

مقاله پژوهشی اصیل

دخالت سیستم کولینرژیک هیپوکامپ پستی در حافظه وابسته به وضعیت اتانول در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال

سکینه علی جان پور

دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

دکتر آمنه رضایوف^۱

دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

دکتر محمدرضا زرین‌دست

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

یاسمن رسولی

دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

هدف: در این تحقیق اثرات تزریق دوطرفه عوامل کولینرژیک به نواحی CA1 هیپوکامپ پستی بر حافظه وابسته به وضعیت اتانول در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی شد. روش: موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۰-۳۰ گرم به صورت دوطرفه، در ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی و با استفاده از دستگاه استریوتاکس کانول‌گذاری شدند. کلیه حیوانات جراحی‌شده یک هفته دوره بهبودی را قبل از آزمون‌های رفتاری گذراندند. مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال یکنوبته، به روش پایین آمدن از سکو برای سنجش حافظه استفاده گردید. یافته‌ها: تزریق درون صفاقی اتانول (۰/۵ و ۱ g/kg) در مرحله پیش از آزمون توانست تخریب حافظه ناشی از مصرف پیش از آموزش اتانول (۱ g/kg) را مهار و حافظه وابسته به وضعیت ایجاد کند. تزریق درون هیپوکامپی آگونیست گیرنده‌های موسکارینی، فیزوستیگمین و نیکوتین در مرحله پیش از آزمون توانست تخریب حافظه ناشی از مصرف پیش از آموزش اتانول (۱ g/kg) را بهبود بخشد. به علاوه، تزریق درون هیپوکامپ فیزوستیگمین و نیکوتین در مرحله پیش از آزمون همراه با دوز غیرمؤثر اتانول (۰/۲۵ g/kg) تخریب حافظه ناشی از مصرف پیش از آموزش اتانول (۱ g/kg) را مهار و حافظه وابسته به وضعیت ایجاد نمود. تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی (آتروپین) و تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی (مکامیل‌آمین) به ناحیه CA1 هیپوکامپ در مرحله پیش از آزمون، همراه با تزریق درون صفاقی اتانول (۱ g/kg) باعث جلوگیری از بازگشت حافظه به وسیله اتانول شد. تزریق درون هیپوکامپی فیزوستیگمین، نیکوتین، آتروپین یا مکامیل‌آمین به‌تنهایی تأثیری بر حافظه نداشت. نتیجه‌گیری: سیستم کولینرژیک از طریق گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی نواحی CA1 هیپوکامپ پستی در القای یادگیری وابسته به وضعیت اتانول دخالت دارد.

کلیدواژه‌ها: اتانول، یادگیری اجتنابی غیرفعال، هیپوکامپ پستی، داروهای کولینرژیک، موش کوچک آزمایشگاهی

مقدمه

(۲۰۰۳). برای مطالعه یادگیری و حافظه در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌توان از مدلی که مبنای آن اندازه‌گیری تأخیر در پایین آمدن از سکو به روش یادگیری اجتنابی غیرفعال است،

اتانول بر حافظه و یادگیری حیوانات آزمایشگاهی اثر تضعیف‌کننده دارد (سیلور^۲، توکانگه^۳، بری^۴، وایت^۵ و متیوس^۶،

2- Silver
4- Berry
6- Mathews

3- Tokunaga
5- White

۱ - نشانی تماس: دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران.

Email: rezayof@khayam.ut.ac.ir

سکینه علی جان پور و همکاران

تقویت مواد یا رفتارهای اعتیادآور مربوط می‌باشد (استولرمان^{۴۲}، گارچا^{۴۳} و میرزا، ۱۹۹۵؛ مکین تیریتال^{۴۴}، راگازیتو^{۴۵} و گلد^{۴۶}، ۱۹۹۸؛ اریکسون^{۴۷}، مولاندر^{۴۸}، لاف^{۴۹}، آنجلو و سودرپالم^{۵۰}، ۲۰۰۳؛ سی^{۵۱}، مک‌لاگلین^{۵۲} و فاج^{۵۳}، ۲۰۰۳؛ زرین دست، فتاحی، رستمی و رضایوف، ۲۰۰۵؛ رضایوف، امینی، رسولی و زرین دست، ۲۰۰۶). سیستم کولینرژیک مغز نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد (فییگر^{۵۴}، ۱۹۹۱؛ بلوکلند^{۵۵}، ۱۹۹۶؛ هاسلمو^{۵۶}، ۱۹۹۹؛ پاور^{۵۷}، وازدارجانوا^{۵۸} و مک‌گاف^{۵۹}، ۲۰۰۳). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که سیستم کولینرژیک در حافظه (هاسلمو و بوور^{۶۰}، ۱۹۹۳؛ ایکونن^{۶۱}، مک‌ماهان^{۶۲}، گالاگر^{۶۳}، ایچنجام^{۶۴} و تانیلا^{۶۵}، ۲۰۰۲؛ وارگا^{۶۶} و همکاران، ۲۰۰۳) و گیرنده‌های موسکاربینی و نیکوتینی استیل کولین در شکل‌گیری یادگیری ارتباطی نقش حیاتی دارند (وان‌درزی^{۶۷}، مک‌دانیل^{۶۸}، مورو^{۶۹} و متیوز، ۲۰۰۵). نابشیمیا و همکاران، با استفاده از روش اجتنابی غیرفعال نقش سیستم کولینرژیک را همراه با تأثیر اتانول بر حافظه بررسی نمودند و فراموشی ایجادشده به وسیله اتانول را مربوط به اختلال سیستم عصبی کولینرژیک دانستند. به علاوه، مصرف مقادیر مختلف اتانول

استفاده کرد (کامایاما^۱، نابشیمیا^۲ و کوزاوا^۳، ۱۹۸۶). تزریق پیش از آموزش اتانول می‌تواند یادآوری یک مدل یادگیری را در روشی وابسته به وضعیت تخریب کند، درحالی‌که این تخریب به وسیله تزریق پیش از آزمون اتانول مهار می‌گردد (ناکاگاوا^۴ و ایواساکی^۵، ۱۹۹۵؛ ۱۹۹۶). هنگامی که به یاد آوردن اطلاعات تنها زمانی امکان‌پذیر باشد که حیوان در روز آزمون در همان شرایط روز آموزش قرار گرفته باشد، یادگیری وابسته به وضعیت وجود دارد (ایزکونیردو^۶، ۱۹۸۵؛ خاوندگار، همایون، ترکمان-بوترابی و زرین دست، ۲۰۰۲؛ همایون، خاوندگار و زرین دست، ۲۰۰۳؛ زرین دست و رضایوف، ۲۰۰۴).

تحقیقات روی حیوانات نشان داده است که اثر اتانول بر شکل‌گیری حافظه به دلیل تأثیر آن بر تشکیلات هیپوکامپی می‌باشد (ریابینین^۷، میلر^۸ و دورانت^۹، ۲۰۰۲). اتانول بر تشکیل هیپوکامپی حافظه مانند یادگیری اجتنابی غیرفعال و حافظه فضایی حیوانات آزمایشگاهی آثار مهاری دارد (بامر^{۱۰} و چشر^{۱۱}، ۱۹۸۲؛ هراندز^{۱۲} و پاول^{۱۳}، ۱۹۸۶؛ نابشیمیا، توهیاما^{۱۴} و کامایاما، ۱۹۸۸؛ ملکیور^{۱۵}، گلاسکی^{۱۶} و رتیزمان^{۱۷}، ۱۹۹۳؛ گی‌ونس^{۱۸}، ۱۹۹۵؛ ماتیوس، سیمسون^{۱۹} و بست^{۲۰}، ۱۹۵۵؛ ملیا^{۲۱}، ریابینین، کورودیماس^{۲۲}، ویلسون^{۲۳} و لدوکس^{۲۴}، ۱۹۹۶؛ ریابینین و همکاران، ۲۰۰۲).

مصرف زیاد اتانول سبب تغییر نوروفیزیولوژی سیستم

هیپوکامپی می‌شود و ویژگی فضایی سلول‌های هیپوکامپ را در روشی وابسته به وضعیت کاهش می‌دهد (اسواترولدر^{۲۵}، ویلسون و تایب^{۲۶}، ۱۹۵۵؛ ریابینین، ملیا، کول^{۲۷}، بلوم^{۲۸} و ویلسون، ۱۹۵۵). به علاوه گزارش شده است که مصرف اتانول فعالیت تحریکی NMDA را در نورون‌های هیپوکامپی مهار (لووینگر^{۲۹}، وایت و ویت^{۳۰}، ۱۹۹۰) و موجب کاهش رهاسازی گلوتامات در هیپوکامپ پستی می‌گردد (مقدم و بولینانو^{۳۱}، ۱۹۹۴).

در افراد الکلی مسیرهای نوروشیمیایی متعددی مانند سیستم‌های نوروترانسمیتری دوپامین، استیل کولین، گابا، نوراپی نفرین، سروتونین، اپیوئید و کانابینوئید نقش دارند (انجلو^{۳۲} و همکاران، ۱۹۹۲؛ کوب^{۳۳}، ۱۹۹۲؛ گونزالس^{۳۴} و ویس^{۳۵}، ۱۹۹۸؛ استانکامپیانو^{۳۶} و همکاران، ۲۰۰۴؛ رادا^{۳۷}، جانسون^{۳۸}، لویز^{۳۹} و هوبل^{۴۰}، ۲۰۰۴؛ تانوس^{۴۱} و همکاران، ۲۰۰۵). ذکر این نکته نیز لازم است که مسیر کولینرژیک به هیجان، حرکت، یادگیری و حافظه، شناخت و

1- Kameyama	2- Nabeshima
3- Kozawa	4- Nakagawa
5- Iwasaki	6- Izquierdo
7- Ryabinin	8- Miller
9- Durrant	10- Bammer
11- Chesher	12- Hernandez
13- Powell	14- Tohyama
15- Melchior	16- Glasky
17- Ritzmann	18- Givens
19- Simson	20- Best
21- Melia	22- Corodimas
23- Wilson	24- Ledoux
25- Swartzwelder	26- Tayyeb
27- Cole	28- Bloom
29- Lovinger	30- Weight
31- Bolinao	32- Engel
33- Koob	34- Gonzales
35- Wiess	36- Stancampiano
37- Rada	38- Johnson
39- Lewis	40- Hoebel
41- Thanos	42- Stolerman
43- Garcha	44- McIntyre
45- Ragozzino	46- Gold
47- Ericson	48- Molander
49- Lof	50- Soderpalm
51- See	52- McLaughlin
53- Fuchs	54- Fibiger
55- Blokland	56- Hasselmo
57- Power	58- Vazdarjanova
59- McGaugh	60- Bower
61- Ikonen	62- McMahan
63- Gallagher	64- Eichenbaum
65- Tanila	66- Varga
67- Van der Zee	68- McDaniel
69- Morrow	

از خط وسط $\pm 2\text{mm}$ = میانی-جانبی و از سطح مجمله $1/2\text{mm}$ = خلفی-شکمی^۱، کلیه حیوانات در ناحیه CA1 کانول گذاری شدند. بعد از پایان جراحی، برای بهبود حیوان و از بین رفتن استرس جراحی، ۷-۵ روز به حیوان‌ها استراحت داده شد و بعد از پایان این مدت، حیوانات جراحی شده آزمایش شدند. تزریق درون مغزی به وسیله سرنگ هاملتون با حجم یک میکرولیتر انجام شد. برای ارزیابی صحت عملیات و درستی مختصات محل تزریق و جراحی، از همان حجم محلول یک درصد آبی متیلن، باز کردن مجمله، بیرون آوردن مغز و ثابت کردن آن در محلول فرمالین ۱۰ درصد و ارزیابی و بررسی توزیع رنگ در ناحیه CA1 استفاده شد.

در تحقیق حاضر از یادگیری اجتنابی غیرفعال بر اساس پایین آمدن از سکو استفاده شد. به این ترتیب که تأخیر در پایین آمدن از سکو (بیشترین زمان ماندن روی سکو ۱۸۰ ثانیه) اندازه گیری شد و به عنوان معیاری برای مطالعه حافظه و یادگیری حیوان آزمایشگاهی به کار رفت (زرین دست و رضایوف، ۲۰۰۴). هر گروه آزمایشی شامل ۱۰ سر موش بود. دقیقاً ۳۰ دقیقه پیش از آموزش سالیان و اتانول به صورت درون صفاقی و روز آزمون داروهای کولینرژیک به درون ناحیه CA1 تزریق شد. پنج دقیقه بعد سالیان و اتانول تزریق شد و پس از ۳۰ دقیقه حیوان مورد آزمون قرار گرفت.

آزمایش اول

در این آزمایش هفت گروه حیوان مورد استفاده قرار گرفت. به یک گروه از حیوانات به عنوان گروه شاهد، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش و آزمون، سالیان (۱۰ ml/kg) به صورت داخل صفاقی و به سه گروه از حیوانات، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون، مقادیر مختلف اتانول (۱-۲۵ g/kg) به صورت درون صفاقی تزریق شد. در روز آزمون، این حیوانات سالیان دریافت کردند. به سه گروه دیگر، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، اتانول (۱ g/kg) و در روز آزمون، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون، مقادیر مختلف اتانول (۱-۲۵ g/kg) به صورت درون صفاقی تزریق شد.

به صورت حاد سبب ایجاد اثرات دوفازی^۱ در هیپوکامپ رت می شود (هن^۲، لوفل هولز^۳ و کلاین^۴، ۱۹۹۸). مطالعه فعالیت آنزیم استیل کولین ترنسفرز در موش های بزرگ آزمایشگاهی مشخص کرده است که اتانول سبب کاهش دوفازی فعالیت این آنزیم در قشر مغز می گردد (واتاناتورن^۵، کوتچاپ هاکدی^۶، کاسالوتی^۷، بالدوین^۸ و گوویتراپونگ^۹، ۱۹۹۶). اکنون با توجه به این که هیپوکامپ به اتانول حساس است و از آنجا که به نظر می رسد سیستم کولینرژیک هیپوکامپ، تأثیر اتانول را بر حافظه میانجی گری می کند، لذا در تحقیق حاضر آثار تزریق آگونیست ها و آنتاگونیست ها گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی به ناحیه CA1 هیپوکامپی، بر یادگیری وابسته به وضعیت اتانول در مدل اجتنابی غیرفعال در موش های کوچک آزمایشگاهی بررسی شد.

روش

در این تحقیق آزمایشی، از موش های کوچک آزمایشگاهی نر، نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳۰-۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه و در گروه های ده تایی نگهداری شدند و به غیر از زمان آزمایش، در تمام اوقات آب و غذای کافی در اختیار داشتند. هر حیوان فقط یک بار آزمایش شد. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته (۸ صبح تا ۷ شب) و دمای $22 \pm 2^\circ\text{C}$ بود. تمام آزمایش ها نیز در زمان معینی از روز انجام گرفت. برای انجام آزمایش ها از مواد و داروهای زیر استفاده شد: مخلوط کتامین هیدروکلراید و زایلزین که به عنوان داروی بیهوشی به صورت درون صفاقی تزریق می شد؛ اتانول؛ فیزوستیگمین به عنوان آگونیست گیرنده های موسکارینی؛ آتروپین به عنوان آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی؛ نیکوتین و مکامیل آمین به عنوان آنتاگونیست گیرنده های نیکوتینی.

برای جراحی و کانول گذاری، ابتدا حیوان وزن شد و سپس با تزریق درون صفاقی دارو، بیهوش گردید. آنگاه با استفاده از دستگاه استریوتاگس و مختصات ناحیه CA1 بر اساس اطلس مغز موش کوچک آزمایشگاهی [از برگما $2/3\text{mm}$ = قدامی-خلفی،

1- biphasic
3- Loffelholz
5- Wattanathorn
7- Casalotti
9- Govitrapong

2- Henn
4- Klein
6- Kotchabhakdi
8- Baldwin

سکینه علی جان پور و همکاران

آزمایش دوم

مختلف مکامیل آمین ($4-1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) را به صورت درون مغزی دریافت کردند و پنج دقیقه بعد، سالیین یا اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) به آنها تزریق شد.

آنالیز آماری

کلیه داده‌ها به وسیله آنالیز آماری کروسکال-والیس^۱ که نوعی آنالیز واریانس غیرپارامتری یک طرفه است، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و به دنبال آن از آزمون آماری من-ویتنی U^۲ برای مقایسه جفت گروه‌ها استفاده شد. در تمامی آزمایش‌ها $p < 0.05$ به عنوان معیار معنی دار بودن مقایسه بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر اتانول بر یادآوری

تزریق اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) پیش از آموزش در مقایسه با حیواناتی که سالیین دریافت کردند سبب تخریب به یادآوری در روز آزمون گردید [$H(3)=10/47, p < 0.01$]. در گروه دیگر تزریق اتانول ($1/5 \text{ g}/\text{kg}$) در مرحله پیش از آزمون توانست تخریب حافظه ناشی از تزریق پیش از آموزش اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) را مهار و حافظه وابسته به وضعیت ایجاد نماید [$H(3)=16/25, p < 0.01$] (شکل ۱).

اثرات پیش از آزمون فیزوستیگمین بر حیوانات آموزش دیده با سالیین یا اتانول

تزریق درون هیپوکامپی مقادیر مختلف فیزوستیگمین در روز آزمون به حیواناتی که در روز آموزش سالیین دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل، هیچ تغییر معنی داری در زمان توقف روی سکو نشان نداد. تزریق فیزوستیگمین به حیواناتی که در مرحله قبل از آموزش اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) دریافت کرده بودند، به یادآوری را به طور قابل توجهی بهبود بخشید [$H(3)=11/7, p < 0.01$]. همچنین تزریق فیزوستیگمین پیش از آزمون همراه با مقدار غیر مؤثر اتانول ($0/25 \text{ g}/\text{kg}$) یادگیری وابسته به وضعیت اتانول را القا کرد [$H(3)=15/4, p < 0.01$] (شکل ۲).

به چهار گروه از حیوانات، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالیین ($10 \text{ ml}/\text{kg}$) و در روز آزمون، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون، مقادیر مختلف فیزوستیگمین ($5-0 \mu\text{g}/\text{mouse}$) به درون نواحی CA1 هیپوکامپ تزریق شد حیوانات پس از دریافت سالیین ($10 \text{ ml}/\text{kg}$) مورد آزمون قرار گرفتند. به چهار گروه دیگر ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، اتانول ($1 \text{ gr}/\text{kg}$) تزریق گردید و ۲۴ ساعت بعد، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون همراه سالیین ($10 \text{ ml}/\text{kg}$) مقادیر مختلف فیزوستیگمین ($5-0 \mu\text{g}/\text{mouse}$) به درون نواحی CA1 هیپوکامپ تزریق شد. به چهار گروه دیگر نیز ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون، مقادیر مختلف فیزوستیگمین همراه با اتانول ($0/25 \text{ g}/\text{kg}$) تزریق شد.

آزمایش سوم

در این آزمایش، از هشت گروه حیوان استفاده شد که ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، سالیین ($10 \text{ ml}/\text{kg}$) یا اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) دریافت کرده بودند. در روز آزمون، مقادیر مختلف آتروپین ($8-2 \mu\text{g}/\text{mouse}$) به صورت داخل هیپوکامپی تزریق شد و بعد از پنج دقیقه، سالیین یا اتانول دریافت کردند و ۳۰ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند.

آزمایش چهارم

چهار گروه از حیوانات، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالیین و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف نیکوتین ($5-0/1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) از طریق درون هیپوکامپی دریافت نمودند. به چهار گروه دیگر، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، اتانول ($1 \text{ gr}/\text{kg}$) و ۲۴ ساعت بعد مقادیر مختلف نیکوتین ($5-0/1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) به همراه سالیین تزریق گردید و ۳۰ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند. چهار گروه باقی مانده، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش اتانول دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف نیکوتین به درون CA1 هیپوکامپ آنها تزریق شد و سپس اتانول ($0/25 \text{ g}/\text{kg}$) دریافت کردند.

آزمایش پنجم

به هشت گروه از حیوانات، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالیین یا اتانول ($1 \text{ g}/\text{kg}$) تزریق گردید. در روز آزمون، کلیه گروه‌ها مقادیر

1- Kruskal-Wallis

2- Mann-Withney U

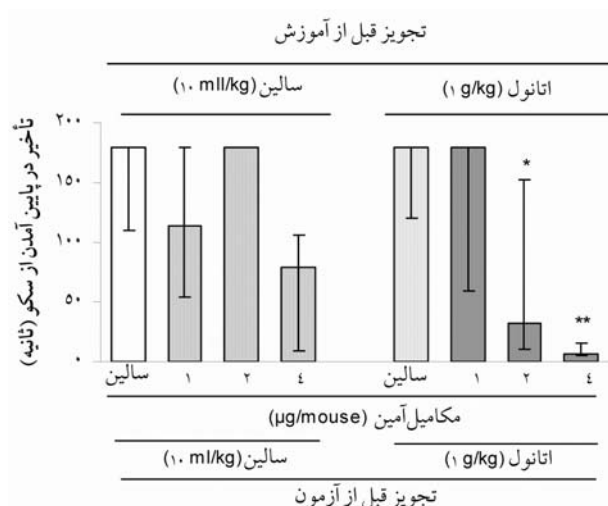
اثرات پیش از آزمون مکامیل آمین بر حیوانات آموزش دیده با سالین یا اتانول

همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود در به یادآوری حیواناتی که فقط مقادیر مختلف مکامیل آمین ($4-1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) دریافت کرده بودند، تغییری حاصل نشد. در حالی که تزریق درون هیپوکامپی مکامیل آمین توانست یادگیری وابسته به وضعیت اتانول را مهار کند [$H(3)=13/3, p<0/01$].

بحث

یافته‌ها نشان داد که مصرف اتانول پیش از آموزش، یادآوری را تخریب می‌کند. مصرف همان مقدار دارو پیش از آزمون، باعث مهار تخریب حافظه ناشی از مصرف اتانول در روز آموزش می‌شود و یادگیری وابسته به وضعیت اتانول ایجاد می‌کند. این نتایج مطالعات قبلی را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که اتانول وضعیتی در حافظه ایجاد می‌کند که در آن شرایط حیوان قادر به یاد گرفتن و به یاد آوردن پاسخی خاص می‌باشد (نابشیم، توهیاما، ایشهارا^۱ و کامیاما، ۱۹۹۱). بسیاری از تحقیقات نشان‌دهنده نقش سیستم کولینرژیک در یادگیری و حافظه است. در این راستا گزارش شده است که اختلال سیستم کولینرژیک در فراموشی ناشی از اتانول نقش دارد. شواهد مهمی علت تأثیر اتانول بر حافظه را تأثیر آن در تشکیلات هیپوکامپی می‌دانند (ریابینسین و همکاران، ۱۹۹۵؛ گی و نس، ۱۹۹۵).

مطالعات حاکی از آن است که مصرف زیاد اتانول، فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را در هیپوکامپ حیوانات افزایش می‌دهد (سولیمان^۲ و گابریل^۳، ۱۹۸۵). در این راستا توکانگه^۴ و همکاران (۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند که اتانول با تخریب فعالیت سلول‌های هرمی هیپوکامپ، حافظه و یادگیری فضایی را کاهش می‌دهد. همچنین با مصرف مزمن اتانول، تنظیم شلیک عصبی هیپوکامپ، به علت تخریب سیستم‌های کولینرژیک و گابارژیک، تغییر می‌کند. تخریب حافظه ناشی از مصرف اتانول، با دستکاری‌های دارویی در سیستم کولینرژیک بهبود می‌یابد



شکل ۵- اثرات پیش از آزمون مکامیل آمین به دنبال تزریق پیش از آموزش سالین یا اتانول. $p<0/05$ و $p<0/01$: اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه اتانول/تانول.

اثرات پیش از آزمون آتروپین بر حیوانات آموزش دیده با سالین یا اتانول

تزریق درون هیپوکامپی مقادیر مختلف آتروپین در روز آزمون به حیواناتی که در روز آموزش سالین دریافت کرده بودند، یادآوری حافظه را در مقایسه با گروه کنترل تغییر نداد (شکل ۳). تزریق مقادیر مختلف آتروپین همراه با اتانول (1 g/kg) در روز آزمون به حیواناتی که در روز آموزش اتانول (1 g/kg) دریافت کرده بودند، موجب مهار یادگیری وابسته به وضعیت اتانول شد [$H(3)=11/1, p<0/01$].

اثرات پیش از آزمون نیکوتین بر حیوانات آموزش دیده با سالین یا اتانول

در مقایسه با گروه شاهد، تزریق مقادیر مختلف نیکوتین به CA1 هیپوکامپ در روز آزمون به حیواناتی که در روز آموزش سالین دریافت کرده بودند، تغییر معنی داری نشان نداد (شکل ۴). همچنین تزریق درون هیپوکامپی نیکوتین (0/5 و 0/3 μg/mouse) همراه با سالین به حیواناتی که در مرحله قبل از آموزش اتانول دریافت کرده بودند، به یادآوری را به میزان قابل توجهی بهبود بخشید [$H(3)=12/6, p<0/01$]. از سوی دیگر تزریق پیش از آزمون نیکوتین، همراه با یک مقدار بی اثر اتانول (0/25 g/kg) یادگیری وابسته به وضعیت را القا نمود [$H(3)=12, p<0/01$].

1- Ishihara

2- Soliman

3- Gabriel

4- Tokunaga

(۲۰۰۶) و همچنین تحریکات پاداش را ممکن است یادگیری وابسته به پاداش را ایجاد نماید (رضایوف، زرین دست، صحرایی و حائری روحانی، ۲۰۰۳). با در نظر داشتن چنین سازوکاری احتمال می رود اتانول همراه با فیزوستیگمین یا نیکوتین یادگیری را افزایش دهد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف آتروپین یا مکامیل آمین به تنهایی نتوانست بر حافظه تأثیر بگذارد، در حالی که تزریق همان مقدار دارو به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی همراه با تزریق درون صفاقی اتانول، حافظه وابسته به وضعیت را مهار نمود. اگرچه آزادسازی استیل کولین بعد از تزریق اتانول اندازه گیری نشده است، اما مهار یادآوری حافظه وابسته به اتانول، با تزریق آتروپین و مکامیل آمین، حاکی از نقش سیستم کولینرژیک هیپوکامپ در ایجاد این وضعیت می باشد. در بسیاری از موارد، تزریق سیستمیک یا درون مغزی داروهای آنتی کولینرژیک مانند آتروپین و همچنین تخریب سیستم کولینرژیک موجب آسیب حافظه می گردد (دکر^{۳۲} و مک گا^{۳۳}، ۱۹۹۱؛ پرادو - آلکالا^{۳۴}، فرناندز-ریز^{۳۵} و کورارتر^{۳۶}، ۱۹۹۳؛ سارا^{۳۷}، ۲۰۰۰؛ بوکیا^{۳۸}، بلیک^{۳۹}، آکوستا^{۴۰} و باراتیا^{۴۱}، ۲۰۰۳). همچنین نشان داده شده است که جذب اتانول و نیز افزایش آزادسازی دوپامین در هسته اکومبیس و تحریک حرکتی ایجاد شده با مصرف سیستمیک اتانول یا مکامیل آمین مهار می شود (بلومکوئیست^{۴۲}، سودرپالم و آنجلو، ۱۹۹۲؛ بلومکوئیست، آنجلو، نیس برنت^{۴۳} و سودرپالم، ۱۹۹۳؛ بلومکوئیست، اریکسون، جانسون، آنجلو و سودرپالم، ۱۹۹۶)؛

(آرندت^۱، شوگنز^۲ و بیگل^۳، ۱۹۹۰؛ آرندت، ۱۹۹۴). با توجه به اهمیت سیستم کولینرژیک در القای اثرات اتانول، در تحقیق حاضر اثرات تزریق درون هیپوکامپی داروهای کولینرژیک بر حافظه وابسته به وضعیت اتانول، در موش های کوچک آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج حاضر نشان داد که تزریق فیزوستیگمین (آنتی کولین استراز) یا نیکوتین به نواحی CA1 هیپوکامپ پستی به تنهایی نتوانست حافظه را تحت تأثیر قرار دهد. از سوی دیگر تزریق این داروها در روز آزمون نتوانست تخریب حافظه ناشی از اتانول را در روز آموزش مهار کند. همچنین هنگامی که این داروها با مقدار غیر مؤثر اتانول (که قادر به القای حافظه وابسته به وضعیت نبودند) به صورت توأم به حیوان تزریق شد، به یادآوری را بهبود بخشید و حافظه وابسته به وضعیت اتانول را القا کرد. این نتایج احتمالاً می تواند نقش محرک گیرنده های کولینرژیک هیپوکامپ پستی را در یادگیری وابسته به وضعیت اتانول نشان دهد. این یافته ها تأیید مطالعاتی است که نشان دهنده نقش سیستم کولینرژیک در یادگیری و حافظه (فار^۴، فلود^۵ و مورلی^۶، ۲۰۰۰) و یا نقش گیرنده های موسکارینی (اسکولو^۷ و کلسکونیکو^۸، ۱۹۹۵) و نیکوتینی (هانتر^۹، میر^{۱۰}، کیم^{۱۱}، پاپک^{۱۲} و دفایبری^{۱۳}، ۱۹۹۴) در تنظیم عمل حافظه می باشد. همچنین در تثبیت حافظه، بسیاری از تحقیقات نشانگر وجود برهم کنش اتانول و سیستم کولینرژیک در حیوانات آزمایشگاهی است (آرندت و همکاران، ۱۹۹۰؛ پیک^{۱۴}، کوپرمن^{۱۵}، ترومبکا^{۱۶}، روگل-فانچز^{۱۷} و یانی^{۱۸}، ۱۹۹۳). از سوی دیگر بین اتانول و گیرنده های نیکوتینی استیل کولین موجود زنده (کریسول^{۱۹} و همکاران، ۱۹۹۳؛ فروه لیچ^{۲۰}، پاتزلت^{۲۱} و ایلس^{۲۲}، ۱۹۹۴؛ یانگ^{۲۳}، کریسول^{۲۴} و بریز^{۲۵}، ۱۹۹۹)، محیط کشت (مارسزالک^{۲۶}، آستروپ^{۲۷} و ناراهاشی^{۲۸}، ۱۹۹۹) و سیستم های بیانی^{۲۹} (کاردوسو^{۳۰} و همکاران، ۱۹۹۹؛ دفایبری، پاپک و میر، ۱۹۹۵؛ یو^{۳۱} و همکاران، ۱۹۹۶) برهم کنش های مستقیمی وجود دارد. مطالعات قبلی نشان داده اند که گیرنده های کولینرژیک آمیگدال و هیپوکامپ نقش مهمی در یادگیری وابسته به پاداش ایفا می کند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۵؛ رضایوف و همکاران،

- | | |
|------------------------|------------------|
| 1- Arendt | 2- Schugens |
| 3- Bigl | 4- Farr |
| 5- Flood | 6- Morley |
| 7- Sokolov | 8- Kleschevnikov |
| 9- Hunter | 10- Meyer |
| 11- Kem | 12- Papke |
| 13- Defibere | 14- Pick |
| 15- Cooperman | 16- Trombka |
| 17- Rogel-Fuchs | 18- Yanai |
| 19- Criswell | 20- Frohlich |
| 21- Patzelt | 22- Illes |
| 23- Yang | 24- Criswell |
| 25- Breese | 26- Marszalec |
| 27- Aistrup | 28- Narahashi |
| 29- expression systems | 30- Cardoso |
| 31- Yu | 32- Decker |
| 33- McGaugh | 34- Prado-Alcala |
| 35- Fernandez-Ruiz | 36- Quirarte |
| 37- Sara | 38- Boccia |
| 39- Blake | 40- Acosta |
| 41- Barattia | 42- Blomqvist |
| 43- Nissbrandt | |

سکینه علی جان پور و همکاران

که سیستم کولینرژیک هیپوکامپ پشتی از طریق گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی نقش مهمی در القای حافظه وابسته به وضعیت اتانول ایفا می‌کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کمک‌های سرکار خانم دلفی، کارشناس ارشد آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری تشکر و قدردانی می‌گردد.

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۱۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۵/۲۷

- | | |
|---------------------------|------------|
| 1- Olausson | 2- Larsson |
| 3- ventral tegmental area | 4- Yeomans |
| 5- Baptista | |

سودرپالم، اریکسون، الیسون^۱ و بلومکوئیست، ۲۰۰۰). لارسون^۲، اسونسون، سودرپالم و آنجلو (۲۰۰۲) تأثیرات تحریکی و تقویتی اتانول را از طریق گیرنده‌های استیل کولین در سیستم عصبی می‌دانند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تزریق آتروپین به ناحیه تگمنتوم شکمی^۳ (VTA) پاداش مغزی را مهار می‌کند (یئومانس^۴ و باپتیسا^۵، ۱۹۹۷) و تزریق محیطی مکامیل آمین و یا درون VTA سبب کاهش تأثیر الکل بر سیستم دوپامین مزولیمبیک می‌شود (بلومکوئیست و همکاران، ۱۹۹۳؛ اریکسون، بلومکوئیست، آنجلو و سودرپالم، ۱۹۹۸)، با توجه به تأثیر تزریق فیزوستیگمین یا نیکوتین (افزایش یادآوری) و همچنین آتروپین یا مکامیل آمین (کاهش یادآوری) به ناحیه CA1 هیپوکامپ همراه با اتانول، به نظر می‌رسد

منابع

- Arendt, T., Schugens, M. M., & Bigl, V. (1990). The cholinergic system and memory: Amelioration of ethanol-induced memory deficiency by physostigmine in rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, 50(4-5), 251-261.
- Arendt, T. (1994). Impairment in memory function and neurodegenerative changes in the cholinergic basal forebrain system induced by chronic intake of ethanol. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 44, 173-187.
- Bammer, G., & Chesher, G. B. (1982). An analysis of some effects of ethanol on performance in a passive avoidance task. *Psychopharmacology*, 77, 66-73.
- Blokland, A. (1996). Acetylcholine: A neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research Review*, 21, 285-300.
- Blomqvist, O., Engel, J. A., Nissbrandt, H., & Söderpalm, B. (1993). The mesolimbic dopamine-activating properties of ethanol are antagonized by mecamylamine. *European Journal of Pharmacology*, 249, 207-213.
- Blomqvist, O., Ericson, M., Johnson, D. H., Engel, J. A., & Söderpalm, B. (1996). Voluntary ethanol intake in the rat: Effects of nicotinic acetylcholine receptor blockade or subchronic nicotine treatment. *European Journal of Pharmacology*, 314, 257-267.
- Blomqvist, O., Söderpalm, B., & Engel, J. A. (1992). Ethanol-induced locomotor activity: Involvement of central nicotinic acetylcholine receptors? *Brain Research Bulletin*, 29, 173-178.
- Boccia, M. M., Blake, M. G., Acosta, G. B., & Barattia, C. M. (2003). Atropine, an anticholinergic drug, impairs memory retrieval of a high consolidated avoidance response in mice. *Neuroscience Letters*, 345, 97-100.
- Cardoso, R. A., Brozowski, S. J., Chavez-Noriega, L. E., Harpold, M., Valenzuela, C. F., & Harris, R. A. (1999). Effects of ethanol on recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289, 774-780.
- Criswell, H. E., Simson, P. E., Duncan, G. E., McCown, T. J., Herbert, J. S., Morrow, A. L., & Breese, G. R. (1993). Molecular basis for regionally specific action of ethanol on GABAA receptors: Generalization to other ligand-gated ion channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267, 522-537.
- Decker, M. W., McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, 7, 151-168.
- de Fiebre, C. M., Papke, R. L., & Meyer, E. M. (1995). Effects of ethanol on neuronal nicotinic receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *25th Annual Meeting of the Society for Neuroscience*. 206-208.
- Engel, J. A., Enerback, C., Fahlke, C., Hulthe, P., Hard, E., Johannessen, K., Svensson, L., & Söderpalm, B. (1992). Serotonergic and dopaminergic involvement in ethanol intake. In C. A. Naranjo & E. M. Sellers (Eds.), *Novel pharmacological interventions for alcoholism*, (pp. 68-92). New York: Springer.

- Ericson, M., Blomqvist, O., Engel, J. A., & Söderpalm, B. (1998). Voluntary ethanol intake in the rat and the associated accumbal dopamine overflow are blocked by ventral tegmental mecamylamine. *European Journal of Pharmacology*, 358, 189-96.
- Ericson, M., Molander, A., Lof, E., Engel, J. A., & Söderpalm, B. (2003). Ethanol elevates accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 467, 85-93.
- Farr, S. A., Flood, J. F., & Morley, J. E. (2000). The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic, and glutamatergic receptor modulation on posttrial memory processing in the hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73, 150-167.
- Fibiger, H. C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: A review of recent evidence. *Trends in Neuroscience*, 14, 220-223.
- Fröhlich, R., Patzelt, C., & Illes, P. (1994). Inhibition of excitatory amino acid receptors and nicotinic acetylcholine receptors at rat locus coeruleus neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 350(6), 626-31.
- Givens, B. (1995). Low doses of ethanol impair spatial working memory and reduce hippocampal theta activity. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 763-767.
- Gonzales R. A., & Weiss F. (1998). Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(24), 10663-10671.
- Hasselmo, M. E., Bower, J. M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends in Neuroscience*, 16, 218-222.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 351-359.
- Henn, C., Löffelholz, K., & Klein, J. (1998). Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 357, 640-647.
- Hernandez, L. L., & Powell, D. A. (1986). Ethanol enhancement of Pavlovian conditioning: Comparison with instrumental conditioning. *Psychopharmacology*, 88, 75-81.
- Homayoun, H., Khavandgar, S., & Zarrindast, M. R. (2003). Morphine state-dependent learning: Interactions with alpha2- adrenoceptors and acute stress. *Behavioural Pharmacology*, 14, 41-48.
- Hunter, B. E., de Fiebre, C. M., Papke, R., Kem, W. R., L., & Meyer, E. M. (1994). A novel nicotinic agonist facilitates induction of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 168, 130-134.
- Ikonen, S., McMahan, R., Gallagher, M., Eichenbaum, H., & Tanila, H. (2002). Cholinergic system regulation of spatial representation by the hippocampus. *Hippocampus*, 12, 386-397.
- Izquierdo, I. (1980). Effect of beta-endorphin and naloxone on acquisition, memory, and retrieval of shuttle avoidance and habituation learning in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 69, 111-115.
- Kameyama, T., Nabeshima, T., & Kozawa, T. (1986). Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *Journal of Pharmacological Methods*, 16, 39-52.
- Khavandgar, S., Homayoun, H., Torkaman-Boutorabi, A., & Zarrindast, M. R. (2002). The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 390-405.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Larsson, A., Svensson, L., Soderpalm, B., & Engel, J. A. (2002). Role of different nicotinic acetylcholine receptors in mediating behavioral and neurochemical effects of ethanol in mice. *Alcohol*, 28, 157-167.
- Lovinger, D. M., White, G., & Weight, F. F. (1990). NMDA receptor-mediated synaptic excitation selectively inhibited by ethanol in hippocampal slice from adult rat. *The Journal of Neuroscience: The official Journal of the Society for Neuroscience*, 10, 1372-1379.
- Marszalec, W., Aistrup, G. L., & Narahashi, T. (1999). Ethanol-nicotine interactions at alpha-bungarotoxin-insensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat cortical neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 439-445.
- Matthews, D. B., Simson, P. E., Best, P. J. (1995). Acute ethanol impairs spatial memory but not stimulus/response memory in the rat. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19(4), 902-909.
- McIntyre, C. K., Ragozzino, M. E., & Gold, P. E. (1998). Intra-amygdala infusions of scopolamine impair performance on a conditioned place preference task but not a spatial radial maze task. *Behavioural Brain Research*, 95(4), 219-226.
- Melchior, C. L., Glasky, A. J., & Ritzmann, R. F. (1993). A low dose of ethanol impairs working memory in mice in a win-shift foraging paradigm. *Alcohol*, 10, 491-493.

- Melia, K. R., Ryabinin, A. E., Corodimas, K. P., Wilson, M. C., & Ledoux, J. E. (1996). Hippocampal-dependent learning and experience-dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol. *Neuroscience*, 74(4), 313–322.
- Moghaddam, B., Bolinao, M. L. (1994). Biphasic effect of ethanol on extracellular accumulation of glutamate in the hippocampus and the nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*, 178, 99–102.
- Nabeshima, T., Tohyama, K., & Kameyama, T. (1988). Reversal of alcohol-induced amnesia by benzodiazepine inverse agonist Ro 15-4513. *European Journal of Pharmacology*, 155, 211–217.
- Nabeshima, T., Tohyama, K., Ishihara, S., & Kameyama, T. (1991). Involvement of the cholinergic neuronal system and benzodiazepine receptors in alcohol-induced amnesia. *European Journal of Pharmacology*, 195, 285–289.
- Nakagawa, Y., & Iwasaki, T. (1995). Involvement of benzodiazepine/GABA-A receptor complex in ethanol-induced state-dependent learning in rats. *Brain Research*, 686, 70–76.
- Nakagawa, Y., & Iwasaki, T. (1996). Ethanol-induced state-dependent learning is mediated by 5-hydroxytryptamine₃ receptors but not by N-methyl-D-aspartate receptor Complex. *Brain Research*, 706, 227–232.
- Pick, C. G., Cooperman, M., Trombka, D., Rogel-Fuchs, Y., & Yanai, J. (1993). Hippocampal cholinergic alternations and related behavioral deficits after early exposure to ethanol. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Development Neuroscience*, 11, 379–385.
- Prado-Alcala, R. A., Fernandez-Ruiz, J., & Quirarte, G. (1993). Cholinergic neurons and memory. In T. W. Stone (Ed.), *Synaptic Transmission 2*, (pp. 57–69). London: Taylor and Francis.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 178–193.
- Rada, P., Johnson, D. F., Lewis, M. J., & Hoebel, B. G. (2004). In alcohol-treated rats, naloxone decreases extracellular dopamine and increases acetylcholine in the nucleus accumbens: Evidence of opioid withdrawal. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 79, 599–605.
- Rezayof, A., Zarrindast, M. R., Sahraei, H., & Haeri-Rohani, A. (2003). Involvement of dopamine receptors of the dorsal hippocampus on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 415–423.
- Rezayof, A., Zatali, H., Haeri-Rohani, A. & Zarrindast, M. R., (2006). Dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors are involved in mediating morphine reward. *Behavioural Brain Research*, 166, 281–290.
- Rezayof, A., Amini, R., Rassouli, Y., & Zarrindast, M. R. (2006). Influence of nitric oxide on morphine-induced amnesia and interactions with dopaminergic receptor agents. *Physiology and Behavior*, 88, 124–131.
- Ryabinin, A. E., Melia, K. R., Cole, M., Bloom, F. E., Wilson, M. C. (1995). Alcohol selectively attenuates stress-induced c-fos expression in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 15, 721–730.
- Ryabinin, A. E., Criado, J. R., Henriksen, S. J., Bloom, F. E., & Wilson, M. C. (1997). Differential sensitivity of c-fos expression in hippocampus and other brain regions to moderate and low doses of alcohol. *Molecular Psychiatry*, 2, 32–43.
- Ryabinin, A. E., Miller, M. N., & Durrant, S. (2002). Effects of acute alcohol administration on object recognition learning in C57BL/6J mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71, 307–312.
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7, 73–84.
- See, R. E., McLaughlin, J., & Fuchs, R. A. (2003). Muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala blocks acquisition of cocaine-stimulus association in a model of relapse to cocaine-seeking behavior in rats. *Neuroscience*, 117, 477–483.
- Silvers, J. M., Tokunaga, S., Berry, R. B., White, A. M., & Matthews, D. B. (2003). Impairments in spatial learning and memory: Ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus. *Brain Research Reviews*, 43, 275–284.
- Soderpalm, B., Ericson, M., Olausson, P., Blomqvist, O., & Engel, J. A. (2000). Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behavioural Brain Research*, 113, 85–96.
- Sokolov, M. V., & Kleschevnikov, A. M. (1995). Atropine suppresses associative LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Research*, 672, 281–284.
- Soliman, K. F., Gabriel, N. N. (1985). Brain cholinergic involvement in the rapid development of tolerance to the hypothermic action of ethanol. *General Pharmacology*, 16(2), 137–140.
- Stancampiano, R., Carta, M., Cocco, S., Curreli, R., Rossetti, Z. L., & Fadda, F. (2004). Biphasic effects of

- ethanol on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex. *Brain Research*, 997, 128-132.
- Stolerman, I. P., Garcha, H. S., & Mirza, N. R. (1995). Dissociations between the locomotor stimulant and depressant effects of nicotinic agonists in rats. *Psychopharmacology*, 117, 430-437.
- Swartzwelder, H. S., Wilson, W. A., & Tayyeb, M. I. (1995). Age-dependent inhibition of long-term potentiation by ethanol in immature versus mature hippocampus. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 19, 1480-1485.
- Thanos, P. K., Katana, J. M., Ashby, R., Michaelides, M., Gardner, E. L., Heidbreder, A., & Volkow, N. D. (2005). The selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011-A attenuates ethanol consumption in ethanol preferring (P) and non-preferring (NP) rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 190-197.
- Tokunaga, S., McDaniel, J. R., Morrow, A. L., & Matthews, D. B. (2003). Effect of acute ethanol administration acute allopregnanolone administration on spontaneous hippocampal pyramidal cell neural activity. *Brain Research*, 967, 273-280.
- Van der Zee, E. A., Biemans, B. A., Gerkema, M. P., & Daan, S. (2004). Habituation to a test apparatus during associative learning is sufficient to enhance muscarinic acetylcholine receptor-immunoreactivity in rat suprachiasmatic nucleus. *Journal of Neuroscience Research*, 78, 508-519.
- Varga, C., Hartig, W., Grosche, J., Keijsers, J., Luiten, P. G., Seeger, J., Brauer, K., Harkany, T. (2003). Rabbit forebrain cholinergic system: Morphological characterization of nuclei and distribution of cholinergic terminals in the cerebral cortex and hippocampus. *The Journal of Comparative Neurology*, 460, 597-611.
- Wattanathorn, J., Kotchabhakdi, N., Casalotti, S. O., Baldwin, B. A., & Govitrapong, P. (1996). Ethanol alone or with dexamethasone alters the kinetics of choline acetyltransferase. *European Journal of Pharmacology*, 313, 69-72.
- Yang, X., Criswell, H. E., Breese, G. R. (1999a). Action of ethanol on responses to nicotine from cerebellar interneurons and medial septal neurons: Relationship to methyllycaconitine inhibition of nicotine responses. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 23, 983-990.
- Yang, X., Criswell, H. E., Breese, G. R. (1999b). Action of ethanol on responses to nicotine from cerebellar Purkinje neurons: Relationship to methyllycaconitine (MLA) inhibition of nicotine responses. *Neurochemistry International*, 35, 185-194.
- Yeomans, J., & Baptista, M. (1997). Both nicotinic and muscarinic receptors in ventral tegmental area contribute to brain-stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57, 915-921.
- Yu, D., Zhang, L., Eisele, J. L., Bertrand, D., Changeux, J. P., & Weight, F. F. (1996). Ethanol inhibition of nicotinic acetylcholine type alpha7 receptors involves the amino-terminal domain of the receptor. *Molecular Pharmacology*, 50, 1010-1016.
- Zarrindast, M. R., & Rezayof, A. (2004). Morphine state-dependent learning: Sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 497, 197-204.
- Zarrindast, M. R., Fattahi, Z., Rostami, P., & Rezayof, A. (2005). Role of the cholinergic system in the rat basolateral amygdala on morphine-induced conditioned place preference. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 82, 1-10.