● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۴، صفحه ۸ الی ۱۳ ، پائیز ۱۳۷۸

اثر نیکوتین بر رفتار Licking ناشی از آپومرفین در موشهای صحرائی

دکتر محمدرضا زرین دست[۱] ، دکتر مهتاب شکارچی[۲] ، دکتر مهدی رضایت[۳]

۱- استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲- فارغ التحصیل داروسازی، ۳- استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

سابقه و هدف: نیکوتین اثرات فارماکولوژیک گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارد. رفتار لیسیدین licking در موش صحرایی عمدتاً با عملکرد هسته‌های دم دار و جسم سیاه مرتبط است. هدف این مطالعه تعیین مکانیسم اثر نیکوتین در این رفتار می‌باشد.

مواد و روشها: حیوانات مورد آزمایش، موشهای صحرائی نژاد آلبینو به وزن تقریبی ۲۵۰-۱۵۰ گرم بوده که بطور جداگانه در قفس نگهداری می‌شدند. تعداد لیسیدین در مدت ۶۰ دقیقه در قفس مخصوص شمارش گردید. داروهای مورد استفاده در این مطالعه، آپومرفین هیدروکلراید، سولفات آتروپین، هگزامتونیوم بروماید، مکامیل آمین هیدروکلراید و نیکوتین هیدروژن تارتارات بودند. داده‌های بدست آمده بوسیله ANOVA و تست Newman-keuls آنالیز شده و تفاوت بین گروههای آزمایش در هر نقطه با $p < ۰/۰۵$ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: دوزهای متفاوت آپومرفین(s.c) سبب یک Licking وابسته به دوز می‌شود. حداکثر پاسخ با دوزهای ۰/۵ mg/kg از دارو ایجاد گردید. دوز ۰/۲۵ mg/kg از آپومرفین برای باقی مانده آزمایشات انتخاب شد. با دوزهای مورد استفاده در این آزمایشات تنها استرئوتایپی رفتار Licking مشاهده گردید. نیکوتین (۲۵۰ - ۰/۰۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) بصورت (i.p) ۵ دقیقه قبل از آپومرفین بطور قابل توجهی لیسیدن ناشی از آپومرفین را تغییر داد. تجویز نیکوتین تنها (۰/۰۲۵ تا ۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) بررفتار Licking و آثار آرام بخشی اثری نداشت. مکامیل آمین (۰/۵mg/kg و ۰/۲۵ و ۰/۰۵) بصورت i.p بر روی لیسیدن ناشی ازآپومرفین اثر برجسته‌ای نشان داد. پیش مداوا با دوزهای مختلف هگزامتونیوم (i.p و ۱۰ mg/kg و ۵ و ۲/۵، ۳۰ دقیقه قبل) تغییر قابل توجهی بر لیسیدن ناشی از آپومرفین ۰/۲۵ mg/kg بصورت i.p نداشت.

نتیجه گیری: نتایج نشان می‌دهند که مکانیسم‌های گیرنده‌ای نیکوتینی ممکن است با licking ناشی از آپومرفین در موشهای صحرائی تداخل داشته باشند. هرچند مکانیسم‌های مرکزی نیکوتینی و کولینرژیکی ممکن است در Licking ناشی از آپومرفین دخیل باشند، مکانیسم محیطی نیکوتینی ممکن است در اثر افزایش نیکوتین در پاسخ به آپومرفین دخیل باشد.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، آپومرفین، آنتاگونیست، کولینرژیک، Licking، موشهای صحرائی .

مقدمه

نیکوتین از نظر فارماکولوژیک فعال‌ترین جزء فرآورده‌های تباکو است که اثرات گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نشان می‌دهد(۳-۱). خصوصاً، سیگاریها عموماً، یک اثر تحریکی یاسرخوشی را پس از کشیدن سیگار تجربه می‌کنند (۴). بسیاری از آثار نیکوتین احتمالاً ناشی از توانائی دارو برای آزاد سازی نوروترانسمیترهای مختلف است (۵). در سیستم عصبی مرکزی، تحریک گیرنده‌های نیکوتین، استیل کولین را از قشر مغز افزایش می‌دهد (۶). مشخص شده است که نیکوتین یک اثر مستقیم تحریکی روی نرونهای Zona

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]

compacta در جسم سیاه مغز موشهای صحرائی اعمال می‌کند(۷). همچنین سبب افزایش آزاد شدن دوپامین از سیستم لیمبیک (۸) و برش‌های استریاتال (۷) می‌گردد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که نیکوتین سیستم دوپامین را تحریک می‌کند و چنین اثری، آثار تحریکی و سرخوشی آن را توصیه می‌نماید (۴). وجود مسیرهای دوپامینرژیکی مزولیمبیک و نیگرواستریاتال ممکن است در ایجاد اثر حرکتی و رفتار استرئوتایپی دخیل حائز اهمیت باشند. فعالیت حرکتی (Locomotion) به هسته accunbens مربوط است (۹)، در صورتیکه رفتار استرئوتایپ مثل حرکات سر، Licking (لیسیدن کف قفس)، و بوکشیدن لوکالیزه (Localized sniffing) عمدتاً مرتبط به عملکرد هسته‌های دم دار جسم سیاه (Caudate -striatum) می‌باشند (۱۰). هدف این مطالعه، تعیین تداخل احتمالی مکانیسم‌های گیرنده‌ای نیکوتینیک یا موسکارینیک با رفتار لیسیدن ناشی از آپومرفین در موشهای صحرائی بود.

مواد و روشها

۱- حیوانات آزمایشگاهی: موشهای صحرائی نژاد آلبینو (به وزن تقریبی ۲۵۰-۱۵۰ گرم) در قفس های پلاستیکی ، در شرایط دمای ۲±۲۱ سانتیگراد و ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در اتاق حیوانات نگهداری شدند. دسترسی به غذا و آب در همه شرایط غیر از زمان آزمایش برای حیوانات وجود داشت .

۲- اندازه‌گیری رفتار Licking: موشهای صحرائی (Rats) بصورت جداگانه در یک استوانه شیشه‌ای (۲۵ در ۲۵ سانتی متر) قرار گرفته و یک آینه در وضعیت ۴۵ درجه در زیر استوانه محل استقرار موشها برای ثبت تعداد لیسیدن حیوانات تعبیه گردید. به حیوانات اجازه داده می‌شد تا به مدت ۳۰ دقیقه قبل از تست با وضعیت عادت نمایند. بلافاصله پس از تجویز دارو، حیوانات در سیلندر قرار گرفته و تعداد لیسیدن‌ها (تماس زبان با کف سیلندر) در مدت ۶۰ دقیقه شمارش گردید. هر حیوان بیش از یک بار در هفته مورد استفاده قرار نمی‌گرفت. حیوانات دوبار استفاده گردیدند. و بدون علم به اینکه درمان قبلی داشته‌اند یا خیر، برای دومین بار بصورت تصادفی انتخاب می‌شدند.

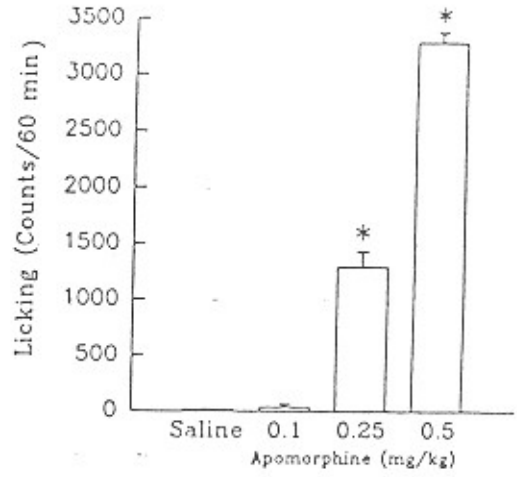
۳- داروها: داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند: آپومرفین هیدروکلراید (McFarlan Smith , UK) سولفات آتروپین (Merk، آلمان)، هگزامتونیوم بروماید، (Sigma (UK)، مکامیل آمین هیدروکلراید (Merk، آلمان)، نیکوتین هیدروژن (+)- تارترات (BDH,UK) و محلولهای نیکوتین در سالین تهیه شدند و pH در حد ۱/۰±۷/۲ با هیدروکسید سدیم تنظیم گردید. داروهای دیگر در سالین حل شدند. آنتاگونیست‌ها ۳۰ دقیقه قبل از نیکوتین یا ۳۵ دقیقه قبل از تزریق آپومرفین مورد استفاده قرار گرفتند. نیکوتین همیشه ۵ دقیقه قبل از تجویز آپومرفین تزریق می‌شد. داروها در یک حجم ۱۰ml/kg تزریق شده و محلولها درست قبل از استفاده تهیه می‌شدند. دوزهای آنتاگونیست‌ها و زمان پیش مداوا قبلاً بوسیله مولف توضیح داده شد(۱۳-۱۱).

۴- آنالیز آماری: آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و دو طرفه و سپس آزمون آماری Newman keuls برای تست داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. تفاوت بین گروههای آزمایش در هر نقطه با $p<0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

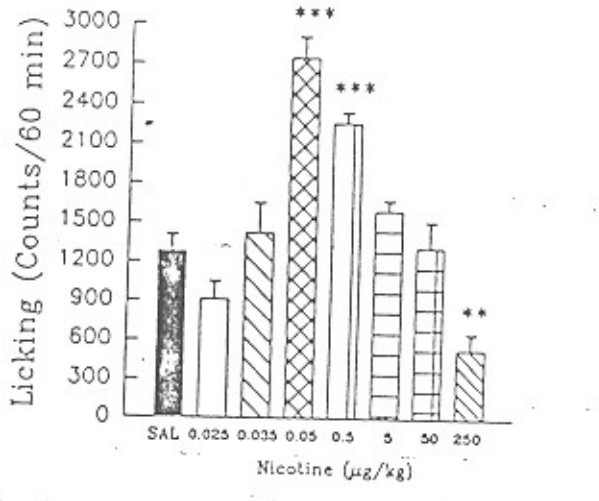
یافته‌ها

۱- Licking ایجاد شده بتوسیله آپومرفین در موشهای صحرائی: شکل ۱ اثر آپومرفین را بر روی رفتار لیسیدن نشان می‌دهد. تزریق زیر جلدی (s.c) دوزهای متفاوت آپومرفین سبب یک Licking وابسته به دوز می‌شود ($F(3و24) = 32/3$ و $p<0/0001$). حداکثر پاسخ با دوزهای ۰/۵mg/kg از دارو ایجاد گردید. دوز ۰/۲۵mg/kg از آپومرفین برای باقی مانده آزمایشات انتخاب شد. با دوزهای مورد استفاده در این آزمایشات تنها استرئوتایپی رفتار Licking مشاهده گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]



شکل ۱. حیوانات بصورت s.c تحت درمان با سالین (۱۰ml/kg) و یا دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۵ mg/kg و ۰/۲۵ و ۰/۱) قرار گرفتند. تعداد Licking در طی یک دوره ۶۰ دقیقه‌ای پس از تزریق دارو شمارش گردید. هر نقطه میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± SEM) هفت حیوان است (p<۰/۰۰۱ اختلاف با گروه کنترل سالین).



شکل ۲. حیوانات بصورت i.p تحت درمان با سالین (۱۰ ml/kg)، یا دوزهای مختلف نیکوتین (mg/kg ۲۵۰-۰/۰۲۵) ۵ دقیقه قبل از آپومرفین (۰/۲۵ mg/kg بصورت s.c) قرار گرفتند. تعداد Licking در مدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق آپومرفین شمارش گردید. هر نقطه میانگین ± SEM هفت حیوان است (p<۰/۰۱ * و p<۰/۰۰۱ **
اختلاف با گروه کنترل سالین).

۲- آثار نیکوتین در لیسیدن تحریک شده بوسیله آپومرفین: نیکوتین (در دوزهای ۲۵۰ - ۰/۰۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) وقتیکه بصورت داخل صفاقی (i.p) ۵ دقیقه قبل از آپومرفین تزریق گردد، بطور قابل توجهی لیسیدن ناشی از آپومرفین را تغییر می‌دهد (F (۴۸ و ۷) =۲۲ و p<۰/۰۰۰۱). آنالیزهای بیشتر نشان می‌دهد که دوزهای پائین‌تر نیکوتین (۰/۰۵ و ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) سبب افزایش این حرکت شده در حالیکه دوزهای بالاتر دارو سبب کاهش پاسخ به آپومرفین (در دوزهای ۰/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) می‌شود(شکل ۲). دوز ۰/۰۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن نیکوتین برای آزمایشات بیشتر انتخاب گردید. تجویز نیکوتین تنها (۰/۰۲۵ تا ۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) برروتار Licking و آثار آرام بخشی اثری نداشت.

۳- اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی و آتروپین بر تقویت لیسیدن ناشی از آپومرفین بوسیله نیکوتین: آثار پیش مداوا با مکامیل آمین، هگزامتونیوم و آتروپین روی آپومرفین (دوز ۰/۲۵ mg/kg بصورت i.p) و آپومرفین بهمراه نیکوتین (i.p و ۰/۰۵ mg/kg) در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. آنالیز واریانس دوطرفه اثر برجسته مکامیل آمین (۰/۵mg/kg و ۰/۲۵ و ۰/۰۵) بصورت i.p را بر روی لیسیدن ناشی ازآپومرفین‌نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۰۱ و F(۳و۴۸)=۱۳۳/۱). آنالیز بیشتر نشان داد که دوزهای مختلف مکامیل آمین سبب کاهش قابل توجهی از نظر آماری بر پاسخ آپومرفین یا آپومرفین بهمراه نیکوتین دارد. پیش مداوا با دوزهای مختلف هگزامتونیوم (i.p و mg/kg ۱۰و۵ و ۲/۵، ۳۰ دقیقه قبل) تغییر قابل توجهی بر لیسیدن ناشی از آپومرفین ۰/۲۵ mg/kg بصورت i.p) ندارد. با این

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]

جدول ۱. اثرات آنتاگونیست‌های نیکوتینی و کولینرژیکی بر رفتار Licking ناشی از آپومرفین یا آپومرفین بهمراه نیکوتین در موشهای صحرائی

درمان ۱	تعداد لیسیدن در ۶۰ دقیقه (mean±SEM)	
	درمان ۲	
	آپومرفین	آپومرفین + نیکوتین
سالین نرمال	۱۳۰۰±۱۳۱/۷	۲۷۶۴/۹±۱۴۷/۸
مکامیل آمین (۰/۰۵)	۴۳/۷±۲۱/۵*	۱۰۵۵/۶±۱۳۱/۴*
مکامیل آمین (۰/۲۵)	۰/۰۰±۰/۰۰*	۴۶۲/۳±۲۰۸/۰*
مکامیل آمین (۰/۵)	۰/۰۰±۰/۰۰*	۹/۷±۹/۷*
هگزامتونیوم (۲/۵)	۹۰۸/۱±۱۸۴/۲	۱۴۶۶/۱±۲۵۶/۳*
هگزامتونیوم (۵)	۷۵۵/۶±۳۲۳/۲	۵۷۱/۴±۱۹۹۵/۵*
هگزامتونیوم (۱۰)	۷۰۶/۹±۲۲۶/۷	۴۳۳/۴±۱۱۴/۶*
آتروپین (۲/۵)	۲۴۱/۶±۱۳۰/۸*	۶۸۵/۴±۲۷۵/۵*
آتروپین (۵)	۲۴۵/۴±۱۳۰/۶*	۲۴۴/۱±۹۹/۶*

حیوانات با سالین (i.p، ۱۰ ml/kg)، مکامیل آمین (i.p ۰/۵ mg/kg و ۰/۲۵ و ۰/۰۵)، هگزامتونیوم (i.p ۱۰ mg/kg و ۵ و ۲/۵) و یا آتروپین (i.p ۵ و ۲/۵) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین (۰/۰۵ mg/kg) پیش مداوا شدند، آپومرفین (S.C ۰/۲۵mg/kg) ۵ دقیقه بعد از تزریق نیکوتین تجویز گردید. تعداد Licking به مدت ۶۰ دقیقه پس از تجویز آپومرفین شمارش گردید. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار استاندارد ۷ موش صحرائی است. (* اختلاف با گروه کنترل $p<0/001$).

وجود پیش مداوای حیوانات با همان دوزهای هگزامتونیوم، سبب کاهش پاسخ ناشی از ترکیب آپومرفین و نیکوتین (i.p ، ۰/۰۵ mg/kg) می‌گردد ($p<0/001$ و $F(3و48) = 6/76$) در آنالیز واریانس دو طرفه). پیش مداوا با آتروپین (۲/۵ و ۵ میلی گرم بطور i.p، ۳۰ دقیقه قبل)، میزان Licking ناشی از آپومرفین را کاهش می‌دهد($p<0/0001$ و $F(2و36)= 64/03$، در آنالیز واریانس دو طرفه). یا لیسیدن ناشی از نیکوتین بهمراه آپومرفین را نیز کاهش می‌دهد ($p<0/001$ $F(2و36)=10/3$)، در آنالیز واریانس دو طرفه).

بحث

در مطالعه حاضر، آپومرفین " آگونیست گیرنده‌های دوپامین" (۱۴)، رفتار لیسیدن (Licking) را در موش‌های صحرائی ایجاد می‌کند که با گزارشات قبلی ما که عوامل دوپامینرژیک قادر به ایجاد Licking هستند، همسو می‌باشد(۱۱و۱۵). همچنین نیکوتین بعضی آثار خود را از طریق مکانیسم‌های دوپامینرژیک اعمال می‌کند. این آثار مثل جویدن بدون هدف در موشهای صحرائی(۱۶) و هیپوترمی در موشهای سوری(۱۲)، می‌باشند. قبلاً نشان داده شد که این دارو دارای آثار دوپامینرژیکی است(۴و۷و۸)، ولی نیکوتین به تنهایی قادر به ایجاد رفتار لیسیدن نمی‌شود. در این مطالعه، نیکوتین بسته به دوز مصرفی سبب افزایش یا کاهش لیسیدن ناشی از آپومرفین می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهند که مکانیسم‌های گیرنده‌ای نیکوتین ممکن است با اثر آپومرفین مداخله نمایند. هم

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]

اثرات تضعیفی و هم تحریکی نیکوتین از طریق آثار مرکزی آن ایجاد می‌شود(۱۷و۱۸). دو پاسخ مخالف ایجاد شده بوسیله نیکوتین در مطالعه حاضر ممکن است بازتاب تحریک یا مهار گیرنده‌های نیکوتینی بوسیله دارو باشد.

وجود یک اتصال بین اینترنرون‌های دوپامینرژیکی و کولینرژیکی در استریاتوم به اثبات رسیده است(۲۰و۱۹) و همچنین تداخل نیکوتینی دوپامین گزارش شده است(۷). تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که نیکوتین آزادسازی استیل کولین را در مغز افزایش می‌دهد(۶ و ۲۱-۱۹). بعبارت دیگر نیکوتین می‌تواند بطور مستقیم یا غیر مستقیم گیرنده‌های نیکوتینی را تحریک نماید. نتایج حاضر نشان داد که نیکوتین در دوزهای کم، رفتار Licking تقویت شده بوسیله آپومرفین را افزایش می‌دهد. پاسخ آپومرفین بهمراه نیکوتین بوسیله آتروپین (که یک داروی آنتی موسکارینیک است) مهار می‌گردد. همچنین آتروپین Licking ناشی از آپومرفین تنها را کاهش می‌دهد. این مسئله احتمالاً نشان می‌دهد که مکانیسم موسکارینی به نوبه خود در رفتار Licking ناشی از آپومرفین دخیل است.

مطالعات قبلی ما نشان داد که بعضی از پاسخ‌های ایجاد شده بوسیله نیکوتین ممکن است از طریق مکانیسم‌های نیکوتینی مرکزی اعمال شوند. از این پاسخ‌ها می‌توان بهبود بخاطر آوردن در یادگیری موشهای سوری (۲۲)، تضعیف رفتار Jumping ناشی از نالوکسان در موشهای وابسته به مرفین (۱۳) و رفتار جویدن بی هدف در موشهای صحرائی (۱۶) را بعنوان مثال ذکر نمود. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که آنتاگونیست مرکزی گیرنده‌های نیکوتین یعنی مکامیل آمین(۲۳)، رفتار Licking ناشی از آپومرفین را به تنهایی ویا بهمراه نیکوتین کاهش می‌دهد. می‌توان استنتاج نمود که مکانیسم مرکزی نیکوتینی رفتار Licking ناشی از آپومرفین را واسطه‌گری می‌کند. هگزامتونیوم که یک آنتاگونیست محیطی گیرنده‌های نیکوتینی است فقط پاسخ ناشی از آپومرفین را در حضور نیکوتین کاهش می‌دهد ولی اثر آپومرفین به تنهایی را تغییر نمی‌دهد. بنابراین، می‌توان نتیجه‌گیری نمود، که اثر افزایش نیکوتین روی licking ناشی از آپومرفین احتمالاً از طریق یک مکانیسم محیطی واسطه‌گری می‌گردد.

****

References

1. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Eng J Med 1988; 319: 1218-1330.

2. Henningfield JE, Goldberg SR. Pharmacologic determinants of tobacco self administration by humans. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30: 221-226.

3. Stolerman IP. Characterization of central nicotinic receptors by studies on the nicotine cue and conditioned taste aversion in rats. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30: 235-242.

4. Clarke PBS. Dopaminergic mechanism in the locomotor stimulant effects of nicotine. Biochem Pharmacol 1990;, 40: 1427-1432.

5. Balfour DJK. The effects of nicotine on brain neurotransitter systems. Pharmacol Ther 1982; 16: 269-282.

6. Nordberg A, Romanelli L, Sundwall A, Bianchi C, Beani L. Effect of acute and subchronic nicotine treatment

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]

on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea-pigs. Br J Pharmacol 1989; 98: 71-78.

7. Lichtensteiger W, Hefti F, Felix D, Huwyler T, Melamed E, Schlumpf M. Stimulation of nigrostriatal dopamine neurones by nicotine. Neuropharmacology 1982; 21: 963-968.

8. Imperato A, Di chiara G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release inthe limbic system of freely noving rats. Eur J Pharmacol 1986; 132: 337-338.

9. Jackson DM, Anden NE, Dahlstrom A. A functional effect of dopamine in the nucleus accumnens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain. Psycopharmacology 1975; 5: 139-149.

10. Kelly PH, Seviour PW, Lverson SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumnbens, septi and corpus striatum. Brain Res 1975; 94: 507-522.

11. Zarrindast MR, Sharifzadeh M. Effects of adenosine drugs on apomorphine-induced licking in rats. Gen Pharmacol 1995; 26: 1119-1123.

12. Zarrindast MR, Zarghi A, Amiri A. Nicotine-induced hypothermia through an indirect dopaminergic mechanism. J Psychopharmacol 1995; 20-24.

13. Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in mophine-dependent mice. Eur J Pharmacol 1996; 298: 1-6.

14. Seeman P. Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev 1980; 32: 229-313.

15. Zarrindast MR, Roushan-Zamir F, Amir-Rahmat F. Potentiation of licking in rats by stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors. J Psychopharmacol 1992; 6: 395-398.

16. Samini M, Shayegan Y, Zarrindast MR. Nicotine-induced purposeless chewing in rats: possible dopamine receptor mediation. J Psychopurnacol 1995; 9: 16-19.

17. Clarke PBS, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. Br J narmacol 1983 a; 78: 329-337.

18. Clarke PBS, Kumar R. Characterization of the locomotor stimulant action of nicotine in tolerant rats. Br J pharmacol 1983 b; 80: 587-594.

19. Damsma G, Robertson GS, Tham C, Fibiger HC. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors. J Phamacol Exp Ther 1991; 259: 1064-1072.

20. Bertorelli R, Consolo S. D1 and D2 dopaminergic regulation of acetycholone release from striata of freely moving rats. J Neurochem 1990; 24: 2145-2148.

21. Consolo S, Girotti P, Russi G, Di Chiara G. Endogenous dopamine facilitates striatal in vivo acetylcholine release by acting on D1 receptor localized in the striatum. J Neurochem 1992; 59: 1555-1557.

22. Zarrindast MR, Sadegh M, Shafaghi B. Effects of nicotine on memory retrieval in mice. Eur J Pharmacol 1996; 295: 1-6.

23. Martin BR, Onaivi ES, Martin TJ. What is the nature of mecamylamine's antagonism of the central effects of nicotine?. Biochem Pharmacol 1989; 38: 3391-3397.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.4.1.2]