

RODENTLERDE NİKOTİNE GELİŞEN DUYARLILIKTA TÜRE BAĞLI FARKLILIKLAR

Strain Dependent Differences Between Rodents in Nicotine-Induced Locomotor Sensitization

Dr. Hakan Kayır¹, Dr. İ. Tayfun Uzbay²

Özet:

Gerekeçe: Bu çalışmada, nikotin farelerde ve sıçanlarda akut lokomotor (LM) etkisinde ve tekrarlayan dozları sonucu gelişen LM duyarlılıkta türe bağlı farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada yetişkin, erkek Swiss-Webster fareler ve Wistar sıçanlar kullanıldı. Deneklere nikotin (1 mg/kg) yada salin (kontrol gurubu), intraperitoneal olarak enjekte edildi ve hemen ardından, 5 dakikalık periyotlarla, toplam 30 dk LM aktiviteleri ölçüldü. Enjeksiyonlara arka arkaya 5 gün devam edildi.

Sonuçlar: Nikotin (1 mg/kg) ilk gün uygulamada, hem farelerde hem de sıçanlarda 30 dakikalık toplam LM aktivite üzerine anlamlı etki oluşturmadı. Beşer dakikalık ölçüm intervallerinde ise sadece sıçanlarda nikotin grubunda anlamlı fark saptandı. Uygulamanın 5. gününde 30 dakikalık LM aktivite, sadece sıçanlarda, nikotin (1 mg/kg) alan grupta, hem kontrol gurubuna hem de ilk güne göre istatistikçe anlamlı ölçüde arttı. Bu artış beşer dakikalık aralıklı ölçümlerde de anlamlı düzeydeydi.

Değerlendirme: Fare ve sıçanlara aynı doz ve protokolde nikotin verilmesi sadece sıçanlarda duyarlılaşmaya yol açmıştır. Bulgularımız rodentlerde nikotine duyarlılaşma gelişmesinde türe bağlı farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nikotin, lokomotor duyarlılaşma, fare, sıçan.

Summary :

Object: In the present study, strain dependent differences between mice and rats were investigated in the acute locomotor (LM) effect of nicotine, and LM sensitization produced by repeated administration of nicotine.

Method: Adult male Swiss-Webster mice and Wistar rats were subjects. Nicotine (1 mg/kg) or saline (control group) were injected to mice or rats intraperitoneally, and LM activities were recorded immediately by intervals of 5 min for total 30 min. Nicotine and saline injections were lasted once a day for 5 days repeatedly.

Results: Nicotine (1 mg/kg) had no significant effect on total LM activity (30 min) of both mice and rats at the first injection. When the data were analyzed by 5 min intervals, a significant increase in LM activity was only determined in rats treated with nicotine. On the 5th day, only the LM activity (30 min) of nicotine treated rats was increased significantly compared to both control (saline treated) group and the 1st day of the same group. That increase was also significant in 5 min intervals of LM activity.

Discussion: Nicotine administration to mice and rats by the same protocol resulted in sensitization only in rats. Results showed that sensitization development to nicotine in rodents has strain dependent variations.

Key Words: Nicotine, locomotor sensitization, mice, rats

Giriş :

Bağımlılık yapıcı maddelerin en önemli ortak özelliklerinden biri, "ödüllendirme" olarak da ifade edilebilen keyif verici etkileridir. Ödüllendirici etki maddelerin pozitif pekiştirici etkilerinin ortaya çıkmasına, dolayısıyla da maddenin kullananlarda ilaç arama davranışının gelişmesine neden olur (1). Rodentlerde maddelerin ödüllendirici etkileri, lokomotor (LM) aktiviteyi artırıcı etkileri ile değerlendirilebilmektedir (2). Amfetamin, kokain, kafein gibi psikostimülan olarak nitelenen (3) maddelerin LM aktiviteyi artırıcı etkileri iyi bilinmektedir (4-6). Bunun yanı sıra, daha çok sedatif özellikleri ile öne çıkan alkol ve benzodiazepinlerin de düşük dozlarda psikostimülan özellik gösterdikleri ve LM aktiviteyi arttırdıkları gözlenmiştir (7,8).

Nikotin akut etkisi üzerine ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir; benzer dozlar çeşitli araştırmacılar tarafından rodentlerde LM stimülan (9), depresif (10) ya da etkisiz (11) bulunmuştur. Bağımlılık yapıcı maddelerin, akut stimulan etkileri, maddelere tekrarlayan bir şekilde maruz kalınması durumunda değişikliğe uğrar. Davranıştaki bu değişim azalma yönünde ise "davranışsal duyarsızlaşma"dan (tolerans), artış yönünde ise "davranışsal duyarlılaşma"dan (sensitizasyon) bahsedilir (12). Bu iki durumdan duyarlılaşma daha yeni ve daha az bilinen bir fenomendir. Duyarlılaşma fenomeni maddenin bırakılmasından uzun süre sonra ortaya çıkan tekrar madde kullanma davranışına (relaps) (13), madde kullanımında kontrolün kaybedilmesi durumuna (14) ve bağımlılık yapıcı maddelerin sürekli kullanılmaları sırasında haz verici etkilerinin zamanla ortadan kalkmasına rağmen madde arama davranışının devam etmesine (15) bilimsel bir açıklama getirebilir. Madde bağımlılığının tedavisinde duyarlılaşmanın altında yatan nöronal değişikliklerin geri çevrilmesi ya da önlenmesinin etkili olabileceği düşüncesi (13) bu konuda yapılacak çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Maddelere duyarlılık gelişmesi maddenin verilmiş şekli, uygulamaların yapıldığı çevre, kullanılan doz, kullanılan deneklerin türü ve aynı tür içinde ilaca verilen cevaptaki bireysel farklılıklar tarafından etkilenir (13). Genel olarak madde verilmesinin zamana yayılması, yüksek dozların kullanılması, madde verilmesinin test ortamından farklı bir ortamda yapılması duyarlılaşma gelişimini kolaylaştırır (13).

1 Uz. Dr. Gülbane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Ankara

2 Doç. Dr. Gülbane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Ankara

Nikotinle yapılan duyarlılaşma çalışmalarında henüz yerleşmiş bir yöntem bulunmamaktadır. Bunun nedeni, nikotinin akut etkisini değerlendiren çalışmalarda da gözlenen daha çok doza ve ırka bağlı (10) çelişkili sonuçlardır. Saf fare ırkında dahi nikotine farklı davranışsal cevaplar gözlenebilmektedir (16,17).

Bu çalışmada, aynı doz ve enjeksiyon protokolü ile 5 gün süre ile her gün nikotin verilmesinin farelerde ve sıçanlarda, LM aktivite üzerine oluşturduğu etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem :

Denekler ve Laboratuvar:

Çalışmalar, Helsinki Deklerasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada denek olarak erkek, yetişkin Swiss-Webster fareler (25-35 g) ve Wistar sıçanlar (180-220 g) kullanılmıştır. Deneyler psikofarmakoloji araştırmaları yapılmasına uygun, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık (06:00 - 18:00 aydınlık olmak üzere) periyotların sağlandığı, ısısı ve nemi belirli sınırlar arasında sabit tutulan ($22 \pm 2^\circ\text{C}$ ve % 60 ± 5) GATA Deneyisel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Denekler istedikleri kadar yem ve su alabildikleri pleksiglas kafeslere her kafeste 8 fare veya 4 sıçan olacak şekilde yerleştirilmişlerdir.

Maddeler ve Cihaz:

Nikotin (Sigma Chemical, USA) salinde (% 0,9 NaCl) çözümü, nikotin ve salin deneklere 1 ml/100 g volumünde, intraperitoneal (ip) yolla enjekte edilmiştir.

LM aktivite ölçümleri aynı anda 8 denegın LM aktivitesini ölçme kapasitesine sahip, deneklerin barındıkları kafesten farklı, herbiri 42 X 42 X 30 cm ebadında, üst kısmı açık ve zemini taşsız pleksiglas LM ölçüm alanlarında deneklerin horizontal, ambulator ve vertikal aktivitelerinin bilgisayarlı bir sistemle değerlendirilebildiği LM aktivite test cihazında gerçekleştirilmiştir (MAY 9908 model - Activity Monitoring System - Commat Ltd., TR).

Protokol:

Nikotin (1 mg/kg) ya da salin farelere (n=8) ve sıçanlara (salin grubu için n=5, nikotin grubu için n=6) ip yolla verilmiş ve enjeksiyonların hemen ar-

dından denekler LM aktivite test cihazına konularak LM aktiviteler 5'er dakika aralıklarla toplam 30 dakika süreyle ölçülmüştür. LM aktivite ölçümleri her gün aynı saatler arasında (09:00-12:00) 5 gün süre ile yapılmıştır.

İstatistik:

LM aktivite değeri olarak, ambulator, horizontal ve vertikal aktivitelerin toplamı kullanılmıştır. Veriler, hem 5'er dakikalık aralıklarla hem de 30 dakikalık toplam LM aktivite için ortalama $\pm$ SH (standart hata) şeklinde ifade edilmiştir.

Nikotin akut ve tekrarlayan enjeksiyonlarının 5 dakika aralıklı LM aktivite üzerine etkisinin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (two-way ANOVA) kullanılmıştır (nikotine bağlı LM aktivite x zaman). Gruplar arasında aynı zaman aralığındaki değişimlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student'in t testi kullanılmıştır. Akut ve tekrarlayan nikotin enjeksiyonlarının 30 dakikalık toplam LM aktiviteler üzerine etkisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde de Student'in t testi (gruplar arası) kullanılmıştır. Aynı gruplarda 1. ve 5. günler arasında LM aktiviteler arasındaki fark ise eşleştirilmiş (paired) Student'in t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık derecesi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar :

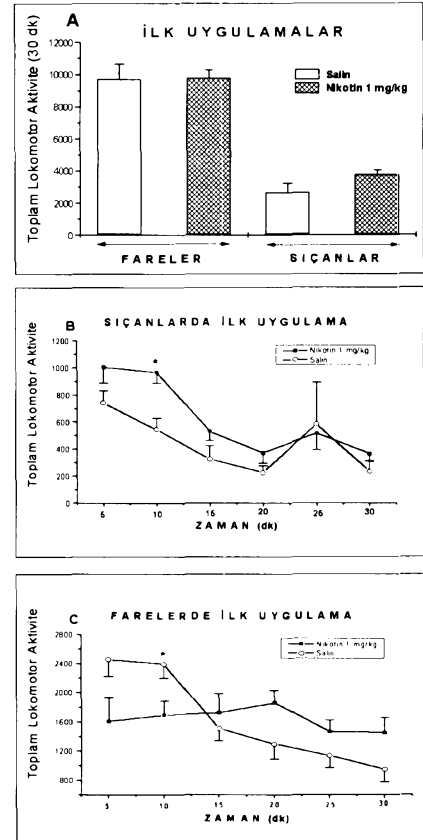
Nikotin (1 mg/kg), farelerde ve sıçanlarda, ilk gün uygulamada 30 dakikalık toplam LM aktivite üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadı (farelerde $p > 0,05$, Student'in t testi; sıçanlarda $p > 0,05$, Student'in t testi) (Şekil 1A).

Sıçanlarda ilk gün 5'er dakikalık LM aktivite değerleri iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde, nikotin LM aktivite üzerine anlamlı etkisinin olduğu [$F(1,60)=9.031$; $p < 0,05$], nikotin LM aktivitede zamana bağlı anlamlı bir farklılık oluşturduğu [$F(5,60)=10.075$; $p < 0,05$], ancak zaman ile nikotin etkisi arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı [$F(5,60)=1.156$; $p > 0,05$] saptandı. Beşer dakikalık LM aktivite değerlerinin karşılaştırılmasında, sadece 10. dakikada nikotin grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0,05$, Student'in t testi) (Şekil 1B).

Farelerde ilk gün 5'er dakikalık LM aktivite değerleri iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde, nikotin etkisinin LM aktivite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı [$F(1,84)=0.010$; $p > 0,05$], nikotin LM aktivitede zamana bağlı anlamlı bir fark oluşturduğu [$F(5,84)=5.723$; $p < 0,05$] ve zaman ile ni-

kotin etkisi arasında anlamlı bir etkileşim olduğu [$F(5,84)=4.381$; $p < 0,05$] gözlemlendi. Beşer dakikalık LM aktivite değerlerinin karşılaştırılmasında sadece 10. dakikada salin (kontrol) grubunda anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$, Student'in t testi) (Şekil 1C).

Şekil 1



Nikotin (1 mg/kg), farelerde ve sıçanlarda ilk uygulamada 30 dakikalık toplam lokomotor aktivite üzerine anlamlı etki oluşturmadı ($p > 0,05$, Student'in t testi)(A). İlk gün lokomotor aktivite değerleri 5 dakika aralıklarla değerlendirildiğinde, sıçanlarda nikotin grubunda (B), farelerde ise salin grubunda (C) 10. dakikada anlamlı artış saptandı (* $p < 0,05$, Student'in t testi).

Uygulamanın 5. gününde, her gün nikotin alan sıçanlarda 30 dakikalık toplam LM aktivitede, hem her gün salin grubuna (kontrol) göre, hem de ilk uygulamaya göre anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla $p < 0,05$, Student'in t testi; $p < 0,05$, eşleştirilmiş Student'in t testi) (Şekil 2A). Tekrarlayan nikotin alan farelerde ise 5. günde toplam LM aktivite değerleri, tekrarlayan salin alan gruba göre anlamlı değişiklik göstermedi ($p > 0,05$, Student'in t testi). İlk uygulamayla karşılaştırıldığında ise hem salin hem de nikotin grubunda LM aktivite anlamlı ölçüde azaldı ($p < 0,05$, eşleşt-

rilmiş Student'in t testi) (Şekil 2A).

Sıçanlarda 5. günde 5'er dakikalık LM aktivite değerleri iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde, hem nikotin etkisine [$F(1,60)=65.311$; $p<0.05$] hem de zamana [$F(5,60)=17.204$; $p<0.05$] bağlı istatistikçe anlamlı değişiklik olduğu, ayrıca nikotin etkisi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim olduğu [$F(5,60)=6.104$; $p<0.05$] saptandı. Nikotin alan grupta 10-25. dakikalar arasında salin alan gruba (kontrol) göre anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$, Student'in t testi) (Şekil 2B).

Farelerde 5. günde 5'er dakikalık LM aktivite değerleri iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde, nikotin istatistikçe anlamlı bir etkisinin ol-

madığı [$F(1,84)=0.998$; $p>0.05$], ancak nikotin etkilerinin zaman içinde anlamlı farklılık sergilediği [$F(5,84)=5.783$; $p<0.05$] ve nikotin etkisi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı [$F(5,84)=0.605$; $p>0.05$] saptandı (Şekil 2C).

Tartışma :

Bu çalışmada elde edilen en önemli sonuç, nikotin 1 mg/kg akut tek doz uygulamasının hem farelerde hem de sıçanlarda LM aktivite üzerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmeyip, aynı dozun 5 gün süre ile günde bir kez uygulanmaya devam edilmesi sonucunda, sadece sıçanlarda LM aktivitede artış ile karakterize LM duyarlılaşmaya yol açmasıdır.

Nikotin bu çalışmada kullanılan dozu (1 mg/kg) ilk uygulamada hem farede hem de sıçanda LM aktivite üzerine etkisiz bulundu. Sıçanlarda nikotin grubunda görülen hafif artış istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı. Nikotin rodentlerde 1 mg/kg'lık akut tek doz uygulaması ile ilişkili literatürde çeşitli sonuçlar yayınlanmıştır. Nikotin bu dozunda farelerde LM aktivite üzerine etkisiz (18) veya depresif etkili (11); sıçanlarda ise depresif (19,20) veya psikostimulan (21) etkili olarak bildirilmiştir. Bulgular arasındaki farklılıklar, nikotin akut LM etkisinde de tür ve ırka bağlı faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu farklılıklar sadece LM aktivitede değil, solunum sayısı, kalp ritmi, vücut ısı, sesle uyanılma cevabı gibi başka parametrelerde de saptanmıştır (17). Nikotin akut etkilerinde insanlarda da önemli bireysel farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir (22). Bu farklılıklarda genetik ve yapısal faktörlerin yanı sıra, bireylerin daha önce kullandıkları madde türleri, bunların kullanıma süreleri ile nikotin kullandıkları şartlar ve psikolojik koşulların etkili olduğu öne sürülmüştür (22).

Başlangıçta fare ve sıçanda etkisiz olan nikotine, tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu sadece sıçanda duyarlılaşma gelişmiş olması, türe bağlı farklılıkların, duyarlılaşmada öne çıktığına işaret etmektedir. Genel anlamda duyarlılaşmada ırklar arasında (23), cinsler arasında (24) ve aynı tür içinde bireyler arasında (25) farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada nikotin aynı protokolle uygulandığı iki farklı rodent türü arasında, duyarlılaşma gelişimi açısından farklılık olduğu saptanmıştır. İki tür arasında duyarlılaşma gelişimi ile ilişkili bu farklılık, iki tür arasında nikotin absorpsiyonu, dağılımı ve elimi-

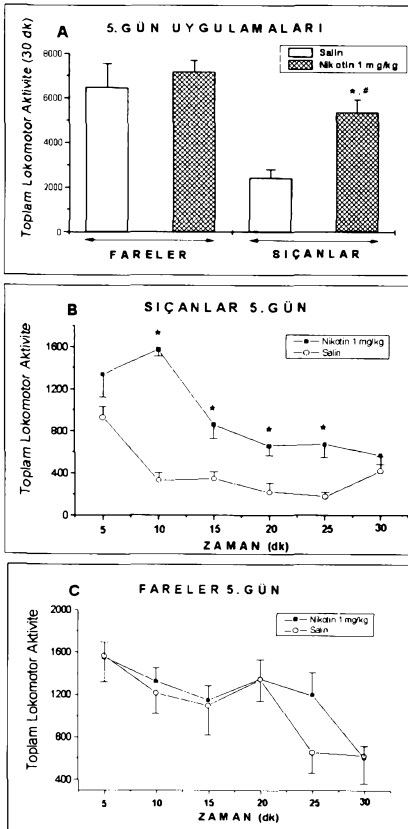
nasyonu gibi farmakokinetik farklılıklarla (26) ilişkili olabileceği gibi, nikotine gelişen duyarlılaşmada rolü olduğu düşünülen mesolimbik dopaminerjik sistem (27), nigrostriyal dopaminerjik sistem (28), hücre dışı dopamin salınımı (27) veya postsinaptik c-Fos gen ekspresyonundaki (29) türe özgü farklılıklara da bağlı olabilir.

Çalışmada, nikotin alan sıçanlarda 5. günde, 5 gün süre ile salin enjekte edilmiş kontrol grubunun yanısıra ilk güne göre de anlamlı artış olduğu, ancak farelerde tam tersine hem salin hem de nikotin grubunda ilk güne göre anlamlı azalma olduğu görülmektedir. Salin alan grupta da anlamlı azalmanın olması, bu azalmanın, nikotin etkilerine duyarsızlaşma (tolerans) gelişimi ile bir ilişkisinin olmadığını, farelerin ortama ve deney prosedürüne alışmaları (12) gibi deneyle ilgili başka faktörlere bağlı olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda LM aktivitenin 5'er dakikalık aralıklarla incelenmesi, fare ve sıçanlarda, ilk ve 5. günlerde etkinin zamana bağlı değiştiğini göstermektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada (30), nikotin 0.05 mg/kg dozunun 5-15. dakikalar arasında LM aktiviteyi değiştirmezken, 15-25. dakikalar arasında artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada (30) ayrıca 0.8 mg/kg nikotin enjeksiyonunun 5-25. dakikalar arasında LM aktiviteyi artırdığı ve tüm ölçümlerin 30 dakika sonra kontrolle aynı seviyeye geldiği ve anlamlı farklılığın kaybolduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 5'er dakikalık zaman aralıklarında nikotin akut etkileri (ilk gün) değerlendirildiğinde, nikotin sadece 10. dakikadaki gözlem intervalinde, farelerde LM aktivitede anlamlı bir azalmaya neden olurken, ilginç olarak, aynı dozda sıçanların LM aktivitelerinde anlamlı artışlar oluşturduğu gözlemlenmiştir. Beşinci günde ise nikotin alan sıçanlarda 10-25. dakikalar arasında LM aktivitede anlamlı artışlar oluştu. Bu iki sonuç birlikte değerlendirildiğinde, nikotin hem akut hem de duyarlılaşma sonrası LM stimulan etkilerinin ilk 25 dakikalık dönemde ortaya çıktığı, sıçanlarda nikotin çalışmalarında LM aktivite ölçümlerinin en az 30 dakika süreyle ve 5-10 dakikalık intervallerle yapılmasının yararlı olacağı söylenebilir.

Duyarlılaşma gibi bir çok değişkenden etkilenen, karmaşık bir durum (13) hakkında yorum yaparken, bu çalışmanın sonuçlarının enjeksiyon protokolünün yanı sıra Swiss-Webster fareler ve Wistar sıçanlar ile de sınırlı olduğu vurgulanmalıdır. Başka rodent türleri (Long-Evans sıçanlar ve BALB-C fareler gibi) veya başka enjeksiyon protokolle-

Şekil 2



Nikotin (1 mg/kg), 5 gün tekrarlayan enjeksiyonları sonucu sıçanlarda 30 dakikalık lokomotor aktivite hem salin gurubuna göre hem de ilk enjeksiyona göre anlamlı arttı (A). Beşinci gün lokomotor aktivitelerin 5 dakika aralıklarla değerlendirilmesi sonucu nikotin alan sıçanlarda 10-25. dakikalar arasında saline göre anlamlı artış saptandı (B). Farelerde ise nikotin ve salin gurupları arasında fark yoktu (C). (* $p<0.05$, Student'in t testi, saline göre anlamlı artış; # $p<0.05$, eşleştirilmiş Student'in t testi, ilk enjeksiyona göre anlamlı artış).

ri (aralıklı enjeksiyon yapma gibi) ile daha farklı sonuçlar ortaya çıkabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, bulgularımız nikotin ile deneysel çalışmalarda, özellikle duyarılma gibi karmaşık davranışsal ve nöronal faktörlerin söz konusu olduğu parametreler incelenirken, türe ve cinsine bağlı bireysel farklılıkların mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları, nikotine LM duyarılma çalışmaları için sıçanların farelere göre daha uygun bir tür olduğunu düşündürmektedir.

Teşekkür :

Bu çalışma Devlet Planlama Teşkilatı tarafından (Proje No: DPT-MSB-3) desteklenmiştir. Çalışmalar sırasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi, Psikoloji Bölümü öğrencileri Fatma Çölkesen, Ayça Özen ve Meriç Onbaşıoğlu ile Biyoloji bölümü öğrencisi Zeynep Doğan'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar :

1. Uzbay, İ.T.; "İlaç Bağımlılığı ve Suistimali" Farmakoloji Ders Kitabı, Bölüm 12.5, Eds: Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M., Ankara, Gazi Kitabevi Ltd., 2000, 659-670.
2. Wise, R.A., Bozarth, M.A.; "A psychomotor stimulant theory of addiction.", *Psychol Rev* 1987; 94:469-492.
3. Hollister, L.; "Drugs of abuse", Basic and Clinical Pharmacology, 3rd Edition. Ed: Katzung, B.G., Connecticut: Appleton & Lange Medical Publications, 1987, 353.
4. Çelik, T., Zağlı, Ü., Kayır, H., Uzbay, İ.T.; "Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice.", *Drug Alcohol Depend* 1999; 56: 109-113.
5. Garrett, B.E., Holtzman, S.G.; "D1 and D2 dopamine receptor antagonists block caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats.", *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:89-94.
6. Karler, R., Calder, L.D.; "Excitatory amino acids and the actions of cocaine.", *Brain Res* 1992; 582: 143-146.
7. Lopez, F., Miller, L.G., Greenblatt, D.J., Paul, S.M., Shader, R.I.; "Low-Dose alprazolam augments motor activity in mice.", *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30: 511-513.
8. Phillips, T.J., Shen, E.H.; "Neurochemical bases of locomotion and ethanol stimulant effects.", *Int Rev Neurobiol* 1996; 39: 243-82.
9. Kiianmaa, K., Tuomainen, P., Makova, N., Seppä, T., Mikkola, J.A., Petteri, P.T., Ahtee, L., Hyytiä, P.; "The effects of nicotine on locomotor activity and dopamine overflow in the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats.", *Eur J Pharmacol* 2000; 407: 293-302.
10. Domino, E. F.; "Nicotine Induced Behavioral Locomotor Sensitization.", *Neuro-Psychopharmacol and Psychiatry* 2000; 25: 59-71.
11. Itzhak, Y., Martin, J.L.; "Effects of cocaine, nicotine, dizlocipline and alcohol on mice locomotor activity: cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites.", *Brain Res* 1999; 818: 204-211.
12. Stewart, J., Badiani, A.; "Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs.", *Behav Pharmacol* 1993; 4: 289-312.
13. Robinson, T.E., Berridge, K.C.; "The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view.", *Addiction* 2000; 95(Suppl 2) : 91-117.
14. Hunt, W.A., Lands, W.E.M.; "A role for behavioral sensitization in uncontrolled ethanol intake." *Alcohol* 1992; 9: 327-328.
15. Nesse, R.M. and Berridge K.C.; "Psychoactive drug use in evolutionary perspective.", *Science* 1997; 278: 63-66.
16. Hakan, R.L., Ksir, C.J.; "Nicotine induced locomotor activity in rats: The role of Pavlovian conditioning.", *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 661-665.
17. Marks, M.J., Stitzel, J.A., Collins, A.C.; "Genetic influences on nicotine responses.", *Pharmacol. Biochem. Behav* 1988; 33: 667-678.
18. Kuribara, H.; "Does nicotine modify the psychotoxic effect of methamphetamine? Assessment in terms of locomotor sensitization in mice.", *J Toxicol Sci* 1999; 24: 55-62.
19. Pelissier, A.L., Gantenbein, M., Bruguerolle, B.; "Nicotine-induced perturbations on heart rate, body temperature and locomotor activity daily rhythms in rats.", *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 929-934.
20. Schaefer, G.J., Michael, R.P.; "Task-specific effects of nicotine in rats. Intracranial self-stimulation and locomotor activity", *Neuropharmacology* 1986; 25: 125-131.
21. Goshima, Y., Miyamae, T., Nakamura, S., Miki, K., Kosaka, K., Misu, Y.; "Ventral tegmental injection of nicotine induces locomotor activity and L-DOPA release from nucleus accumbens.", *Eur J Pharmacol* 1996; 309: 229-233.
22. Perkins, K.A.; "Individual variability in responses to nicotine.", *Behav Genet* 1995; 25: 119-132.
23. Battig, K., Driscoll, P., Schlatter, J., Uster, H.J.; "Effects of nicotine on the exploratory locomotion patterns of female Roman high- and low-avoidance rats.", *Pharmacol Biochem Behav* 1976; 4: 435-439.
24. Booze, R.M., Welch, M.A., Wood, M.L., Billings, K.A., Apple, S.R., Mactutus, C.F.; "Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: gender differences and gonadal hormones.", *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 827-839.
25. Bevins, R.A., Besheer, J.; "Individual differences in rat locomotor activity are diminished by nicotine through stimulation of central nicotinic acetylcholine receptors.", *Physiol Behav* 2001; 72: 237-244.
26. Sziraki, L.M.N., Hashim, A., Sershen, H., Allen, D., Cooper, T., Czobor, P., Lajtha, A.; "Differences in nicotine-induced dopamine release and nicotine pharmacokinetics between Lewis and Fischer 344 rats.", *Neurochem Res* 2001; 26: 609-617.
27. Shim, I., Javaid, J.I., Wirtshafter, D., Jang, S.Y., Shin, K.H., Lee, H.J., Chung, Y.C., Chun, B.G.; "Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat.", *Behav Brain Res* 2001; 121: 137-147.
28. Pierce R.C., Kalivas P.W. "A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants." *Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
29. Mathieu-Kia, A.M., Pages, C., Besson, M.J.; "Inducibility of c-Fos protein in visuo-motor system and limbic structures after acute and repeated administration of nicotine in the rat.", *Synapse* 1998; 29: 343-354.
30. Freeman, G.B., Sherman, K.A., Gibson, G.E.; "Locomotor activity as a predictor of times and dosages for studies of nicotine's neurochemical actions.", *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26: 305-312.