

## NÖROPEPTİD TİROZİN (NÖROPEPTİD Y=NPY)'İN SEMPATİK KONTROLDE ROLÜ

Ahmet ULUGÖL (\*)

İsmet DÖKMECİ (\*\*)

### ÖZET:

Kan damarları, kalp, dalak ve vas deferenslerin periferik sempatik sinir kontrolü üzerinde yapılan çalışmalarla nöropeptid Y (NPY)'nin büyük yoğunluktaki nüveli veziküllerde noradrenalin (NA) ile birlikte bulunduğu ve sempatik aktivasyonda birlikte salındığı ortaya konulmuştur. NPY salınımı, presinaptik uçta  $\alpha 2$  adrenoptör yoluyla inhibe edilmekte ve anjiyotansin II tarafından kolaylaştırılmaktadır. NPY'nin NA ile kotransmisyonu sonucu NA'nın vazokonstrüktör etkisinde artma ve uzama görülür. NPY için pre ve post sinaptik düzeylerde spesifik reseptör mekanizmaları vardır. Önceden rezepin uygulaması NA'nın olduğu kadar NPY'nin de deplezyonuna neden olmaktadır. Presinaptik denervasyonla yapılan rezepin uygulanmasında ise NPY düzeyi dokunulmamış olarak kalırken, NA'nın %99 oranında deplezyona uğradığı görülmektedir. Resepin uygulamasından sonra NPY'nin dışa boşalımıyla ilgili olarak sinir uyarımı ile oluşan vazokonstrüktör yanıtın karakteristik görünümü, bu maddenin çeşitli damar yataklarında transmitter olarak bulunduğu konusunda fikir vermektedir. Sinapslardaki NPY sentezinin nikotinik reseptör aktivitesiyle düzenlediği sanılmaktadır. Çünkü, rezepinin ikincil uyarımı NPY sentezini artırmakta; buna karşın, nikton antagonistleri ise azalmaktadır. Guanetidin, klonidin, yohimbin, anjiyotansin II, nikotin ve desipramin gibi birçok klasik farmakolojik maddeler NPY salınımını etkilemektedirler.

### THE ROLE OF NEUROPEPTIDE TYROSIN IN SYMPATHETIC CONTROL

#### SUMMARY:

Pharmacological physiological aspects for neuropeptide Y (NPY) and noradrenaline (NA) cotransmission have been studied in the peripheral sympathetic nervous control of blood vessels, heart, spleen and vas deferens. NPY coexist with NA in large dense cored vesicles and is released compared to NA mainly upon high frequency stimulation or strong reflex sympathetic activation. NPY release is inhibited via prejunctional  $\alpha 2$ -adrenoceptors and facilitated by angiotensin II. NPY exerts prejunctional inhibitory actions on both NA and NPY release, enhances the vasoconstrictor effect of NA and evokes potent, long-lasting vasoconstriction. Specific receptor mechanisms for NPY exist at both the pre- and postjunctional levels. Denervation results in supersensitivity for both NA and NPY-evoked vasoconstriction. Reserpine pretreatment is associated with depletion of NA as well as NPY. Reserpine treatment combined with preganglionic denervation depletes NA by %99 while NPY levels then are maintained intact. The characteristic appearance of the nerve stimulation evoked vasoconstrictor response with a high correlation to NPY outflow after reserpine treatment, suggest that NPY may be involved as transmitter in a variety of vascular beds. NPY - synthesis in ganglia seems to be regulated by nicotinic receptor activity where by secondary stimulation by e.g. reserpine stimulates and nicotine antagonists decrease NPY- synthesis. Many classical pharmacological agents including guanethidine, clonidine, yohimbine, angiotensin II, nicotine and desipramine influence NPY release.

(\*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Bir ya da daha çok sayıda peptidlerin klasik nörotransmitterlerle birlikte bulunduğu son yıllarda immünohistokimyasal yöntemlerle santral ve periferik sinir sistemlerinde gösterilmiştir. (22). Ancak, bu tür oluşumun fonksiyonel sonuçları henüz anlaşılmış değildir.

Nöropeptid tirozin (NPY), domuz beyininden izole edilmiş (65) ve nöronal pankreatik polipeptik benzeri immünoreaktivite gösteren 36 aminoasitli bir peptiddir. NPY, klasik sempatik liflerde NA ile birlikte bulunur. Ayrıca bazı non-adrenerjik nöronal sistemlerde de görülmüştür (40,12). NPY kalp kası, dalak kapsülü ve vas deferenslerin noradrenerjik sinirlerinde olduğu kadar perivasküler sempatik liflerde de bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kedinin submandibular bezi ve rat kahverengi yağ dokularının noradrenerjik nöronlarının yeniden iki ayrı gruba ayrılmış olması oldukça ilgi çekicidir. Ekzokrin elementlerin çevresinde bulunan perivasküler sinirler ve yağ hücrelerinin ayrı ayrı NPY içerdikleri ve vasküler tonusun sempatik kontrolünde ana rol oynadığı bildirilmektedir (4,41).

Lundberg ve Tatamoto (40) ve Rudehill ve arkadaşları (60) ekzojen NPY'nin deney hayvanlarının lokal kan dolaşımında önemli bir azalmaya ve sistemik arteriyel basınçta ise bir artışa yol açtıklarını göstermelerinden sonra, Pernow ve arkadaşları (56) insanlarda da deneysel sonuçlara benzer şekilde kan dolaşımında bir azalma olduğunu belirtmektedirler.

In vitro çalışmalarda NPY'nin, beyin (10), dalak (57), böbrek ve iskelet kası arterleri (56) gibi bazı küçük izole kan damarlarını nM düzeydeki eşik konsantrasyonlarda kastığı ortaya konulmuştur (47). Ayrıca konstrüktör etkisinden önce düz kas hücrelerinde membran depolarizasyonuna da neden olduğu gösterilmiştir. NPY'nin etkisi

spesifik non-adrenerjik reseptör mekanizmalarının aktivasyonu yoluyla yönlendirmektedir. Vazokonstrüktör etki yavaş başlayıp uzunsürmektedir. NPY'nin vazokonstrüktör etkisinin vasküler endotel den bağımsız olup, doğrudan vasküler düz kas hücreleri üzerine olduğu Pernow ve Lundberg (50) tarafından ortaya konulmuştur.

In vivo çalışmalarda, NPY'nin venlere nisbeten daha az etki yaptığı bildirilmektedir. Beyin (11) ve iskelet kası (51) dolaşımındaki rezistans damarlarda önemli bir kasılmaya neden olduğu bildirilmektedir. NPY, insan kolundaki kan akımında azalmaya ve venöz tonusta artışa neden olmaktadır. Bu durum, Laccoix ve arkadaşları (23) nın domuz burun mukozasındaki çalışmalarında gösterdikleri, NPY'nin hem rezistans hem de kapasitans damarlar üzerine etkidikleri hipotezini doğrulamaktadır. Diğer taraftan Lundberg ve arkadaşları (34) NPY'nin kedi dalak kapsülünde çok zayıf etkili olmasına rağmen domuz dalağında şiddetli kapsül kontraksiyonlarına neden olduğunu göstermişlerdir.

NPY'nin vasküler düz kasta (18), vas deferens (21) ve kalp kasında (45) cAMP oluşumunu inhibe ettiği ve NPY için domuz dalağı damarlarında ve kapsülünde reseptör karakteristiğinde yüksek afiniteli bağlanma yerleri olduğu gösterilmiştir (27).

**NPY ve Rezerpine dirençli non-adrenerjik vazokonstrüksiyon:**

Lundberg ve Tatamoto (40) kedinin submandibular tükürük bezinde ekzojen NPY'nin in vivo olarak, adreseptör antagonistlerinin varlığında sempatik sinir uyarımıyla oluşturulan, kan akımındaki yavaş ve uzun süren düşüşü taklit ettiğini ortaya koymuşlardır. Pernow (48) bu durumun non-adrenerjik bir mekanizma olduğunu belirtmiş ve gama adreseptör mekanizmalar olarak adlandırmıştır. Son çalışmalara göre reser-

pin uygulanması NA'nın reverzibl depleyasyonunun yanında, kalp, dalak, böbrek, iskelet, kası, burun mukozası ve beyin damarları dokularında sempatik uçlardan NPY depleyasyonuna da yol açmaktadır (36,46).

Çeşitli karakteristik görünüm, rezepinin NA Depolanması üzerine etkisini, NPY üzerine olan etkisinden ayırmaktadır. Buna göre, NPY depleyasyonu için daha yüksek dozda reserpin gerekmektedir. Terminal bölgelerde NA'e göre NPY boşalımı başlangıçta daha yavaştır (37,38). Akson ya da sinaps hücrelerinde görülmemesine karşın terminal bölgelerdeki depleyonda NPY, NA ile zıtlık içerisinde. Nagata ve arkadaşları (46) vas deferens, uterus ve iristeki noradrenerjik nöronlardaki NPY'nin sempatik nörotoksin 6OH-dopamin tarafından belirgin bir şekilde azaltılmasına karşın reserpinle gözle görülür bir boşalmanın olmadığını bildirmektedirler. Adrenerjik nöron blokörü olan guanetidin'in, reserpin tarafından dokulardan NPY boşalımını ve plazmada NPY artışını inhibe ettiği belirtilmektedir (38).  $\alpha_2$  adrenoseptör agonisti klonidin, reserpinin neden olduğu NPY depleyasyonunu, NA'nunkine dokunmaksızın önleyebilmektedir (16,48). Diğer taraftan reserpinin indüklediği dokuda NPY düzeyindeki düşüş, NA üzerine reserpinin etkisinin tersine tamamen intakt sinir aktivitesine bağlı olduğu anlaşılmıştır (38,24,33). Reserpinin indüklediği NPY depleyasyonun, büyük bir olasılıkla peptidin artmış olan salınımından ileri geldiği sanılmaktadır (26). Bunun sonucunda uzatılmış uyarımların NPY'nin perminal içeriğinin giderek tükenmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (27).

In vivo olarak kedi (33) ve domuz (35) dalağı ve köpek iskelet kası (49), kedi (44) ve domuz (23) burun mukozası ve domuz karaciğeri (50) gibi çeşitli preparatlarda elde edilen vazokonstrüktör yanıtlarda NPY'nin bir mediyatör gibi rol oynadığı ortaya konulmuştur.

Reserpin uygulanmasından sonra, sempatik ganglionlardaki NPY düzeyleri yükselmektedir. Bu durum sentezinin arttığını göstermektedir. (32, 46). Bu gözlemlerin doğruluğu son yıllarda yapılan sempatik ganglion hücrelerinde spesifik NPY ulak RNA'nın reserpin uygulanmasından sonra arttığını gösteren çalışmalarla da ispatlanmıştır (63). Reserpinin sonra NA'nın aksonal transportu (6). Yanında tirozin hidroksilaz aktivitesinde de artış olduğuna göre (66), NPY sentezinin düzenlenmesinin de NA'kine benzemesi olasıdır. Ganglion blokörü bir madde olan klorisondamin uygulamasından sonra sempatik ganglion hücrelerinde NPY içeriğinin azaldığını gösteren çalışmalar (38), NPY sentezinin düzenlenmesinde nikotinik bir reseptörün rol oynadığı konusuyla tam bir uyum içindedir. NA ve NPY'nin aksonal transportları, kolşisin gibi mikrotubulusların fonksiyonlarını engelleyen bir madde olan vinblastin tarafından inhibe edilmektedir (6).

#### NPY ve NA'nın ortak salınımı:

Çeşitli deney hayvanlarının izole organlarında sempatik aktivasyon sırasında stimülasyon frekansıyla orantılı olarak NPY salınımında artış olduğu gösterilmiştir (43,37). Reserpinize hayvanlarda yüksek frekanslı uyarımlarda, domuz dalak ya da böbrek akımındaki NPY'nin lokal plazma konsantrasyonu, eksojen NPY'nin vazokonstrüksiyon oluşturan sınırları içerisindedir (49). Sinir uçları çevresindeki salınım bölgelerinin yakınındaki NPY lokal konsantrasyonları oldukça yüksektir. bu durum, endojen NPY'nin vasküler düz kas hücrelerindeki reseptörleri aktive edecek yeterli konsantrasyona ulaşabildiklerini göstermektedir.

Yüksek frekanslı stimülasyonlarda sinir impulsu yoluyla çok az miktarda salınım olmaktadır. bunun nedeni bu iki maddenin sempatik sinir uçlarında kısmen ayrı veziküllerde depolanmış olmasına bağlı ola-

bilir. NPY'nin yüksek yoğunluktaki nüveli veziküllerde tek başına bulunduğu sanılmaktadır (19).

NPY ve NA'in dokulardaki oranları farklıdır (dalakta 1:30, vas deferenste 1:50). Bu değerler, yüksek yoğunluktaki nüveli veziküllerin vas deferenste %4 ve dalakta %20 oranlarında bulunmalarıyla oldukça iyi bir uyum göstermektedir (2).

Sağlıklı insanlarda NPY'nin plazma düzeyleri ağır fizik ekzersizler ya da diğer durumlarda, sempatik aktivasyon sonucu genellikle artmaktadır (32). Bu durumda NPY salınımı, NA ile karşılaştırıldığında ancak güçlü sempatik aktivasyonla artmaktadır. Fiziksel ekzersiz sırasında plazma NPY'si adrenaline (ADR) değil, noradrenalinle yüksek derecede ilişkili olduğuna göre, insanlarda dolaşımdaki NPY'nin asıl kaynağının, büyük bir olasılıkla, adrenal medulla ile ilgisiz ya da çok az ilgili sempatik sinirler olduğu sanılmaktadır.

Klasik otonomik transmitter mekanizmaları etkilemek için geliştirilmiş çeşitli ilaçlar aynı zamanda NPY'yi de değişik yönlerden etkilemektedirler. Nikotinik reseptör blokörü klorisondamin uygulanması, sempatik uçlardan ve adrenal bezden NPY salınımını sağlayan hem refleks hem de preganglioner sinir uyarımını inhibe etmektedir (38,25). Adrenerjik nöron blokörü olan guanetidin başlangıçta NA salınımına sonra da tükenimine neden olur (3). Guanetidin NPY salınımını sağlayan sinir uyarımını NA'de olduğu gibi, peptidin başlangıç salınımını oluşturmadan inhibe etmektedir (43,61). Tiramin ise NPY'yi etkilemeden serbestlenmesine yol açar (17). Pernow ve arkadaşları (49) NPY salınımını, NA'inki gibi preganglioner alfa - adrenoseptörler yolu ile regüle edildiğini belirtmektedirler. Klonidin ve UKI 4304 gibi  $\alpha$ 2- agonistler NPY salınımını inhibe ederken, yohimbin ve idazoksan gibi  $\alpha$ 2- antagonistler salınımı artırır. Rezerpin uygulanmasından sonra özellikle düşük fre-

kanslı uyarımlarda, NPY boşalımının artması, NA depresyonun kolaylaştırıcı ve salınımının inhibisyonuna yol açan kavşak öncesi alfa adrenoseptörlerin yokluğuna bağlanabilir (29).

Kavşak öncesi NPY reseptörlerinin aktivasyonu, NPY salınımını olduğu kadar, NA salınımını da inhibe etmektedir (40,64). Anjiyotensin II domuz böbreğinden NA ve NPY salınımını oluşturan sinir uyarımını artırır (56). Bu durum, kavşak öncesi büyük veziküllerde NPY salınımını kolaylaştırıcı regülasyonunun olabileceği savını güçlendirmektedir.

Nikotin yüksek konsantrasyonlarda izole kalpten NPY ve NA salınımını sağlamaktadır (15,59). Hatta sigara içmek, nikotinin olası refleksojenik SSS aktivasyonu aracılığı ile plazma NPY düzeylerini yükselmesine neden olmaktadır. Ouabain, in vitro olarak kalpten NPY salınımını yapmaksızın NA salınımına yol açmaktadır (16,20). Desipramin ile NA'in nöronal reuptake'inin inhibisyonuna, düşük frekanslı uyarımında azalmış NPY salınımı eşlik eder.

İnsan dahil çoğu canlıda, dinlenme durumunda plazma NPY düzeyleri düşüktür (33). Ancak ratlarda, büyük bir olasılıkla, megakaryositler ve trombositlerdeki NPY varlığına bağlı olarak, bazal koşullarda bile çok yüksek plazma NPY düzeyleri bulunduğu bildirilmektedir (13). Bu nedenle rat plazmasındaki NPY düzeyleri sempatoadrenal aktivite için uygun bir gösterge olmayabilir (52). Ancak kemik iliğindeki megakaryositlerden trombosit salınımını inhibe eden vinblastin uygulamasına rat'taki plazma NPY'si çok duyarlı olduğundan, bu düzeyler trombosit fonksiyonunun karşılığı olabilir (27).

Adrenal bezdeki kromafin hücrelerde NPY varlığını ortaya koyan çok sayıda deney hayvan türü vardır. Fare adrenal bezinde yüksek konsantrasyonlarda NPY bu-

lunmasına karşın, domuz adrenal medullası çok az NPY içermektedir. Kedi dahil birçok türde, kromaffin hücrelerin veziküllerinde NPY, adrenalalin (ADR) ile birlikte bulunmaktadır (19). Splanchnik sinir uyarımını bağlı olarak kedi adrenal bezinden NPY ve ADR salınımı, yüksek frekanslı uyarımla artmaktadır (25). İnsulin'in oluşturduğu hipoglisemi, insanlarda adrenal bezden ADR salgılanması için güçlü bir stimülustur. Ancak bu fenomenin plazma NPY'si üzerine etkisi fazla değildir. buna dayanılarak, insan adrenal bezindeki NPY'nin dolaşımındaki NPY'ye oldukça az karıştığı düşünülebilir (33). Ancak rat'larda NPY, sinir stimülasyonu ile oluşan ADR salınımını inhibe ettiğinden, NPY'nin kromaffin hücrelerden mediyatör salınımı üzerine lokal olarak etkimesi olasıdır (8). Vinblastinde olduğu gibi reserpin uygulananına da nörojenik bir mekanizma yoluyla, adrenal bezden, NPY boşalımı eşlik eder (25-46). Ayrıca, rezepin ve vinblastin adrenal NPY sentezinde dengeli bir artışa neden olmaktadırlar (62).

**Sempatik vasküler kontrolde kavşak öncesi ve sonrası medülatörü olarak NPY:**

İn vivo uyarımla oluşturulan endojen NA boşalımı ya da in vitro olarak perivasküler sinirlerden <sup>3</sup>H-NA akımının inhibisyonunda gösterildiği gibi NPY, NA salınımında kavşak öncesi etkiler oluşturur. Kontraktıl yanıtların ya da transmitter geçişin analiziyle ilgili çalışmalardaki deneysel bilgiler, NPY'nin kalpte NA ve asetilkolin (ACH) salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (43,58). ayrıca NPY, pertussis toksinine duyarlı bir mekanizma yolu ile sensoriyel sinirlerden transmitter salınımı da inhibe eder (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar guanin dinükleotid bağlayan proteinin  $\alpha$ -alt ünitesinin, spinal ganglion kalsiyum kanalları üzerinde kavşak öncesi NPY reseptörlerinin inhibitör etkilerinde aracı rol oynadığını ortaya

koyuştur.

NPY'nin damarlar üzerine vazokonstrüktör etkisinin yanında in vitro ortamlarda NA dahil çeşitli farmakolojik maddelerin damarlar üzerine olan kontraktıl etkisini de artırdığı belirtmektedir (12,55). NPY'nin büyük damarlar üzerine etkisi daha belirgindir. Daly ve Hieble (9) izole splenik ve iskelet kası arterleri üzerindeki NPY'nin güçlü vazokonstrüktör etkisinin endotel bağımlı olduğunu belirtmektedirler.

Rat vas deferensinde NPY'nin tek bir impulsla ya da yüksek frekanslarla oluşmuş sinir uyarımlarının neden olduğu kasılmaları inhibe ettiği gösterilmiştir (40). Heagglad ve Fredholm (21), fare ve rat vas deferensinde üzerinde yaptıkları çalışmalarda, fare vas deferensinde NPY'nin zayıf bir kontraksiyon oluşturduğunu ve  $\alpha$ - $\beta$  metilen adozin trifosfat ile NA'nın kontraktıl etkilerini güçlendirdiğini ve rat vas deferensinde ise NPY'nin  $\alpha_1$ -adreno-septörlerin indüklediği inositol fosfat birimikini artırdığını gösterdiler. NPY'nin rat ve fare vas deferenslerinde kavşak öncesi ve sonrası etkileri adreno-septör mekanizmalardan bağımsızdır. Bu nedenle de NPY'nin vas deferenslerin sempatik iletiminde daha önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

İnsan kardiyovasküler hastalıklarında NPY'nin rolü üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde sempatik aktivasyonda NPY salınımıyla vazokonstrüktör etkileri birlikte incelendiğinde, insan kardiyovasküler bozukluklarının fizyopatolojisinde NPY'nin rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (32,54). Franco - Cereceda ve Lundberg (15) akut miyokard enfarktüsü, anjinopektoris, ve özellikle sol kalp yetmezliği gibi sempatik aktivasyonunun arttığı durumlarda ve sigara içiminden sonra, plazma NPY düzeylerinin arttığını bildirmektedirler. Ayrıca, hipertansiyona bağlı olan feokromositoma tümörlerinin cerrahi girişimle alındığı has-

talarda da, dolaşımdaki NPY düzeylerinin çok yüksek değerlerde olduğu belirtilmektedir (31).

Sonuç olarak, şimdiye kadar yapılan çalışmalar, NPY'nin kalp kası, dalak kapsülü ve vas deferenslerde olduğu kadar çeşitli periferik vasküler yatakların sempatik kontrolünde de ko-transmitter ya da mediatör olarak rol oynadığını göstermektedir. Yük-sek frekanslı uyarımlarda ortaya çıkan vazokonstriktör yanıtların karakteristik görü-nümü ve *in vivo* şartlarda reserpin uygulanmasından sonraki NPY boşalımı gibi etki-ler NPY'nin değişik vasküler yataklarda non-adrenerjik vazokonstriktör etkilerinin önemli bir mediyatörü olması olasılığını ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR:

1. Allen, J.M., Tatemoto, K., Polak, J.M., Hughes, J., Bloom, S.R. 1982: *Neuropeptides* 3:71-77.
2. Bisby, M.A., Fillenz, M. 1971, *J. Physiol.* 215:163-179.
3. Boura, A., Green, A.F., 1965, *Ann. Rev. Pharm.* 5: 183-212.
4. Cannon B., Hökfelt, T., Lundberg, J.M., Terenius, L., Goldstein, M., 1986, *Exp. Cell. Tissue Res.* 164:546-550.
5. Cubeddu, L.X., Barnes, E., Langer, S.Z., Weiner, N., 1974: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190:431-450.
6. Dahlström, A., 1968: *Europ. J. Pharmacol.* 5:111-113.
7. Dahlöf, C., Dahlöf, P., Lundberg, J.M., 1986 *Europ. J. Pharmacol.* 131: 279-283.
8. Dahlöf, P., Persson, K., Lundberg, J.M., Dahlöf, C. 1988: *Acta Physiol. scand.* 132:51-57.
9. Daly, R.N., Hieble, J.P. 1987: *Europ. J. Pharmacol.* 138:445-446.
10. Edvinsson, L., Emson, P.C., McCulloch, J., Tatemoto, K., Uddman, R. 1983: *Neurosci. Lett.* 43: 79-84.
11. Edvinsson, L., Emson, P., McCulloch, J., Tatemoto K., Uddman, R. 1984: *Acta Physiol. Scand.* 122:155-163.
12. Ekblad, E., Edvinsson, L., Wahlestedt, C., Uddman, R., Hakanson, R., Sundler, F. 1984: *Regul. Peptides.* 8:225-235.
13. Ericsson, A., Schalling, M., McIntyre, K., Lundberg, J.M., Larhammar, D., Seroogy, K., Hökfelt, T., Persson, H., 1987: *Proc. Natl. Sci.* 84:5585-5590
14. Ewald, D.A., Steinweis, P.C., Miller, R., 1988: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85:3633-3637
15. Franco-Cereceda, A., Lundberg, J.M., Dahlöf, C. 1985: *Acta. Physiol. Scand.* 129:361-370
16. Franco-Cereceda, A., Nagata, M., Sevensson, T.H., Lundberg, J.M., 1987 a: *Europ. J. Pharmacol.* 142:267-273.
17. Franco-Cereceda, A., Saria, A., Lundberg, J.M. 1987 b: *Acta. Physiol. Scand.* 131:319-320.
18. Fredholm, B.B., Jansen, I., Edvinsson, L. 1985: *Acta. Physiol. Scand.* 124: 467-469.
19. Fried, O., Lundberg, J.M., Theodorsen-Norheim, E., 1985: *Acta. Physiol. Scand.* 125: 145-154.
20. Gillis, R.A., Quest, J.A. 1980: *Pharmacol. Rev.* 31: 19-97.
21. Haggblad, J., Fredholm, B.B. 1987: *Neurosci. Lett.* 82: 211-216.
22. Hökfelt, T., Everitt, B., Holets, V.R., Meister, B., Melander, T., Schalling, M., Staines, W., Lundberg, J.M. 1986: Coexistence of peptides and other active molecules in nerves: diversity of chemical signalling potential. In: (ed) Farland, Slow chemical signalling in the nervous system:

- Oxford University Press. pp. 205-231.
23. Lacroix, J.S., Stjerne, P., Anggard, A., Lundberg, J.M. 1980: *Acta Physiol.Scand.* 133:183-197.
  24. Lundberg, J.M., Al-Saffar, A., Saria, A., Theodorsson-Norheim, E. 1986 a: Reserpine-induced depletion of neuropeptide Y from cardiovascular nerves and adrenal gland due to neurogenic activation. *N.S.Arch. Pharmacol.* 332:163-168.
  25. Lundberg, J.M., Fried, G., Pernow, J., Theodorsson-Norheim, E. 1986 b: *Acta Physiol.Scand.* 126:231-238.
  26. Lundberg, J.M., Hemsén, A., Larsson, O., Rudehill, A., Saria, A., Fredholm, B.B. 1988 a: *Europ. J. Pharmacol.* 145:21-29.
  27. Lundberg, J.M., Hemsén, A., Rudehill, A., Harfstrand, A., Larsson, O., Sollevi, A., Saria, A., Hökfelt, T., Fuxe, K., Fredholm, B.B. 1988 b: *Neuroscience* 24:659-672.
  28. Lundberg, J.M., Hua, X-Y, Franco-Cereceda, A. 1984 b: *Acta, Physiol. Scand.* 121: 325-332.
  29. Lundberg, J.M., Hökfelt, T. 1986: *Progress in Brain Research.* Elsevier, Amsterdam. 68:241-262.
  30. Lundberg, J.M., Hökfelt, T., Anggard, A., Kimmel, J., Goldstein, M., Markey, K. 1980: *Acta Physiol. Scand.* 110:107-109.
  31. Lundberg, J.M., Hökfelt, T., Hemsén, A., Theodorsson-Norheim, E., Pernow, J., Hamberger, B., Goldstein, M. 1986 c: *Regulatory peptides* 13: 169-182
  32. Lundberg, J.M., Martinsson, A., Hemsén, A., Theodorsson-Norheim, E., Svedenhag, J., Ekblom, E., Hjemsdahl, P. 1985 a: *Biochem.Biophys. Res. Commun.* 133: 30-36.
  33. Lundberg, J.M., Pernow, J., Franco-Cereceda, A., Rudehill, A., 1987 a J. *Cardiovasc. Pharmacology* 10: suppl 12:551-568.
  34. Lundberg, J.M., Pernow, J., Fried, G., Anggard, A. 1987 b: *Acta Physiol. Scand.* 131:1-10.
  35. Lundberg, J.M., Rudehill, A., Sollevi, A., Theodorsson-Norheim, E., Hamberger, B. 1986 d: *Neurosci.Lett.* 63:96-100.
  36. Lundberg, J.M., Saria, A., Anggard, A., Hökfelt, T., Terenius, L. 1984 c: *Clin.Exp. Theory Practice* A6:1961-1972.
  37. Lundberg, J.M., Saria, A., Franco-Cereceda, A., Hökfelt, T., Terenius, L., Goldstein, M. 1985 b: *N.S.Arch.Pharmacol.* 328: 331-340.
  38. Lundberg, J.M., Saria, A., Franco-Cereceda, A., Theodorsson-Norheim, E. 1985 c: *Acta. Physiol. Scand.* 124:603-611.
  39. Lundberg, J.M., Stjerne, L. 1984: *Acta Physiol.Scand.* 120: 477-479.
  40. Lundberg, J.M., Tatemoto, K. 1982: *Acta Physiol.Scand.* 116:393-402.
  41. Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Martling, C-R., Tatemoto, K., Mutt, V., Polak, J., Bloom, S.R., Goldstein, M. 1982: *Acta Physiol. Scand.* 116:477-480.
  42. Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Tatemoto, K. 1984 d: *Neurosci.* 4:2376-2386.
  43. Lundberg, J.M., Anggard, A., Theodorsson-Nordheim, A., Pernow, J. 1984 a: *Neurosci. Lett.* 52:175-180.
  44. Lundblad, L. Anggard, A., Saria, A., Lundberg, J.M. 1987: *J.Aut.Nerv.Syst.* 20:189-197.
  45. Millar, B.C., Piper, H.M., McDermott, B.J. 1988: *Naunyn-Schmiedebers Arch. Pharmacol.* 338:426-429.
  46. Nagata, M., Franco-Cereceda, A., Saria, A., Amman, R., Lundberg, J.M. 1987: *J.Aut.Nerv.Syst.* 20:257-263.

47. Neild, T.O., 1987: *J.Physiol.* 386: 19-30.
48. Pernow, J. 1988: *Acta Physiol. Scand.* 133: suppl. 568-1-56.
49. Pernow, J., Khan, T., Lundberg, J.M. 1988 a: *Br. J. Pharmacol.* 94:952-960
50. Pernow, J., Lundberg, J.M., 1988 b: *Acta Physiol. Scand.* 134:157-158.
51. Pernow, J., Lundberg, J.M., Kaijser, L. 1987 a: *Life Sci.* 40:47-54.
52. Pernow, J., Lundberg, J.M., Kaijser, L. 1988 c: *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 12:593-599.
53. Pernow, J., Lundberg, J.M., Kaijser, L., Hjemdahl, P., Theodorsson-Norheim, E., Martinsson, E., Pernow, B. 1986 a: *Clin. Physiol.* 6:561-578.
54. Pernow, J., Öhlen, A. Hökfelt, T., Nilsson, O., Lundberg, J.M. 1987 c: *Regulatory Peptides* 19:313-324.
55. Pernow, J., Saria, A., Lundberg, J.M. 1986 b: *Acta Physiol. Scand.* 126:239-249.
56. Pernow, J., Svenberg, T., Lundberg, J.M. 1987 b: *Europ. J. Pharmacol.* 136:207-218.
57. Pernow, J., Thoren, p., Millberg, B-I, Lundberg, J.M. 1988 d: *Acta Physiol. Scand.* 134:53-59.
58. Potter, E.K. 1985: *neurosci. Lett.* 54:117-121.
59. Richardt, G., Haas, M., Neeb, S., Hoch, M., Lang, R.E., Schömig, A., 1988: *Klin.Worchenschr.* 66: Suppl XI: 21-27.
60. Rudehill, A., Olcen, M., Sollevi, A., Hamberger, B., Lundberg, J.M. 1987: *Achta Physiol. Scand.* 131:517-523.
61. Rudehill, A., Sollevi, A., Franco-Cereceda, A., Lundberg, J.M., 1986: *Peptides* 7:821-826.
62. Schalling, M., Dagerlind, A., Brene, S., Hallman, H., Djurfeldt, M. Persson, H., Terenius, LK., Goldstein, M. Schlessinger, D., Hökfelt, T. 1988a: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85:8306-8310.
63. Schalling, M., Franco-Cereceda, A., Hökfelt, T., Persson, H., Lundberg, J.m., 1988 b: *Europ. J. Pharmacol.* 156:419-420.
64. Stjarne, L., Lundberg, J.M., Astrand, P. 1986: *Neurosci.* 18:151-166.
65. Tatemato, K. 1982: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 79:5485-5489.
66. Thoenen, H., Mueller, R., Axelror, J. 1969: *Nature* 211:1264.
67. Wahlestedt, C., Yanaihara, N., Hakansson, R. 1986: *Regul. Pept.* 13:307-318.