stuttgart / Biologisches Institut
Abteilung Tierphysiologie
Pfaffenwaldring 57
D-70550 Stuttgart
Tel: 0711-685-5003 / Fax: 0711-685-5090
eMail: wolfgang.hauber@po.uni-stuttgart.de