

اثر کربنات لیتیوم بر رفتار Sniffing ناشی از آپومرفین در موشهای رت

دکتر سیدحسین یحیوی^۱، دکتر سهیلا فضلی طبایی^۲، دکتر محمدرضا زرین دست^۳

^۱ گروه بیپهوشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۳ گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: لیتیوم دارویی موثر در درمان سایکوز یا بیماری مانیک-دپرسیو است. در این مطالعه اثرات کربنات لیتیوم بر sniffing ناشی از آپومرفین در موشهای رت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: رت های نر سفید در زیر سیلندرهای شیشه ای قرار داده شدند و تا ۶۰ دقیقه قبل از انجام آزمایشات به راحتی آزادی حرکت داشتند. بلافاصله پس از تزریق دارو، حیوانات به زیر سیلندرهای منتقل گشته و رفتار Sniffing مورد بررسی قرار می گرفت. هر ۱۵ ثانیه به آنها امتیاز داده شد. این رفتار بمدت ۶۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. مقیاس امتیازدهی به صورت فقدان Sniffing=صفر و بروز Sniffing= یک بود.

یافته‌ها: تزریق داخل صفاقی (IP) دوزهای متفاوت آپومرفین (۱ mg/kg، ۰/۵، ۰/۲۵) موجب بروز sniffing وابسته به دوز گردید. تجویز کربنات لیتیوم مزم (۰/۱٪ در آب آشامیدنی به مدت ۳۵-۳۰ روز) موجب کاهش پاسخ آپومرفین گردید در حالیکه کربنات لیتیوم حاد (IP، ۳۲۰ mg/kg) فاقد چنین اثری بود. تجویز D1-آنتاگونیستهای نظیر SCH-23390 (IP، ۰/۱ mg/kg) و D2-آنتاگونیستهای نظیر سولپیراید (IP، ۲۵ mg/kg) هیچگونه تغییری در پاسخ آپومرفین در موشهایی که بصورت حاد، کربنات لیتیوم به آنها تجویز شده بود، مشاهده نشد. درحیواناتی که با کربنات لیتیوم تیمار شده بودند اثر آپومرفین توسط سولپیراید مهار گردید، درحالیکه SCH-23390 چنین اثری را ندارد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: پس می توان چنین نتیجه گرفت که کربنات لیتیوم قادر است بر پاسخ D2-گیرنده ها تأثیر بگذارد و آن را تغییر دهد.

واژگان کلیدی: آپومرفین، لیتیوم، Sniffing، رت.

مقدمه

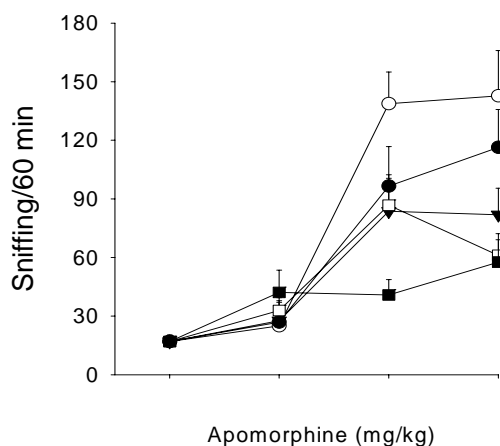
فسفولیپیدهای غشایی میان کنش دارند (۵،۶) و این دارو احتمالاً برخی از نوروترانسمیترها را تحت تأثیر قرار می دهد. همچنین مشاهده شده است که لیتیوم توسط حداقل یکی از مکانیسمهای مولکولی در غشای سلول می تواند افزایش فعالیت ناشی از عملکرد گیرنده های گلوتاماتی را تنظیم و تعدیل نماید و از این دارو در کلینیک جهت بیماران مانیک-دپرسیو استفاده می شود (۷).

لیتیوم دارای اثر پروفیلاکتیک در درمان بیماری مانیک-دپرسیو می باشد. لیتیوم می تواند بر اختلالات مانیک مؤثر واقع شود (۱،۲). نحوه اثرگذاری لیتیوم در درمان بیماری مانیک-دپرسیو احتمالاً ناشی از فعال شدن مکانیسمهای فسفاتیدهای غشایی است (۳). همچنین ممکن است فسفاتیدهای غشایی که در عملکرد لیتیوم مؤثرند فعالیتشان افزایش یابد (۴). گیرنده های D₂ با سیستم اینوزیتول

زمانی اندک قبل از انجام آزمایشات تهیه گردیدند و از سالیان بعنوان حلال داروها استفاده شد. جهت آنالیز داده ها از آزمون ANOVA یک طرفه و دو طرفه و همچنین Newman Keuls استفاده گردید. اختلاف $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر تجویز لیتیوم بر Sniffing ناشی از آپومرفین در رت در شکل ۱ اثرات آپومرفین بر رفتار Sniffing رتها با تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۵، ۱، ۵، ۱۰ mg/kg) آورده شده است. رفتار Sniffing بمدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق مورد بررسی قرار گرفت. اعداد نشانگر میانگین \pm خطای معیار میانگین برای ۹ رت می باشند. ANOVA یکطرفه نشان داد که تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف آپومرفین می تواند منجر به بروز Sniffing شود ($p < 0/0001$). این پاسخها وابسته به دوز بود.



شکل ۱- اثر دوزهای مختلف آپومرفین بر رفتار Sniffing رتها

در شکل ۲ اثرات کربنات لیتیوم حاد و مزمن (بمدت ۳۵-۳۰ روز به آب آشامیدنی آنها اضافه گردید) بر رفتار Sniffing حاصل از تزریق دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۵، ۱، ۵، ۱۰ mg/kg)، در حضور و یا عدم حضور کربنات لیتیوم، آورده شده است. رفتار Sniffing بمدت ۶۰ دقیقه ثبت شد. تجویز کربنات لیتیوم حاد (۳۲۰ mg/kg، داخل صفاقی) هیچگونه تغییری را در Sniffing ایجاد شده توسط آپومرفین ایجاد نمود و هیچ میان کنشی نیز با پاسخ آپومرفین نداشت (NS). حال آنکه

کربنات لیتیوم مزمن موجب down-regulation گیرنده های β می شود. لیتوم باعث تغییر در penile erection ناشی از داروهای دوپامینرژیک و pecking ناشی از آپومرفین می گردد. بعلاوه دیده شده است که تجویز همزمان هالوپریدول (آنتاگونیست D_2 -رسپتور) و لیتیوم منجر به افزایش up regulation در گیرنده های دوپامینرژیک می گردد (۸).

هدف ما دستیابی به پاسخ این پرسش است که آیا لیتیوم بر گیرنده های پس سیناپسی نورونهای دوپامینرژیک عمل می نماید یا خیر؟ پس بر همین اساس در این پروژه تحقیقاتی اثرات کربنات لیتیوم بر رفتار Sniffing حاصل از آپومرفین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در همه آزمایشات از موشهای رت نر سفید به وزن تقریبی ۲۵۰-۱۵۰ گرم استفاده شد. در هر قفس ۹ عدد حیوان قرارداده شد. شرایط نگهداری حیوانات بدین صورت بود: سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت، درجه حرارت ۲۲-۲۴ درجه سانتیگراد، و غذا و آب آشامیدنی (با کربنات لیتیوم و بدون کربنات لیتیوم) به راحتی در دسترس حیوانات بجز در هنگام آزمایشات قرار داشت.

اندازه گیری رفتار:

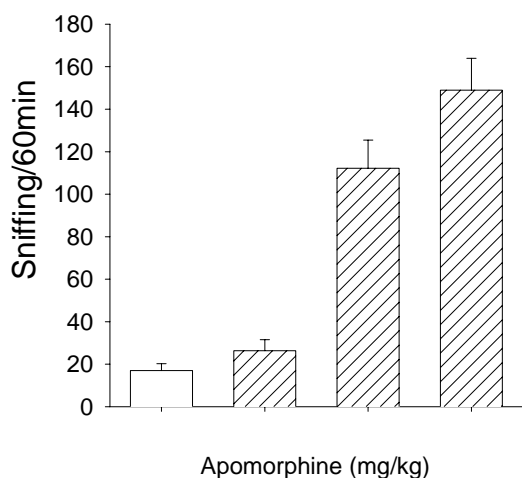
روش اندازه گیری Sniffing مطابق با روشهای قبلی بود (۹). حیوانات بصورت جداگانه در زیر سیلندرها شیشه ای (به عرض ۲۰ و ارتفاع ۲۵ سانتیمتر) قرارداده شدند و تا ۶۰ دقیقه قبل از انجام آزمایشات به راحتی آزادی حرکت داشتند. بلافاصله پس از تزریق دارو، حیوانات به زیر سیلندرها منتقل گشته و رفتار Sniffing مورد بررسی قرار می گرفت و هر ۱۵ ثانیه به آنها امتیاز داده شد. این رفتار بمدت ۶۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت و مقیاس امتیازدهی به این صورت بود: فقدان Sniffing= صفر، بروز Sniffing= یک.

در این تحقیق از داروهای زیر استفاده شد:

۱- آپومرفین هیدروکلراید (Sigma, England)، ۲- لیتیوم کربنات (Merck, Germany)، ۳- SCH-23390 (Research Biochemical Inc, USA)، ۴- سولپیراید (Sigma, England). همه داروها در حجم ۵ ml/kg به فاصله

■) تزریق شد. رفتار Sniffing بمدت ۶۰ دقیقه بررسی شد. اعداد میانگین \pm خطای معیار میانگین برای ۹ رت می باشند. ANOVA دوطرفه هیچگونه میان کنشی را بین کربنات لیتیوم حاد و دوزهای مختلف آپومرفین نشان نداد بعبارت دیگر تجویز کربنات لیتیوم حاد هیچ اثری بر رفتار Sniffing پدید آمده توسط آپومرفین ندارد (NS).

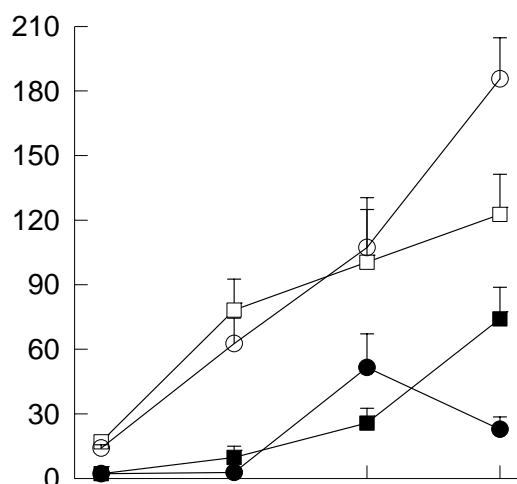
گرچه اثر SCH-23390 بر Sniffing ناشی از آپومرفین در موشهای عادی که کربنات لیتیوم دریافت نکرده اند و در آن گروه از موشهایی که کربنات لیتیوم دریافت داشته اند وجود میان کنش را نشان می دهد ($p < 0.001$)، آنتاگونیست اختلاف معنی داری را در پاسخ در هر دو گروه حیوانات ایجاد ننمود. آنالیزها نشانگر آن است که SCH-23390 ممکن است بر پاسخ حاصل از آپومرفین در موشهای عادی (که کربنات لیتیوم دریافت نکرده اند) اثرات بیشتری داشته باشد. این در حالیست که تجویز کربنات لیتیوم بصورت حاد حداقل نمی تواند موجب افزایش پاسخ گردد.



شکل ۳- اثرات کربنات لیتیوم حاد بر رفتار Sniffing ناشی از آپومرفین در حضور و یا عدم حضور SCH-23390 (جهت توضیح علائم به متن مراجعه شود)

شکل ۴ اثرات کربنات لیتیوم حاد بر Sniffing حاصل از آپومرفین در حضور و یا عدم حضور سولپیراید نشان می دهد. به رتبه بصورت داخل صفاقی دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۲۵، ۰/۵، ۱ mg/kg) به تنهایی (○) و یا در حضور کربنات لیتیوم (۳۲۰ mg/kg؛ □) تزریق گردید. سولپیراید (۲۵ mg/kg)، ۶۰ دقیقه قبل از تزریق آپومرفین در موشهایی که لیتیوم دریافت نکرده بودند (●) و موشهایی که لیتیوم دریافت کرده

ANOVA دوطرفه نشان داد Sniffing ناشی از آپومرفین در حیواناتی که بصورت مزمن (۱/۰٪ بمدت ۳۵-۳۰ روز) با کربنات لیتیوم تیمار شده بودند و ۱/۲ ساعت ($p < 0.05$)، ۲۴ ساعت ($p < 0.001$) و ۷۲ ساعت قبل از تزریق آپومرفین میان کنش همراه بوده است. بیشترین اثر کاهشی بر Sniffing در حیواناتی که توسط کربنات لیتیوم بصورت مزمن تیمار شده بودند در جانورانی مشاهده گردید که ۷۲ ساعت قبل از تزریق آپومرفین، لیتیوم آنها قطع گردیده بود.



شکل ۲- اثر دوزهای مختلف آپومرفین بر رفتار Sniffing رتبه در حضور یا عدم حضور کربنات لیتیوم (●) آپومرفین ۶۰ دقیقه پس از لیتیوم حاد تزریق گردید. کربنات لیتیوم ۳۰ دقیقه (▼)، ۲۴ ساعت (□) و ۷۲ ساعت (■) قبل از تزریق آپومرفین قطع گردید. اعداد نشانگر میانگین \pm خطای معیار میانگین برای ۹ رت می باشند.

اثرات آنتاگونیستهای دوپامینرژیک بر Sniffing حاصل از آپومرفین در موشهایی که بصورت حاد کربنات لیتیوم دریافت نمودند

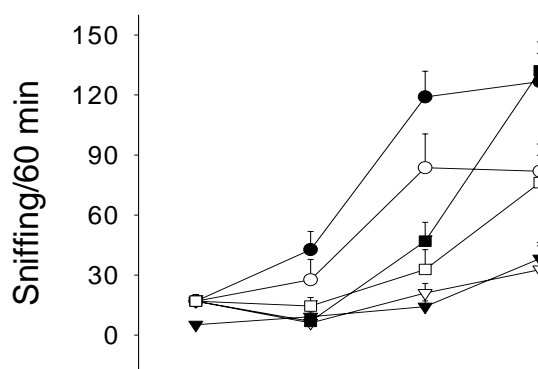
در شکل ۳ اثرات کربنات لیتیوم حاد بر رفتار Sniffing ناشی از آپومرفین در حضور و یا عدم حضور SCH-23390 نشان داده شده است. به حیوانات بصورت داخل صفاقی، دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۲۵، ۰/۵، ۱ mg/kg) به تنهایی (○) یا در حضور کربنات لیتیوم (۳۲۰ mg/kg؛ □) تزریق گردید. SCH-23390 (۰/۰۵ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین در موشهایی که لیتیوم دریافت نکرده بودند (●) و یا لیتیوم دریافت کرده بودند

کرده بودند (■) تجویز گردید. رفتار مذکور بمدت ۶۰ دقیقه بررسی گردید. اعداد نشانگر میانگین \pm خطای معیار میانگین برای ۹ رت می باشند.

با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه هیچگونه اختلاف معنی داری بین پاسخهای مربوط به موشهای عادی و موشهایی که بصورت مزمن لیتیوم دریافت نموده بودند (به هر دو گروه SCH-23390 تزریق شده بود)، مشاهده نشد (NS). همچنین آنالیز داده ها نشان داد که در آن گروهی که با لیتیوم تیمار شده بودند هیچگونه تغییری در اثرات حاصل از SCH-23390 ایجاد نگردید، اما بین گروههای عادی و تیمار شده با کربنات لیتیوم واریانس دوطرفه وجود میان کنش و اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($p < 0.05$). بعلاوه آنالیزها نشان می دهد که لیتیوم باعث افزایش اثرات مهاری سولپیراید می گردد ($p < 0.05$).

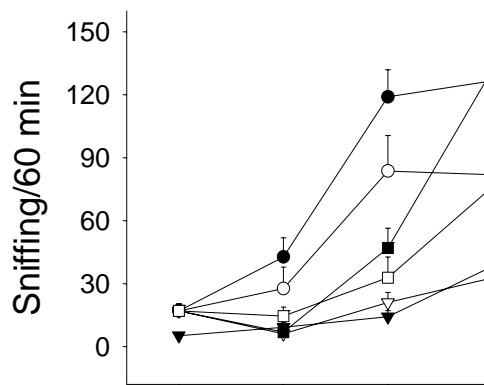
بودند (■) تجویز شد. سپس رفتار بمدت ۶۰ دقیقه مطالعه شد. اعداد نشانگر میانگین \pm خطای معیار میانگین برای ۹ رت می باشند.

ANOVA دوطرفه هیچگونه میان کنش و اختلاف معنی داری را بین رفتار Sniffing حاصل از دوزهای مختلف آپومرفین در موشهای عادی (که کربنات لیتیوم دریافت نموده اند) با موشهایی که کربنات لیتیوم دریافت کرده اند، نشان نمی دهد (NS). همچنین اختلاف معنی داری بین گروههایی از موشهای عادی که سولپیراید و آپومرفین دریافت نموده اند با گروههایی از موشها که به صورت حاد کربنات لیتیوم و سپس سولپیراید و آپومرفین دریافت کرده اند، یافت نشد (NS). پس کربنات لیتیوم حاد نمی تواند تأثیری بر پاسخ حاصل از تجویز سولپیراید داشته باشد.



Apomorphine (mg/kg)

شکل ۵- اثرات کربنات لیتیوم مزمن بر Sniffing ایجاد شده توسط آپومرفین در حضور و یا عدم حضور SCH-23390 و سولپیراید (جهت توضیح علائم به متن مراجعه شود)



Apomorphine (mg/kg)

شکل ۴- اثر کربنات لیتیوم حاد بر Sniffing حاصل از آپومرفین در حضور و یا عدم حضور سولپیراید (جهت توضیح علائم به متن مراجعه شود)

بحث

نواحی Substantia nigra، Striatum Ventral tegmental و سیستم لیمبیک محتوی مسیرهای دوپامینرژیک می باشند (۷،۱۰). دوپامین و عوامل دوپامینی تولید شده در این مسیرها می توانند گیرنده های دوپامینی در نواحی مختلف مغز را تحت تاثیر قرار داده و در تغییرات رفتاری بدینوسیله دخالت نمایند (۱۱،۱۲). از نظر ساختمان بیوشیمیایی و فارماکولوژی دو زیر گروه مهم گیرنده های دوپامینی شناسایی گردیده که عبارتند از: D_1 و D_2 . تحریک گیرنده های D_1 موجب افزایش

شکل ۵ نشان دهنده اثرات کربنات لیتیوم مزمن بر Sniffing ایجاد شده توسط آپومرفین در حضور و یا عدم حضور SCH-23390 و سولپیراید است. به رت‌ها دوزهای متفاوت آپومرفین (۰/۲۵، ۰/۵، ۱ mg/kg) در حضور (□) و عدم حضور کربنات لیتیوم مزمن تزریق شد (○). SCH-23390 (۰/۱ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین به رت‌هایی که لیتیوم دریافت نکرده بودند (●) و آنهائیکه لیتیوم دریافت نموده بودند (▼) تزریق گردید. همچنین سولپیراید (۲۵ mg/kg) ۶۰ دقیقه قبل از تزریق آپومرفین به رت‌هایی که لیتیوم دریافت نکرده بودند (●) و رت‌هایی که لیتیوم دریافت

که تاثیرات رفتاری آپومرفین ناشی از اثر بر هردو نوع گیرنده D_1 و D_2 می باشد (۱۵،۱۷). بعنوان مثال رفتارهایی نظیر Pecking (۲۱) و penile erection (۲۲) می توانند ناشی از تحریک گیرنده های دوپامینی باشد. طی تجربیات قبلی مطرح گردیده است که استفاده از کرنات لیتیوم مزمن می تواند در برخی از رفتارهای ناشی از فعالیت سیستم دوپامینرژیک تغییر ایجاد نماید (۲۳،۲۴). پس احتمالاً اثرات مهاری کرنات لیتیوم می تواند حاصل از تحت تاثیر قرارگرفتن گیرنده های دوپامینی توسط کرنات لیتیوم و ایجاد تغییر در گیرنده های دوپامینی پس سیناپسی باشد. کرنات لیتیوم بر اثرات مهاری SCH-23390 (آنتاگونیست D_1 -رسپتور) (۲۵) هیچگونه تاثیر قابل ملاحظه ای نداشت در صورتیکه کرنات لیتیوم مزمن توانست پاسخ حاصل از تجویز سولپیراید (آنتاگونیست D_2 -رسپتور) (۱۵) را افزایش دهد. این اثر می تواند نشانگر تحت تاثیر قرار گرفتن گیرنده های دوپامینی توسط لیتیوم باشد. تجویز لیتیوم (۲۶) و تحریک D_2 -رسپتور (۱۱،۱۵) موجب کاهش بیوسنتز cAMP می شود. افزایش قدرت عمل مهاری سولپیراید در موشهایی که با لیتیوم مزمن تیمار شده اند ناشی از کاهش محصولات cAMP است. نتایج حاصله از تجربیات گذشته نشان می دهد که کرنات لیتیوم می تواند باعث مهار شکسته شدن و تخریب اینوزیتول فسفولیپیدهای سلولهای انسانی شود (۲۷). تحریک D_2 -رسپتورها باعث مهار و تخریب اینوزیتولهای غشایی می شود (۲۸). بنابراین تقویت اثر مهاری سولپیراید توسط لیتیوم در آزمایشات می تواند تداخل عملکردی این دو دارو را نشان دهد.

فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز می گردد در حالیکه تحریک گیرنده های D_2 آنزیم آدنیلات سیکلاز را مهار می نماید (۱۱). مطالعات Gene Cloning زیرگروههای بیشتری را برای گیرنده های دوپامینی ارائه می دهد (۱۳،۱۴) بطوریکه خانواده D_1 شامل گیرنده های D_5 و D_1 و خانواده D_2 شامل گیرنده های D_4 ، D_3 و D_2 می باشد. تحریک گیرنده های D_2 و D_1 در ایجاد رفتارهای حرکتی (۳) و رفتار Sniffing در موشهای رات (۱۵) نقش مهمی را ایفا می کنند. آپومرفین یکی از داروهایی است که از آن در تحقیقات مربوط به مکانیسمهای مونوآمینرژیکی مرکزی استفاده می گردد. یکی از ویژگیهای دوپامین عملکرد نوروفارماکولوژیکی آن است (۱۶،۱۷). در مطالعه حاضر اثر کرنات لیتیوم بر رفتار Sniffing حاصل از آپومرفین توسط روش امتیازبندی مورد بررسی قرار گرفت. از روش فوق جهت اندازه گیری رفتارهای مختلفی نظیر Licking و Gnawing استفاده می شود (۹،۱۸،۱۹).

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد تجویز دوزهای متفاوت آپومرفین می تواند باعث رفتار Sniffing وابسته به دوز در موشهای رت شود. تجربیات قبلی مبنی بر تولید این رفتار توسط آگونیستهای دوپامینی مطلب فوق را تایید می نماید (۹،۲۰).

تجربه نشان می دهد که تجویز لیتیوم بصورت مزمن (۳۵-۳۰ روز) پاسخ حاصل از آپومرفین را می کاهد. ماکزیمم اثر مهاری کرنات لیتیوم زمانی دیده شد که این ترکیب ۷۲ ساعت قبل از تزریق آپومرفین قطع گردد در حالیکه تجویز کرنات لیتیوم بصورت حاد چنین اثری را نشان نداد. از طرف دیگر می دانیم

REFERENCES

1. Odagaki Y, Koyama T, Matsubara S, Yamashita I. Effects of lithium on the beta - adrenergic receptor adenylate cyclase system in rat cerebral cortical membranes. Jpn J Pharmacol 1991; 55: 407-14.
2. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JC, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and biopolar affective disorders; Report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate imipramine combination. Arch Gen Psych 1974; 41: 1096-104.
3. Berridge MJ, Downes CP, Hanley D. Lithium amplifies agonist - dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. Biochem J 1982; 206: 587-95.
4. Sherman WR, Michell RH, Drummond AH, Downes CP, editors. Inositol homeostasis lithium and diabetes in inositol lipids in cell signaling. Academic Press Inc. London. 1989: p. 39-79.
5. Vallar L, Muca C, Magni M, Albert P, Buzow J, Meldolesi J, et al. Differential coupling of dopaminergic receptors expressed in different cell types. J Biol Chem 1990; 265: 320-6.
6. Jackson DM, Jenkins OF, Ross B. The motor effects of bromocriptine; A review. Psychopharmacol 1988; 95: 433-46.
7. Nonaka S, Hough CJ, Chung DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor mediated calcium influx. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 2642-7.

8. Carvey PM, Kao LC, Zhang TJ, Amdur RL, Lin DH, Sing R, et al. Dopaminergic alternations in treatment attenuating haloperidol-induced hypersensitivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 291-300.
9. Zarrindast MR, Naghashi H. Bromocriptine requires D1 receptor stimulation for the expression of sniffing behaviour in rat. *J Psychopharmacol* 1991; 5: 160-5.
10. Fallon JH, Moore RY. Catecholamine innervation of the basal forebrain. *J Comp Neurol* 1978; 180: 545-80.
11. Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
12. Cools AR, Van Rossum. Multiple receptors for brain dopamine in behaviour regulation: concept of dopamine receptors. *Life Sci* 1980; 27: 1237-53.
13. Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 619.
14. Givelli O, Bunzo JR, Grandy DK. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 281-307.
15. Stoof JC, Keibian JW. Two dopamine receptor: biochemistry, physiology, pharmacology. *Life Sci* 1984; 35: 2281-96.
16. Zarrindast MR, Namdari S. Ephedrine and amphetamine induced pecking in chickens: possible indirect D1/D2 dopaminergic mechanism. *Eur J Pharmacol* 1992; 2: 135-40.
17. Seeman P. Brain dopamine receptor. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 229-313.
18. Van Ree JM, Wolternik G. Injection of low doses of apomorphine into the nucleus accumbens of rats reduced locomotor activity. *Eur J Pharmacol* 1981; 72: 107-11.
19. Havemann U, Magnus B, Moller HG, Kuschinsky K. Individual and morphological differences in the behavioural response to apomorphine in Rat. *Psychopharmacol* 1986; 90: 40-8.
20. Molloy AG, Waddington JL. Sniffing, rearing and locomotor responses to the D1 dopamine agonist R- SKF 38393 and to apomorphine differential interactions with the selective D1 and D2 antagonists SCH-23390 and metoclopramide. *Eur J Pharmacol* 1985; 108: 305-8.
21. Zarrindast MR, Amin R. The role of D1 and D2 receptors in apomorphin-induced pecking in chicks. *Psychopharmacol* 1992; 106: 67-70.
22. Ghazikhansari M, Heidari I, Zarrindast MR. Effects of lead exposure on bromocriptine-induced penile erection in Rats. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81: 81-84.
23. Sharifzadeh M, Dehpour AR, Samini M, Hassan-mazandarani H, Samadian T, Asghari GR. Alternations of bromocriptine - induced penile erection by chronic lithium in rats. *J Psychopharmacol* 1996; 10: 157-61.
24. Dehpour AR, Samini M, Aliebrahimi F, Chavoushzadeh. The effect of acute lithium and rubidium pretreatment on apomorphine-induced pecking in pigeon. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 147-52.
25. Hyttel J. Functional evidence for selective dopamine D1 receptor blockade by SCH-23390. *Neuropharmacol* 1984; 23: 1395-401.
26. Marmol F, Puig-Parallada P, Fom J. Chronic treatment of guinea pigs with lithium chloride effects on myenteric plexus preparation a cyclic AMP levels. *Eur J Pharmacol* 1991; 202: 181-86.
27. Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
28. Enjalbert A, Sladeczek F, Guillon G. Angiotensin II and dopamine modulate both cAMP and inositol phosphate productions in anterior pituitary cell. *J Biol Chem* 1986; 261: 4071-5.