

بررسی میزان خمیازه ناشی از بروموکریپتین در موشهای صحرایی کلستاتیک

دکتر محسن پرویز، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سیدمرتضی کریمیان، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر احمدرضا دهبور، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر منصور کشاورز، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Effect of Cholestasis on Bromocriptine-Induced Yawning ABSTRACT

The purpose of this study was investigation of effect of cholestasis on bromocriptine - induced yawning in male rats. Bromocriptine, the agonist of dopamine receptors (especially "D2"), causes yawning in male intact rats. In the present study, cholestasis was produced in male rats by surgery and ligation of common bile duct. The number of yawning induced by intraperitoneal injection of bromocriptine (11 mg/kg) was compared in cholestatic rats with sham operated and control groups. Immediately after injection of the drug and putting animals on the frame of behavioral study, the number of yawnings was determined in a period of one hour. Obtained results, indicated significant difference in the number of bromocriptine-induced yawning between cholestatic rats and the other two groups. There wasn't significant difference between sham and control rats. These results indicate that some changes occur in cholestatic rats which increase sensitivity and response of dopamine receptors.

Since it is proved that dopamine agonist - induced yawning is mediated via nitric oxide, and also level of nitric oxide is increased in cholestasis, it can be supposed that the mentioned response may be due to elevated level of nitric oxide.

On the other hand, increased number of yawning in cholestatic rats may be due to increased level of endogenous opioids in these animals.

Key Words: Bromocriptine; Yawning; Cholestasis; Dopamin Receptors

چکیده

سالم مقایسه شد. شمارش تعداد خمیازه‌ها بلافاصله پس از تزریق دارو و انتقال حیوان به روی دستگاه مشاهده رفتار به مدت یک ساعت صورت گرفت. نتایج اخذ شده نشان دهنده افزایش معنی دار (با $P < 0/05$) تعداد خمیازه ناشی از بروموکریپتین در گروه کلستاتیک، نسبت به دو گروه دیگر بود و اختلاف معنی داری بین گروههای شاهد جراحی و شاهد سالم وجود نداشت. بررسی نتایج، نشان دهنده بروز تغییر یا تغییراتی در موشهای کلستاتیک است که موجب افزایش حساسیت رسپتورهای دوپامینی و افزایش پاسخ آنها می‌شود. با توجه به اثبات میانجیگری نیتریک اکساید در

هدف از این مطالعه، بررسی میزان اثر بروموکریپتین در ایجاد خمیازه، در موشهای صحرایی نر کلستاتیک بود. بروموکریپتین یک داروی شناخته شده است که به عنوان آگونیست رسپتورهای دوپامینی (مخصوصاً رسپتور "D2") در تحقیقات مختلف به کار گرفته می‌شود و در موشهای صحرایی نر سالم، موجب بروز خمیازه می‌شود. در این تحقیق، پس از انجام عمل جراحی و بستن مجرای صفراوی مشترک، در گروهی از موشهای صحرایی نر، کلستاز ایجاد شد. تعداد خمیازه ناشی از تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین (11 mg/kg) در گروه کلستاتیک با دو گروه شاهد جراحی و شاهد

است (۳۵،۱۱). عوامل دیگری نیز به عنوان واسطه‌های بروز رفتار خمیازه مورد تأکید قرار گرفته است که در بحث مقاله به آنها اشاره خواهد شد.

روش و مواد

کلیه آزمایش‌ها بر روی موش صحرایی نر سفید صورت گرفت. حیوانات با وزن ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم از انستیتو رازی تهیه و به گروه فیزیولوژی منتقل شدند. حیوانات در قفسهای استیل توری و تحت شرایط محیطی یکسان با دوره‌های روشنایی، تاریکی دوازده ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا و با رعایت شرایط استاندارد گروه فیزیولوژی نگهداری شدند. عمل جراحی حدود یک هفته پس از انتقال حیوانات به قفسهای حیوانخانه گروه فیزیولوژی صورت گرفت. موشهای صحرایی در سه گروه تقسیم‌بندی شدند و هر حیوان تنها برای یک مرتبه مورد آزمون قرار گرفت.

گروههای سه‌گانه عبارت بودند از:

۱) گروه کنترل یا شاهد که هیچگونه عمل جراحی بر روی آنها صورت نگرفت (un-Op.)

۲) گروه شاهد جراحی که جراحی شده اما مجرای صفراوی آنها بسته نشد (Sham)

۳) گروه جراحی شده که مجرای صفراوی آنها بسته شد و ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از عمل، علایم زردی در آنها تظاهر می‌کرد (B.D.L. Bile Duct Ligated).

هر یک از گروههای سه‌گانه به دو زیرگروه تقسیم و هر زیرگروه مورد تزریق بروموکریپتین و یا سالین نرمال قرار گرفت.

ده روز پس از انجام عمل جراحی بر روی گروههای "B.D.L." و "Sham"، انجام تزریقات و مشاهده رفتار صورت می‌گرفت. جهت انجام عمل جراحی و بستن مجرای صفراوی، پس از تعیین وزن حیوان، تزریق داروی بیهوشی (ketamine HCl 50 mg/kg) به داخل صفاق صورت گرفت و پس از زدودن موهای ناحیه شکم و بستن حیوان بر روی تخت عمل، در زیر گزیفونید شکافی بر روی خط سفید ایجاد و مجرای صفراوی حیوان بیرون کشیده و بسته شد. حیوانات گروه sham نیز مورد عمل مشابه قرار گرفته، اما مجرای صفراوی آنها بسته نشد. سپس حیوانات مورد آزمون بر اساس گروه مربوط به خود به قفسهای حیوانخانه منتقل شدند (هرچهار حیوان در یک قفس). مرگ و میر حاصل از عمل جراحی به طور متوسط حدود ده درصد بود.

بروز خمیازه ناشی از آگونیستهای رسپتورهای دوپامینی و مطرح بودن افزایش میزان آن در جریان کلستاز، ممکن است افزایش پاسخ در اثر این عامل باشد.

از سوی دیگر، افزایش تعداد خمیازه در موشهای کلستاتیک می‌تواند ناشی از افزایش اوپیوئیدهای اندورژنی باشد که تجمع آنها در بدن موشهای صحرایی مبتلا به کلستاز حاد، قبلاً مورد تأکید قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: بروموکریپتین؛ خمیازه؛ کلستاز؛ رسپتورهای دوپامینی.

مقدمه

ایجاد کلستاز در حیوانات آزمایشگاهی به عنوان یک روش جراحی مناسب برای یافتن جنبه‌های مختلف ارتباط بین میانجیهای عصبی گوناگون مورد توجه محققان قرار گرفته است. معمولاً بیماران کلستاتیک مبتلا به خستگی و خارش هستند. برخی تحقیقات نشانگر نقش اصلی افزایش تون اوپیوئیدی مرکزی در ایجاد خارش ناشی از کلستاز است (۱۵،۱۰،۲).

محققان بسیاری در صدد یافتن جنبه‌های مختلف تغییرات میزان اوپیوئیدها و رسپتورهای آنها در جریان کلستاز بوده‌اند. مشخص شده است که در مغز حیوانات کلستاتیک رسپتورهای «μ» اوپیوئیدی «تنظیم کاهشی» (Down Regulation) پیدا می‌کنند (۳). در حیوانات کلستاتیک، تون اوپیوئیدی افزایش می‌یابد (۲).

در واقع، دیده شده است در حیوانات فوق میزان پپتید اوپیوئیدی قوی «BAM-22P» افزایش می‌یابد (۳۳) و مقدار متانکفالین و لوآنکفالین چند برابر می‌شود (۳۴).

از سوی دیگر، برخی محققان خمیازه را به عنوان ابزار مناسبی برای بررسی مکانیزمهای عصبی-شیمیایی دوپامینی مرکزی معرفی کرده‌اند (۱۱،۹).

عوامل بسیاری در بروز رفتار خمیازه مؤثر هستند. از جمله این عوامل می‌توان به: تحریک رسپتورهای مرکزی دوپامینی «D2» واقع در سبوم و جسم مخطط (۳۵،۲۶) و در واقع، تحریک اتورسپتورها (۵) و نیز تحریک رسپتور دوپامینی «D3» (۸،۴) اشاره کرد. از بین داروهای مختلفی که به عنوان آگونیست رسپتورهای دوپامینی می‌شناسیم، در برخی از تحقیقات انجام شده، اثر بروموکریپتین و برخی داروهای دیگر مورد بررسی قرار گرفته

تعیین مقدار داروی مصرفی، میزانی از دارو بود که در تحقیقات مشابه، بیشترین پاسخ را داده بود. پس از شمارش دقیق تعداد خمیازه‌ها، داده‌های جمع‌آوری شده، مورد محاسبه آماری قرار گرفت و با استفاده از «آزمون تی غیرمزدوج» (Unpaired T-test) مقایسه میانگین‌ها صورت گرفت. در مجموع ۶۴ موش صحرایی مورد آزمون قرار گرفتند که ۴۳ تای آنها پس از عمل جراحی در گروه‌های شاهد جراحی (۱۷ حیوان) و "B.D.L" (۲۶ حیوان) جای گرفتند.

نتایج

خلاصه‌ای از نتایج حاصل شده در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول ۱- خلاصه اطلاعات حاصل شده از تحقیق

	بروموکریپتین داخل صفاقی (I.P.)			سالین نرمال داخل صفاقی (I.P.)		
	گروه BDL (N=19)	گروه Sham (N=10)	گروه شاهد (N=14)	گروه BDL (N=7)	گروه Sham (N=7)	گروه شاهد (N=7)
میانگین	۱۱/۲۶۳	۵/۱	۵	۰/۱۴۲	۰/۱۴۲	۰
SEM	۲/۱۳۲	۰/۴۵۸	۱/۰۸۴	۰/۱۴۲	۰/۱۴۲	۰

خمیازه ناشی از بروموکریپتین (با $P < 0/01$) بیش از رفتار ناشی از سالین نرمال است (نمودار ۳).

۵) تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین و سالین نرمال به دو زیرگروه کلستاتیک نیز صورت گرفته بود. میزان خمیازه به وجود آمده در اثر بروموکریپتین با اختلاف معنی‌دار ($P < 0/01$) بیش از خمیازه ناشی از سالین نرمال بود (نمودار ۴).

اطلاعات حاصله را می‌توان به شکل زیر خلاصه کرد:

۱) میزان خمیازه ناشی از تزریق سالین نرمال در هیچ یک از سه گروه اصلی (کلستاتیک، شاهد جراحی و شاهد) با یکدیگر اختلاف معنی‌دار ندارد.

۲) میزان خمیازه ناشی از تزریق بروموکریپتین در گروه کلستاتیک با اختلاف معنی‌دار بیش از تعداد خمیازه ایجاد شده در اثر تزریق دارو به گروه‌های شاهد جراحی و شاهد است. اختلاف بین گروه شاهد جراحی و شاهد، معنی‌دار نیست.

۳) میزان خمیازه متعاقب تزریق بروموکریپتین در هر یک از گروه‌های سه‌گانه، اختلاف معنی‌دار با میزان خمیازه ناشی از تزریق سالین نرمال به حیوانات دیگری از همان گروه دارد.

ده روز بعد، موشها مورد آزمون قرار گرفتند. ساعتی قبل از مشاهده رفتار، حیوانات به آزمایشگاه منتقل و پانزده دقیقه قبل از تزریق بر روی دستگاه مشاهده رفتار، در زیر محفظه‌های شیشه‌ای با قطر حدود ۲۵ cm قرار گرفتند. دستگاه مشاهده رفتار از یک چهارچوب آلومینیومی تشکیل شده است که روی آن یک صفحه شیشه‌ای و زیر آن، یک آینه بزرگ با زاویه ۴۵ درجه تعبیه شده است. به این ترتیب، با مقید کردن نسبی حیوان توسط یک استوانه یا مکعب شیشه‌ای، مشاهده‌گر روبروی دستگاه آینه‌دار می‌نشیند و کلیه حرکات او را زیر نظر می‌گیرد. پس از آن تزریق بروموکریپتین به میزان ۱۱ mg/kg و یا سالین نرمال (۲ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) صورت گرفته، بلافاصله حیوان مورد نظر به روی دستگاه منتقل شد و به مدت یک ساعت تحت نظر قرار گرفت. ملاک ما در

پس از جمع‌آوری داده‌ها، مقایسه آماری بین زیرگروه‌های مختلف صورت گرفت و نتایج زیر حاصل شد:

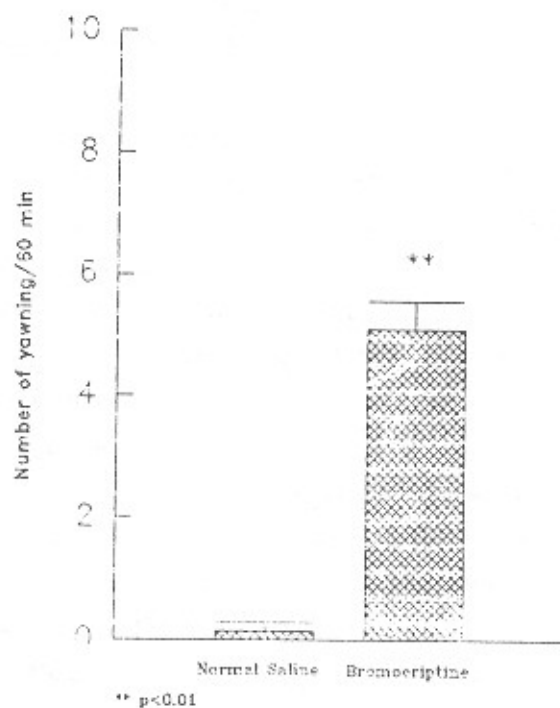
۱) هیچ اختلاف معنی‌دار بین خمیازه ایجاد شده در گروه‌های شاهد، شاهد جراحی و کلستاتیک متعاقب تزریق سالین نرمال وجود نداشت.

۲) میانگین خمیازه ایجاد شده در اثر بروموکریپتین، در گروه‌های کلستاتیک، شاهد جراحی و شاهد بترتیب عبارت است از: «۱۱/۲۶۳، ۵/۱، ۵». اختلاف بین گروه کلستاتیک و شاهد جراحی و نیز بین گروه کلستاتیک و شاهد با « $P < 0/05$ » معنی‌دار است. اما بین گروه شاهد جراحی و شاهد هیچ اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۱).

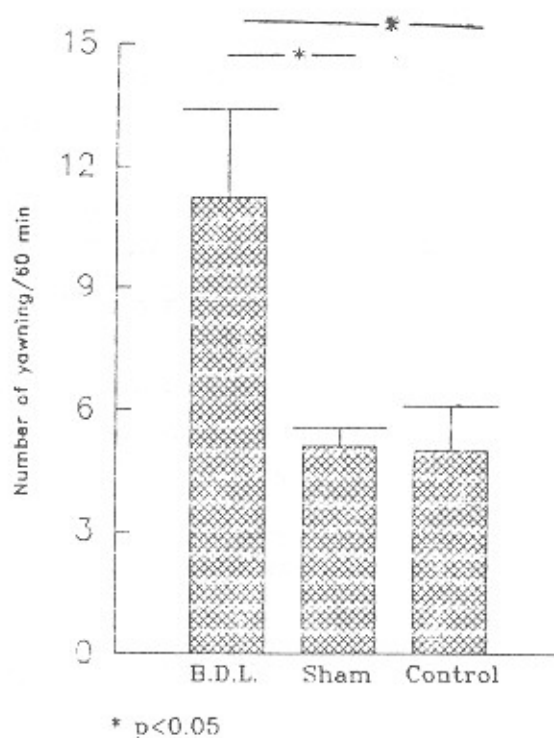
۳) میزان خمیازه ناشی از تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین در گروه شاهد اختلاف معنی‌دار (با $P < 0/01$) نسبت به تظاهر این رفتار در اثر تزریق داخل صفاقی سالین نرمال در گروه شاهد دارد و بیش از آن است (نمودار ۲).

۴) دو زیرگروه شاهد جراحی شده (sham) مورد تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین و سالین نرمال قرار گرفته بودند. میزان

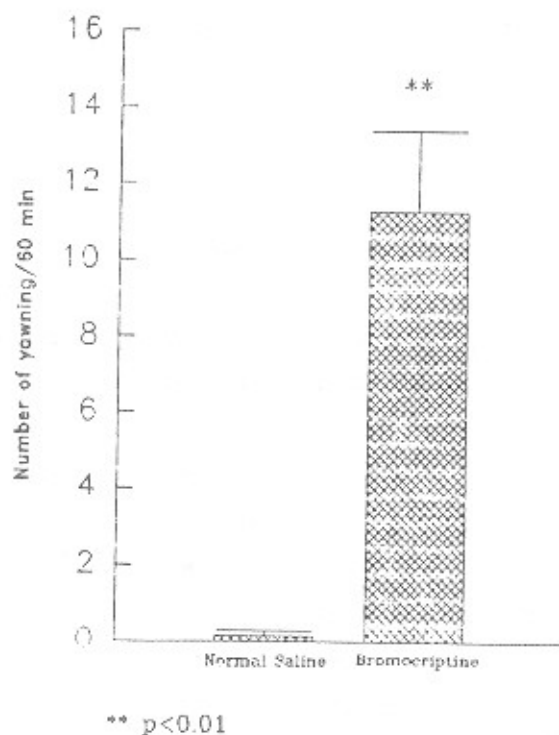
نمودار ۳- اثر تزریق داخل صفاقی سالیین نرمال و بروموکریپتین در ایجاد خمیازه در گروه شاهد جراحی



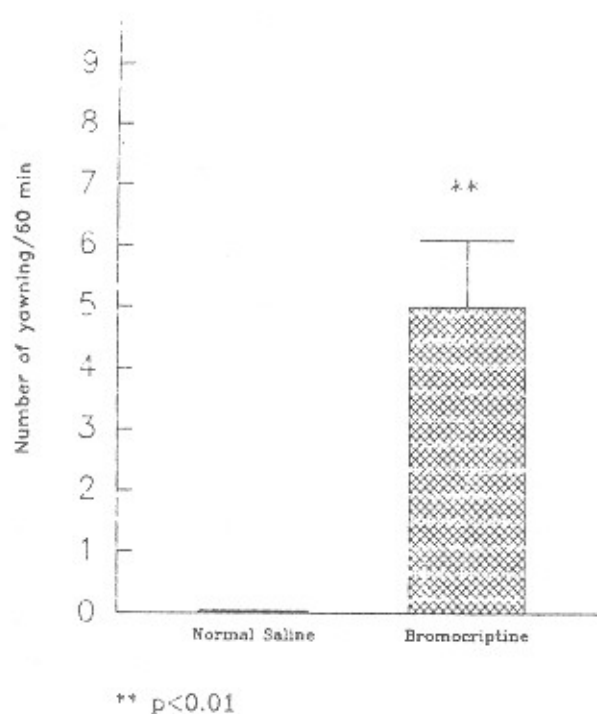
نمودار ۱- مقایسه بین تعداد خمیازه ناشی از تزریق بروموکریپتین داخل صفاقی به سه گروه کلستانیک، شاهد جراحی و شاهد. اختلاف معنی دار بین گروههای «کلستانیک و شاهد جراحی» و «کلستانیک و شاهد» نمایش داده شده است ولی اختلاف معنی دار بین گروههای «شاهد جراحی و شاهد» وجود ندارد.



نمودار ۴- تعداد خمیازه به وجود آمده در اثر تزریق داخل صفاقی سالیین و بروموکریپتین در گروه کلستانیک



نمودار ۲- تعداد خمیازه ناشی از تزریق داخل صفاقی سالیین نرمال و بروموکریپتین به گروه شاهد



بحث

در جریان تحقیق ما، چهار عامل فرضی می‌توانست در ایجاد خمیازه دخالت داشته باشد. این عوامل عبارت بودند از: ۱) عمل تزریق؛ ۲) عمل جراحی؛ ۳) عمل جراحی و بستن مجرای صفاوی؛ ۴) داروهای مصرفی.

۱) با توجه به این که تزریق سالین نرمال در هیچ حالتی موجب افزایش تعداد خمیازه نگردید و در همه حالات اختلاف معنی‌دار بین تزریق پروموکرپتین با سالین نرمال مشاهده گردید، فرض تأثیر عامل «تزریق» کنار گذاشته می‌شود.

۲) از آنجا که در هیچ یک از حالات مورد بررسی، اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد جراحی (Sham) و گروه شاهد غیرجراحی (Un-Op.) مشاهده نگردید، فرض دخالت عمل جراحی در نتایج مردود به نظر می‌رسد.

۳) بررسی نتایج حاصله نشان می‌دهد که میزان خمیازه ناشی از پروموکرپتین در گروه کلستاتیک (B.D.L.) با یک اختلاف معنی‌دار، بیش از موشهای شاهد جراحی (Sham) و شاهد غیرجراحی (Un-Op.) بوده است. به این ترتیب به نظر می‌رسد که اختلافات موجود ناشی از عمل بستن مجرای صفاوی و ایجاد کلستاز در حیوان است.

۴) نقش «پروموکرپتین» در ایجاد رفتار مورد مشاهده غیرقابل انکار است. هم بررسی محققان دیگر و هم تحقیق ما مؤید این موضوع است.

به این ترتیب، به نظر می‌رسد که بستن مجرای صفاوی و ایجاد کلستاز، باعث تغییر یا تغییراتی در بدن حیوان مورد آزمایش می‌شود که این تغییر باعث افزایش میزان خمیازه ناشی از پروموکرپتین می‌شود. به دیگر سخن، در جریان کلستاز، افزایش حساسیت برخی رسپتورهای دوپامینی یا تحریک بیشتر این رسپتورها (که رفتار مورد مشاهده را میانجیگری می‌کنند) در اثر عامل یا عوامل خاص رخ می‌نماید. این تغییر و یا تغییرات چیست؟

رابطهٔ اوپیوئیدها و کلستاز بخوبی مورد بررسی قرار گرفته و تحقیقات بسیاری، افزایش مشخص سطوح اوپیوئیدهای اندوژن را در بیماران مبتلا به سیروز صفاوی و در مدل‌های حیوانی مبتلا به کلستاز حاد و بیماریهای حاد کبدی ثابت کرده‌اند (۱۵).

نشان داده شده است که رسپتورهای "μ" اوپیوئیدی در مدل کلستاز کلاسیک در مغز تنظیم کاهشی می‌یابند (۳).

تحقیقات دیگری نیز مؤید افزایش غلظت پلاسمایی برخی اوپیوئیدهای اندوژن (متانکفالین و لوآنکفالین) در بیماران مبتلا به بیماریهای کبدی است (۳۴). و حتی ثابت شده است که در موشهای صحرایی مبتلا به کلستاز حاد مقدار پلاسمایی متانکفالین با "P" کمتر از یک هزارم، حدود هفده برابر بیش از گروه شاهد غیرجراحی

بوده است (۳۲). از سوی دیگر مستندات موجود نشان می‌دهد که افزایش مستمر غلظت پلاسمایی انکفالین‌ها به آنها اجازه می‌دهد تا از سد خونی مغزی عبور کنند (۳۴).

کلستاز حاد با افزایش تون اوپیوئیدی همراه است (۲).

از سوی دیگر، افزایش میزان نیتریک‌اکساید در جریان کلستاز مطرح است (۶).

دخالت سیستم دوپامینرژیک در بروز رفتار خمیازه اثبات شده است. تحقیقات بسیاری از محققان نشان داده است که تحریک رسپتور "D2" دوپامینی و یا رسپتور "D3" (که جزو خانواده "D2" است) - مثلاً با تزریق سیستمیک پروموکرپتین - موجب افزایش تعداد خمیازه می‌شود (۷، ۸، ۹، ۱۱، ۱۲، ۲۴، ۲۷، ۳۵، ۳۶).

نقش نیتریک‌اکساید در بروز خمیازه نیز مورد تأکید قرار گرفته است و یافته‌های بسیاری از محققان، نشان‌دهندهٔ نقش مؤثر نیتریک‌اکساید در بروز این رفتار است و نشان داده شده که افزایش میزان نیتریک‌اکساید مرکزی موجب افزایش تعداد خمیازه می‌شود (۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۲، ۲۳). یافته‌های فوق از یک سو نشان‌دهندهٔ افزایش میزان اوپیوئیدهای اندوژن و افزایش مقدار نیتریک‌اکساید در جریان کلستاز و از سوی دیگر مؤید نقش رسپتور "D2" دوپامینی و نیتریک‌اکساید در بروز رفتار خمیازه است. عوامل دیگری نیز در بروز رفتار خمیازه و یا مهار آن دخالت دارند که از میان آنها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: رسپتور "5 HT1A" (که تحریک آن منجر به مهار خمیازه می‌شود) (۲۸، ۲۹)، رسپتور "5HT1C" (که منجر به القای خمیازه شاید با میانجیگری نیتریک‌اکساید مرکزی می‌شود) (۲۱، ۳۱)، هورمون ACTH (با اثر القایی) (۲۵)، اکسی‌توسین (با اثر القایی) (۱، ۱۶)، اتیل‌الکل (با اثر مهار) (۲۲).

تحقیق ما برای اولین بار نشان داد که در جریان کلستاز تغییراتی رخ می‌نماید که موجب افزایش تعداد خمیازه ناشی از تزریق آگونست رسپتور "D2" (پروموکرپتین) می‌شود؛ می‌دانیم که میزان اوپیوئیدهای اندوژن و مقدار نیتریک‌اکساید در کلستاز حاد افزایش می‌یابد و از سوی دیگر عوامل بسیاری بر بروز و مهار خمیازه اثر دارند که به تعدادی از آنها اشاره شد. به نظر می‌رسد از بین عوامل متعددی که در بروز رفتار خمیازه دخالت دارند، نمی‌توان نقش اوپیوئیدهای اندوژن و نیتریک‌اکساید (که در جریان کلستاز افزایش می‌یابند) را نادیده گرفت و شاید تداخل این میانجی‌های عصبی با رسپتورهای دوپامینی است که باعث بروز افزایش رفتار در حیوانات کلستاتیک می‌شود. پاسخ دقیق به این سؤال (که چه چیزی موجب اختلاف در میزان خمیازه ناشی از پروموکرپتین در موشهای صحرایی کلستاتیک و گروههای شاهد می‌شود؟) و یا فتن دلیل آن، نیازمند تحقیقات مفصلی است که در آینده انجام خواهد شد.

منابع

- 1- Argiolas A., Gessa G.; 1991 Summer; central functions of Oxytocin; *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 15(2): 217-31.
- 2- Bergasa N.V., Alling D.W., Vergalla J., Jones E.A.; 1994; Cholestatis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception; *J. Hepatology*; 20:85-90.
- 3- Bergasa N.V., Rothman R.B., Vergalla J., Xu H., Swain M.G., Jones E.A.; 1992; Central Mu-opioid receptors are down-regulated in a rat model of cholestasis; *J. Hepatology*; 15:220-4.
- 4- Brus R., Szkilink R., Kostrezewa R.M.; 1996; Nitric oxide (N.O.) and central dopamine (DA) D3 receptor reactivity to quinpirole in rats; *Acta Neurobiol. Exp. Warsz*; 56(1): 15-9.
- 5- Chiara G.D.I., Porceddu M.L., Vargiu L., Argiolas A., Gessa G.L.; 1976 Dec. 9; Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain; *Nature*; 264: 564-7.
- 6- Dehpour A.R., Nahavandi A.; 1988 NG-L-Arginin-methyl ester is protective against ethanol induced gastric damage in cholestatic rats; (submitted to) *European J. Pharmacology*.
- 7- Doherty P.C., Wisler P.A.; 1994; Stimulatory effects of quinlorane on yawning and penile erection in the rat; *Life Science*; 54(7): 507-14.
- 8- Ferrari F., Giuliani D.; 1995 Jul.-Aug.; Behavioural effects of the dopamine D3 receptor agonist 7-OH-DPAT in rats; *Pharmacol. Res.*; 32(1-2): 63-8.
- 9- Ferri F., Claudi F.; 1991 Jan.; Behavioural evidence for central D2 dopamine receptor agonistic effect by some 2-(fluorohydroxyphenyl)ethylamines; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 38(1): 131-4.
- 10- Ghafourifar P., Dehpour A.R., Akbarloo N.; 1997 April ; Inhibition by L-NA, a nitric oxide synthase inhibitor, of naloxone-precipitated withdrawal signs in a mouse model of cholestasis; *Life Science*.
- 11- Gower A.J., Berendsen H.H.G., Princen M.M., Brockkamp C.L.E.; 1984; The yawning-penile erection syndrome as a model for putative dopamine autoreceptor activity; *Eur. J. Pharmacology*; 103: 81-9.
- 12- Heaton J.P., Varrin S.; 1991 Jan; The impact of alcohol ingestion on erections in rats as measured by a novel bio-assay; *J. Urology*; 145(1): 192-4.
- 13- Heaton J.P., Varrin S.J., Morales A.; 1991 May; The characterization of a bio-assay of erectile function in a rat model; *J. Urology*; 145(5): 1099-102.
- 14- Heaton J.P., Varrin S.J.; 1994 Mar.; Effects of castration and exogenous testosterone supplementation in an animal model of penile erection; *J. Urology*; 151(3): 797-800.
- 15- Jones E.A., Yurdaydin C.; 1997; Is fatigue associated with cholestasis mediated by altered central neurotransmission; *J. Hepatology*; 25(2): 492-494.
- 16- Melis M.R., Stancampiano R., Argiolas A.; 1992 May; Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 42(1): 61-6.
- 17- Melis M.R., Stancampiano R., Argiolas A.; 1994 Jul.; Prevention by NG-nitro-L-Arginine methyl ester of apomorphine-and oxytocin-induced penile erection and yawning : site of action in the brain; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 48(3): 799-804.
- 18- Melis M.R., Stancampiano R., Argiolas A.; 1994 Sep. 26; Nitric oxide synthase inhibitors prevent N-methyl-D-aspartic acid-induced penile erection and yawning in male rats; *Neurosci. Lett.*; 179(1-2): 9-12.
- 19- Melis M.R., Stancampiano R., Argiolas A.; 1994 May ; Penile erection and yawning induced by paraventricular NMDA injection in male rats are mediated by oxytocin; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 48(1): 203-7
- 20- Melis M.R., Stancampiano R., Lai C., Argiolas A.; 1995; Nitroglycerin-induced penile erection and yawning in male rats: mechanism of action in the brain; *Brain Res. Bull.*; 36(6): 527-31.
- 21- Melis M.R., Stancampiano R., Argiolas A.; 1995 Apr., Role of nitric oxide in penile erection and yawning induced by 5-HT1C receptor agonists in male rats; *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*; 351(4): 439-45.
- 22- Melis M.R., Argiolas A.; 1995 Dec. 27; Nitric oxide donors induced penile erection and yawning when injected in the central nervous system of male rats; *Eur. J. Pharmacol.*; 294(1): 1-9.
- 23- Melis M.R., Succu S., Argiolas A.; 1996 Oct.; Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Correlation with penile erection and yawning; *Eur. J. Neurosci.*; 8(10): 2056-63.
- 24- Mogilnicka E., Boissard C.G., Delini-Stula A.; 1984; Effects of apomorphine, TL-99 and 3-PPP on yawning in rats; *Neuropharmacology*; 23(1): 19-22.
- 25- Poggioli R., Bennelli A., Arletti R., Cavazzuti E., Bertolini A.; 1995; Nitric oxide is involved in the ACTH-induced behavioral syndrome; *Peptides*; 16(7): 1263-8.
- 26- Pomerantz S.M.; 1991 May; Quinlorane (LY 163502), a D2 dopamine receptor agonist, acts centrally to facilitate penile erections of male rhesus monkeys; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 39(1): 123-8.
- 27- Protais P., Dubuc I., Costentin J.; 1983; Pharmacological characteristics of dopamine receptors involved in the dual effect of dopamine agonists on yawning behaviour in rats; *Eur. J. Pharmacology*; 94: 271-80.
- 28- Protais P., Windsor M., Mocaer E., Comoy E.; 1995 Aug.; Post-synaptic 5-HT1A receptor involvement in yawning and penile erections induced by apomorphine, physostigmine and mCPP in rats; *Psychopharmacology Berl.*; 120(4): 376-83.
- 29- Simon P., Guardiola B., Bizot Espiard J., Schiavi P., Costentin J.; 1992; 5-HT1A receptor agonists prevent in rats the yawning and penile erections induced by direct dopamine agonists; *Psychopharmacology Berl.*; 108(1-2): 47-50
- 30- Stancampiano R., Melis M.R., Argiolas A.; 1992 Feb.; Apomorphine-and Oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats: effect of pertussis toxin; *Brain Res. Bull.*; 28(2):

- 315-8.
- 31- Stancampiano R., Melis M.R., Argiolas A.; 1994 Aug 11; Penile erection and yawning induced by 5-HT_{1C} receptor agonists in male rats: relationship with dopaminergic and oxytocinergic transmission; *Eur. J. Pharmacol.*; 261(1-2): 149-55.
- 32- Swain M.G. et al.; 1992; Endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis; *Gastroenterology*; 103: 630-5
- 33- Swain M.G., MacArthur L., Vergalla J., Jones E.A.; 1994; Adrenal secretion of BAM-22P, a potent opioid peptide, is enhanced in rats with acute cholestasis; *Am. J. physiology*; pp: 201-5.
- 34- Thoronton J.R., Losowsky M.S.; 1988; Opioid peptides and primary biliary cirrhosis; *BMJ*; 297: 1501-4.
- 35- Yamada K., Tanaka M., Shibata K., Furukawa T.; 1986; Involvement of septal and striatal dopamine D2 receptors in yawning behaviour in rats; *Psychopharmacology*; 90:9-13.
- 36- Zarrindast M.R., Poursoltan M.; 1989; Intractions of drugs acting on central dopamine receptors and cholinceptors on yawning responses in the rat induced by apomorphine, bromocriptine or physostigmine; *Br.J. Pharmacology*; 96: 843-8.