

尼古丁對安非它命所誘發的運動活性 在大白鼠之效應

郭東益 張振隆 劉哲育*

尼古丁對安非它命所誘發運動活性【包括移動 (locomotion)、站立 (rearing)、繞圈子 (rotation) 及原地重複舉動 (stereotypy)】之影響乃為本實驗所探討。尼古丁單獨給予Wistar種系雌鼠處理 (0.15, 0.3及0.6mg/kg三種不同劑量皮下注射) 或與安非它命 (1mg/kg腹腔注射) 先後給予雌鼠注射後, 旋即置於影像分析儀 (Video Path Analyzer) 記錄其四種運動活性, 測試時間為90分鐘。結果顯示: (1)在移動活性方面, 僅注射尼古丁時, 在0.15及0.3mg/kg劑量可顯著增加移動 ($P < 0.05$), 但0.6mg/kg劑量則無; 尼古丁與安非它命先後注射後, 三種不同劑量之尼古丁均輕微地減弱安非它命所誘發的移動。(2)在站立活性方面, 僅注射尼古丁時三種不同劑量均未明顯影響站立; 尼古丁與安非它命先後注射後, 三種不同劑量尼古丁均可顯著加強安非它命所誘發的站立活性 ($P < 0.01$)。 (3)在繞圈子活性方面, 僅給予尼古丁注射時, 三種不同劑量均未明顯影響繞圈子; 尼古丁與安非它命先後注射時, 僅0.6mg/kg劑量尼古丁可顯著加強安非它命所誘發的繞圈子 ($P < 0.05$), 但0.15及0.3mg/kg劑量則無。(4)在原地重複舉動方面, 僅給予尼古丁注射時, 0.3及0.6mg/kg二種不同劑量可顯著影響原地重複舉動 ($P < 0.01$); 尼古丁與安非它命先後注射時, 三種不同劑量均未明顯影響安非它命所誘發的原地重複舉動。文中對於站立性在腦內控制區域或機制不同於其它三種運動類型曾作討論。

關鍵字: 尼古丁, 安非它命, 開放區行為, 運動活性。

一、前言:

尼古丁對動物移動 (locomotion or ambulation) 的影響可說相當複雜, 它可加強或抑制移動活性, 此與注射的劑量、注射的持續

時間 (duration)、尼古丁的經驗^(1,2,3)及適應測試環境⁽⁴⁾等有關。尼古丁可加強移動性, 部分是因活化位於黑質紋狀體多巴胺激導系統 (nigrostriatal dopaminergic system, NDS) 及中腦邊緣區多巴胺激導系統 (mesolimbic dopaminergic system, MDS) 內多巴胺神經

* 私立中山醫學院生理科及生化所

元上的菸鹼酸受器 (nicotinic receptor) 所致^(5,6)，例如尼古丁可增加多巴胺激導性神經元之放電⁽⁷⁾，並增加多巴胺之釋放^(8,9)；微量注射尼古丁至nucleus accumbens或ventral tegmental area可致高度移動 (hyperlocomotion)^(10,11)，及尼古丁誘發的高度移動可被多巴胺拮抗劑所減弱^(11,12)。尼古丁對其它的運動活性如站立 (rearing)、繞圈子 (rotation) 及原地重複舉動 (stereotypy) 的影響研究較少，對站立的影響大致上與移動相同，例如低劑量可加強而高劑量可抑制站立活性，對原地重複舉動的影響大致而言可促進之，對繞圈子運動活性則無明顯的影響^(1,13,14)。

安非它命 (amphetamine, AMP) 是一種間接多巴胺激導性藥劑 (indirect dopaminergic agent)，可明顯影響運動活性。例如低劑量安非它命所誘發的高度移動與nucleus accumbens之多巴胺增加有關^(15,16)；安非它命所誘發的高度移動與劑量成正比且在高劑量 ($>3\text{mg/kg}$) 時產生顯著原地重複舉動的行為，一般相信安非它命所誘發的高度移動須有完整的MDS，而安非它命所誘發的原地重複舉動則有賴完整的NDS^(17,18,19,20,21)。

尼古丁對安非它命所誘發的運動活性 (AMP-induced motor activity) 的影響，研究多半集中在移動活性上，很少涉及其它運動活性。本實驗旨在探討尼古丁與安非它命先後給予動物注射後，尼古丁對安非它命所誘發的運動類型包括移動、站立、繞圈子及原地重複舉動等之影響。

二、材料及方法：

1. 動物：

40隻雌性Wistar種系大白鼠，購自國科會國家實驗動物繁殖及研究中心，飼養於人工照光之溫度調控室內，室溫為 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ，濕度 $60 \pm 10\%$ ，光照週期為12小時光照而12小時黑暗 (06:00開，18:00關) 環境，自由取食及飲水，年齡約3個月，動物體重達200-280g範圍始為本實驗所用。動物於實驗前須先適應活動觀察箱 ($50 \times 50 \times 35\text{cm}$) 每天90分鐘，至少一週。

2. 儀器：

動物運動活性的觀察與分析記錄係利用活動監視器或稱影像徑路分析儀 (Activity

Monitor or Video Path Analyzer, Model E61-21, Coulbourn Instruments) 該套儀器包含活動觀察箱、影像監視器及自動分析儀三部分，自動分析儀將觀察箱底板 ($50 \times 50\text{cm}$) 規劃成X-Y座標，共 16×16 個座標格，影像監視器可產生追蹤游標 (tracing cursor) 於動物影像上，故動物的運動活性可借此被分析記錄。

3. 處理：

40隻雌性大白鼠分成二群：N群及NA群。N群僅注射尼古丁，此群再分成 N_0 (控制組)、 N_1 、 N_2 及 N_3 四亞群，每亞群5隻，分別於頸部背側皮下注射saline、0.15、0.3及0.6 mg/kg劑量尼古丁；NA群注射尼古丁及安非它命，此群再分成 NA_0 (控制組)、 NA_1 、 NA_2 及 NA_3 四亞群，每亞群5隻，分別於頸部背側皮下注射saline、0.15、0.3及0.6mg/kg劑量尼古丁，2~3分之後再腹腔注射1mg/kg安非它命。每隻注射完後立即置於活動觀察箱內記錄運動活性，每15分鐘分析記錄一次，共分析記錄90分鐘。實驗所用藥物 (-) -nicotine及d-amphetamine sulphate均購自Sigma Chemical Co.

4. 運動活性記錄：

實驗記錄均在早晨8:00至下午6:00間執行，每隻動物注射前須適應觀察箱30分鐘，注射後在觀察箱的活動每15分鐘分析記錄一次，共分析記錄90分鐘。運動監視器影像分析儀分析運動活性的原理如下 (依據儀器操作說明書)：Total Distance (of locomotion) 為動物總移動距離，代表移動活性；Rearing Events的測定，分析儀之內設值為60%，表示當分析儀分析平面影像上的動物之全部表面積 (當做100%) 被感應少於60%時便記錄一次站立；Rotational Events的測定，動物須連續通過四個象限回到原象限時才算一次繞圈子運動，四個象限的劃分是依觀察箱底板 ($50 \times 50\text{cm}$) 十字型等分為四個區域，每個區域當做一個象限；Stereotypy之測定為動物連續 (repetitive) 進入同一座標格，但移動距離不超過一座標格的活動，例如梳整 (grooming)、頭動 (head bobbing) 及聞味 (sniffing) 等動作。

5. 資料分析

運動活性方面多群體的比較以One-way ANOVA統計分析，並以Student-Newmann-Kuels法逐步比較群體內各亞群的差異；另t-

test用來比較任二亞群間之差異。圖形之數據顯示係以平均值±標準誤差 (Mean±SEM) ;所有統計數據分析均使用Sigma Statistics統計軟體。

三、結 果

1. 移動總距離 (total distance of locomotion)

圖1-A顯示90分鐘移動距離的劑量—反應 (dose-response) 曲線, 表示尼古丁對移動性 (N群) 及對安非他命所誘發的移動性 (NA群) 之效應。以單因子變方分析 (one-way ANOVA) 分析N群及NA群後, 得知N群有顯著差異 ($F_{3,16}=3.97, p=0.027$) 而NA群則無; 繼以Student-Newmann-Kuels (SNK) 法逐一比較N群內任二亞群間之差異後, 得知 N_1 、 N_2 與控制組 (N_0) 比較時有顯著差異 ($p<0.05$), 而 N_3 則無。此結果表示僅以尼古丁處理時, 0.15及0.6mg/kg劑量在注射之後90分鐘的測試時間可明顯增加移動, 而0.6mg/kg劑量則無; 而尼古丁與安非他命先後注射時, 三亞群 (NA_1 、 NA_2 及 NA_3) 在注射之後90分鐘的測試時間均可輕微地減弱安非他命所誘發的移動活性。圖1-B顯示尼古丁對安非他命所誘發的移動距離之時間—過程 (time-course) 圖, 以單因子變方分析 (one-way ANOVA) 分析各時段後, 得知僅第一時段 (0-15分) 具顯著差異 ($F_{3,16}=25.7, p<0.001$), 此結果表示尼古丁與安非他命先後注射時, 三亞群 (NA_1 、 NA_2 及 NA_3) 在注射之後0-15分時可顯著地減弱安非他命所誘發的移動活性。

2. 站立活性 (rearing activity or vertical movement)

圖2顯示90分鐘站立活性的劑量—反應曲線, 表示尼古丁對站立 (N群) 及對安非他命所誘發的站立 (NA群) 之效應。以單因子變方分析法分析N群及NA群後得知N群無而NA群有顯著差異 ($F_{3,16}=6.6, p=0.004$), 繼以SNK法逐一比較NA群內任二亞群間之差異後, 得知三亞群與控制組 (NA_0) 比較時均有顯著差異 ($p<0.05$)。此結果表示僅以尼古丁處理時, 三種不同劑量均未明顯影響站立活性; 而尼古丁與安非他命先後注射時, 三種不同劑量尼古丁在注射之後90分鐘的測試時間均可顯著加強安非他命所誘發的站立活性。

3. 繞圈子運動活性 (rotational activity)

圖3顯示90分鐘繞圈子運動的劑量—反應曲線, 表示尼古丁對繞圈子運動 (N群) 及對安非他命所誘發的繞圈子運動 (NA群) 之效應。以單因子變方分析法分析N群及NA群後得知N群無而NA群有顯著差異 ($F_{3,16}=3.5, p=0.04$), 繼以SNK法逐一比較NA群內任二亞群間之差異後, 得知 NA_2 亞群與控制組 (NA_0) 比較時有顯著差異 ($p<0.05$)。此結果表示僅以尼古丁處理時, 三種不同劑量均未明顯影響繞圈子運動; 而尼古丁與安非他命先後注射時, 僅0.6mg/kg劑量尼古丁在注射之後90分鐘的測試時間可顯著地加強安非他命所誘發的繞圈子運動。

4. 原地重複舉動活性 (stereotypy or repetitive activity)

圖4顯示90分鐘原地重複舉動的劑量—反應曲線, 表示尼古丁對原地重複舉動 (N群) 及對安非他命所誘發的原地重複舉動 (NA群) 之效應。以單因子變方分析法分析N群及NA群後, 得知N群有顯著差異 ($F_{3,16}=6.3, p=0.005$) 而NA群則無, 繼以SNK法逐一比較N群內任二亞群間之差異後, 得知 NA_2 及 NA_3 亞群與控制組比較時有顯著差異 ($p<0.05$)。此結果表示僅以尼古丁處理時, 0.3及0.6mg/kg二種劑量在注射之後90分鐘的測試時間會明顯影響原地重複舉動; 而尼古丁與安非他命先後注射時, 三種不同劑量均未明顯影響安非他命所誘發的原地重複舉動。

四、討 論

實驗結果由圖1到圖4之N群顯示, 僅以尼古丁處理時, 在注射之後90分鐘的測試時間會顯著影響移動活性 ($p<0.05$) 及原地重複舉動活性 ($p<0.01$), 對站立活性及繞圈子運動活性則未顯著影響; 而NA群顯示尼古丁與安非他命先後注射時, 在安非他命 (1mg/kg, i.p.) 注射之後90分鐘的測試時間, 尼古丁可顯著加強安非他命所誘發的繞圈子運動活性 ($p<0.05$) 及站立活性 ($p<0.01$), 但對移動活性及原地舉動活性則未有明顯的影響。

依據以前的報告^(22, 23, 24)指出動物給予尼古丁與安非他命單獨注射時, 對移動活性及原地重複舉動活性所呈現的顯著效應, 部分原因是二者均可作用在MDS及NDS, 當作用在MDS (尤其是nucleus accumbens部位) 時可

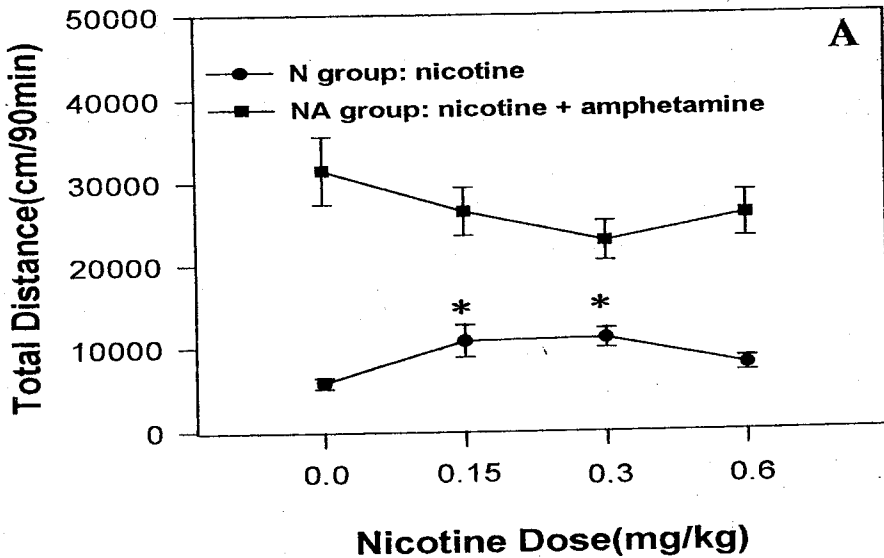


圖1-A. 尼古丁對大白鼠的移動距離 (N群) 或對安非它所誘發的移動距離 (NA群) 之效應。尼古丁皮下注射後, 2-3分鐘後再腹腔注射安非它命 (1mg/kg劑量)。圖形上每一數值代表平均值±標準誤差 (Mean±SEM), 為5隻動物在開放區內90分鐘測試時間後分析所得數值。符號 * 代表與控制組 (N群為N₀, NA群為NA₀) 比較後具顯著差異。 (* p < 0.05, t-test)

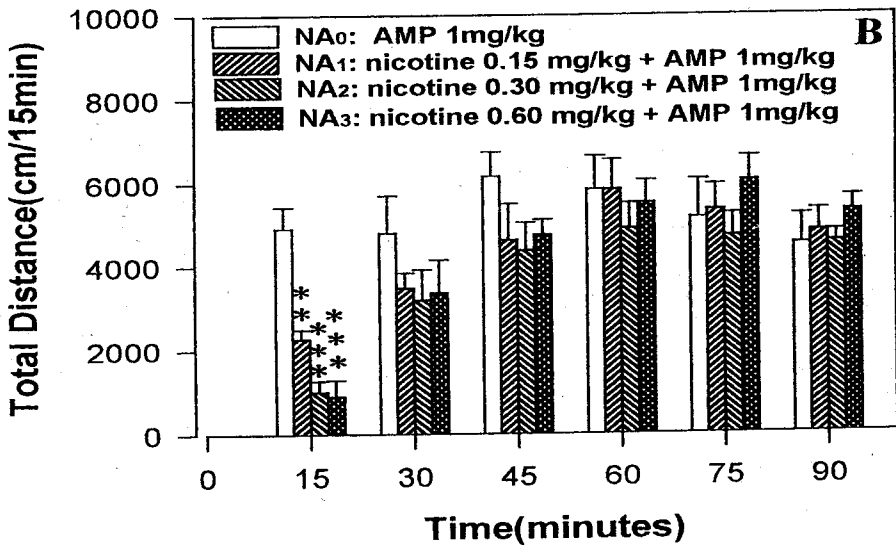


圖1-B. 尼古丁在大白鼠對安非它命所誘發的移動距離之時間一反應圖。尼古丁皮下注射後, 2-3分鐘後再腹腔注射安非它命 (1mg/kg劑量)。動物在注射安非它命後立刻置於開放區內測試, 每15分鐘自動記錄分析一次, 共90分鐘。圖形上每一數值代表平均值±標準誤差 (Mean±SEM), 為5隻動物在開放區內90分鐘測試時間後分析所得數值。符號*代表與控制組 (NA₀) 比較後具顯著差異。 (* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, t-test)

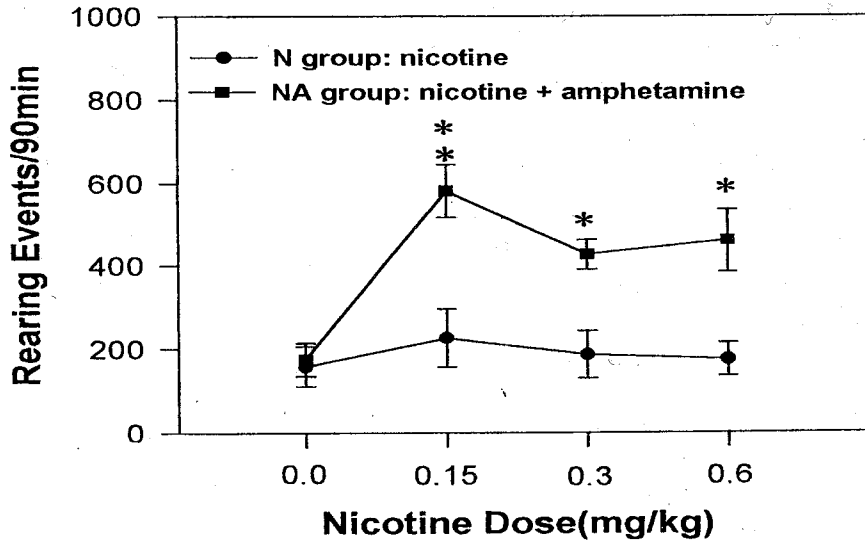


圖2. 尼古丁對大白鼠的站立活性 (N群) 或對安非它命所誘發的站立活性 (NA群) 之效應。尼古丁皮下注射後, 2-3分鐘後再腹腔注射安非它命 (1mg/kg劑量)。圖形上每一數值代表平均值±標準誤差 (Mean±SEM), 為5隻動物在開放區內90分鐘測試時間後分析所得數值。符號 * 代表與控制組 (N群為N₀, NA群為NA₀) 比較後具顯著差異。 (* p<0.05, ** p<0.01, t-test)

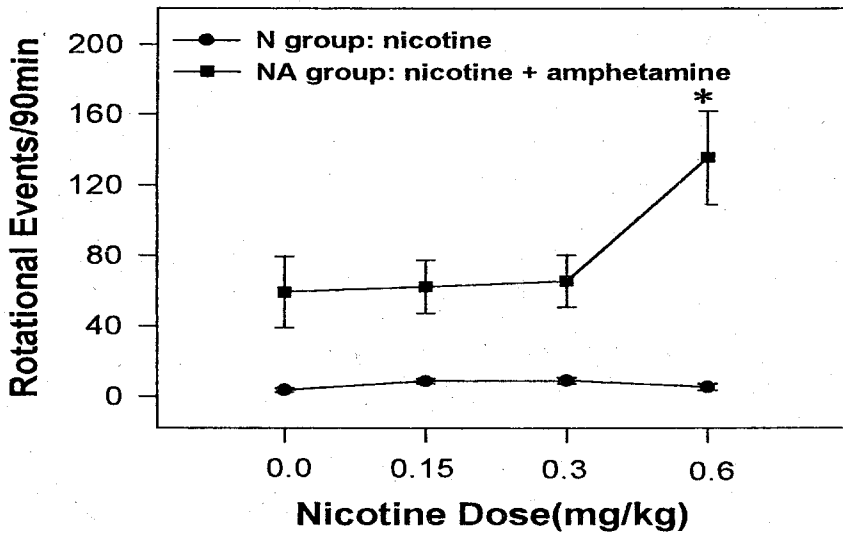


圖3. 尼古丁對大白鼠的繞圈子運動 (N群) 或對安非它命所誘發的繞圈子運動 (NA群) 之效應。尼古丁皮下注射後, 2-3分鐘後再腹腔注射安非它命 (1mg/kg劑量)。圖形上每一數值代表平均值±標準誤差 (Mean±SEM), 為5隻動物在開放區內90分鐘測試時間後分析所得數值。符號 * 代表與控制組 (N群為N₀, NA群為NA₀) 比較後具顯著差異。 (* p<0.05, t-test)

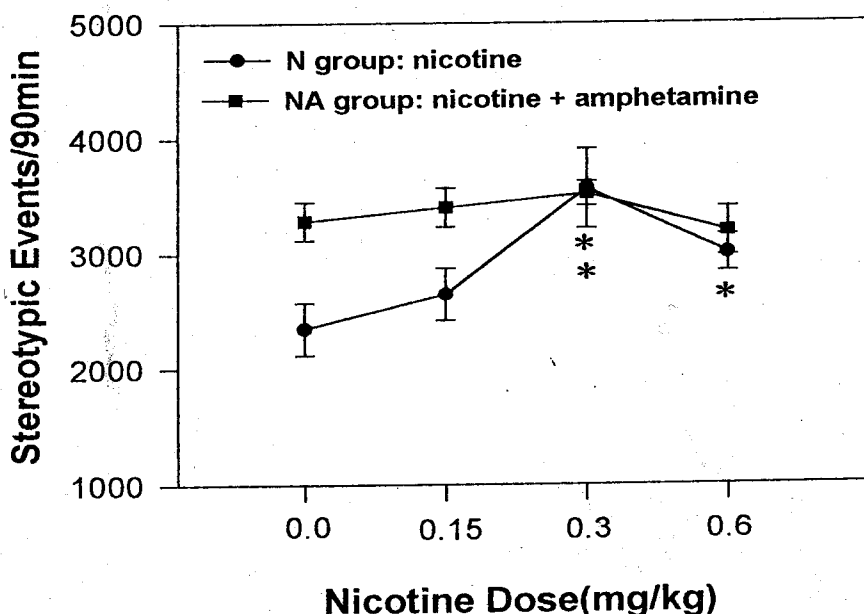


圖4. 尼古丁對大白鼠的原地重複舉動活性 (N群) 或對安非它命所誘發的原地重複舉動活性 (NA群) 之效應。尼古丁皮下注射後, 2-3分鐘後再腹腔注射安非它命 (1mg/kg劑量)。圖形上每一數值代表平均值±標準誤差 (Mean±SEM), 為5隻動物在開放區內90分鐘測試時間後分析所得數值。符號 * 代表與控制組 (N群為N₀, NA群為NA₀) 比較後具顯著差異。(* p<0.05, t-test)

影響移動活性, 當作用在NDS (尤其是dorsal striatum部位) 時可影響原地重複舉動活性。就本實驗圖1之N群顯示, 僅以尼古丁處理時, 0.15及0.3mg/kg二種劑量可明顯增加動物移動活性, 而0.6mg/kg劑量無明顯影響, 再就尼古丁劑量一反應曲線來看呈倒V字型, 此結果與以前學者研究結果相似, 即尼古丁在低劑量可增加而高劑量可减少移動性, 唯高低劑量間無一定界限, 因影響因子甚多, 但一般同意^(1,2,3,14)未接觸過尼古丁 (nicotine-naive) 的大白鼠, 其界限劑量為0.4mg/kg (base); 另有報告⁽²⁾指出尼古丁對移動的影響是雙向的 (biphasic), 即反應的初期是抑制而末期是興奮, 例如在注射0.4mg/kg (base) 劑量後在80分鐘的測試時間, 初期 (0~20分) 是抑制, 中期 (20~60分) 恢復正常水平, 而末期 (60~80分) 是興奮。本實驗結果, 由圖1-a之NA群顯示尼古丁與安非它命先後注射時,

三種不同劑量尼古丁可輕微減弱安非它命所誘發的移動, 但無顯著效應, 此因記錄時間太長 (90分) 所致, 由圖1-b之時間一反應關係可看出三種不同劑量在反應初期 (0~15分) 均可顯著 (p<0.001) 減弱安非它命所誘發的移動, 而在中後期逐漸恢復至安非它命原先所誘發的移動水平, 故記錄時間若改為30分以下則可顯著減弱安非它命所誘發的移動。

另有學者⁽²⁵⁾曾指出動物給予尼古丁注射若改為先以持續性低劑量給予時 (即利用埋在皮下之osmotic mini-pump以1.5mg/kg/day的速率緩慢而持續給藥一天時), 之後再注射安非它命 (1mg/kg, i.p.), 於90分鐘測試時間所呈現的時間一反應曲線中所見到, 在每個時段 (設定10分鐘為一個時段) 均顯示尼古丁可顯著減弱安非它命所誘發的移動, 其原因有三: (1) 尼古丁可干擾安非它命刺激的dopamine的合成及釋放^(26,27), (2) 尼古丁持續給

藥可誘發尼古丁受體去敏感 (receptor desensitization) ⁽²⁸⁾，或(3)使突觸前神經元去極化阻斷 (depolarization block) ⁽²⁹⁾。本實驗尼古丁給藥方式為急性注射，相比較下為短暫且高劑量，就如圖5所示，三種不同劑量僅在初期 (0~15分) 呈現有意義的減弱，而在中後期逐漸恢復至安非它命原先所誘發的移動水平，因此在90分的測試時間不能顯著減弱安非它命所誘發的移動活性。

在站立活性方面，由圖2之N群顯示僅以尼古丁處理時並無明顯影響；而NA群顯示尼古丁與安非它命先後注射時，三種不同劑量尼古丁均可加強安非它命所誘發的站立活性。由圖1至圖4的NA群可看出四種運動活性，僅站立活性在三種不同劑量均具加強效應；依據 Misgold氏 ⁽²⁹⁾ 等人的研究認為站立活性不同於移動活性，又有其它學者 ^(31, 32) 認為或有不同於控制移動活性的神經受質 (neural substrates) 控制此種行為模式，最近研究大白鼠的老化與開放區行為 (open-field behavior) 的實驗 ⁽³³⁾ 亦發現站立行為不同於移動行為及原地重複舉動行為，因唯有該行為並未隨年齡增加而逐漸減弱其行為活性，故認為控制站立行為的神經區域不同於控制其餘運動行為的神經區域；至於是那些神經區域或何類神經受質控制站立行為有待進一步研究。

在繞圈子運動活性方面，由圖3之N群顯示僅以尼古丁處理時並無明顯影響；而NA群顯示尼古丁與安非它命先後注射時，尼古丁在0.6mg/kg劑量時，在90分鐘的測試時間能顯著加強安非它命所誘發的繞圈子運動活性。依以前學者研究 ^(34, 35, 36)，當大白鼠腦部一側黑質區以6-hydroxydopamine或MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 破壞 dopaminergic neuron 後，再注射 apomorphine (是一種作用在突觸後膜的 dopamine agonist) 時可導致異側 (與破壞側相反之側) 旋轉運動顯著增加，此因破壞側的 dopamine receptor sensitivity 增加所致；當注射 amphetamine 時可導致同側 (與破壞側相同之側) 旋轉運動顯著增加，此因 amphetamine 興奮未破壞側的紋狀體，使 dopamine 濃度增加所致。又有學者研究 ^(37, 38) 指出此種動物若注射尼古丁時，急性注射不影響旋轉運動，慢性注射 (5天/週，共6週) 可致與劑量有關的同側旋轉增加，此與 amphetamine 注射後之結果相同，但旋轉速率較低，故推測尼古丁導致同側旋轉運動增

加係作用在未破壞側的NDS以增加其dopamine所致。本實驗並未破壞腦部的dopaminergic neuron，但由圖3之NA群所示，以較高劑量 (0.6mg/kg) 尼古丁與安非它命先後注射後，動物出現顯著增加類似旋轉 (circling or rotation) 運動的繞圈子運動，此是否因尼古丁與安非它命先後注射時會導致腦內dopamine濃度改變或dopamine receptor sensitivity改變或其它原因須進一步研究。但有一點須說明的，本實驗所測得的繞圈子運動數據並非利用旋轉計 (rotometry) 測得，一般旋轉計是圓形，直徑40cm，而本實驗的觀察箱是方形 (50×50cm)，圓形者易測得而方形者不易測得旋轉運動，故本實驗若改用旋轉計測試，繞圈子運動的數據應會更高；另繞圈子時的姿勢及半徑亦不同，腦部單側破壞的大白鼠，身體呈軸扭曲 (axial twist posture) 並循短半徑軸旋轉，而本實驗測得的繞圈子運動，大白鼠身體並未扭曲且大部份循牆壁繞圈子運動。

在原地重複舉動活性方面，就圖4之N群所示，僅以尼古丁處理時，在0.3及0.6mg/kg劑量可增加52%及30%原地重複舉動，僅以安非它命處理時可增加40%原地重複舉動，故尼古丁與安非它命單獨給藥時對原地重複舉動的促進效果在本實驗所使用的劑量而言是相近的；由圖4之NA群顯示，尼古丁與安非它命先後注射時，尼古丁並未影響安非它命所誘發的原地重複舉動，故尼古丁與安非它命先後注射時對站立及繞圈子活性的加強效應並未出現在原地重複舉動上，但由圖1至圖4顯示原地重複舉動之結果比較像移動活性，可能是此二種運動行為之活性作用的區域較接近之故。

總之，本實驗結果顯示尼古丁對安非它命所誘發的四種運動活性之影響均不相同，在注射尼古丁及安非它命之後的90分鐘測試時間，所得的結果為：(1)尼古丁可促進移動活性，但可輕微減弱安非它命所誘發的移動活性，(2)三種不同劑量尼古丁均可加強安非它命所誘發的站立活性，(3)僅0.6mg/kg劑量尼古丁可加強安非它命所誘發的旋轉運動活性，(4)尼古丁可促進原地重複舉動活性，但對安非它命所誘發的原地重複舉動活性無影響。

五、誌 謝

感謝中山醫學院對作者專題研究計劃提供

部分的補助經費，計劃編號CSMC-81-1-023，另病理科蔡崇弘醫師在生物統計上的指導，本科室杜小玲老師統計軟體上的支援以及陳錦秀小姐協助打字，在此一併致謝。

六、參考文獻

1. Stolerman IP, Bunker R, Jarvik ME: Nicotine tolerance in rats, role of dose and dose interval. *Psychopharmacology* 1974; 34:317-324.
2. Clarke PBS, Kumar R: The effects of nicotine on locomotor activity in nontolerant and tolerant rats. *Br J Pharmacol* 1983; 78:329-337.
3. Fung YK, Lau YS: Acute effect of nicotine on the striatal dopaminergic system in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38:920-922.
4. Harvey JA: Behavioral tolerance. In: Harvey JA (ed) *Behavioral analysis of drug action*. Scott, Foresman and Co, Glenview, Illinois. 1971.
5. Clarke PBS, Pert A: Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res* 1985; 348:355-358.
6. Clarke PBS, Fu DS, Jakubovic A, et al: Evidence that mesolimbic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246:701-708.
7. Clarke PBS, Hommer DW, Pert A, et al: Electrophysiological actions of nicotine on substantia nigra single units. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 827-835.
8. Imperato A, Mulas A, Chiara GD: Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 132:337-338.
9. Rowell PP, Carr L A, Garner A C: Stimulation of [³H]dopamine release by nicotine in rat nucleus accumbens. *J Neurochem* 1987; 49:1449-1454.
10. Fung YK: The importance of nucleus accumbens in nicotine-induced locomotor activity. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42:595-596.
11. Museo E, Wise R A: Locomotion induced by ventral tegmental microinjections of a nicotinic agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35:735-737.
12. Kita T, Okamoto M, Nakashima T: Nicotine-induced sensitization to ambulatory stimulant effect produced by daily administration into the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in rats. *Life Sci* 1992; 50:583-590.
13. Jerome A, Sanberg PR: The effects of nicotine on locomotor behavior in non-tolerant rats: a multivariate assessment. *Psychopharmacology* 1987; 93:397-400.
14. Charney DS: Acute and chronic nicotine effects on measures of activity in rats: a multivariate analysis. *Psychopharmacology* 1994; 115:105-109.
15. Kuczenski R: Biochemical actions of amphetamine and other stimulants. In *Stimulants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*, ed. by I. Creese, Raven Press, New York, 1983:31-61.
16. Kuczenski R, Segal D: Concomitant characterization of behavioral and striatal neurotransmitter response to amphetamine using in vivo microdialysis. *J Neurosci* 1989; 9:2051-2065.
17. Kelly P H, Seviour P W, Iresen S D: Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res* 1975; 94:507-522.
18. Mankajoula RO, Dow RC, Ashcroft GW: Behavioral responses to stereotaxically controlled injections of monoamine neurotransmitters into the accumbens and caudate-putamen nuclei. *Psychopharmacology (Berlin)* 1980; 71:227-235.

19. Pijnenburg AJ, Van Rossum JM: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25:1003-1005.
20. Fog R, Pakkenberg H: Behavioral effects of dopamine and d- hydroxyamphetamine injected into corpus striatum of rats. *Exp Neurol* 1971; 31:75-86.
21. Kelly PH, Iversen SD: Selective 6-OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: Abolition of psychostimulants-induced locomotor activity in rats. *Eur J Pharmacol* 1976; 40:545-546.
22. Costall B, Marsden CD, Naylor RJ, Pycock CJ: Stereotyped behaviour patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic nuclei. *Brain Res* 1977; 123:89-91.
23. Makanjuola ROA, Dow RC, Ascroft GW: Behavioural responses to stereotactically controlled injections of monoamine neurotransmitters into the accumbens and caudate-putamen nuclei. *Psychopharmacology* 1980; 71:227-235.
24. Staton DM, Solomon PR: Microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens and caudate-putamen differentially affect stereotypy and locomotion in the rat. *Physiol Psychol* 1984; 12:159-162.
25. Fung YK, Lau YS: Acute effects of nicotine on the striatal dopaminergic system in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38:920-922.
26. Fung YK, Lau YS: Effect of nicotine pretreatment on striatal dopaminergic system in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32:221-226.
27. Katsuya S, Yutaka G: Chronic nicotine treatment potentiates behavioral responses to dopaminergic drugs in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46:135-139.
28. Fuxe K, Agnati L, Eneroth P, Gustafsson J A, et al. *Med Biol* 1977; 55: 148-157.
29. Misgold U, Weiler MH, Bak JJ. *Exp Brain Res* 1980; 39:401-409.
30. Walsh RN, Cummins R A: The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin* 1976; 83:482-504.
31. Sanberg PR, Ossenkopp KP: Dose-response effects of taurine on some open-field behaviors in the rat. *Psychopharmacology* 1977; 53:207-209.
32. Wirtshafter D, Asin K E: Evidence that electrolytic median raphe lesions increase locomotion but not exploration. *Physiology and Behavior* 1982; 28:749-754.
33. Peng YI: Effects of age on open-field behavior of male rats. *The Chinese Journal of Physiology* 1994; 37(4):233-236.
34. Berger K, Przedborski S, Cadet JL: Retrograde degeneration of nigrostriatal neurons induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine injection in rats. *Brain Res Bull* 1991; 26:301-307.
35. Sauer H, Oertel WH: Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 1994; 50:401-415.
36. Santiago M, Westerink BHC, Rollema H: Responsiveness of striatal dopamine release in awake animals after chronic 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced lesions of the substantia nigra. *J Neurochem* 1991; 56:1336-1342.
37. Kaakola EC: Effects of nicotine and muscarinic drugs on amphetamine- and apomorphine-induced circling behaviour in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1981; 48:162-167.
38. Lapin EP, Maker HS: Dopamine-like action of nicotine: lack of tolerance and reverse tolerance. *Brain Research* 1987; 407:351-363.

The Effect of Nicotine on Motor Activities Induced by Amphetamine in Rats

Dong-Yih Kuo, Chen-Lung Chang, Jer-Yuh Liu*

The effect of nicotine on motor activities induced by amphetamine (1mg/kg) were studied in this experiment. Motor activities including locomotion, rearing, rotation and stereotypy were monitored using the apparatus of activity monitor Video Path Analyzer (Model E61-21, Coulbourn Instrument) every 15 min for 90 min after administration of nicotine or/and amphetamine(AMP). The results indicated that: (1) nicotine alone significantly increased locomotor activity at the dose of 0.15 and 0.3mg/kg ($P < 0.05$) and slightly decreased AMP-induced locomotor activity at the dose of 0.15, 0.3, and 0.6mg/kg in 90 min test session, (2) nicotine alone slightly affected rearing activity

and significantly potentiated AMP-induced rearing activity at the dose of 0.15, 0.3 and 0.6mg/kg ($P < 0.01$), (3) nicotine alone slightly affected rotational activity at the dose of 0.15, 0.3, and 0.6mg/kg and significantly potentiated AMP-induced rotational activity at the dose of 0.6mg/kg ($P < 0.05$), and (4) nicotine alone significantly increased stereotypic activity at the dose of 0.3 and 0.6mg/kg ($P < 0.01$) but didn't affect AMP-induced stereotypic activity. Possible neural mechanism and neural area in the brain controlling rearing activity that were different from those controlling locomotor, rotational, and stereotypic activities were discussed.

Key words: nicotine, amphetamine, open-field behavior, motor activity.

* Department of Physiology, Institute of Biochemistry, Chung-Shan Medical and Dental College, Taichung, Taiwan, R.O.C.