

FARELERDE BİREYSEL LOKOMOTOR AKTİVİTE FARKLILIĞININ NİKOTİN DUYARLILAŞMASINA ETKİLERİ

The Effects of Individual Locomotor Activity Difference on the Nicotine Sensitization in Mice

Dr. Hakan Kayır¹, Dr. Turgay Çelik²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, farelerin lokomotor aktivite-sindeki (LMA) bireysel farklılığın tekrarlı nikotin uygulanması ile oluşturulan nikotin duyarlılaşmasına etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmanın başlangıcında, dişi Swiss-Webster farelere dört gün süre ile her gün salin uygulandı ve hemen LMA kafesi içine bırakılarak 30 dakika LMA'ları kaydedildi. Fareler 4. gündeki aktivite değerlerine göre düşük ve yüksek LMA'lı gruplara ayrıldı. Alışma işleminden sonra, ayrılan hayvanlarda duyarlılaşma oluşturmak için 19 gün süre ile iki günde bir nikotin (0.5-2 mg/kg) ve salin (kontrol) intra-peritoneal yoldan uygulandı. Aynı işlemler ayırım yapılmamış gruplara da uygulandı.

Bulgular: Locomotor duyarlılaşma gelişimi, yüksek yada düşük LMA ayırımı yapılmayan ve yapılan gruplarda ayrı ayrı test edildi. Yüksek doz nikotin (2 mg/kg) tüm gruplarda (düşük ve yüksek LMA'lı ve ayırım yapılmayan gruplar) duyarlılaşma oluşturdu. Düşük doz nikotin (1 mg/kg) ise sadece düşük LMA'lı gruplarda duyarlılaşma oluşturdu, diğer gruplarda oluşturmadı.

Sonuç: Farelerde bireysel LMA farklılıkları nikotine lokomotor duyarlılaşma gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Düşük LMA'lı farelerde nikotine duyarlılaşma ve nikotin bağımlılığı daha kolay gelişebilir.

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

SUMMARY

Objective: In this study the effects of individual differences in the locomotor activity (LMA) of mice on the development of nicotine-induced sensitization developed by repeated nicotine treatment was investigated.

Method: At the beginning of the study, female Swiss -Webster mice were treated with saline for 4 days, daily. They placed into the LMA cages and their LMAs recorded for 30 min immediately after treatment. Mice were separated into groups with low LMA or high LMA, according to their activity scores on the 4th day. After habituation process, separated animals were treated with nicotine (0.5, 1 and 2 mg/kg, ip.) or saline, every second day for 19 days, to produce sensitization. The same procedure was also applied to the non-separated groups of mice.

Results: The development of locomotor sensitization was tested separately in mice with low LMA and high LMA, and non-separated mice. High nicotine dose (2 mg/kg) was produced locomotor sensitization in all groups (low LMA, high LMA and non-separated groups). Low dose of nicotine (1 mg/kg) produced locomotor sensitization only in groups with low LMA.

Conclusion: Individual LMA differences in mice may be an important factor in the development of nicotine-induced locomotor sensitization. Nicotine-induced sensitization or dependence can be developed easier in mice with low LMA than mice with high LMA.

Key Words: Nicotine, sensitization, locomotor activity, mice.

¹ Uzm. Dr. GATA Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi

² Doç. Dr. GATA Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi

GİRİŞ

Nikotin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlı şekilde verilmeleri sonucunda, psikomotor aktivitelerde artış gözlenir (1). Özellikle lokomotor aktivite (LMA), dönme hareketi ve stereotipi gibi davranışlarda gözlenen bu artış, davranışsal duyarlılaşma gelişmesi olarak kabul edilir (2). Başka bir ifade ile; duyarlılaşma, aynı veya birbiri ile ilişkili uyarıların artış şeklinde cevap oluşturduğu basit öğrenme ve bellek yanıtları olarak tanımlanır (3). Uzun süreli davranışsal duyarlılaşma gelişimi, nöroplastisite ile de ilişkili olabilir (4). Pierce ve ark. (5) duyarlılaşma gelişimini prefrontal korteks ve bazolateral amigdala'daki glutamat nöronları ile ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlar gibi nükleus akumbens uyarıcı nöronların artmış yanıtlar oluşturmasından kaynaklandığını göstermişlerdir.

LMA'yı uyarıcı etkilere, dopamin reseptörlerinin bilinen beş alt tipi aracılık etmektedir (6). Santral nikotinik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak nükleus akumbensde akut olarak dopamin ve glutamat salıverilmesinin artırılması ile LMA'da artış oluşur (7). Amfetamin ve kokain gibi bağımlılık oluşturan ilaçların, nikotin ile çapraz duyarlılaşma oluşturmaları ve nükleus akumbensde dopaminerjik aktiviteyi artırması, bu maddelerin ortak mekanizmalar üzerinden duyarlılaşma oluşturabileceğine işaret etmektedir (8). Hücrel ve biyokimyasal bazı çalışmalar, nükleus akumbensde glutamat ve dopamin aracılı nöronal aktivitenin gen ekspresyonu ve protein sentezinde değişiklikler meydana getirerek uzun süreli sinaptik değişiklikler oluşumuna yol açtığını göstermiştir (9).

Duyarlılaşma gelişmesi, basit bir farmakolojik olgu değildir. İlacın verilme şekli, uygulamanın yapıldığı çevre, kullanılan doz ve kullanılan deneklerin türü duyarlılaşma gelişimini doğrudan etkiler (2). İlaça verilen yanıt genellikle aynı türdeki bireysel farklılıklardan da etkilenir (3). Yeni ortamda (sürekli yaşadığı kafesten farklı özelliklere sahip çevrede) oluşan aktivite artışının miktarı, madde bağımlılığı ile ilgili yeni çalışmalarda ön belirleyici bir değişken olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Yeni ortamda yüksek aktivite gösteren sıçanların LMA'sının amfetamine daha duyarlı olduğu gözlenmiştir (10). Uyarıcı etkilere bağlı cevap olarak oluşan bu tür farklılıkların dışında, deney hayvanının düşük veya yüksek psikomotor aktiviteye sahip olmasının duyarlılaşma gelişimindeki rolü ise belirsizdir. Ancak psikomotor aktivite artışı, duyarlılaşma gelişimi oluşturan mekanizmaların etkinliğini artırmış veya azaltmış olabilir. Aktivitedeki bu artış LMA ile değerlendiriliyor ise duyarlılaşma gelişiminin değerlendirilmesi daha da güçleşebilmektedir.

Uyarıcı faktörlere bağlı artışın dışında farelerin bireysel farklılıklar nedeniyle düşük veya yüksek LMA'lı olmalarının, nikotine duyarlılaşma gelişimine katkısının olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, nikotine duyarlılaşma gelişiminde farelerin düşük veya yüksek LMA'lı olmalarının etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Laboratuvar ve Denekler: Çalışmada denek olarak, yetişkin, dişi Swiss-Webster fareler (25-35 g) kullanılmıştır. Deneyler psikofarmakoloji araştırmaları yapılmasına uygun, otomatik olarak 12 saat aydınlık - karanlık (06:00 - 18:00 aydınlık olmak üzere) periyoda sahip, ısı ve nemi belirli sınırlar arasında sabit (22 ± 2 °C ve % 60 ± 5) GATA Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Denekler, yem ve su alımlarının serbest bırakıl-

dığı, her birinde 8 fare bulunan şeffaf Pleksiglas kafeslerde barındırılmıştır. Çalışmalar, Helsinki Deklarasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Maddeler ve Cihaz: Nikotin (Sigma Chemical, USA) salinde (%0.9 NaCl) çözölmüş, nikotin ve salin deneklere 1 ml/100 g hacimde olacak şekilde periton içine enjekte edilmiştir.

LMA ölçümleri, bir bilgisayar tarafından kontrol edilen ve değerlendirilen, 42 X 42 X 30 cm ebadında, üst kısmı açık 8 ayrı Pleksiglas kafeste yapılmıştır (MAY 9908 model - Activity Monitoring System - Commat Ltd., TR). Farelerin LMA'ları horizontal, ambulatuvar ve vertikal aktivitelerinin toplamı olarak kaydedilmiştir.

Protokol: Farelerin çalışma ortamına alışması amacıyla, önce 4 gün süreyle alıştırma deneyleri yapılmıştır. Tüm deneklere 4 gün salin verilmesini takiben 30 dk süre ile LMA'ları kaydedilmiş ve 4. günde gözlenen LMA değerlerine göre fareler düşük ve yüksek LMA'lı gruplara ayrılmıştır. Bu düşük ve yüksek LMA'lı gruplara, intraperitoneal olarak 0.5, 1, 2 mg/kg nikotin ve salin verilmiş, hemen ardından test cihazına konularak 30 dk süreyle LMA'ları kaydedilmiştir. Madde uygulanması ve ölçümler gün aşırı olarak, aynı saatler arasında (10:00-14:00) toplam 10 defa tekrarlanmıştır. Nikotine duyarlılaşma gelişimi, nikotinin aynı dozlarında alınan LMA cevabının artışı olarak değerlendirilmiştir. Benzer protokol düşük ve yüksek LMA ayırımı yapılmayan gruplara da uygulanmıştır.

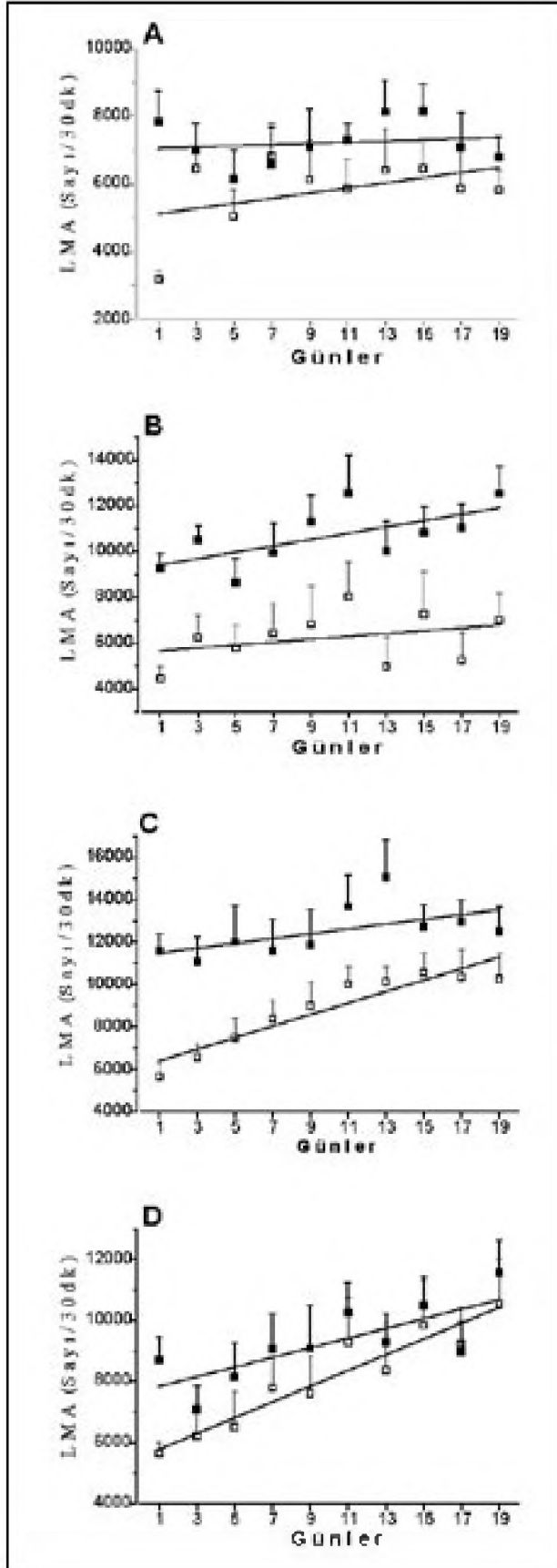
İstatistik: Veriler, 30 dakikalık toplam LMA için ortalama $\pm$ SH (standart hata) şeklinde ifade edilmiştir. Grupların gün aşırı ortalama LMA değerlerinde gözlenen duyarlılaşma gelişimi regresyon doğrusu olarak ifade edilmiştir. Salin ve nikotin dozlarının, yüksek ve düşük LMA'lı gruplarda gösterdiği duyarlılaşma (regresyon doğruları) Student'in t testi ile değerlendirilmiştir. Yüksek ve düşük LMA ayırımı yapılan ve yapılmayan gruplarda salin ve nikotin dozlarının duyarlılaşma gelişimine etkisi de Student'in t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık derecesi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Deney hayvanlarında önce, çevresel faktörleri ve alışmaya bağlı öğrenme faktörlerini azaltmak için salin enjeksiyonunu takiben 4 gün süre ile alıştırma deneyi yapılmış, daha sonra tüm fareler 4. günde gözlenen LMA değerlerine göre düşük ve yüksek LMA'lı gruplara ayrılmıştır. Yüksek LMA'lı gruplarda başlangıç LMA değeri 9156.81 ± 341.92 sayı/30 dk, düşük LMA'lı gruplarda ise LMA değeri 6715.25 ± 444.24 sayı/30 dk olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun LMA'ları istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ($p < 0.05$).

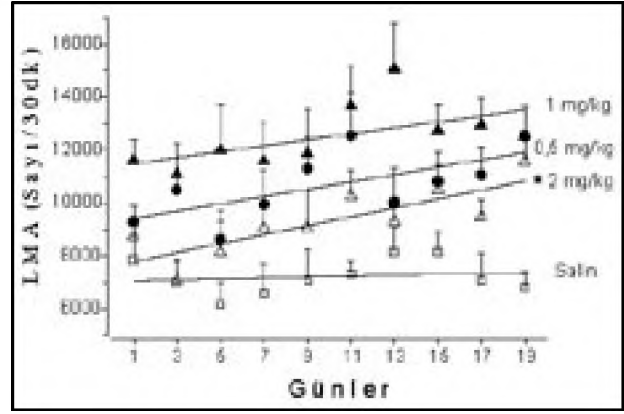
Düşük ve yüksek LMA'lı kontrol grubu farelerin, LMA'larında gözlenen anlamlı farklılık 19 günlük deney süresince değişmemiştir ($p < 0.05$, Şekil 1A). Nikotinin 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında da düşük ve yüksek LMA'lı gruplar arasındaki farklılık anlamlı olarak devam etmiştir (her iki grup için $p < 0.05$, Şekil 1B-C). Yüksek doz nikotin (2 mg/kg) uygulanması ise, düşük ve yüksek LMA'lı gruplarda mevcut farklılığı ortadan kaldırmıştır ($p > 0.05$, Şekil 1D).

Duyarlılaşma gelişip gelişmediği, yüksek ve düşük LMA'lı gruplarda regresyon doğruları ile izlenmiştir. Yüksek LMA'lı gruplarda nikotinin düşük dozları (0.5-1 mg/kg) ile du-



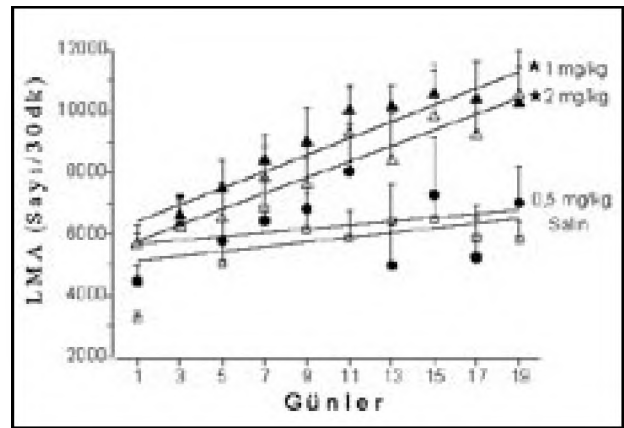
Şekil 1:

On dokuz gün süre ile, gün aşırı salin (A), nikotin 0.5 mg/kg (B) yada nikotin 1 mg/kg (C) uygulanan düşük ve yüksek lokomotor aktiviteli (LMA) farelerde LMA'deki farklılık devam etmiştir ($p < 0.05$; Student'in t testi). Nikotin 2 mg/kg (D) uygulanan gruplarda ise bu fark ortadan kalkmıştır ($p > 0.05$; Student'in t testi). (■ Yüksek LMA'lı grup; □ Düşük LMA'lı grup).



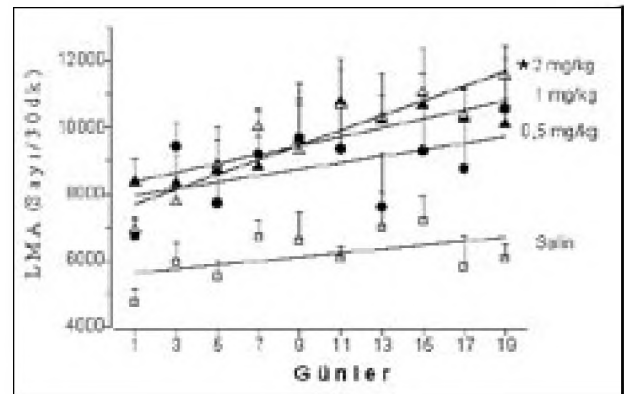
Şekil 2:

On dokuz gün süre ile, gün aşırı salin yada nikotin (0.5-2 mg/kg) uygulanan yüksek lokomotor aktiviteli (LMA) gruplarda sadece nikotin 2 mg/kg dozunda duyarılma gelişmiştir, (* $p < 0.05$; Student'in t testi).



Şekil 3:

On dokuz gün süre ile, gün aşırı salin yada nikotin (0.5-2 mg/kg) uygulanan düşük lokomotor aktiviteli (LMA) gruplarda nikotin 1 ve 2 mg/kg dozlarında duyarılma gelişmiştir, (* $p < 0.05$; Student'in t testi).



Şekil 4:

On dokuz gün süre ile, gün aşırı salin yada nikotin (0.5-2 mg/kg) uygulanan, yüksek ve düşük lokomotor aktiviteli (LMA) ayrımı yapılmayan farelerde sadece nikotin 2 mg/kg dozunda duyarılma gelişmiştir, (* $p < 0.05$; Student'in t testi).

yarılma gelişmezken (her iki grup için $p > 0.05$), nikotin yüksek dozu (2 mg/kg) ile LMA'da duyarılma oluşturan ölçüde anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$, Şekil 2). Ancak nikotin bu yüksek dozu, 0.5-1 mg/kg dozlarında oluşan LMA'ya göre daha düşük LMA oluşturmıştır (Şekil 2).

Düşük LMA'lı gruplarda, benzer şekilde nikotin

düşük dozu (0.5 mg/kg) ile duyarlılaşma oluşmamıştır ($p>0.05$, Şekil 3). Ancak, düşük LMA'lı gruplarda duyarlılaşma gelişimi, nikotin 2 mg/kg dozuna ilaveten 1 mg/kg dozu ile de oluşmuştur (her iki grup için $p<0.05$). Nikotin 1 ve 2 mg/kg dozlarında LMA birbirine yakındır.

Düşük ve yüksek LMA ayırımı yapılmayan gruplarda ise anlamlı duyarlılaşma gelişimi yine nikotin yüksek dozu (2 mg/kg) ile oluşmuştur ($p<0.05$). Nikotin düşük dozları (0.5 ve 1 mg/kg) ise anlamlı bir duyarlılaşma oluşturmamıştır ($p>0.05$, Şekil 4). Nikotin yüksek dozu bu gruplarda duyarlılaşma oluşturmaya rağmen, yüksek LMA'lı gruplarda gözlemlendiği gibi bir LMA azalmasına neden olmamıştır.

TARTIŞMA

Bulgularımız, LMA'daki bireysel farklılıkların duyarlılaşma gelişimine katkısı olabileceğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Bağımlılık yapma potansiyeli olan ilaçlara duyarlılaşma gelişimi bu ilaçlara, yalnızca tekrarlayan bir şekilde maruz kalma ile ilgili değildir. Duyarlılaşma gelişimi, ilaç kullanımı ile ilgili çevresel faktörleri de içeren ve farmakolojik olmayan bir çok faktör tarafından da etkilenir (11). Psikomotor duyarlılaşma, çeşitli faktörlerin etkilediği çok kompleks bir olgudur. Örneğin doza bağımlıdır (12), madde devamlı değil aralıklı kullanıldığında görülür (13), tekrarlayan madde kullanımına bir süre ara verilmesiyle daha da belirginleşir (14), ayrıca çeşitli maddelerin, tek doz uygulanması dahi duyarlılık gelişmesi için yeterli olabilmektedir (15,16). Duyarlılaşmanın diğer bir önemli özelliği ise çok fazla bireysel farklılık sergilemesidir; bazı bireylerde duyarlılaşma hızlı ve belirgin, bazı bireylerde ise yavaş ve az gelişir (11).

Deney hayvanlarının yeni bir ortam ile karşılaştıklarında tanıdıkları ortama göre daha fazla aktivite gösterdikleri uzun bir süredir bilinmektedir. Yeni ortamın davranışsal aktivite artırıcı etkisi, kısmen canlının strese duyarlılığının bir cevabıdır (18). Yeni ortam ile karşılaşan deney hayvanlarında stres hormonu kortikosteronun artması, LMA artışında stresin etkisinin olabileceğini göstermektedir (19). Diğer taraftan, deney hayvanlarını sabit tutmakta kullanılan kafesler ile oluşturulan stresin, yeni ortama göre daha düşük kortikosteron oluşturmaya, stresin LMA'daki katkısını azaltmaktadır (10). Çalışmamızda çevresel stresi en aza indirmek için deney gruplarına 4 gün süre ile ön deney uyguladık. Yeni ortamın LMA artırıcı etkisi dışlandıktan sonra, hayvanlar 4. gündeki LMA değerlerine göre düşük veya yüksek LMA'lı gruplara ayrılmıştır. Deney süresince salın alan gruplarda yüksek ve düşük LMA'nın 19 gün süre ile devam etmesi, farklılığın stresten kaynaklanmadığını göstermektedir. Ters durumda, bu süreç sonunda LMA farklılığının ortadan kalkması beklenirdi.

Bireysel farklılıklardan kaynaklandığını söyleyebileceğimiz bu düşük ve yüksek LMA farklılığı, nikotin artan dozlarında (0.5-2 mg/kg) sadece yüksek doz nikotin ile (2 mg/kg) ortadan kalkmıştır. Yüksek doz nikotin, bireysel farklılıktan kaynaklanan yüksek LMA'yı azaltmıştır. Bu azalma düşük LMA'lı gruplarda belirgin değildir. Nikotin farelerde doza bağlı olarak LMA'da hem artış hem de azalış oluşturabilir (20). Özellikle yüksek doz nikotin LMA üzerine depresan etki göstermesi (21), çalışmadaki yüksek doz nikotin yüksek LMA'lı grupta oluşturduğu LMA azalmasını açıklayabilir. Nikotin düşük dozlarında (0.5 ve 1 mg/kg) gözlenen farklılık ise, yine bu dozların daha önceki çalışmalarda da gösterilen LMA uyarıcı etkilerden kaynaklanmaktadır (20). Yeni ortama karşı yüksek LMA cevabı oluşturan sıçanlarda nikotin LMA baskılayıcı etkisinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (22). Yüksek doz nikotin, bireysel farklılıktan kaynaklanan

yüksek ve düşük LMA üzerindeki farklılığı ortadan kaldırması, yüksek doz nikotin LMA uyarıcı etkisine tolerans gelişmesine bağlı olabilir (23).

Çalışmamızda tekrarlı nikotin uygulanmasına bağlı duyarlılaşma gelişimi, yüksek ve düşük LMA gösteren her iki grupta da oluşmuştur. Ancak aynı tür hayvanları ve dozları kullanmamıza rağmen, bulgularımız düşük LMA gösteren hayvanlarda duyarlılaşmanın, yüksek LMA gösteren gruba göre daha kolay geliştiğine işaret etmektedir. Başka bir ifade ile duyarlılık gelişimi düşük LMA'lı gruplarda düşük doz nikotinle de oluşabilmektedir. Yeni çevreye karşı düşük LMA cevabı sergileyen sıçanların nikotin akut uyarıcı etkisine daha hassas olduğu yakın tarihli bir çalışmada gözlenmiştir (22). Ancak bu çalışmanın sonuçları duyarlılaşma gelişimindeki bu yakınlığı açıklayamamaktadır. Duyarlılık gelişmesinin öğrenme ve nöronal plastisite ile doğrudan ilişkili olması (2), düşük LMA'lı hayvanlarda nöronal plastisite gelişmesinin daha kolay olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yüksek ve düşük LMA ayırımı yapılmadığı zaman, bulgularımızda da gözlemlendiğimiz gibi, duyarlılaşma gelişimini yüksek dozlara kaydırmaktadır.

Nikotin de diğer bağımlılık yapan maddelerle bir takım ortak özelliklere sahiptir. Bu tür maddelerin psikostimulan ve pozitif pekiştirici etkileri, santral sinir sisteminde mesolimbik dopamin sistemi ilgili alanlarda gerçekleşir (24). Nikotin tekrarlı verilmesi sonucu oluşan duyarlılaşma mesolimbik sistemde dopamin artışı ile ilişkilidir. Özellikle nükleus akkumbensdeki nikotin ile uyarılmış dopamin artışı NMDA reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak duyarlılaşma oluşturmaya (25,26). Diğer taraftan tekrarlı bir şekilde organizmaya ilaç verilmesi de nöronal plastisite değişikliği oluşturur. Nikotin ve tekrarlı ilaç verilmesinin oluşturduğu her iki nöronal plastisite değişikliği duyarlılık gelişimini etkileyebilir (3). Çalışmamızda düşük LMA'lı farelerde, olası nöronal plastisite değişikliği ile oluşan duyarlılaşma, daha düşük dozda oluşmaktadır. Düşük LMA'lı farelerin nöronal plastisite değişikliklerine daha yakın olması, düşük aktiviteli gruplarda bağımlılık ve duyarlılaşma gelişiminin daha kolay olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, stres faktörünün dışında, bireysel farklılıklardan kaynaklanan yüksek veya düşük LMA'nın, duyarlılaşma gelişimine etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yeni çevrenin uyarıcı etkisine bağlı LMA'daki artış veya azalış madde bağımlılığı ile ilgili deneysel çalışmalarda ön belirleyici bir değişken olarak kullanılmaktadır, ancak bu değişkenin bağımlılık oluşma potansiyelinin saptanmasındaki rolü çok açık değildir. Bulgularımız düşük LMA'lı farelerde nikotine daha kolay lokomotor duyarlılaşma veya bağımlılık gelişebileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları nikotin bağımlılığı gelişimine yakınlığın belirlenmesine katkıda bulunabilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Devlet Planlama Teşkilatı tarafından desteklenmiştir (Proje No: DPT-MSB-3, 99K120150). Çalışmamıza katkılarından dolayı Uzm. Psikolog Umut ULUSU ve Uzm. Psikolog Eylem ÇELİK'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Domino EF. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2001; 25: 59-71.
- 2- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-291.
- 3- Steward J, Badiani A. Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol* 1993; 4: 289-312.
- 4- Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000; 25: 515-532.
- 5- Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
- 6- Woolverton WL, Kleven MS. Multiple dopamine receptors and the behavioral effects of cocaine. *NIDA Res Monogr* 1988; 88: 160-184.
- 7- Reid MS, Fox L, Ho LB, Berger SP. Nicotine stimulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens: neuropharmacological characterization. *Synapse* 2000; 35: 129-136.
- 8- Birell CE, Balfour DJK. The influence of nicotine pretreatment on mesoaccumbens dopamine overflow and locomotor responses to d-amphetamine. *Psychopharmacology* 1998; 140: 142-149.
- 9- Hernandez PJ, Sadeghian K, Kelley AE. Early consolidation of instrumental learning requires protein synthesis in the nucleus accumbens. *Nature Neurosci* 2002; 5: 1327-1331.
- 10- Piazza PV, Deminière J-M, LeMoal M, Simone H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989; 245: 1511-1513.
- 11- Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(Suppl. 2): 91-117.
- 12- Browman KE, Badiani A, Robinson TE. The influence of environment on the induction of sensitization to the psychomotor activating effects of intravenous cocaine in rats is dose-dependent. *Psychopharmacology* 1998; 137: 90-98.
- 13- Miller DK, Wilkins LH, Bardo MT, et al. Once weekly administration of nicotine produces long-lasting locomotor sensitization in rats via a nicotinic receptor-mediated mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156: 469-476.
- 14- Robinson TE, Berridge KC. Mechanisms of action of addictive stimuli. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96:103-114.
- 15- Kayir H, Uzbay IT. Investigation of a possible sensitization development to a challenge dose of ethanol after 2 weeks following the single injection in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 551-556.
- 16- Vanderschuren IJM, Schmidt ED, De Vries TJ, et al. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J Neurosci* 1999; 19: 9579-9586.
- 17- Antelman S. Time-dependent sensitization as the cornerstone for a new approach to pharmacotherapy: drugs as foreign/stressful stimuli. *Drug Dev Res* 1988; 14: 1-30.
- 18- Prasad BM, Sorg BA, Ulibarri C, Kalivas PW. Sensitization to stress and psychostimulants involvement of dopamine transmission versus the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 617-625.
- 19- Oitzl MS, van Haast AD, de Kloet ER. Behavioral and neuroendocrine responses controlled by the concerted action of central mineralocorticoid (MRS) and glucocorticoid receptors (GRS). *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 (Suppl. 1): S87-S93.
- 20- Collins AC, Miner LL, Marks MJ. Genetic influences on acute responses to nicotine and nicotine tolerance in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30: 269-278.
- 21- Bevins RA, Besheer J, Pickett KS. Nicotine-conditioned locomotor activity in rats: dopaminergic and GABAergic influences on conditioned expression. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 135-145.
- 22- Bevins RA, Besheer J. Individual differences in rat locomotor activity are diminished by nicotine through stimulation of central nicotinic acetylcholine receptors. *Physiology Behav* 2001; 72: 237-244.
- 23- Hakan RL, Ksir CJ. Nicotine induced locomotor activity in rats: the role of pavlovian conditioning. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 661-665.
- 24- Kempf FE, Pratt JA. Mecamylamine but not the alpha7 receptor antagonist alpha-bungarotoxin blocks sensitization to the locomotor stimulant effects of nicotine. *Br J Pharmacol* 2000; 131 :997-1003.
- 25- Benwell ME, Balfour DJ. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 849-856.
- 26- Balfour DJ, Benwell ME, Birrell CE, et al. Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 1021-1030.