



國立臺灣大學理學院心理學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Psychology

College of Science

National Taiwan University

Master Thesis

消旋安非他命引發聽覺驚跳反應之致敏化效用

The Effect of DL-Amphetamine on Inducing Sensitization
of the Acoustic Startle Response

張存凱

Tsun-Kai Chang

指導教授：梁庚辰 博士

Advisor: Keng-Chen Liang, Ph.D.

中華民國 111 年 8 月

August 2022

誌謝




時光荏苒，沒想到轉眼之間就從一個學士級的毛頭小子進化成碩士級的毛頭小子。原本以為研究做不出來、論文寫不出來，看來是畢業無望，殊不知在最後緊要關頭仍莫名其妙地擠出了一點生機，踏上了畢業這條羅馬之路。這一路的過程中，雖只是一個不起眼研究生短短的三年，這短暫的光陰卻是受到諸多貴人的各種協助才有辦法堆砌而成，要感謝的人太多太多，看似薄薄一本的論文，實則乘載了滿滿的祝福與感動。

首先要好好感謝我的指導教授梁庚辰老師，在最一開始願意延後自己的退休時間收我當學生，讓我能一睹傳說中的生心界泰斗，並在其門下進修我的碩士學位。梁老師實在是一位具有學術涵養、同時行事嚴謹的學者。梁老師在教學上充滿熱忱，在研究上不苟且的態度著實是研究者的楷模。在研究結果的討論上以及上課時的提問，梁老師總是能提出具有深度的見解並促發我們的思考。在論文的撰寫上，梁老師也費盡心思幫忙校稿，同時提供了許多實際寫作上的建議，有時候也使我不禁感嘆，論這份論文的用心程度也許梁老師還更勝我許多。由衷感謝梁老師這三年來的指導與提攜，身為梁老師最後一位閉門弟子實屬至高的光榮，也期許自己往後不可辜負這塊金字招牌，也在此和老師說一聲辛苦了，老師趕緊退休休養生息吧！也感謝蕭富仁老師以及顏怡君老師擔任我的口試委員，給予論文以及口試的各種建議，使這篇研究能夠更加完善。

再來必須感謝的是另外一位指導教授陳德祐老師。陳老師從我在大學開始便一路指導我至今，可謂是我在生心及神經科學領域的啟蒙導師。陳老師的指導風格好比一位慈父，總是以溫馨鼓勵地關心著我們的學業及生活。在學術領域上，陳老師親力親為的態度也使我十分敬佩，對於問題的思考及論述也常常讓我意識到自己的盲點。在實務技術上不得不說陳老師對我而言也實在是強大的存在，既有動物實驗經驗也有腦造影實驗豐富的經歷，更別提本研究自製的驚跳反應系統最一開始也是出自陳老師之手，若非是陳老師在最初鋪好這條道路，也許現在的我仍還在與 SDI 的儀器奮鬥。最後也感謝陳老師的引薦，讓我有幸能在梁老師門下學習，我想現在我也終於能名正言順的稱一聲陳老師為「陳學長」了。

除了兩位指導老師外，也感謝實驗室的可欣學姊及翔允學長。我永遠不會忘



記可欣學姊在我剛上碩一時就時常關心我會不會得季節性憂鬱，在接下來的三年間也常常噓寒問暖，用活潑熱情的方式關照著我，深怕我得憂鬱症，殊不知我自覺心理超健康，哈。同時也感謝學姊教導我各種的實驗操作，以及在論文口試上的各種建議及考前猜題，而且每次都有問必答，沒有放生我這個不可愛的學弟，實在感動。翔允學長可說是我在動物實驗的領羊人，從大學在成大一路陪伴我到台大碩班，幾乎所有對動物實驗的實務操作都是翔允學長親把手傳授給我，也都不藏私的讓我們在大學期間就能練習幫忙操作實驗。此外在我研究最後的緊要關頭也是靠翔允學長的幫忙才得以順利完成，更撥出時間來聽我練習口試給予建議。實在是由衷感激兩位這麼罩的學長姊，煎熬的碩班生活有你們在真是太好了，嗚嗚。

感謝賴文松老師實驗室的所有同仁(人太多了名字打不完)，在我孤單的碩班生活中增添了許多色彩，每次覺得煩時總是可以去你們打屁聊天，也常常被你們給餵食，可說是我的衣食父母。也感謝你們總是包容我有時候東西用完忘了放回去、食物吃完忘記丟垃圾，你們的存在，可說是我用以承受碩班孤寂的梁柱。特別是弼翔常常在半夜出沒系館，頓時讓夜不歸宿的我感到安全。感謝淑嫻姊，作為實驗室最強的行政後盾，讓我們可以專心地做研究而不需處理行政的繁文縟節，還時不時幫我們整理動物房的環境，關心我們的起居，可謂是鄰家婆婆的典範。

感謝我自從大學以來的各位好麻吉們，昀晏、齊緯、孟穎、苡蓁、立忠、佳諺、信宜、珈欣、_____ (可自行填入任何人名)，你們每一位都可說是我的「重要他人」，雖說在畢業後能見面的機會很少，但總是在每次碰面有聊不完的話，跟你們相處也是很自在心安。此外也感謝幾位研究所好夥伴，士敏、富雅、以欣、圓圓、昀恩、姿雅、珈葦、怡瑄、謙育、泓儒、一起度過研究所生活。感謝柏好、哲佑、中淼、靖沅、子豪在台大跟我一起吃飯。感謝室友 Erick 常常請我吃飯還準備水果。謝謝仲晏、仁伯、京武總是在假日陪我打球，讓我健康不少。感謝心理系桌的好朋友，讓我在台大還可以參加桌球比賽。感謝珊三常陪我玩。感謝我普心討論課帶過的所有學生，讓我學習如何作為一名知識引領人。感謝參加過我的研究入門的大學部同學，讓我有機會傳承我的知識及經驗給你們。

由衷感謝我的父母，在我碩士期間支持我完成這個學位，並對於我的所做沒有太多的過問。感謝我的前任們，有妳們的犧牲，才讓我懂得如何變成一個更好

的人。也感謝祐佳，雖然妳已經不在了，但希望能透過這種方式紀念妳，希望妳在另外一個世界可以開開心心的。

最後要感謝所有在這個實驗中所有的大白鼠，有你們的犧牲奉獻才得以讓我完成這份研究、使我對藥物的機制又有更多的了解。希望你們在來世可以過得更好，你們的奉獻又使我們對科學的進展往前邁進了一步。

突然能夠領悟為何陳之藩先生說：「要感謝的人太多了，就感謝天吧！」。此刻的我，感謝我生命中所有的貴人。



摘要



反覆使用精神興奮劑會增強藥物對行為的促進效果，稱為行為致敏化。行為致敏化的產生被認為是引發藥物成癮及藥物導致精神障礙的原因之一，因此透過致敏化相關的研究有助於了解行為異常的機制。本研究利用與實際濫用及醫療處置接近的消旋安非他命作為引發致敏化的藥物，探討其效果。在行為測試上，本研究採用大白鼠的聽覺驚跳反應(acoustic startle response)作為致敏化的指標，並透過自製的驚跳反應系統予以量測。該自製系統通過不同測試檢驗，證實其實用性。本研究應用其探討不同致敏化調節因素的影響，例如藥物注射程序、引發期情境、以及致敏表現期間杏仁核活性。研究結果顯示消旋安非他命如其他異構物同樣可引發行為致敏化，但其效價(potency)較右旋安非他命為低。注射單劑 5.0 mg/kg 的消旋安非他命，於一個月的戒斷後，可測得對同樣劑量消旋安非他命致敏化，若僅隔兩周測試則無效。然而此單次注射致敏化較不穩定，易受其他因素影響。連續七天重複注射 5.0 mg/kg 的消旋安非他命可引發立即致敏化，而其效果具有倒 U 型趨勢，消旋安非他命對驚跳反應的促進效果先隨著注射天數先增加，後續又降低，這現象暗示致敏效果可能同時受藥物引發習慣化作用的影響。經過一個月的戒斷後，重複注射派典下表現出延宕致敏化。透過比較單一與重複注射兩種典範，發現重複注射引發的致敏化效果較單一注射更為穩定。若改變引發期情境，使大白鼠於飼養籠接受消旋安非他命重複注射，仍可於一個月後展現行為致敏化；反之若大白鼠於飼養籠僅接受單次注射，則無法於一個月後展現致敏化。此外在致敏化表現上，以利多卡因抑制杏仁核活性不影響重複注射引發致敏化之表現。綜合以上結果，消旋安非他命如右旋安非他命一般可引發致敏化效果，但會受到各種因素所調節。本研究成果可作為藥物致敏化相關神經機制的研究基礎，同時也可提供實際醫療應用參考，降低消旋安非他命作為處方用藥的負向效果。

關鍵字：杏仁核、成癮、戒斷、情境一致性、大白鼠

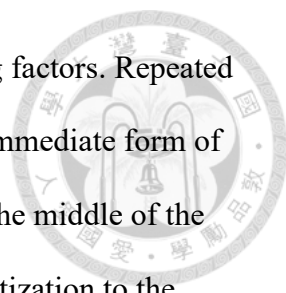
The Effect of DL-Amphetamine on Inducing Sensitization of the Acoustic Startle Response



Tsun-Kai Chang

Abstract

Repeated administration of psychostimulants such as amphetamine can lead to a progressive increase in the drug-activating behavior, which is noted as behavioral sensitization. It is considered to be a primary cause for drug addiction and stimulant-related psychosis. Therefore, understanding the mechanism of behavioral sensitization can improve our knowledge about the mechanism of these abnormal behaviors. The present study aimed to examine the behavioral sensitization effect of dl-amphetamine, as this mixed-isomer is widely used in the drug addicts and for the treatment of ADHD. We used it to investigate the phenomenon of behavioral sensitization and the various modulating factors of it, such as the administration protocol and the induction context; as well as the role of amygdala in expression of the sensitization effect. Acoustic startle responses were used to index behavioral sensitization in this study. We developed a complete open-source startle system to conduct the behavioral experiments. This home-made system was verified by empirical data to be reliable and valid for assessing the startle behavior. Results showed that dl-amphetamine could induce a dose-dependent enhancing effect on startle, just as the other forms of isomers, but it was less potent than that of d-amphetamine. A single injection of 5.0 mg/kg of dl-amphetamine could induce behavioral sensitization after one month of withdrawal, but not after two weeks. Yet the



effect was not very robust and could be altered by certain modulating factors. Repeated administration of 5.0 mg/kg dl-amphetamine for 7 days induced an immediate form of sensitization with an inverted-U function, with startle augmented at the middle of the injection period but subsided at the end of it. A delayed form of sensitization to the repeated administration paradigm also developed after one month of drug withdrawal. By comparing the sensitization one month after the induction, the sensitization induced by the multiple-injection paradigm was more robust than that by the single-injection paradigm. For example, the effect of the multiple injections was persistent by injecting the drug at the home cage such that the context between induction and challenge was different, while the effect of the single injection was abolished when the injection was given at the home cage. Further, the delayed sensitization induced by the multiple injections was impervious to suppression of the amygdala with lidocaine, while that induced by the single injection vanished by the intra-amygdala cannula implantation and drug infusion procedure. These findings suggest that several factors must be taken into consideration in analyzing dl-amphetamine-induced sensitization, for example, the induction paradigm and the context contingency. Further, a habituation process might be involved in the multiple-injection paradigm that resulted in an immediate form of sensitization during the induction period. These results could contribute to our understanding of the neural mechanisms underlying behavioral sensitization and be applied to clinical practices to minimize the potential negative effects of dl-amphetamine for its therapeutic use.

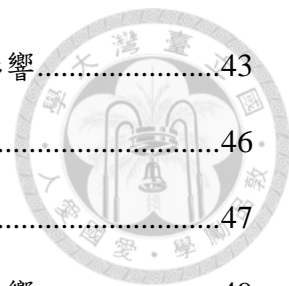
Keywords: amygdala, addiction, withdrawal, context consistency, rats

目次



誌謝	i
摘要	iv
Abstract.....	v
第一章 緒論	1
第一節 引言	1
第二節 心理刺激性藥物引發行為致敏化	2
第三節 消旋安非他命與行為致敏化	4
第四節 行為致敏化之調控因素	6
第五節 行為致敏化之神經機制	8
第六節 聽覺驚跳反應於行為致敏化之應用	9
第七節 驚跳反應系統建置	13
第八節 研究目的	15
第二章 聽覺驚跳反應系統建構	16
第一節 系統元件及架構	16
第二節 聽覺驚跳反應系統信效度測試	26
壹、驚跳系統穩定性測試.....	26
貳、驚跳系統效度測試.....	29
第三節 小結	31
第三章 安非他命引發之行為致敏化	33
第一節 一般材料與方法	33
第二節 安非他命引發之驚跳反應致敏化	38
第四章 實驗結果	41
第一節 實驗 1 安非他命與聽覺驚跳反應之劑量反應關係	41
第二節 實驗 2 單一注射安非他命引發驚跳反應致敏化	43

壹、實驗 2-1 戒斷期長度對於單一注射引發行為致敏化之影響.....	43
貳、實驗 2-2 單一注射安非他命引發行為致敏化.....	46
參、實驗 2-3 飼養籠單一注射對於行為致敏化之作用.....	47
肆、實驗 2-4 壓抑杏仁核對於單一注射引發行為致敏化的影響.....	49
伍、實驗 2 小結.....	51
第三節 實驗 3 重複注射安非他命引發驚跳反應致敏化	52
壹、實驗 3-1 重複注射安非他命引發行為致敏化.....	52
貳、實驗 3-2 飼養籠重複注射對於行為致敏化之作用.....	56
參、實驗 3-3 壓抑杏仁核對於重複注射引發行為致敏化的影響.....	58
肆、實驗 3 小結.....	61
第五章 綜合討論.....	62
第一節 研究成果綜述	62
第二節 驚跳反應測試系統	63
第三節 消旋安非他命於驚跳反應之效價	66
第四節 消旋安非他命引發聽覺驚跳反應致敏化之調節	66
第五節 重複注射消旋安非他命於驚跳反應之倒 U 型助長趨勢.....	73
第六節 研究總結	77
參考文獻.....	79



圖目次



圖 1-1：本實驗室市售驚跳反應系統於實驗前後穩定性表現.....	14
圖 2-1：驚跳反應系統基礎架構.....	17
圖 2-2：木製隔音箱.....	17
圖 2-3：驚跳測試盒外觀.....	18
圖 2-4：驚跳測試盒於隔音箱中.....	19
圖 2-5：壓力感測器荷重元.....	20
圖 2-6：荷重元測量之驚跳反應示意圖.....	20
圖 2-7：類比數位轉換器 ADS1256(左)及微控制器 Arduino Uno(右).....	21
圖 2-8：單板微型電腦樹莓派 4B+.....	22
圖 2-9：音頻撥放器 WAV Trigger.....	23
圖 2-10：自製聽覺驚跳系統架構圖.....	24
圖 2-11：自製驚跳系統實驗控制時序流程.....	25
圖 2-12：實驗時螢幕顯示大鼠的驚跳反應.....	26
圖 2-13：靜止 500 克砝碼於驚跳嘗試下表現.....	28
圖 2-14：以 500 克砝碼測試四組驚跳箱之穩定性.....	28
圖 2-15：自製驚跳系統於不同砝碼重量下之平均誤差值.....	30
圖 2-16：不同聲音強度引發大鼠驚跳反應示意圖.....	31
圖 3-1：組織切片及針頭位置示意圖.....	36
圖 3-2：驚跳反應行為測試流程.....	38
圖 3-3：驚跳反應計算示意圖.....	40
圖 4-1：單一安非他命注射對聽覺驚跳比例改變值之影響.....	42
圖 4-2：無聲嘗試下，單一安非他命注射對曲線下面積差異之影響.....	43
圖 4-3：實驗 2-1 流程.....	44
圖 4-4：單次注射引發後兩周挑戰之結果.....	45
圖 4-5：單次注射引發後一個月挑戰之結果.....	45
圖 4-6：實驗 2-2 流程.....	46
圖 4-7：單次注射一個月後挑戰之結果.....	47

圖 4-8：實驗 2-3 流程	48
圖 4-9：飼養籠單一注射引發下挑戰之結果.....	49
圖 4-10：實驗 2-4 流程	50
圖 4-11：單次注射安非他命 5.0 mg/kg 後一個月，顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水 或利多卡因對 5.0 mg/kg 安非他命挑戰之影響	51
圖 4-12：實驗 3-1 流程	53
圖 4-13：連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對驚跳比例改變值之影響	55
圖 4-14：連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對無聲刺激下曲線下面積影響 ..	55
圖 4-15：引發期重複注射結束後兩天挑戰之結果.....	56
圖 4-16：引發期重複注射結束後一個月挑戰之結果.....	56
圖 4-17：實驗 3-2 流程	57
圖 4-18：飼養籠連續七天重複注射後一個月挑戰之結果.....	58
圖 4-19：實驗 3-3 流程	59
圖 4-20：杏仁核顱內埋管連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對驚跳反應之結 果.....	60
圖 4-21：杏仁核顱內注射對連續注射安非他命引發致敏化之影響.....	60
圖 5-1：安非他命異構物對驚跳反應之劑量反應曲線受致敏化影響之示意圖.....	69
圖 5-2：雙歷程理論於重複注射安非他命引發驚跳反應倒 U 型趨勢之示意圖.....	77
圖 5-3：行為致敏化受藥物經驗及其他調節因素共同形塑.....	78

第一章 緒論



第一節 引言

重複使用心理刺激性藥物會增強個體對於藥物的行為反應，稱為行為致敏化(behavioral sensitization)。此現象常發生於安非他命(amphetamine)等成癮性藥物的吸食者中，被視為導致藥物渴求(drug craving)及精神異常症狀的原因之一。

過往以安非他命進行致敏化的研究，多以右旋安非他命(d-amphetamine)或左旋安非他命(l-amphetamine)為對象，較少使用兩者混合的消旋安非他命(dl-amphetamine)。然而藥癮患者使用的安非他命多為消旋形式(George, 2003; George & Braithwaite, 2000)；且在實際臨床用途上，也多以消旋安非他命作為治療過動症的處方藥(Heal, Smith, Gosden, & Nutt, 2013)。因此在藥物使用上，本研究利用消旋安非他命引發行為致敏化，相較先前研究更貼近臨床治療與藥物濫用之現況。

在行為致敏化的行為測量上，多數研究以大小鼠的活動量或刻板行為作為致敏化指標，在行為探討上有其侷限之處。本論文研究根據實驗室過去研究之結果，利用聽覺驚跳反應(acoustic startle response)作為大白鼠行為致敏化的指標，以此作業探討消旋安非他命致敏化的效果。驚跳反應作為致敏化的行為指標雖有其優勢，但目前市售的驚跳測量系統多無法配合客製化使用、校準不易且故障後維修困難，一但有零件損壞實驗便無以為繼。因此在正式實驗前，本研究首先利用資源開放之軟硬體，自行建構一套的驚跳反應測量系統彌補市售系統的缺失，並透過一系列測試證實該自製系統之信效度。然後在後續的行為致敏化實驗中，實際使用該自製系統測量大白鼠對消旋安非他命的驚跳反應致敏化。

行為致敏化的形成會受諸多因素調控，包含藥物注射程序、引發期情境及情緒反應。在藥物注射程序上，利用單次注射藥物同樣可引發行為致敏化，但結果上相較重複注射程序不同，或許有若干因素介入其中。引發期情境也可調

節致敏化的強弱，而其效果可能是透過影響個體的情緒反應產生影響，因此大腦中與情緒功能相關的杏仁核對於致敏化的表現可能是關鍵的切入點。本研究在實驗中，將利用自製的系統，針對上述影響致敏化形成或表現的調節變項進行探討。

綜上所述，本研究之基本目的有二：(1) 建立一套完整之驚跳反應測量系統，並證實其應用性。(2) 探討消旋安非他命引發的驚跳反應致敏化，以及涉及其中的調節因素。

第二節 心理刺激性藥物引發行為致敏化

行為致敏化的影響長久且難以被消除，許多成癮性藥物都已被證實能夠引發行為致敏化，因此行為致敏化常被視為造成藥物成癮或物質濫用的原因之一 (Robinson & Berridge, 1993)。在臨床研究上，成癮患者的某些致敏反應，與具有精神症狀疾病個案的表現類似，如幻覺、妄想等。因此透過行為致敏化的研究可增進對精神疾病的產生及其背後神經機制的了解 (Robinson & Berridge, 2008)。

行為致敏化在不同物種及藥物的行為實驗中都可觀察到 (Kokkinidis & Anisman, 1980)。在動物研究中，注射心理刺激性藥物可增強動物自發的刻板行為 (stereotypic behavior) 與基礎活動量 (locomotor activity)。若欲引發動物的行為致敏化，一般作法會在特定期間內連續地注射藥物 (引發期)，經過一段不接觸藥物的時間 (戒斷期) 後，再次給予同等劑量或較低劑量的藥物 (挑戰期)，便可觀察到行為增強的現象 (Pierce & Kalivas, 1997)。當動物對藥物產生致敏化後，同等劑量的藥物所引發的行為反應會隨之增加，或使得原先對行為無影響之較低劑量藥物的效果增加。例如連續接受五天 2.5 mg/kg 安非他命注射的大鼠，經過三天的戒斷後以再次給予同等劑量之安非他命挑戰，此時大鼠展現的移動量較授藥第一天為高 (Wolf, Dahlin, Hu, Xue, & White, 1995)；連續五天接受 5.0 mg/kg 安非他命注射的老鼠，在十天後以 3.0 mg/kg 安非他命挑戰，其刻板行為的頻率較先前在引發期注射生理食鹽水的老鼠為多 (Robinson & Becker, 1982)。除了動物實驗外，若重複提供安非他命予人類受試者，也會使受試者的眨眼頻率以及主觀活力感 (vigor and energy ratings) 提升 (Robinson & Berridge, 2008; Sax &

Strakowski, 2001)。藥物引發的行為致敏化長久且持續，連續五天安非他命注射所引發的致敏化可持續至少 12 週(Robinson, 1984)，更有研究顯示大鼠經過一系列安非他命注射後，產生的安非他命致敏化可維持一年之久(Paulson, Camp, & Robinson, 1991)，而類似的現象在人類實驗中也可觀察到(Boileau et al., 2006)。

行為致敏化普遍存在於不同種類の上癮藥物，如安非他命、古柯鹼、嗎啡、尼古丁、酒精等(Booze et al., 1999; Cunningham & Noble, 1992; Hu & Becker, 2003; Joyce & Iversen, 1979; Post, Weiss, & Pert, 1992; Robinson & Becker, 1986)。能夠引發致敏化的藥物通常也具成癮性質，給予安非他命或古柯鹼可誘發動物的場地制約偏好(conditioned place preference)與自我注射(self-administration)(Borowski & Kokkinidis, 1992; Horger, Shelton, & Schenk, 1990; Piazza, Deminière, le Moal, & Simon, 1989)。行為致敏化與藥物的依賴/尋求(seeking)兩者間具有高度相關(Robinson & Berridge, 2003)，會互相影響。老鼠被訓練自我注射古柯鹼後會對古柯鹼產生致敏化(A. G. Phillips & Di Ciano, 1996)，而先前經歷安非他命注射的老鼠在自我注射的頻率也較先前無藥物經驗的老鼠為高(Piazza, Deminière, le Moal, & Simon, 1990)。此外，不同藥物間可引發交叉致敏化(cross sensitization)現象，例如先前受過安非他命注射老鼠在戒斷後給予古柯鹼注射，表現出的活動量比起先前無藥物經驗的老鼠來得多(Bonate, Swann, & Silverman, 1996; Liu, Morgan, & Roberts, 2007)。

在回顧一系列藥物致敏化現象以及藥物成癮相關的實驗文獻後，Robinson 與 Berridge (1993)提出誘因致敏理論(incentive sensitization theory)，該理論說明重複經歷興奮性藥物會增強藥物與藥物相關刺激線索對個體的誘因顯著性(incentive salience)，並使得涉及動機的神經迴路產生致敏化，而行為上導致致敏化的原因在於動機迴路會調節運動相關的神經系統。誘因致敏理論說明藥物成癮的原因在於個體對於藥物渴望(wanting)的動機被增強，而非對於該藥物的喜歡(liking)被提升。相關研究也顯示安非他命雖可使受試者產生精力增加以及狂喜(euphoria)的感受，然而在重複經歷安非他命下對於藥物的喜歡(drug liking)反而隨藥物經驗下降(Robinson & Berridge, 1993; Strakowski, Sax, Rosenberg, DelBello, & Adler, 2001)，說明喜歡與渴望兩種心理感受的神經機制有所不同。

「喜歡」或享樂的感受(hedonic impact)主要涉及伏隔核(nucleus accumbens)與腹側蒼白球(ventral pallidum)，受鴉片類(opioids)神經傳導素影響；「渴望」的感受

則牽涉整個中腦多巴胺系統(mesolimbic dopamine system)，受神經傳導素多巴胺的影響(Berridge, 2017)，故當致敏化形成後，在大鼠的紋狀體可觀察到多巴胺的釋放的增加(Robinson, Becker, & Presty, 1982)。

多巴胺系統受藥物引發的異常活動也被視為是藥物引發精神障礙(drug induced psychosis)的成因，在症狀的表現上，重複使用安非他命引發的精神症狀如妄想(delusions)、幻覺(hallucinations)等也與思覺失調症患者非常類似(Berman, Kuczenski, McCracken, & London, 2009; Griffith, 1966)。先前已有許多研究探討思覺失調症形成的原因，其中同樣有理論認為思覺失調症的產生是源自於多巴胺系統的失調(Tost, Alam, & Meyer-Lindenberg, 2010)。這些研究證據，也使得藥物引發行為致敏化時常與思覺失調症在文獻中被相互比較(Curran, Byrappa, & McBride, 2004)。事實上在許多動物研究中，更直接是以安非他命致敏化的動物作為思覺失調症的動物模型(C. Jones, Watson, & Fone, 2011; Peleg-Raibstein, Knuesel, & Feldon, 2008; Van Den Buuse, Garner, Gogos, & Kusljic, 2005)。

以上研究顯示，行為致敏化與藥物成癮習慣、精神疾病的形成可能有其共同的神經機制，皆源自於多巴胺系統的異常。因此，透過致敏化的研究可視為是理解形成藥物成癮成因之一的有效途徑(Wise & Bozarth, 1987)，亦可提升對於精神疾病成因以及機制的了解(Robinson & Berridge, 2008)。

第三節 消旋安非他命與行為致敏化

目前已有多種興奮性藥物證實可引發行為致敏化。過去以安非他命引發致敏化的研究中，研究者為了使結果較明確穩定多僅採用右旋安非他命作為引發藥物。但是在實際臨床醫療與成癮患者上反而是消旋安非他命較常被使用，而消旋異構物的行為致敏化效果與其他異構物是否有異同之處尚無法得知。本節針對不同安非他命異構物進行介紹與比較，並探討以消旋安非他命作為引發致敏藥物在應用上的意義。

安非他命作為中樞神經刺激物，其對身心理的影響作用主要透過增加腦內兒茶酚胺類(catecholamine)神經傳導素的釋放。在化學結構上，安非他命具有兩種對映異構物：右旋安非他命(d-amphetamine)及左旋安非他命(l-amphetamine)，

兩種異構物的混合則稱為消旋安非他命(dl-amphetamine)。兩種安非他命異構物的結構差異使其在生理與心理上的藥效強度具有明顯不同(C. N. Jones, Hill, & Harris, 1974; A. G. Phillips, Brooke, & Fibiger, 1975; Yokel & Pickens, 1973)。一般而言，同等劑量的右旋安非他命效果較左旋安非他命為高。右旋安非他命對於大白鼠活動量的藥效強度為左旋安非他命的十倍，對於刻板行為的強度則約為左旋安非他命的兩倍(Taylor & Snyder, 1970)。在人類受試者中，右旋安非他命對於欣快感的提升效用為左旋安非他命的兩倍(Smith & Davis, 1977)。

兩種安非他命異構物對於行為影響的差別源於各自對多巴胺回收及釋放的效果不一致，右旋安非他命相較左旋安非他命可引發紋狀體更多的多巴胺釋放(Heal et al., 2013)。以高速時間電流滴定法(high-speed chronoamperometry)比較麻醉下大白鼠紋狀體與伏隔核受到右旋與消旋安非他命引發的多巴胺濃度變化，在給予同劑量的情況下右旋安非他命的影響是消旋安非他命的兩倍，在作用時間上也較長。研究者推論消旋安非他命中，右旋安非他命主要負責多巴胺的釋放，而左旋安非他命則使多巴胺釋放較快達到濃度頂峰、並縮短代謝時間(Glaser, Thomas, Joyce, Castellanos, & Gerhardt, 2005)，換言之，影響多巴胺釋放動力(kinetics)。安非他命異構物於行為及生理上具有不同影響，使得多數與安非他命相關的研究僅採用特定的一種異構物。

然而在實際醫療上，安非他命作為治療過動症的藥物多是以消旋安非他命的形式(Heal et al., 2013)，在於兩種異構物各自對於增加多巴胺與正腎上腺素(norepinephrine)釋放的效果有所差異(Easton, Steward, Marshall, Fone, & Marsden, 2007)，同時透過安非他命成癮患者的尿液檢測，也可觀察到多數藥癮者使用藥物為消旋安非他命(George, 2003; George & Braithwaite, 2000)，而非純粹右旋或左旋安非他命。儘管如此，目前多數安非他命異構物的研究僅止於比較兩者對於特定行為及生理上的差異。據我們所知，目前仍未有研究探討不同安非他命異構物於引發藥物致敏化的異同，也尚未有研究比較消旋安非他命於治療/成癮上，與一般研究採用右旋安非他命之間是否有所差異。綜合以上因素，本研究在藥物使用上有別於過往多數研究，採用較少被使用的消旋安非他命作為引發致敏化的藥物，同時也探討藥物以外不同因素影響致敏化的效果(下節詳述)。透過研究與實際應用上較接近的消旋安非他命，或許有利於作為在醫療或毒癮機制上的應用參考。

第四節 行為致敏化之調控因素



有關藥物致敏化相關的實驗眾多，然而重複使用心理刺激性藥物並不必然會造成行為致敏化。行為致敏化的形成受到不同因素調控，如藥物給予程序、藥物劑量、授藥情境(context)、以及情緒反應等等(Carr, Ferrario, & Robinson, 2020; Cole et al., 1990; Kabbaj, Isgor, Watson, & Akil, 2002; T. J. Phillips, Roberts, & Lessov, 1997; Post, Lockfeld, Squillace, & Contel, 1981)。由於行為致敏化牽涉複雜的神經迴路及機制(下節詳述)，不同的因素可透過各別的神經迴路影響藥物致敏化的形成與表現，在研究上可透過實驗操弄探討不同因素如何增強/抑制行為致敏化。

壹、藥物注射程序於行為致敏化

目前已有大量文獻證實重複注射成癮藥物可引發行為致敏化，因此在多數的研究中，研究者主要採用重複藥物注射典範。然而在 Robinson 等人(1982)的研究顯示只要一劑的安非他命即可引發大鼠在旋轉行為上(rotation behavior)的行為致敏化，且效果可持續至少 3~4 週，此單次注射藥物引發致敏化的現象在後續的實驗中也被重複(Chinen, Faria, & Frussa-Filho, 2006; Robinson, 1984; Vanderschuren et al., 1999)。不過單次注射引發的致敏化會受到戒斷期長度影響，Paulson 與 Robinson (1995)的研究中利用單次 5.0 mg/kg 安非他命注射派典，在戒斷至少三周後測試才得到顯著的致敏效果，若僅間隔 3 天則無效。除了戒斷期長度外，單次注射引發的行為致敏化也受其他因素調節，如個體的壓力經驗、成長經歷等(T. J. Phillips et al., 1997)，以至於有研究宣稱無法得到單次注射的效果(Kolta, Scalzo, Ali, & Holson, 1990; Paulson et al., 1991)。

不同注射程序在結果上的差異，反映在目前藥物致敏的實驗仍主要採用重複注射典範，以建立較穩定的行為致敏化。儘管如此，探討單次注射引發的致敏化仍有其重要性，在於藥癮形成的初期，患者多是試探性的使用成癮性藥物，隨著藥癮的發展才逐漸增加藥物使用的頻率(Cleck & Blendy, 2008; Wise &

Koob, 2014)。因此利用單次注射典範可模仿在藥癮患者於成癮初期偶發性地使用藥物的情況，並以此探討導致致敏化與藥癮形成的額外因素。



貳、情境線索與行為致敏化

除了藥物給予的程序外，情境差異也可調節致敏化的形成與表現。一般欲觀察藥物對動物的行為影響，多會將動物置於不熟悉的測試環境(如開闊場域實驗(open field))，而研究發現改變藥物測試環境可影響致敏化的形成與表現。若引發期大鼠於熟悉的環境(如飼養籠)接受古柯鹼注射，則無法於測試環境中產生致敏化(Tirelli & Terry, 1998)，此因素對於藥物間的交叉致敏化也有同樣效果(Bell & Kalivas, 1996; Bonate et al., 1996; Post et al., 1981)。

環境因素可透過學習記憶歷程調控藥物致敏化(Barnes, 1988)。在重複注射派典下，藥物的重複注射可視為古典制約(classical conditioning)中的非制約刺激(unconditioned stimulus, US)、藥物引發的反應與感受則為非制約反應(unconditioned response, UR)、而授藥情境則為制約刺激(conditioned stimulus, CS)。當藥物與環境經歷重複配對後，在同一環境下即便無藥物注射也可引發同樣的藥物制約反應(conditioned response, CR)，因此若於引發期間動物未經歷測試環境與藥物的配對，在表現期則較不易展現出藥物引發的致敏化，甚至因測試環境變更、藥物無關刺激的呈現而產生條件抑制(conditioned inhibition)，使得藥物引發的行為表現降低(Guillory et al., 2022; Vezina & Leyton, 2009)。學習記憶對於藥物致敏化的重要影響也被納入動機致敏理論中，認為學習記憶是調控行為致敏化的重要因素(Robinson & Berridge, 2008)。

除了學習效果外，情境因素也可透過情緒反應調控藥物致敏化。壓力(stress)與藥物間可以產生交叉致敏化，先前經歷過壓力情境的大鼠，在後續給予安非他命注射引發的活動量較先前未經歷過壓力情境的老鼠為多(Cruz, Marin, Leão, & Planeta, 2012; Garcia-Keller et al., 2013)，暗示壓力引發的致敏化與藥物經驗具有相似的神經基礎(Saal, Dong, Bonci, & Malenka, 2003)。而新穎(novel)環境會使動物產生較高的壓力反應，在新穎環境接受藥物下所引發的活動量較在熟悉環境為多(Badiani & Robinson, 2004)，若重複給予藥物注射下將動物置於不

熟悉的測試環境，藥物經驗與壓力反應兩者可共同增強後續致敏化的效果 (Trombin et al., 2018)，這也可以解釋為何部分在飼養籠等熟悉的環境中給予藥物注射較難形成致敏化(Badiani, Anagnostaras, & Robinson, 1995; Wise, Gingras, & Amit, 1996)，在於飼養籠的情境對於動物較不易引發壓力反應。情緒對於致敏化的表現也有影響，給予抗焦慮劑藥物丁螺環酮(buspirone)或抗憂鬱藥物米氮平(mirtazapine)可抑制安非他命與古柯鹼引發的致敏化表現(Salazar-Juárez et al., 2016; 陳德祐, 2002)。

情緒神經迴路(邊緣系統)與動機致敏迴路間具有許多重疊處，文獻指出壓力反應會影響行為致敏化的形成，於中樞施打釋皮質促素(corticotropin releasing factor, CRF)可引發壓力與安非他命的交叉致敏化(Cador, Cole, Koob, Stinus, & Le Moal, 1993)，反之若施打釋皮質促素的拮抗劑則可抑制壓力引發的行為致敏化(Cole et al., 1990)。先前陳德祐 (2002)的研究透過一系列實驗提出情緒致敏理論，其指出情緒反應與情緒相關的神經迴路可涉及致敏化的形成與表現，甚至行為致敏化的產生是因情緒迴路受藥物影響產生致敏化，才進而影響行為的表現，例如先前提及的情境因素便與情緒反應有關。透過了解情緒迴路對於行為致敏化的影響，有助於探討精神疾患中個案中情緒的異常背後的機制(Chapman et al., 2020; Livingstone, Harper, & Gillanders, 2009)。

第五節 行為致敏化之神經機制

在神經分子層次上，藥物致敏化涉及藥物作用在多巴胺神經突觸前後所引發的改變；在大腦迴路層次上，重複注射引發的藥物致敏化牽涉中腦多巴胺系統以及多個腦區之間的交互調控作用。

在大腦神經迴路上，與動機相關的多巴胺系統產生致敏化被認為是藥物致敏化的主因，其中腹側被蓋區(ventral tegmental area, VTA)及伏隔核兩者分別為多巴胺神經元所在以及投射區域，在藥物的引發期主要牽涉腹側被蓋區受藥物刺激多巴胺的釋放，隨著重複經歷藥物後，致敏化的表現則主要受伏隔核突觸前後多巴胺傳遞增加的影響(Cador, Bjijou, & Stinus, 1995)。除了多巴胺系統外，其他區域如腹側蒼白球、內側前額葉皮質(medial prefrontal cortex)、室旁核

(paraventricular nucleus, PVN)、海馬(hippocampus)、以及杏仁核(amygdala)則可調節致敏化的形成與強度(見 Steketee & Kalivas, 2011 文獻回顧)。

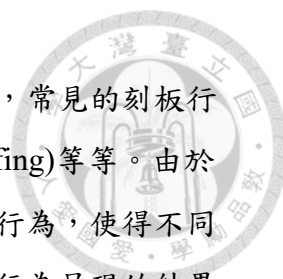
杏仁核為大腦涉及情緒功能的關鍵構造，也被認為是成癮患者面臨藥物相關刺激下，引發渴望感受的重要腦區，更是治療物質濫用的重點區域(Vestin et al., 2022)。杏仁核具有麩胺酸神經投射至腹側被蓋區及伏隔核(Steketee & Kalivas, 2011)，古柯鹼成癮的大鼠在經歷古柯鹼相關刺激的促發(priming)後，可使得杏仁核的 Fos 蛋白表現顯著增加(Neisewander et al., 2000)；若直接注射安非他命至杏仁核之底側核(basolateral amygdala, BLA)，也可促使古柯鹼成癮的復發。如上節所述，情緒反應也是決定致敏化形成與否的關鍵因素。儘管如此，在杏仁核對於致敏化的影響上，不同研究中尚未得到統一之結論。

杏仁核同時作為情緒相關結構以及調節致敏化的重要腦區，於致敏形成不同階段可透過實驗操弄改變動物的情緒以增強或抑制藥物致敏化的效果(陳德祐, 2002)。然而在實際腦區操弄上，損毀杏仁核對藥物致敏化的影響並不一致，有研究顯示損毀杏仁核可抑制致敏化形成，但也有研究顯示毀損杏仁核對安非他命引發的致敏化沒有影響(Bjijou, De Deurwaerdere, Spampinato, Stinus, & Cador, 2002; Pierce, Reeder, Hicks, Morgan, & Kalivas, 1997; Wolf et al., 1995)。由於利用損毀的方式是不可逆的全面毀除杏仁核功能，無法準確得知杏仁核於致敏化發展過程中不同階段的角色。因此本研究透過杏仁核顱內埋管注射藥物產生暫時性壓抑而非不可逆的全面性損毀，藉此檢驗在致敏化形成後杏仁核如何影響致敏化的表現。

第六節 聽覺驚跳反應於行為致敏化之應用

欲觀察動物受藥物引發的行為致敏化，須有一客觀行為指標予以佐證。過去研究多依賴活動量或刻板行為兩種指標。本研究則採用聽覺驚跳反應作為行為致敏化之指標。本節針對刻板行為及活動量兩種指標在應用上的侷限性進行討論，並介紹以驚跳反應作為致敏化指標之優勢。

壹、刻板行為



刻板行為為一系列自發且具重複性的行為，以大小鼠為例，常見的刻板行為如攀附(rearing)、啃噬(gnawing)、理毛(grooming)、聞嗅(sniffing)等等。由於刻板行為較難以機器量測，多數實驗仍以人工記錄老鼠的刻板行為，使得不同的實驗中實驗者對刻板行為判斷的標準有所不同、不同的刻板行為呈現的結果也不一，在時間解析度上也不甚精確(Calipari, Ferris, & Jones, 2014; Gaytan, Lewis, Swann, & Dafny, 1999; Laviola, Wood, Kuhn, Francis, & Spear, 1995)。

貳、活動量

在活動量的紀錄上，已有成熟的市售軟硬體可用於自動紀錄分析大小鼠的移動範圍及步行距離，因此也是多數藥物實驗所好用的行為指標。然而先前的研究顯示，活動量的高低與藥物的劑量並非正相關、而是呈現倒U (inverted-U) 字形關係(Calabrese, 2008)，過高的劑量藥物會引發較強的刻板行為，進而使得老鼠的活動量相對地降低。因此顯示出刻板行為與活動量作為致敏行為指標上較大的缺失—兩種自發行為存在競爭關係，一個行為的增強會導致另一個行為的降低。

過往研究結果顯示，老鼠的刻板行為及活動量分別受到不同神經機制的調控，屬於可解離(dissociable)的兩種自發行為(Leith & Kuczenski, 1982; Pope, Dean, & Redgrave, 1980)。此外在部分實驗中也發現，大鼠經過安非他命注射後，活動量並非隨時間增加而逐漸上升，而是先顯著降低、隨後才升高，具有明顯的時間順序效果(Browne & Segal, 1977; Segal & Mandell, 1974)。造成此效果的原因在於，安非他命對刻板行為增強的效果較活動量為早，當大鼠刻板行為增加時反而使得活動量相對降低，直至一段時間後才有明顯活動量的提升。在經歷重複注射安非他命產生致敏化後，兩種行為在時間上的相互消長同樣也發現在行為致敏化的表現上(Browne & Segal, 1977; Laviola et al., 1995; Mueller, Kunko, Whiteside, & Haskett, 1989; Segal & Mandell, 1974)，這些因素都會造成不同研究的效果不一。

參、聽覺驚跳反應於行為致敏化之優勢



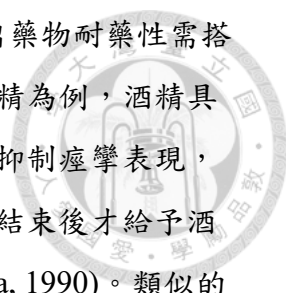
驚跳反應是在許多動物都可觀察到的一種防禦性反射行為，它受突如其來的強烈刺激所引發，產生頭臉、頸部與軀幹的快速抽蓄及收縮。在聽覺驚跳反應中，多使用爆裂音(noise burst)引發反應。驚跳反應引發容易且可客觀紀錄的優勢使其可應用於不同類型的實驗中，如學習記憶、情緒反應、感覺動作門閥過濾反應(sensorimotor gating)，也常做為思覺失調症的動物模型(Bradley, Cuthbert, & Lang, 1990; Geyer & Braff, 1987; Geyer, Swerdlow, Mansbach, & Braff, 1990)。在藥物致敏化上，先前研究也證實重複注射安非他命可引發大小鼠驚跳反應的致敏化(Kokkinidis, 1984; Kokkinidis & MacNeill, 1982; 陳德祐, 2002)，儘管如此，目前以驚跳反應探討藥物引發致敏化的研究仍屬少數。

聽覺驚跳反應作為藥物行為指標的好處在於，聽覺驚跳反應幅度可客觀以儀器測量，其大小與安非他命之間有明顯的劑量反應關係，在已知劑量範圍內不易產生倒U型趨勢，且即便受安非他命引發，驚跳反應不太受動物自發的刻板行為影響，而安非他命對驚跳反應的增強效果也與大鼠的自發活動增強無關(Davis, Svensson, & Aghajanian, 1975)。此外，聽覺驚跳反應的神經機制相對單純，已有文獻整合聽覺驚跳反應完整的神經迴路(Gómez-Nieto et al., 2014)，而此一迴路也會受不同腦區的調節，如杏仁核、海馬及內側前額葉等(Eaton, 1984; Koch & Schnitzler, 1997; Li, Du, Li, Wu, & Wu, 2009)，這些區域與先前提及调控多巴胺系統的神經迴路具有重疊之處。

驚跳反應與刻板行為和活動量的最大差別在於，刻板行為和活動量屬於個體的自發性活動(spontaneous activity)，而驚跳反應則需透過外在刺激予以引發，因此驚跳反應的致敏化反映的是個體對於相同刺激引發行為的增強。利用刺激引發的反應作為致敏化指標主要有三個好處：

其一、除了驚跳反應之外，也可透過儀器收錄無聲音刺激下動物的自發活動反應。如先前所述，藥物的注射也可引發多種的自發行為，雖動物在驚跳反應儀內部無法自由移動，但仍可透過儀器的設置使其記錄在無聲音刺激下動物身體部分的自發躁動，此自發躁動包含身體的呼吸震動、刻板行為或小幅度的行為活動，此指標可與驚跳反應相互比較驗證。

其二、驚跳反應需透過外在刺激引發，因此可將個體行為執行(behavior



execution)的效果獨立操弄。Poulos 與 Cappell (1991)的理論指出藥物耐藥性需搭配相對應動作的執行(behavioral contingency)才得以產生。以酒精為例，酒精具有抗痙攣效果(anticonvulsant effect)，若在痙攣測試前給予酒精抑制痙攣表現，則酒精抗痙攣的效果會因耐藥性逐漸降低；反之若在痙攣測試結束後才給予酒精，則不會產生酒精抗痙攣的效果的耐藥性(Pinel, Kim, & Mana, 1990)。類似的效果也可在致敏化實驗中發現，興奮性的藥物可增加動物的自發行為，若給與阿朴嗎啡(apomorphine)與安非他命後使動物無法展現出相對應的活動提升，則後續無法產生行為致敏化(Battisti, Chang, Uretsky, & Wallace, 1999; Mattingly, Koch, Osborne, & Gotsick, 1997)，顯示執行藥物所引發的行為是影響致敏化的因素之一。在驚跳反應測試中，由於行為的表現是透過外在刺激引起，因此可由實驗者透過降低/增加刺激的呈現而減少/提升相對應的活動表現，將行為執行的效果獨立出來。

其三、驚跳反應的表現與情緒密切相關，相較自發活動可更利於探討情緒反應對行為致敏化的影響。驚跳反應會在負向情緒激動狀態下被增強(Cook, Hawk, Davis, & Stevenson, 1991; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990)。聽覺驚跳反應實驗中須呈現短暫的爆裂音以引發反應，而此爆裂音可視為引發壓力感受的嫌惡刺激。如先前所述，藥物致敏化可能即是透過情緒反應迴路的致敏化影響行為表現，情緒刺激對於致敏化的形成極為重要(陳德祐, 2002)，因此相較自發行為，透過給予刺激可引發較高的情緒顯著性(emotion salience)。同時在神經迴路上，驚跳迴路與杏仁核間有雙向的神經投射(Korn & Faber, 1996; Rosen, Hitchcock, Sananes, Miserendino, & Davis, 1991)，提供了檢驗杏仁核調節驚跳反應致敏化之解剖依據。

總結以上研究，相較刻板行為與活動量等自發活動，以驚跳反應作為行為致敏化的指標具有諸多優勢，而藥物給予程序、情境線索以及個體的情緒反應皆可調節致敏化的形成與發展。本研究在此脈絡下參考陳德祐 (2002)的研究，利用聽覺驚跳反應探討不同變項對於消旋安非他命致敏化的影響。同時在中樞神經系統中，影響個體情緒反應的關鍵腦區即是杏仁核，本研究也透過埋管實驗，檢驗杏仁核對於消旋安非他命致敏化表現所扮演的角色。透過杏仁核對於藥物致敏化的調節有助於探討情緒對於行為致敏化的影響，也有助於對藥物成癮形成的理解(Kilts, 2001)。

第七節 驚跳反應系統建置



本研究中採用驚跳反應作為大白鼠的行為指標，而驚跳反應難以透過人工方式量化，因此一套供大白鼠使用的驚跳反應測量儀器在實際研究上是不可或缺。儘管目前已有市售的驚跳儀器，但其設計上對於使用者仍有諸多不便，因此本研究除了探討消旋安非他命引發的行為致敏化之外，也實際設計了一套能夠應用的驚跳反應測試系統，並使用於後續實驗中。

市售之驚跳反應測量系統雖已歷經長期的發展，仍有不少缺失。以本實驗室的市售系統(SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, CA)為例，在硬體層次上，由於市售系統之統一性使其在使用上較無彈性，例如老鼠的限制盒在清理上相對不易、儀器零件損壞時也較難以替換。更重要的是，該系統是利用加速規(accelerometer)測量驚跳盒中老鼠驚跳反應的加速度，當老鼠產生動作反應時透過加速規將數值轉為電壓單位(毫伏特)輸出。儘管加速度越大時產生的電壓輸出可越高，透過電壓單位反映動物的驚跳反應相對不直觀，甚至在部分文獻中甚至會以任意單位(arbitrary unit)表示其數值。應用加速規的另一項劣勢在於校準不易，由於加速規是測量物體之加速度，需利用能夠產生穩定震動之校準器(calibrator)以動態形式校準。然而此校準器多為廠商提供，使用者無法透過第三方儀器確認其穩定性，以致當測量數值產生偏差時，無法確定是儀器本身或是校準器所造成之問題，以下針對本研究室市售儀器之穩定性檢驗進行測試之結果進行探討。

圖 1-1 顯示該市售系統中四個驚跳箱的穩定性。圖中每一個驚跳箱的測試結果各包含了 111 次行為實驗前/後的校準值，此校準值乃是透過能穩定產生平均 600 毫伏特的校準器予以測試。從結果上可以看出四個驚跳盒在實驗前後的校準值上皆與標準值(600 毫伏特)有一定差距，同時在不同驚跳箱在實驗前後的校正數值上，單尾 t 檢定也顯示除了第四組驚跳箱外其餘皆達顯著差異 ($t_{SDI1}(110) = -2.39, p < .01$; $t_{SDI2}(110) = 4.66, p < .001$; $t_{SDI3}(110) = -4.26, p < .001$; $t_{SDI4}(110) = -1.28, p = .10$)，顯示該市售系統在穩定性上的表現有其不足之處。

除了硬體與穩定性的缺失外，在軟體層次上該市售系統介面與儀器之間互相綁定、無法應用至其他設備中，程式背後的原始碼也無從得知，因此使用者無法隨意更改內部設定。若實驗者欲採以較複雜的實驗設計，僅能另行尋找能

提供該功能的儀器廠商。使得整體對於實驗的控制較不具彈性。

為了解決上述市售儀器之問題，本研究自製了一套完整的驚跳反應系統，在測量力道的感應器上採用可量測實際重量單位的荷重元(load cell)，並且所使用之軟硬體皆為開放資源。本系統所使用之硬體皆可於市面購買且價格相較平價許多，僅有部分零件需用 3D 列印自行設計；在軟體上用於控制驚跳反應的實驗流程與紀錄數據的程式碼(Python)也屬免費開源，在相關網站上都可找到所有指令的功能及意義。在本論文之第二章中，將詳述此自製系統之所有建構細節與使用流程，以及如何透過一系列的測試證實此系統具有足夠的穩定性與效用性，而具可實用之水準。在於後續的行為實驗中，我們也透過此套系統完成本論文之實驗研究，檢驗消旋安非他命引發驚跳反應致敏化的效果。

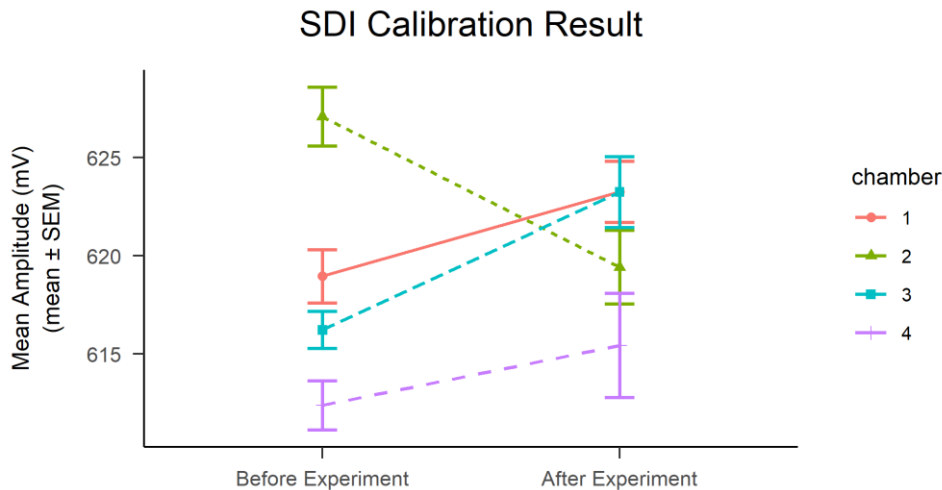
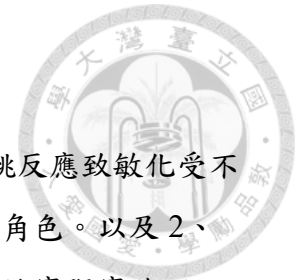


圖 1-1：本實驗室市售驚跳反應系統於實驗前後穩定性表現

註：圖中四種顏色表示四個不同的驚跳測試盒，測試使用的校準器為廠商所提供，其可產生穩定加速度，經過加速規轉換後為平均 600 毫伏特之輸出值。測試結果顯示除了 4 號測試箱外，其餘測試箱在行為實驗前後的平均輸出值皆達顯著差異(見內文)。

第八節 研究目的



本研究之核心重點有二：1、探索消旋安非他命引發的驚跳反應致敏化受不同調節因素的影響，並檢驗杏仁核活性對於致敏化表現扮演的角色。以及2、為達成1之目的，建構一套開源可應用的驚跳反應系統，並用於實際實驗研究。

綜合前述文獻探討可知，透過研究藥物的致敏化可增進對於異常行為神經機制的理解。在先前以安非他命作為致敏化藥物的研究中，研究者鮮少利用消旋安非他命作為引發藥物，而此藥在臨床治療與藥癮者實際使用上甚為廣泛，故先前結果在應用上有其侷限之處。有鑑於不同安非他命異構物引發成癮或致敏化的效果上可能有所不同，本研究採用消旋安非他命作為引發行為致敏化的藥物。在行為實驗上，有鑑於過去以自發性活動作為行為指標的侷限性，本研究採用聽覺驚跳反應作為消旋安非他命致敏化的指標。故於本研究中檢驗消旋安非他命是否同樣能引發聽覺驚跳反應的致敏化，同時探討不同影響致敏化形成與表現的各個因素，包含藥物注射程序及情境線索，並透過埋管實驗檢驗杏仁核活動是否影響致敏化之表現，了解情緒迴路對於致敏化的效果為何，並於最後討論章節以本研究之結果和先前以右旋安非他命作為致敏化藥物的結果進行比較。為達成此一目的並避免市售儀器的各項缺失，本研究也透過開源的軟硬體建構一套完整的驚跳反應測試系統，並透過一系列實驗驗證其信效度，並實際用於本研究之行為實驗中。在後續章節中，由於本研究使用的驚跳測試系統為自製，在順序上會先介紹該系統之細節架構及信效度測試結果，再接續介紹所執行的行為實驗。

第二章 聽覺驚跳反應系統建構



本研究的一部分核心為自製一套完整的聽覺驚跳反應測試系統，由於此系統將用於後續的行為實驗中，於本章先介紹該系統之細節架構。研究中所用的軟體材料與電子零件皆可於網路或一般市面商家購置，其中有些部件可自行以3D印表機列印，整個系統以開放原始碼(open source)的開發工具撰寫程式加以控制，未來會陸續上傳此系統的軟硬體架構至開源網站(見第五章綜合討論)，使其他研究者也可以自行組裝。此系統包含幾個重要元件：1. 隔音箱、2. 驚跳測試盒、3. 測量跳動的壓力傳感器、4. 訊號數位化及資料暫存區、5. 控制整體實驗流程之電腦系統、以及6. 音源控制模組及喇叭。本章先簡介原理架構，接著介紹各模組元件的原理細節，最後整合各元件並展示整套系統之運作流程。本章後半則測試該系統之穩定性與效用性。在穩定性測驗中，我們觀察量測的結果是否會隨時間而飄移變動；在效用性測量上，我們檢驗此系統在量測不同重量時誤差率的大小，並利用此自製系統重複先前的研究，測試不同聲音強度對大白鼠驚跳反應的影響。

第一節 系統元件及架構

圖 2-1 顯示自製聽覺驚跳儀器之基礎架構，此套系統透過電腦系統控制整體實驗流程，並收錄四組驚跳箱的行為資料。在每個驚跳箱中，大白鼠的驚跳反應會透過一組壓力傳感器量測，收集到的資料經過轉換後會先暫存於外部系統，最後再回傳至電腦系統。此外在每個驚跳箱中設有一組喇叭，用於產生實驗所需之聲音刺激，而不同驚跳箱的聲音刺激統一由外接的音源晶片控制，每個嘗試下聲音產生的時間同樣由電腦系統予以控制。接續段落會詳細介紹各模組使用到的元件及其原理細節，最後再次統合整體儀器架構與控制流程。

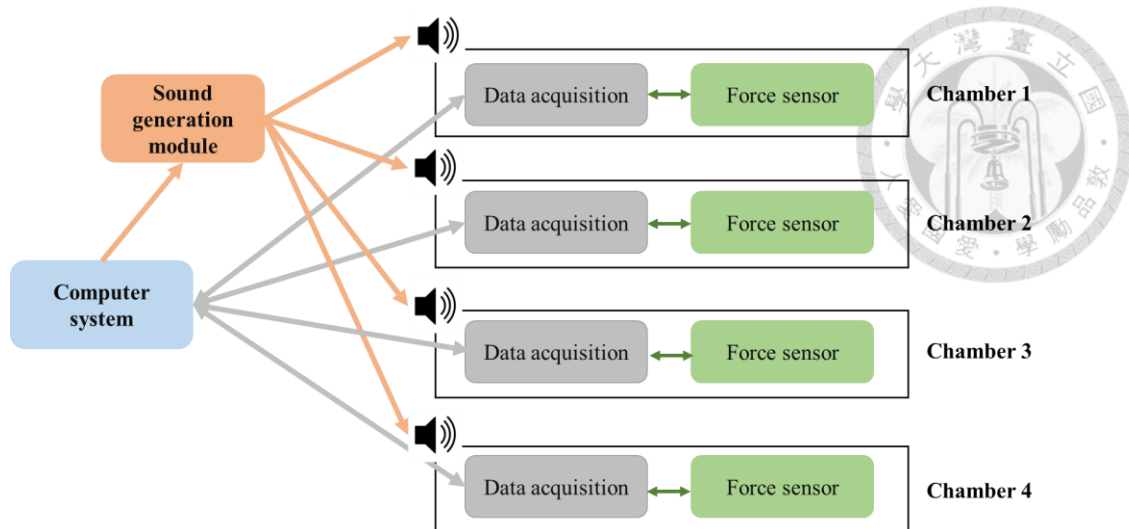


圖 2-1：驚跳反應系統基本架構

註：本系統由一個電腦系統用於控制實驗流程與存儲資料，並於同一時間收集多個驚跳箱的行為結果。在每個驚跳箱內各有一產生聲音刺激的喇叭及測量大白鼠跳動力量的壓力傳感器。

壹、隔音箱

由於聽覺驚跳反應是以短暫爆裂音所引發，因此進行實驗時必須隔絕外界環境的聲音以免干擾大白鼠對刺激的偵辨。本研究利用木製箱(長 60 公分、寬 38 公分、高 55 公分)搭配隔音海綿作為隔音箱以容納實驗儀器(圖 2-2 左)，在隔音箱的門上有一風扇保持空氣流通，實驗進行時會將實驗房間燈光關閉並闔上隔音箱門，確保內部維持黑暗。在隔音箱內部置有一水平壓克力平台，平台上方為壓力感測器與驚跳測試盒(圖 2-2 右)。



圖 2-2：木製隔音箱

貳、驚跳測試盒

驚跳測試盒用於限制老鼠在實驗進行時的移動範圍。在測量老鼠的驚跳反應時，老鼠必須被限制在一定的空間中，以確保每個嘗試次下所聽到的聲音強度大小相似，維持量測的精準度。本研究使用之驚跳測試盒是以聚乳酸(polylactide, PLA)為原料，透過3D列印自製而成(圖 2-3)。此驚跳測試盒的容量大小係參考一般成年大鼠體型與國外既有品牌(SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, CA)之驚跳儀器而定，可容納 600 克重以內之大鼠(圖 2-4 左)。

此驚跳盒分為底部與上蓋兩部分，上方蓋子具有開孔使空氣流通；下方底部用於容納實驗中之大鼠。與既有品牌之驚跳儀器不同的是，本儀器之驚跳盒底部採兩層設計，內層用於容納老鼠的排泄物(圖 2-3)，待實驗結束後可直接將內層取出以清水沖洗；外層作為驚跳盒主體包覆在外，在下方以螺絲連接測量驚跳反應大小的壓力傳感器(圖 2-4 右)。相較於市售儀器之固定式驚跳盒，本儀器可拆卸式的驚跳盒更便於清理或替換，讓實驗流程更加方便迅速。

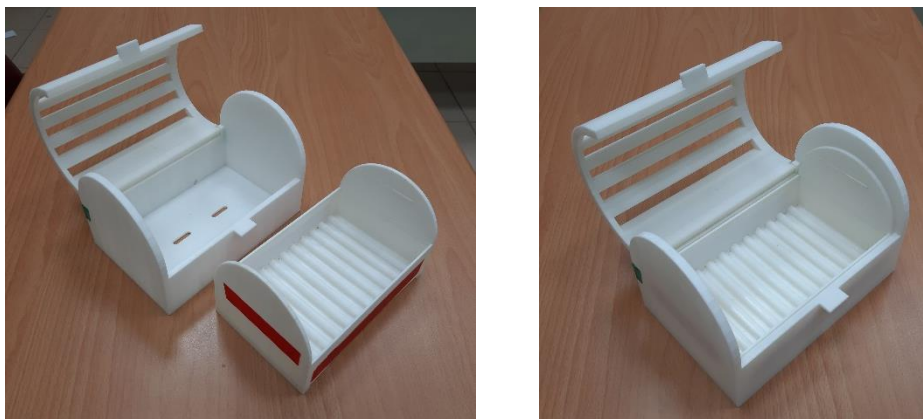


圖 2-3：驚跳測試盒外觀

註：左圖顯示將內外兩層結構分離，右圖顯示將內外兩結構合一，為行為實驗中使用。

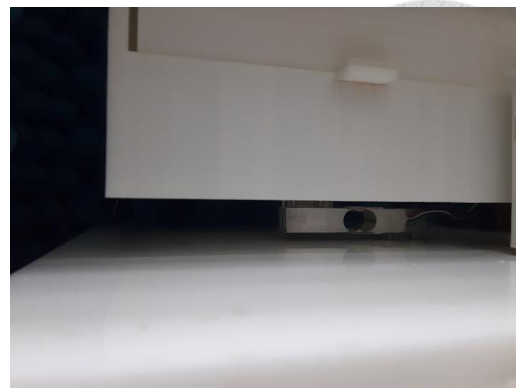
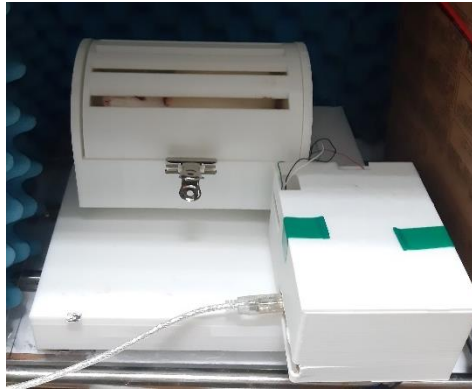


圖 2-4：驚跳測試盒於隔音箱中

註：左圖顯示大白鼠於驚跳盒中，右圖顯示驚跳盒下方透過螺絲連接荷重元。

參、壓力傳感器

本研究以最大負載為 2 公斤之荷重元(TAL220B, SparkFun Electronics, Colorado, USA)作為測量驚跳反應大小之壓力傳感器(圖 2-5)。荷重元為常見之壓力傳感器，其特性可將負載之重量轉換為電訊號之後加以輸出。其量測重量的原理在於荷重元內部具有透過四組應變片(strain gauge)搭建成的惠斯通電橋迴路(Wheatstone bridge circuit)，當荷重元因負重產生形變時，應變片產生的電阻變化會改變荷重元的電壓輸出，而所輸出的電壓大小會與受到的重量大小成比例，透過標準重量之校正，即可用於量測未知物體的重量。

為使荷重元可以量測到正確的重量，在使用荷重元前必須以標準重量的砝碼予以校正。荷重元的校正程序如下：1. 將荷重元上方負載淨空並記錄當下荷重元的輸出電壓，此時該輸出電壓為荷重元無負重下的基準值。2. 將數個已知重量置於荷重元之上並記錄個別重量之輸出電壓。3. 透過線性回歸計算出已知重量與其輸出電壓之間的一次線性方程式。當未知重量施予荷重元產生輸出電壓的變化時，便可透過該線性方程式估計推算當下電壓值所對應的重量為何。

使用荷重元作為壓力傳感器之優勢在於：1. 相較既有品牌之儀器採用加速規，將加速度大小轉為電壓(毫伏特)表示驚跳反應程度，荷重元量測指標為可標準化的絕對單位(克重)，於解釋上更為直觀。2. 荷重元量測的指標為物體重量，原理上與電子磅秤類似，在每個驚跳嘗試次下，儘管老鼠的跳動會造成量測重量變化，但宏觀而言整體並無受到外力，所受合力為 0，因此每個嘗試次下的平均

反應即為老鼠的體重(見圖 2-6 顯示)。因此若荷重元的量測有任何偏移，可透過觀察每個嘗試次下的平均反應作為校正標的。

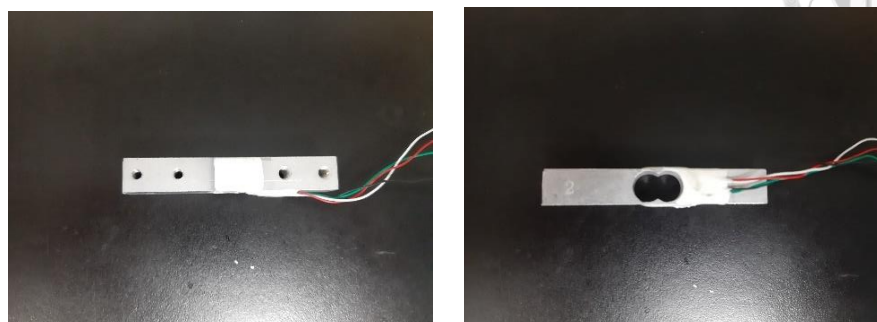


圖 2-5：壓力感測器荷重元

註：左圖為下視、右圖為側視。

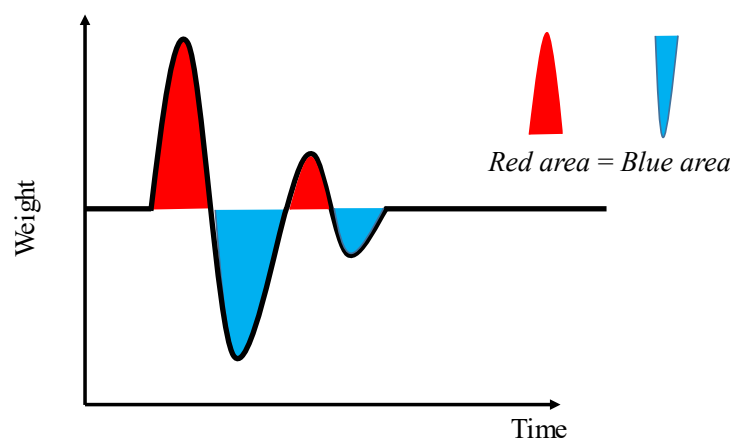


圖 2-6：荷重元測量之驚跳反應示意圖

註：荷重元測量值的單位為物體重量，當大白鼠被置於驚跳盒內部時，量測的數值為其體重。當大白鼠產生驚跳反應時，荷重元量測數值會如圖中黑線所示，先增大而後降低，然而因整體系統不受外力影響，驚跳反應引發增加的重量(紅色面積)與減少的重量(藍色面積)兩者相等，當整個嘗試次反應求取平均後即為大白鼠的重量。

肆、訊號數位化及資料暫存

在訊號處理上，由於荷重元輸出的電壓訊號為類比訊號，須透過類比數位轉

換器(analog-to-digital converter, ADC)轉換為數位訊號才得以儲存並分析。本設備利用類比數位轉換器 ADS1256 (Texas Instruments, Texas, USA)將荷重元輸出的類比電壓訊號轉換為數位訊號，並暫存於微控制器 Arduino Uno (manufactured by Smart Projects, Italy)中(圖 2-7)。

ADS1256 為 24 位元的類比數位轉換器，其優勢在於最高取樣頻率達 30000 Hz，同時具有內建的放大器，可將訊號放大 1 至 64 倍。在本研究中，我們根據過去文獻及市售儀器的設定，將取樣頻率設為 1000 Hz，取樣時段設為 400 毫秒，並根據荷重元的輸出電壓範圍，將放大倍率設為 64 倍。在訊號解析度上，我們目前觀察到的市售儀器是以 12 位元居多，我們使用的 ADS1256 則具有 24 位元的解析度，能更精確地量測微小幅度的類比訊號變化。

Arduino 是目前許多創客(Maker)製作電子專案使用的開源微控制器 (Arduino.cc., 2015)，Arduino 可與多種感測器結合讀取環境周遭的數值，也可將擷取訊號輸出予其他裝置。Arduino 具有不同形式的開發版，本研究採用最常見的 Arduino Uno 搭配 ADS1256 讀取/暫存荷重元的數值，並輸出至另外之裝置中。

在每一個驚跳嘗試下，ADS1256 將轉換後的訊號會透過序列周邊介面(Serial Peripheral Interface, SPI)傳送至 Arduino Uno 暫存。資料須透過 Arduino Uno 暫存的原因如下，進行驚跳實驗時需同時記錄多隻老鼠的反應，因此每一隻老鼠的反應僅會透過一組 ADS1256 與 Arduino Uno 紀錄。當數個 Arduino Uno 收錄完當下單一驚跳嘗試次的資料後，會再透過通用序列匯流排(Universal Serial Bus, USB)將資料傳送至單板微型電腦樹莓派(Raspberry Pi 4B+, Raspberry Pi Foundation, Cambridge, the UK)(圖 2-8)，並統一長期儲存於記憶卡之中。

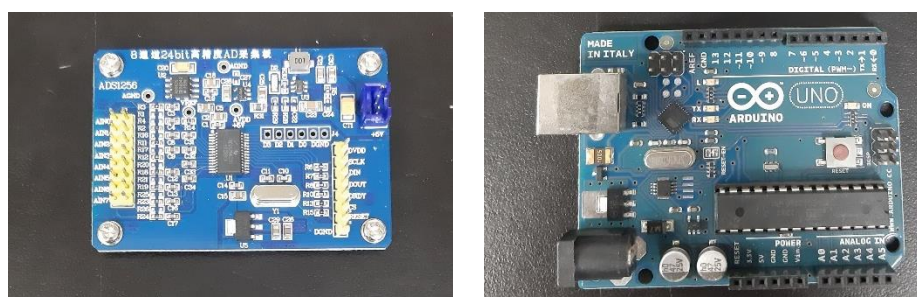


圖 2-7：類比數位轉換器 ADS1256(左)及微控制器 Arduino Uno(右)

伍、電腦系統

一套完整的驚跳反應系統需要透過電腦系統控制整體實驗的流程，包含聲音刺激的呈現、何時收錄壓力傳感器的訊號，以及刺激嘗試間距(Inter-stimulus-interval, ISI)的長度等等。在此自製的驚跳系統中，是以單板微型電腦樹莓派作為控制整個驚跳系統的核心。

樹莓派為低價的單板微型電腦(圖 2-8)，其功能與一般電腦運行 linux 作業系統相似，可連接滑鼠、鍵盤、及螢幕等裝置。樹莓派價格低廉、體積小、以及開放原始碼的優勢讓使用者能夠在該系統下開發多種的專案。本研究在樹莓派上自行使用 Python 程式，控制撥放聲音刺激的時間、Arduino Uno 讀取壓力感測器的時間，以及作為最終行為資料的儲存站。



圖 2-8：單板微型電腦樹莓派 4B+

陸、音源控制模組及喇叭

聽覺驚跳反應的實驗過程需有一持續的背景噪音，並且在每個嘗試次下也需產生短暫的爆裂音以引發動物的聽覺驚跳反應。本研究利用可混音之音源晶片 WAV Trigger (SparkFun Electronics, Colorado, USA)產生實驗中所有的聲音刺激。WAV Trigger 為可混音撥放的音頻撥放器(圖 2-9)，其特點在於僅需將聲音訊號檔案存入記憶卡並插入 WAV Trigger 晶片上，WAV Trigger 最多可同時存儲 14 個音軌的聲音訊號，當受到觸發時即可撥放該音軌之聲音訊號，而每個音源訊號的撥放延遲僅有 8~12 毫秒、適合做為聽覺驚跳反應的音源控制模組。

在聲音刺激的實際撥放上，WAV Trigger 的音源訊號會透過內建的 3.5 毫米

音訊接孔，傳送至搭載 YDA138 音源放大晶片之雙聲道 12 瓦功率放大模組，再透過喇叭線正負極連接至 12 瓦喇叭，產生聲音刺激。於正式實驗中，WAV Trigger 的觸發會統一由電腦系統樹莓派控制。



圖 2-9：音頻撥放器 WAV Trigger

柒、整合架構

本研究自製的驚跳系統可同時量測四組驚跳箱的資料，其整合架構圖示意於圖 2-10；實驗過程的時序控制則顯示於圖 2-11。於正式實驗開始前，會先以五種不同重量的砝碼校正荷重元，當不同重量的砝碼被置於荷重元上後，Arduino Uno 會將荷重元在個別重量下的電壓輸出值傳送至樹莓派，當所有校正重量的對應值傳送至樹莓派後，樹莓派會計算個別重量與電壓輸出值間的一次線性方程式。實驗開始後(圖 2-11)，樹莓派先透過杜邦線送出一訊號觸發 WAV Trigger 撥放持續的背景噪音，接著在每個驚跳嘗試下，樹莓派會先透過序列匯流排發送訊號給予多個 Arduino Uno，Arduino Uno 即會開始收錄由 ADS1256 轉換過的荷重元訊號；同時樹莓派會發送一訊號予 WAV Trigger 產生 50 毫秒之爆裂音(聲音強度視實驗而定)。當所有 Arduino Uno 收錄完當下嘗試次的資料後，會透過序列匯流排將資料傳輸回樹莓派，樹莓派即會將資料儲存為文字檔、並將該嘗試次的驚跳反應曲線呈現於螢幕上(圖 2-12)。

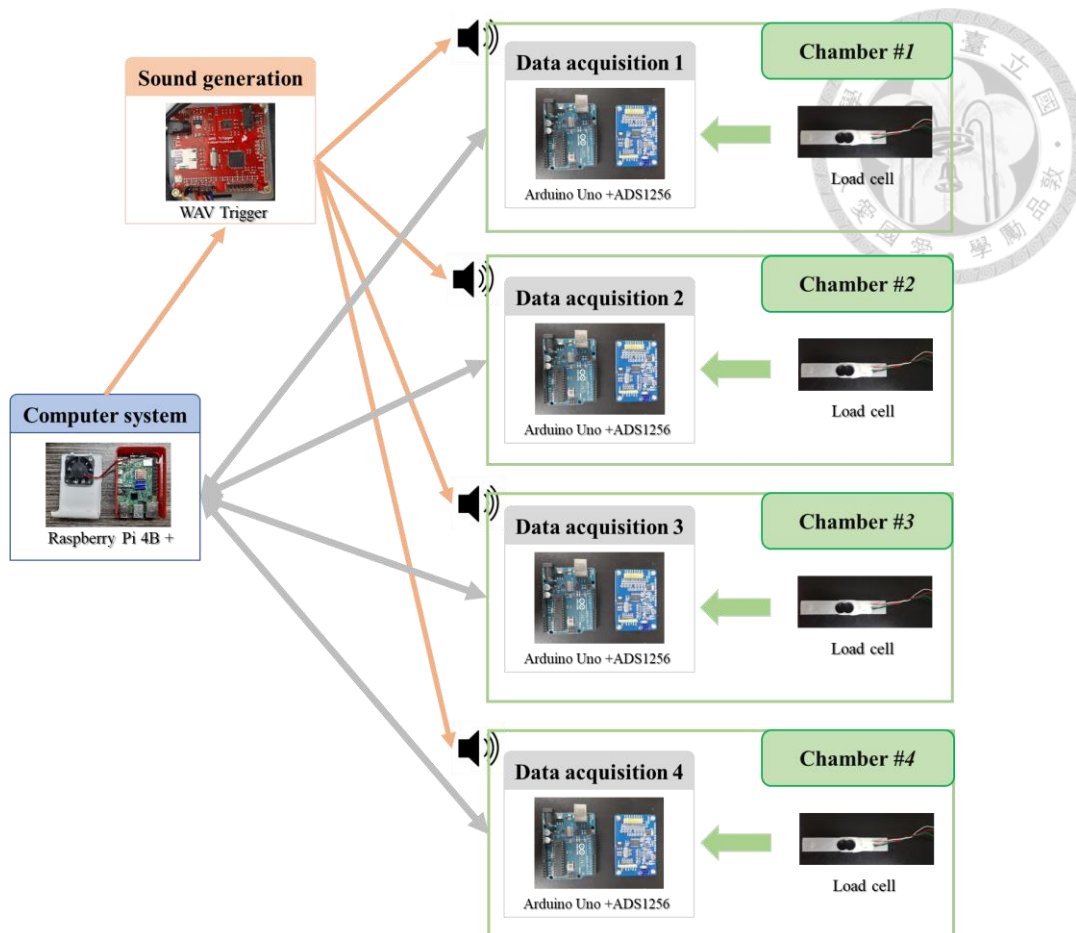


圖 2-10：自製聽覺驚跳系統架構圖

註：本系統透過樹莓派電腦系統作為主控，同時可量測四組驚跳箱的資料。每組驚跳箱均含壓力感測器、資料轉換模組及喇叭。當實驗進行時，音源撥放與資料讀取均由樹莓派控制，當該次驚跳嘗試結束後，各組驚跳箱會將讀取資料回傳至樹莓派。

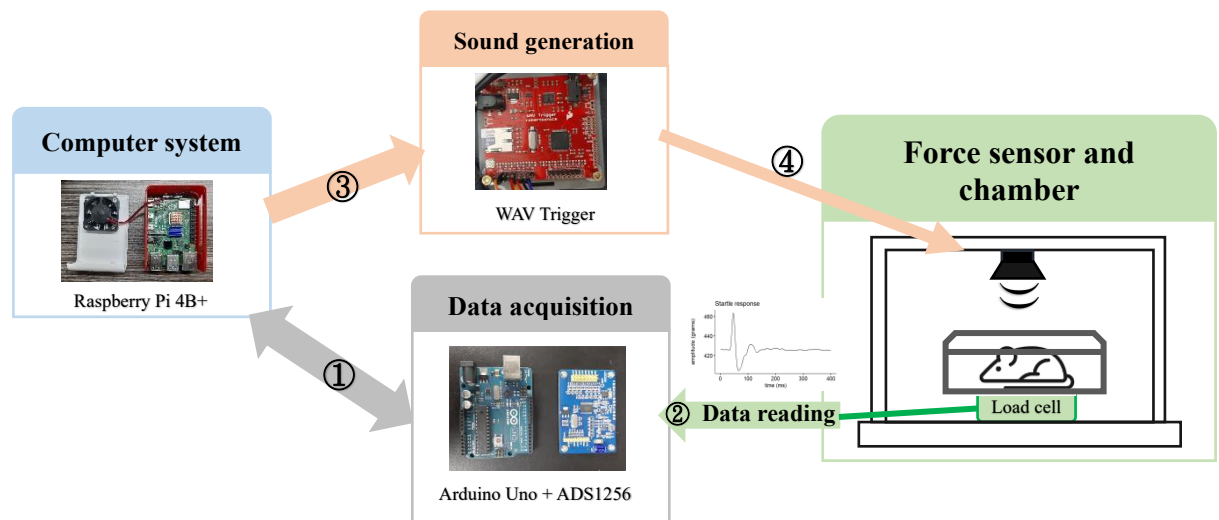
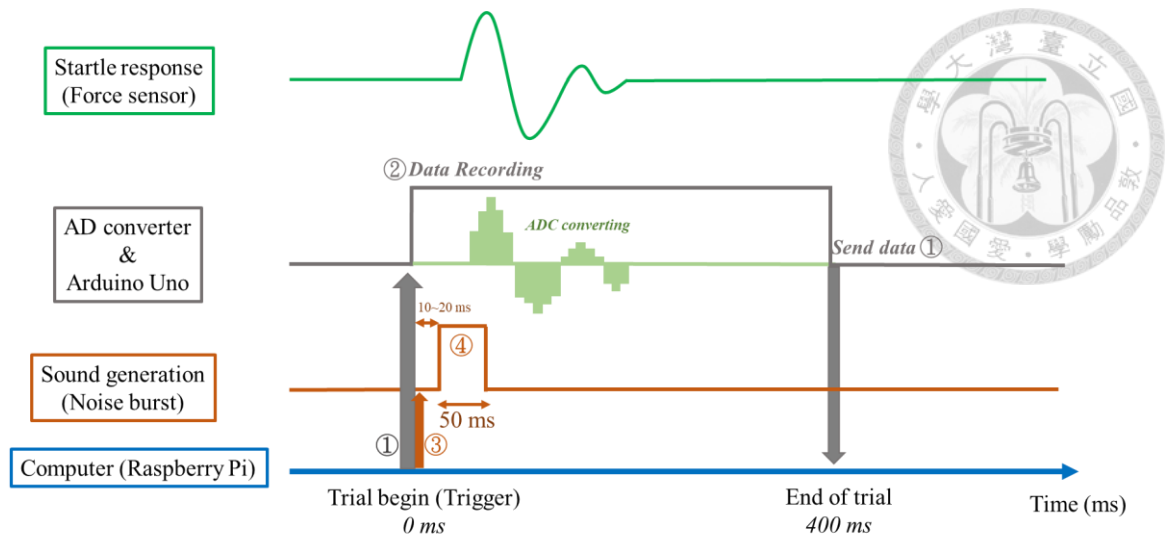


圖 2-11：自製驚跳系統實驗控制時序流程

註：以單組驚跳測試箱為例，上圖為以時序呈現各元件運作時續、下圖則呈現各元件溝通流程。在每個驚跳嘗試下，會先由電腦系統(樹莓派)發送一指令予 Arduino Uno(圖中①)，Arduino Uno 即會透過 ADS1256 開始讀取荷重元的震動訊號(圖中②)，接著電腦系統會發送另一指令觸發音源晶片 WAV Trigger(圖中③)，WAV Trigger 即會將聲音訊號傳輸至喇叭產生一短暫的爆裂音(圖中④)，以引發大鼠的驚跳反應。最後當 Arduino Uno 收錄完當下嘗試次的資料後，即會傳輸回電腦系統中儲存(圖中①)。樹莓派觸發 Arduino Uno 與 WAV Trigger 的時間為同時，然而因 WAV Trigger 撥放音訊時會有一定延遲，故圖中顯示接受到樹莓派觸發後會有 10~20 毫秒之延遲。

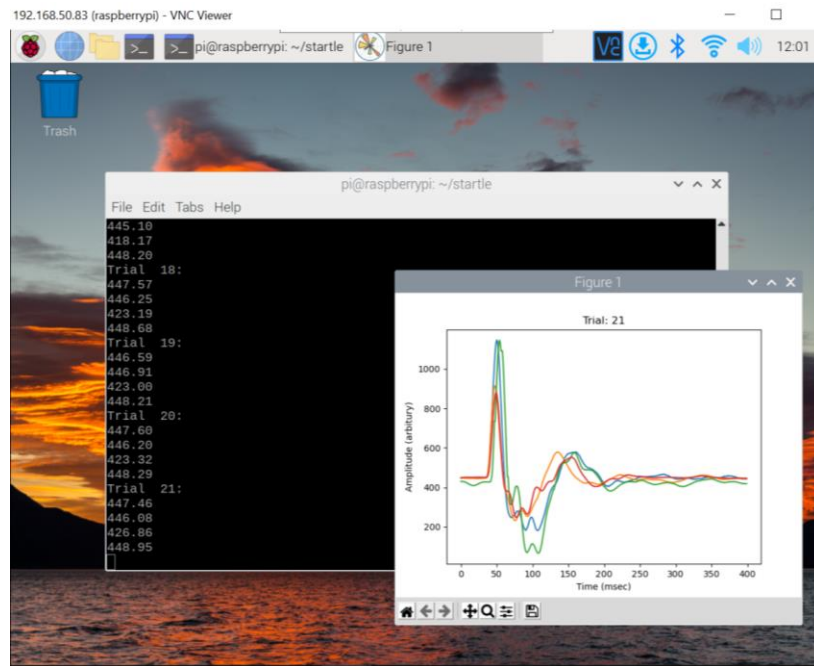


圖 2-12：實驗時螢幕顯示大白鼠的驚跳反應

第二節 聽覺驚跳反應系統信效度測試

在將前一節描述之自製驚跳反應測量系統應用於行為實驗前，我們先以不同的實驗檢測其穩定性與有效程度—前者為此系統是否能於行為實驗中保持穩定，後者為是否能量測到正確的數值，或是重複過去的研究結果。本節描述相關測試方式、流程與結果。

壹、驚跳系統穩定性測試

一套精確系統檢測出的數值應具有跨時間的穩定性。在穩定性測試中，我們檢驗自製的驚跳系統在量測固定物體重量時，量測值是否會隨時間產生偏離的變化。

一、程序

實驗開始前，將 500 克重之砝碼置於驚跳測試盒上，以砝碼模擬重量不變

的老鼠經歷 120 個驚跳嘗試(約一小時)。在每一個驚跳嘗試下，ADS1256 會以 1000 Hz 為抽樣頻率擷取 400 毫秒內的反應。由於砝碼重量固定，若將每一個嘗試次的反應平均，其量測值應即為砝碼之重量(500 克)。透過觀察數值是否隨時間產生變化，即可判斷此自製系統之穩定性。



二、測試結果

圖 2-13 範例顯示在一個驚跳嘗試下自製系統所記錄到的數值。首先可觀察到其 400 毫秒內測量到平均的數值相當接近 500 克砝碼的重量，然而其並非完全穩定，具有小幅度週期性的震盪。若將時間序列資料轉為頻譜圖(圖 2-13 左下)，其強度最高點之頻率與 60 Hz 非常接近，因此數值的週期性震盪的原因極有可能來自於環境交流電 60 Hz 的電磁波雜訊。然而儘管會受到環境雜訊干擾，其對於瞬間值的影響小於 0.4% (500±2 克)。此外在一般驚跳反應的實驗中多會進行數個嘗試次，透過將多個嘗試次之結果平均，即可將此隨機出現的雜訊效果排除。圖 2-13 右方顯示為平均 30 個嘗試次下得到的反應平均，雜訊影響明顯降低。最後若與後續效度測試結果比較，雜訊對大白鼠產生驚跳反應的影響比例極小，意即訊雜比(signal-to-noise ratio)很高。綜合以上比較，此處觀察到的週期性交流雜訊對驚跳反應的量測影響並不大。

接著比較是否本儀器測量之數值會隨時間有所變動，圖 2-14 顯示四組驚跳箱於 120 個驚跳嘗試次之個別平均反應。結果顯示不同驚跳箱經過一小時左右後皆會有一定程度的數值偏移，偏移方向與程度則因不同荷重元而異，此偏移可能源自於荷重元本身。荷重元作為量測重量的精密儀器，會隨時間產生信號潛變(creep)，即是在環境保持穩定下輸出數值的偏移。根據 SparkFun Electronics (n.d.)提供的手冊，本研究使用的荷重元信號潛變為每分鐘 0.1%，加上荷重元的輸出的電壓容易受到環境溫溼度影響，造成觀察到數值在不同時間段上會有小幅度變化。然而儘管有一定程度的偏移，就數值上整體的偏移在不同驚跳箱中皆少於 0.5 克，意即經過一小時後的偏移誤差率不到千分之一。

總結以上，在穩定性測試中，儘管有些許雜訊干擾以及輸出值隨時間的變化，兩者的影響都極小，也可透過將資料平均排除大部分影響。在第一部份的穩定性測試，我們認定本自製儀器具有一定的穩定性，亦即測試時具有可靠信

度。

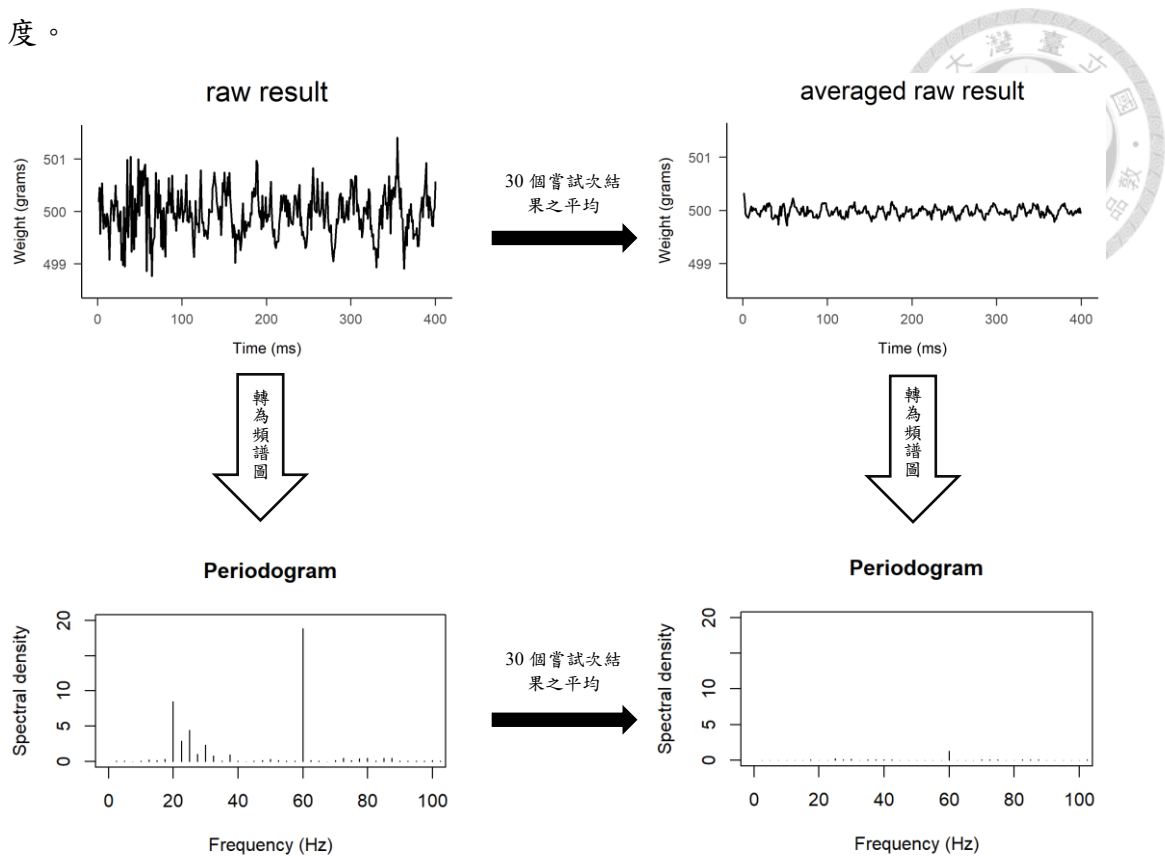


圖 2-13：靜止 500 克砝碼於驚跳嘗試下表現

註：左上圖為單一驚跳嘗試下之範例，可觀察到週期性的波型，將資料轉為頻譜圖後(左下)，顯示雜訊來源可能源自於 60 Hz 的市電雜訊。由於雜訊影響為隨機，透過將 30 個嘗試次的反應平均後(右上)，可明顯降低雜訊影響，平均後反應的頻譜圖(右下)也顯示原先雜訊的強度被降低許多。

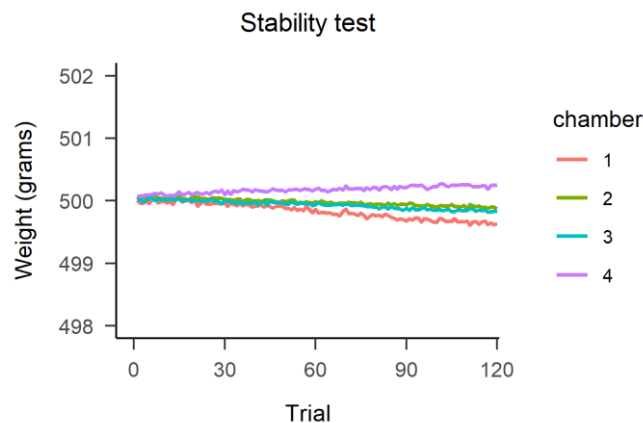


圖 2-14：以 500 克砝碼測試四組驚跳箱之穩定性

註：共 120 個嘗試次、每一條線/顏色表示不同驚跳箱。

貳、驚跳系統效度測試

穩定測試證實本實驗自製的驚跳反應系統在跨時間上相對的穩定，在效度測試中，我們以利用其他方式檢驗該自製系統是否 1. 可以量測到正確的驚跳反應數值，2. 使用該系統可得到與先前研究相同的效果。



一、效度測試一

效度測試一利用不同重量的砝碼至自製的驚跳系統中，整體實驗設置與前述穩定性測試相符，差別在效度測試中，比較的目標為量測到的重量與實際重量之間的差距。

二、程序

在實驗過程中，使用 0 克至 900 克重量之砝碼，此涵蓋幼年至成年大白鼠之體重範圍，每種重量間隔 100 克、共十種重量。於校正完荷重元後依序將砝碼置於荷重元上，每種重量各進行 11 次的驚跳嘗試、直至結束共紀錄 110 個嘗試次。實驗結束後比較每個嘗試次下量測的平均重量與實際重量間的誤差 (error)，計算方法為：量測重量 - 實際重量。此外也計算平均量測重量與實際重量兩者的皮爾森相關係數(Pearson correlation coefficient)，檢驗兩數值的相關性。

三、結果

圖 2-15 顯示效度測試於不同重量下之誤差，結果顯示不同驚跳箱的誤差最多不超過 1.5 克，若以誤差率比較則也小於 1%。在皮爾森相關係數上，四組驚跳箱的量測重量與實際重量間均為顯著的高度相關($r_{\text{chamber1}}(108) = .99, p < .001$; $r_{\text{chamber2}}(108) = .99, p < .001$; $r_{\text{chamber3}}(108) = .99, p < .001$; $r_{\text{chamber4}}(108) = .99, p < .001$)，證實本研究自製的驚跳系統用於量測所得的重量時與實際重量相差不

大、展現良好的效度。

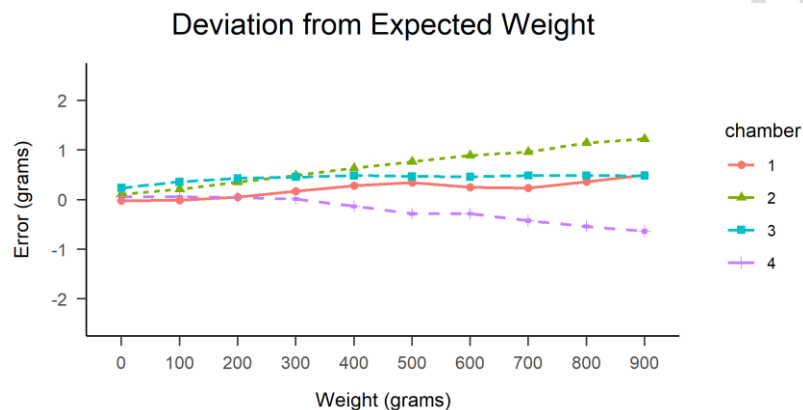


圖 2-15：自製驚跳系統於不同砝碼重量下之平均誤差值

註：橫軸為使用砝碼之實際重量、縱軸為實際量測重量與預測重量之誤差。測試重量由 0 至 900 克、以 100 克為間隔，每種重量各包含 11 個嘗試。

四、效度測試二

在效度測試二中，我們將實驗對象由固定的砝碼改為真實的大白鼠，透過相對簡易的實驗，以確立此系統可用於正式實驗中。過往研究已證實越強的聲音刺激會引發老鼠越高幅度的驚跳反應。在效度測試二中，我們以相同的實驗、檢驗自製的驚跳系統是否能重複同樣聲音強度引發之驚跳效果。

五、程序

此實驗採用四種不同的爆裂噪音聲音強度：85 dB, 95 dB, 105 dB 與 115 dB 引發大白鼠(3 隻、體重範圍: 430~460 克)的驚跳反應(實驗動物描述詳見第三章)。實驗前將大白鼠置入具有持續 65 dB 背景噪音的驚跳測試箱中，經過五分鐘的適應期後呈現 80 個爆裂噪音。每個爆裂噪音持續時間為 50 毫秒、聲音刺激間距(Inter-stimulus-interval, ISI)為 30 秒，四種聲音強度各別呈現 20 次、呈現順序採區間對抗平衡(block counter-balanced)，使相同強度聲音刺激於一區中不重複出現超過兩次，實驗全程驚跳隔音箱保持黑暗狀態。數據分析上以單因子重複量測變異數(one-way repeated measure ANOVA)比較不同聲音強度引發之平

均驚跳反應最大值是否達顯著差異。



六、結果

圖 2-16 左為不同聲音強度下驚跳反應示意圖，可觀察到當聲音刺激強度越強時，驚跳反應的幅度隨之增加，顯示此自製儀器可量測到不同強度的驚跳反應。圖 2-16 右為不同聲音刺激下引發驚跳反應最大值之平均，變異數分析的結果顯示，聲音強度效果達顯著($F(3,6) = 15.97, p < .01$)，再透過趨勢分析比較驚跳反應於不同聲音分貝下的反應，結果顯示其具有一次線性的趨勢($t(6) = 6.77, p < .001$)。效度測試二證實自製的系統可重複過往的研究成果，以較強的聲音刺激可引發更高強度的驚跳反應。

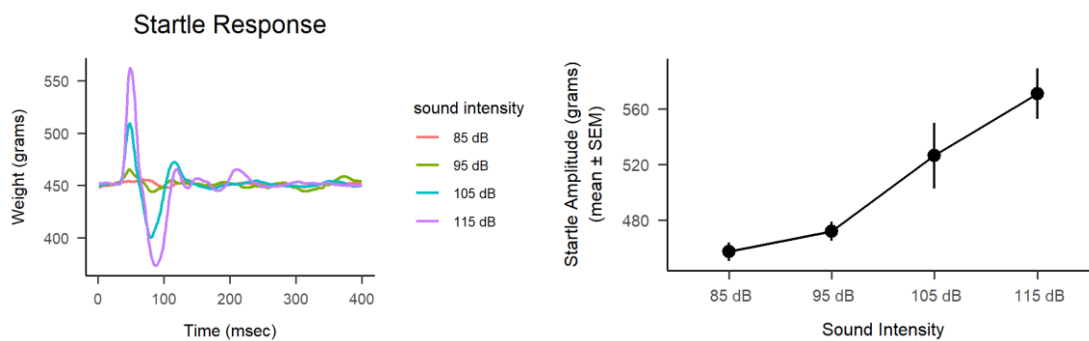


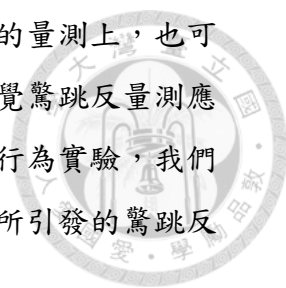
圖 2-16：不同聲音強度引發大鼠驚跳反應示意圖

註：左圖為其中一隻大白鼠(體重 452 克)於四種不同聲音強度下的驚跳反應曲線。右圖為四種聲音強度對驚跳反應之影響，結果顯示聲音強度越高可引發越大的驚跳反應。

第三節 小結

本章節介紹自製聽覺驚跳反應系統的各元件及架構，並以不同測試方法檢驗其穩定性與效用性、證實該自製系統已具實用水準。在穩定性測試中，顯示外在雜訊對此系統影響程度不到 1%，並且利用多個嘗試次平均即可降低其干擾。並且在輸出的穩定性上，經過約一小時整體的偏移量也小於 1%，相較本研究室之市售儀器表現更為優良(圖 1-1)。在效度測試中，結果顯示此自製系統在

不同重量下均可量測到非常接近實際的正確重量。在驚跳反應的量測上，也可重複文獻上的結果。綜合以上測試結果，我們證實該自製的聽覺驚跳反應量測系統兼具穩定性與效用性，可應用於正式實驗中。因此於後續行為實驗，我們以此套系統量測大白鼠的聽覺驚跳反應，並測試消旋安非他命所引發的驚跳反應行為致敏化。



第三章 安非他命引發之行為致敏化



第一節 一般材料與方法

壹、受試者

本研究採用 Sprague-Dawley 品系之雄性大白鼠作為實驗受試者，大白鼠來源為樂斯科生物科技股份有限公司。大白鼠在出生後七至八週，自樂斯科公司購入，並飼養於台灣大學心理系動物房。動物房每日之亮暗週期為 12 小時(早上七點至晚上七點為亮週期)。動物房內由空調系統持續換氣並維持負壓，室溫維持攝氏 22 ± 2 度，濕度維持於 50% 至 70%；每隻大白鼠均單獨飼養於塑膠籠中，在飼養與實驗期間，食物及飲水皆充分供給。行為實驗及手術均於大白鼠的體重約達 300 克後開始，所有實驗皆於光照週期時進行。動物室之管理程序與實驗過程皆符合台灣心理學會以及農委會之動物研究與專業倫理準則，並經台灣大學動物實驗管理小組核准。

貳、實驗儀器

本實驗利用自製之驚跳反應測試系統測量大白鼠的驚跳反應，相關細節已呈現於第二章，本段落僅簡易描述。實驗儀器外圍為木製的隔音箱，隔音箱內部設有一水平壓克力平台，平台上架設以 3D 列印製作的驚跳量測盒，盒子下方以負載可達兩公斤的荷重元與壓克力平台連接。當大白鼠在盒子中進行測試產生驚跳反應時，荷重元產生的類比電壓訊號會透過類比數位轉換器 ADS1256 轉為數位訊號傳送至單晶片微控制器(Arduino Uno)。當所有老鼠每一嘗試次的反應收錄完畢後，再將資料傳送至單晶片電腦樹莓派轉為重量單位(克重)，並儲存為文字檔。

在每次實驗開始前，均會以五種不同重量的砝碼 (0 g, 200 g, 400 g, 600 g 及 800 g)校正荷重元。Arduino Uno 會記錄不同重量砝碼產生的電壓平均值傳回樹

莓派，樹莓派會透過線性回歸求得讀取電壓與重量之間的回歸程式，以此將荷重元輸出電壓轉為克重的單位，本研究所採用的驚跳反應值基礎單位為克重(gram)。

實驗中每個驚跳嘗試開始時樹莓派會傳送一訊號觸發 Arduino Uno，使其以 1000 赫茲的抽樣頻率，記錄 400 毫秒內大白鼠驚跳反應的最大值、平均值以及跳動波形的曲線下面積，同時會透過 WAV Trigger 引發 50 毫秒之爆裂音。無聲嘗試與驚跳嘗試資料收集方式相同，唯一差別在無聲嘗試不會產生爆裂音。實驗中所有刺激給予的時間、刺激間距及資料收錄時間均由樹莓派統一控制，噪音給予強度參考過去文獻，已被證實能引發大白鼠有效的驚跳反應(陳德祐, 2002)。

參、藥品

行為實驗使用的藥物為消旋安非他命(dl-amphetamine sulfate salt, Sigma, St. Louis, MO, USA)，溶於 0.9%之注射用生理食鹽水中，藥物施打濃度為 1.0 ml/kg，並採用腹腔注射(intraperitoneal injection, IP injection)，實驗控制組施打的媒介液(vehicle)則為生理食鹽水。在顱內埋管手術中，手術前藥物阿托品(atropine sulfate, Sigma, St. Louis, MO, USA)與手術後止痛劑酮洛芬(Ketoprofen, Sigma, St. Louis, MO, USA)均溶於生理食鹽水中，注射濃度分別為 0.3 mg/kg 與 1.0 mg/kg、採皮下注射(subcutaneous injection, SC injection)。杏仁核顱內注射用的藥品為利多卡因(lidocaine, Sigma, St. Louis, MO, USA)，溶於酸鹼值為 7.2 之磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate-buffered saline, PBS)中、施打濃度為 4% (w/v)，控制組施打的溶媒液(vehicle)則為磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate-buffered saline, PBS)。

肆、杏仁核顱內埋管手術

體重合乎標準的大白鼠接受顱內鋼管埋植手術(intracranial implantation of canula)，執行手術前，手術器械皆會經過完整消毒。手術開始前，大白鼠先接受皮下注射阿托品 (0.3 mg/kg)，以防止麻醉期間呼吸道分泌物阻塞氣管，10 分鐘後利用氣體麻醉異氟醚(Isoflurane, Sigma, St. Louis, MO, USA)將老鼠麻醉。待其進入深度麻醉後，剔除頭顱上毛髮，並將其固定於頭部立體定位儀(stereotaxic

apparatus ; DK1-900, Kopf, USA)。手術開始後，先以酒精消毒頭皮、利用手術刀切開頭皮與結締組織後露出頭蓋骨，清理附著於頭蓋骨上的結締組織後，找出囟門(bregma)作為立體座標的定位點，將長度 15 毫米之 23 號不鏽鋼管(外徑 0.63 毫米、內徑 0.33 毫米)植入雙側杏仁核(埋植座標為 AP: -2.8 mm, ML: ± 5 mm, DV: -6.5 mm)，同時於頭蓋骨表面栓入二至三個小螺絲釘作為輔助牙膠(dental cement)黏著之支撐點，最後以牙膠包埋固定鋼管。待牙膠凝固後，將長於不鏽鋼管 1~2 毫米之鋼絲插入鋼管內，以防止異物進入，阻塞鋼管或造成感染，最後以手術縫合線縫合固定頭皮傷口，並利用皮下注射施打酮洛芬(1.0 mg/kg)減緩術後疼痛。大白鼠手術後休養至少一周，待傷口復原才進行後續行為實驗。

伍、顱內藥物注射程序

顱內藥物注射程序如下：注射前，將注射針以聚乙烯管(PE-20)連接於微量注射筒(Hamilton microsyringe, 10 microliter)，並將二次蒸餾水(Distillation-Distillation H₂O)吸入使其充滿聚乙烯管及微量注射筒中。接著將一部分二次蒸餾水排出、吸取一小段空氣後，再將欲施打藥物吸入聚乙烯管中。如此聚乙烯管中會保有一小段空氣氣泡，氣泡前方為欲注射之藥物、氣泡後方則為二次蒸餾水，二者被氣泡隔絕而不相混合。注射前利用簽字筆標定小氣泡注射前後的位置，以確認藥物流動進入腦中。注射時，將清醒大鼠置於注射桌上，並以手輕扣頭部使其安定，取出原置於注射鋼管中的鋼絲後，再將注射針插入，使注射針針尖突出鋼管 2 毫米，經由微量注射幫浦(microinjection pump, CMA100, Carnegie Medicine, Stockholm, Sweden)推動兩支微量注射筒，將藥品溶液以每分鐘 0.5 微升(microliter)之速率同時注入目標腦區之左右雙側，單側注入容量為 0.5 微升。注射完成後會等待一分鐘再將注射針頭取出，以避免藥物溶液因上方壓力驟降而逆流冒出鋼管，最後再將防止注射鋼管堵塞之鋼絲置回注射鋼管內。

陸、灌流

在大白鼠完成所有行為實驗後，於腹腔注射過量麻醉藥，待其深度麻醉後開

始灌流(perfusion)程序，灌流步驟依照本實驗室制定之標準程序進行。將胸腹腔剪開後以組織鉗固定下大動脈、剪開右心房使血液流出，同時從左心室注入磷酸鹽緩衝生理鹽水；待血液被磷酸鹽緩衝生理鹽水置換後，改以 10 % 福馬林(formalin)替換磷酸鹽緩衝生理鹽水，最後待上肢僵硬後，利用組織剪及骨鉗將頭皮及頭骨剝離取出鼠腦，浸泡於含 20 % 蔗糖的福馬林溶液中，待鼠腦沉於福馬林溶液底部後，再進行組織切片及染色。

柒、組織切片及染色

切片前將鼠腦置於冷凍切片機(cryostat)的冷凍載物盤上，用組織冷凍包埋劑(optimal cutting temperature compound, O.C.T., Tissue-Tek)完整包覆鼠腦，待其完全冷凍後依冠狀(coronal)方向，將其切成厚度 40 微米(micrometer)片狀，再將切片置於塗有膠蛋白(gelatin)之載玻片上；待其乾燥後利用尼氏染色法(Nissl Stain)進行染色。染色完成後待其乾燥，再以封片膠將蓋玻片固定於載玻片上，並清除玻片間的氣泡。以顯微鏡觀察染色完成之玻片，對照腦圖譜確認注射針間位置，若針尖位置不在目標區域中，則其行為實驗數據不納入後續資料分析中。腦區組織切片示意圖請參照附圖 3-1。

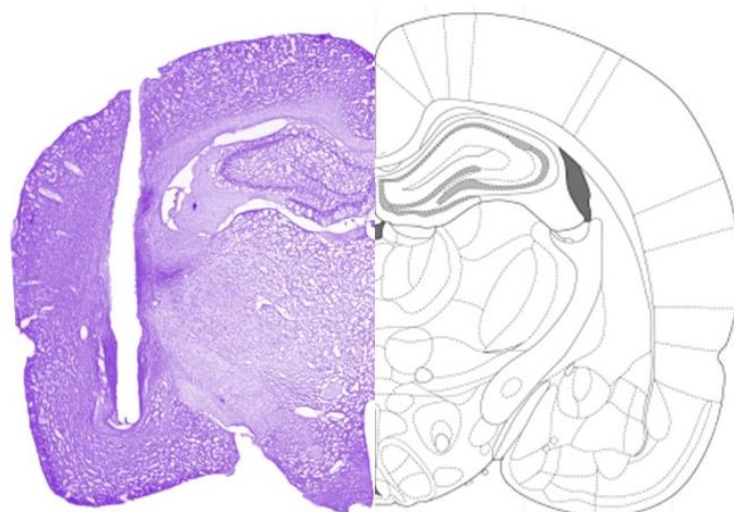


圖 3-1：組織切片及針頭位置示意圖

捌、驚跳反應行為量測



一、匹配分組測試

由於不同大白鼠在驚跳反應上存在一定程度的個別差異，在正式實驗開始前的一至兩天，所有大白鼠會進行匹配測試(matching test)，依測得的驚跳平均值分組，以確保不同組別接受處置前的驚跳反應約略相當，同時也可讓大白鼠熟悉實驗環境。進行匹配分組測驗時，大白鼠會被放入具有 65 分貝之持續背景噪音的驚跳反應測試儀中，經過 5 分鐘的適應期後會呈現 30 個爆裂噪音嘗試，每個爆裂噪音的強度為 115 分貝、持續時間為 50 毫秒，各刺激的間距為 30 秒，測試期間隔音箱內會保持黑暗狀態。待實驗結束後，大白鼠會被送回動物房，等待之後的實驗操作。在所有受試者經歷匹配測試後，實驗者會依照每隻大白鼠的平均驚跳反應值分派不同組別，使各組別的驚跳平均基準(averaged baseline)不至於有太大差異，而實驗後所測得的差異是源於實驗操弄。

二、行為測試

此研究之行為測試流程與指標計算參考陳德祐 (2002)之研究。在正式實驗中，大白鼠被置於具有持續 65 分貝背景噪音的驚跳反應測試儀中，接著會經歷兩階段的聽覺驚跳反應測試。第一階段在 5 分鐘的適應期後會呈現 60 次爆裂噪音、在後續分析會以最後 30 個嘗試次反應為驚跳基礎值。待第一階段結束後將老鼠取出注射藥物並置回儀器中，接續第二階段的驚跳量測。驚跳反應第二階段會呈現 120 次爆裂噪音，詳細實驗流程可參照圖 3-2。實驗中聲音刺激的間隔均為 30 秒，強度若無特別標示則皆為 115 分貝。在經歷總共 180 個驚跳嘗試次後，大白鼠會從儀器中被取出，直接送回動物房飼養籠中。除了聲音引發的驚跳反應之外，在兩兩聲音刺激嘗試的中間，也會額外紀錄無爆裂音下大白鼠的自發性活動反應，此稱為無聲嘗試次(silent trial)。

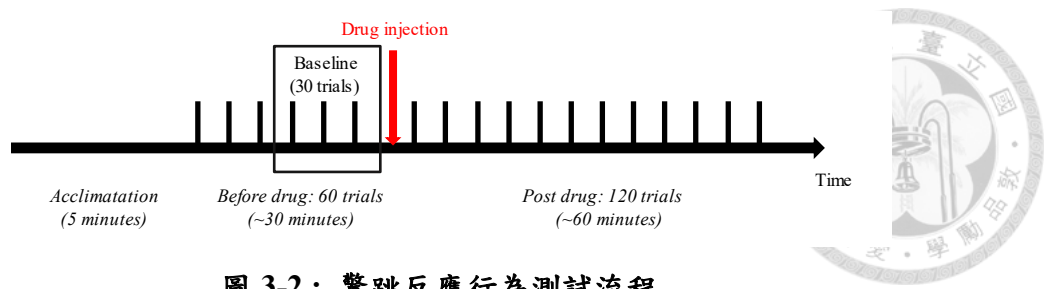


圖 3-2：驚跳反應行為測試流程

註：黑線代表聲音出現的驚跳嘗試。

第二節 安非他命引發之驚跳反應致敏化

本研究檢驗安非他命引發之驚跳反應致敏化，行為實驗分為三階段：藥物引發期(Induction phase)、戒斷期(Withdrawal phase)，以及致敏挑戰期(Challenge phase)，茲分別敘述於後，驚跳反應之量測是於引發期及挑戰期進行。

壹、安非他命引發期

在藥物引發期，大白鼠初次經歷安非他命注射搭配驚跳反應的量測。實驗前一至兩天，大白鼠根據匹配分組的驚跳基準值分組。正式實驗當天大鼠會接受完整的驚跳反應測試，在驚跳測試第一階段結束後，大白鼠會依照其分組的結果接受安非他命或生理實驗水的注射。本研究比較不同施打頻率對安非他命致敏化的影響，引發期採用兩種不同的程序：單一注射(single-injection)與重複注射(repeated-injections) 派典。在單一注射派典下，大白鼠僅會接受一次的安非他命注射與驚跳反應測試；重複注射派典下，大白鼠則會接受連續七天的安非他命注射(每天一劑)搭配驚跳反應測試。

貳、戒斷期

引發期的實驗結束後為戒斷期，在此期間大白鼠被飼養於動物房內不接受任何實驗操弄。根據先前研究結果，戒斷期或「無藥期」(drug-free period)對於藥物是否產生行為致敏化非常關鍵(Paulson & Robinson, 1995)。在本研究中，大白鼠

經歷完藥物引發期的操弄後，會經歷一段時間的戒斷期，在此期間大白鼠被飼養於動物房中，不給予任何操弄。戒斷期時間長短視不同實驗而定、大多為一個月。



參、致敏挑戰期

戒斷期結束後為致敏挑戰期，在此期間，大白鼠再度接受藥物操弄與驚跳反應之測試，此乃檢驗大白鼠是否對安非他命產生致敏化。在兩天的挑戰中，大白鼠會經歷完整的驚跳反應測試搭配藥物注射，其中一天注射安非他命(AMPH-challenge)、另一天則注射生理食鹽水(saline-challenge)。所有大白鼠接經歷兩次的挑戰、兩次的挑戰注射至少間隔一天。於注射順序上，每個組別的大白鼠均有一半會先接受安非他命的挑戰，另一半則先接受生理食鹽水注射，以對抗平衡(counter-balanced)的順序測試藥物施打效果。行為致敏化的指標為比較大白鼠對於兩次挑戰注射所產生的驚跳反應，在安非他命的情況下是否高於生理食鹽水者。

肆、資料分析

實驗儀器透過荷重元量測到的驚跳反應值是以克重為單位的絕對指標，在靜止情況下也能夠反映老鼠的體重。由於動物的體重會影響到驚跳反應讀數，同時為校正荷重元輸出值隨時間偏移的情況，在資料分析時，每個驚跳嘗試次的驚跳反應最大值會先減去該次反應的平均值(即為該嘗試次量測到的老鼠體重)，作為該嘗試次的驚跳值(startle amplitude)(圖 3-3 左)。在驚跳指標計算上參考陳德祐(2002)之研究，首先將驚跳反應測試第二階段的 120 個嘗試次所得的驚跳值取平均，並減去第一階段最後 30 個嘗試次驚跳值的平均，作為每隻大白鼠受到藥物注射下的驚跳改變值(change score)。最後，將每隻老鼠的驚跳改變值除上第一階段最後 30 個嘗試次驚跳值的平均，即為驚跳比例改變值(percentage change score)，計算方式為：

$$\frac{\text{打藥後驚跳值平均}-\text{打藥前 30 嘗試次驚跳值平均}}{\text{打藥前 30 嘗試次驚跳值平均}} \times 100\%。$$

至於在無聲嘗試下，由於量測目標為大白鼠身體的自發性活動，故以曲線下面積(area under curve, AUC)作為行為指標(圖 3-3 右)。計算曲線下面積時，會先

將每個無聲嘗試次下 400 毫秒內的反應與當下平均求得差值之絕對值、再進行曲面下面積的積分，積分後得到之數值會再除上 400，做為平均每一毫秒與平均值之差異，最後將第二階段無聲嘗試之平均減去第一階段最後 30 個嘗試次之平均，即為曲線下面積改變值(AUC change score)。

統計處理分為兩個部分，首先在引發期，比較安非他命注射組別與生理食鹽水注射組別之驚跳比例改變值是否有所差異；在致敏挑戰期，比較安非他命之挑戰注射是否相較生理食鹽水之挑戰注射能增強驚跳比例改變值，作為對安非他命產生致敏化與否的指標。

在引發期，接受單一注射的老鼠以獨立 t 檢定(independent t-test)比較安非他命與生理食鹽水注射在驚跳改變值上是否達顯著差異；接受重複注射的老鼠則以重複測量變異數分析(repeated measure ANOVA)，比較連續七天注射安非他命對大鼠驚跳改變值之影響。在挑戰期，由於不同組的老鼠皆會經歷兩次的挑戰，因此採用「引發組別×挑戰藥物」二因子混合設計變異數分析(two-way mixed-design ANOVA)，其中引發組別是受試者間變項，挑戰藥物則是受試者內變項。並搭配事前單尾 Welch's t 檢定(不假設組別間變異數相等)，比較安非他命的挑戰下相較生理食鹽水挑戰是否顯著提升驚跳變化值。多重比較下的 p 值利用霍爾姆方法(Holm's method)校正，所有統計顯著水準均以 $p < .05$ 為效果顯著之參照標準。

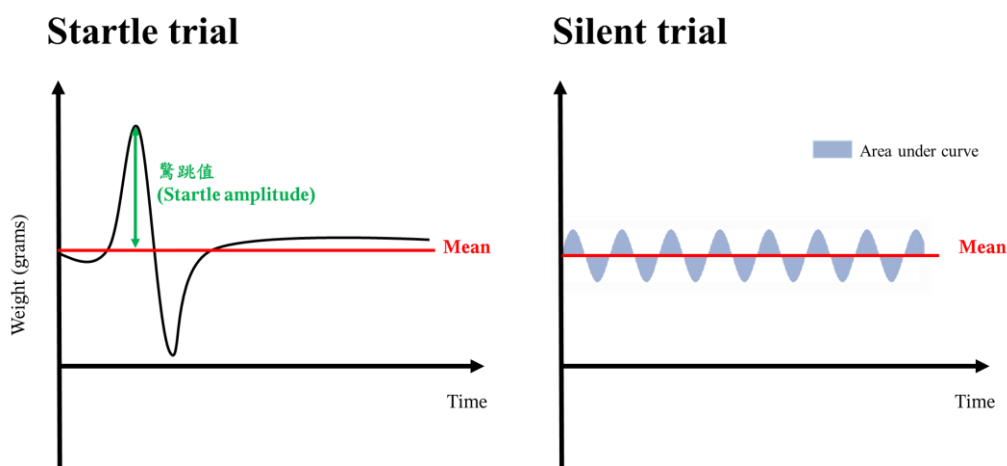


圖 3-3: 驚跳反應計算示意圖

註：驚跳嘗試中之驚跳值(Startle amplitude)(左圖)與無聲嘗試中曲線下面積(Area under curve)(右圖)計算方式示意圖。平均反應值(Mean)為 400 毫秒內反應之平均，驚跳值為該嘗試次反應最大值減去平均反應。曲線下面積則以平均為基準，取反應與平均值圍繞面積之積分。

第四章 實驗結果



第一節 實驗 1 安非他命與聽覺驚跳反應之劑量反應關係

實驗 1 首先測定安非他命對大白鼠驚跳反應的促進效果，透過不同的藥物濃度建立劑量反應關係之趨勢，以決定後續實驗中安非他命之使用劑量。

壹、實驗程序

實驗 1 探討不同的安非他命濃度對大白鼠驚跳反應的影響，大白鼠接受下列四種注射之一：生理食鹽水($n = 27$)或安非他命 3.0 mg/kg ($n = 6$)、5.0 mg/kg ($n = 16$)及 10.0 mg/kg ($n = 16$)。由於受試者數量龐大，這些大白鼠是分別在不同批次接受藥物處置及行為測試，最後才再將結果綜合計算，得出劑量反應趨勢。所有動物經過一天的匹配分組測試後，依據其驚跳基準值分組，並於隔日進行驚跳反應量測。驚跳反應第一階段測量結束後，各組大白鼠會接受該組藥物的注射，然後繼續第二階段的驚跳反應量測。於實驗 1 中，有 5 隻生理食鹽水組與 7 隻安非他命 10.0 mg/kg 組的大鼠是以 105 dB 之爆裂噪音引發驚跳反應，其餘皆為 115 dB。根據單尾獨立 t 檢定顯示聲音刺激強度不影響兩組的驚跳比例改變值，兩種聲音強度之反應無顯著差異($t(25) = .74$ 與 $t(12) = .39$; $p = .23$ 與 $p = .35$ ，分別對應於生理食鹽水組與安非他命組之刺激音量差異)，因此聲音強度影響於後續不納入分析比較，而將接受不同音強刺激者視為同一組。另外因儀器設定因素，僅收錄到部分組別某些老鼠的無聲嘗試次反應(生理食鹽水組 18 隻、安非他命 5.0 mg/kg 組 8 隻以及 10.0 mg/kg 組 14 隻)。

貳、結果

圖 4-1 顯示不同安非他命劑量對大鼠驚跳比例改變值之影響。變異數分析的結果顯示不同組別的驚跳比例改變值差異達顯著($F(3,59) = 3.41$, $p = .02$)，而

趨勢分析顯示一次線性趨勢達顯著($t(59) = 2.13, p = .04$)。利用 Dunnett 事後檢定 (Dunnett's test) 比較各組與生理食鹽水控制組在驚跳比例改變值的差異，結果顯示安非他命 10.0 mg/kg 與控制組相比達顯著差異($p = .03$)，但 3.0 mg/kg 與 5.0 mg/kg 組則與控制組無顯著差異($p = .12$ 與 $p = .08$)。

圖 4-2 顯示在無聲嘗試下安非他命劑量對大鼠活動量曲線下面積改變值，代表安非他命對自發性活動量之作用。變異數分析的結果顯示不同組別的曲線下面積改變值之差異達顯著($F(2,37) = 53.90, p < .001$)。Dunnett 事後檢定的結果顯示，安非他命 5.0 mg/kg 及 10.0 mg/kg 兩組在曲線下的面積與控制組者之差異達顯著(both $p < .001$)，亦即兩劑量之安非他命引發之活動量皆高於生理食鹽水所引發者。

以上結果顯示，安非他命對大鼠驚跳反應存在劑量反應關係(dose response relation)，3.0 mg/kg 與 5.0 mg/kg 安非他命無法顯著增強大鼠的驚跳反應、10.0 mg/kg 則可。然而 5.0 mg/kg 雖無法顯著增強大鼠的驚跳反應，可增強大鼠的自發活動、與 10.0 mg/kg 相比也顯示同樣達到反應上限(ceiling)。兩種數據相比之下，可顯示安非他命對大白鼠驚跳反應的增強並非來自源於自發活動的提升。

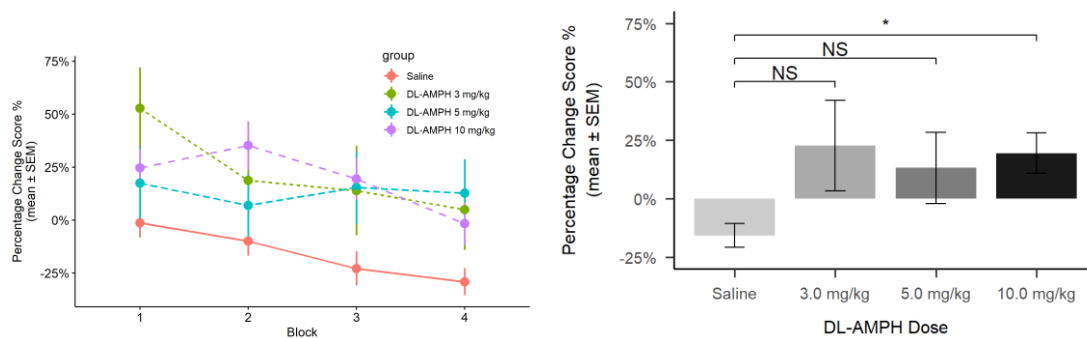


圖 4-1：單一安非他命注射對聽覺驚跳比例改變值之影響

註：左圖顯示打藥後驚跳比例改變值隨時間之變化，每個區間(block)含 30 個驚跳嘗試次。右圖為各組之平均驚跳比例改變值。各組數目：Saline: $n = 27$ 、3.0 mg/kg: $n = 6$ 、5.0 mg/kg: $n = 16$ 、10.0 mg/kg: $n = 14$ 。

* $p < .05$.

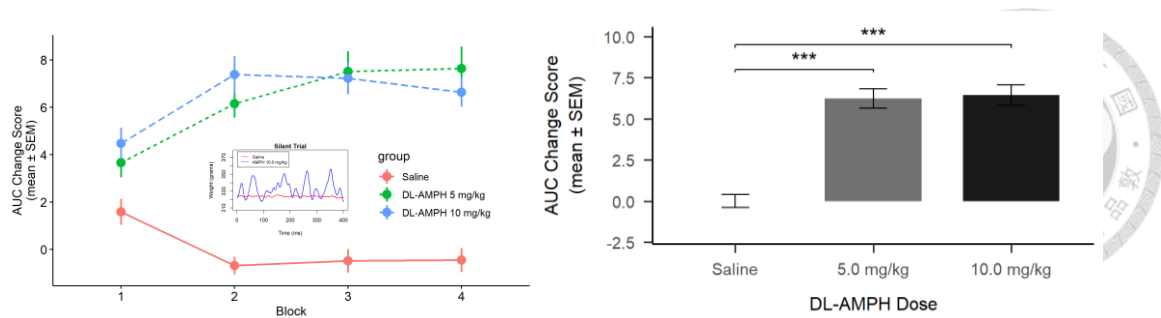


圖 4-2：無聲嘗試下，單一安非他命注射對曲線下面積差異之影響

註：左圖顯示打藥後對曲線下面積差異隨時間之變化，並以小圖顯示無聲嘗試下大白鼠的自發活動，每個區間(block)含 30 個無聲嘗試次。右圖為各組曲線下面積差異之平均。各組數目：Saline: $n = 18$ 、5.0 mg/kg: $n = 8$ 、10.0 mg/kg: $n = 14$ 。

*** $p < .001$.

第二節 實驗 2 單一注射安非他命引發驚跳反應致敏化

實驗 2 探討單次安非他命注射引發的行為致敏化，並檢驗外在引發情境與杏仁核活動對驚跳致敏化的影響。實驗 2-1 中測試不同戒斷期長度對於單次注射安非他命引發行為致敏化的影響。實驗 2-2 以單次安非他命注射能否於完整一個月戒斷期後產生行為致敏化。這兩個實驗安非他命注射皆是搭配驚跳反應量測一併進行。實驗 2-3 則檢驗於飼養籠中單次注射安非他命，是否同樣能於一個月後引發行為致敏化。最後於實驗 2-4 中，檢驗壓抑杏仁核的活性是否影響單次注射引發行為致敏化的表現。

壹、實驗 2-1 戒斷期長度對於單一注射引發行為致敏化之影響

實驗 2-1 以探索性的角度檢驗在單一注射安非他命下，戒斷期的長短是否會影響致敏化的形成。

一、實驗程序

本實驗是接續實驗 1 進行，以實驗 1 部分大白鼠之劑量反應測試作為引發期之單次注射，分別取生理食鹽水組($n = 10$)及安非他命 10.0 mg/kg 組($n = 14$)之部分受試者。於引發期結束後兩周以及一個月後，利用較低劑量之 5.0 mg/kg 安非他命與生理食鹽水對兩組大白鼠進行挑戰測試。實驗 2-1 的驚跳測試中，大白鼠受到的爆裂音刺激大小與實驗 1 相同，實驗流程如圖 4-3 所示。

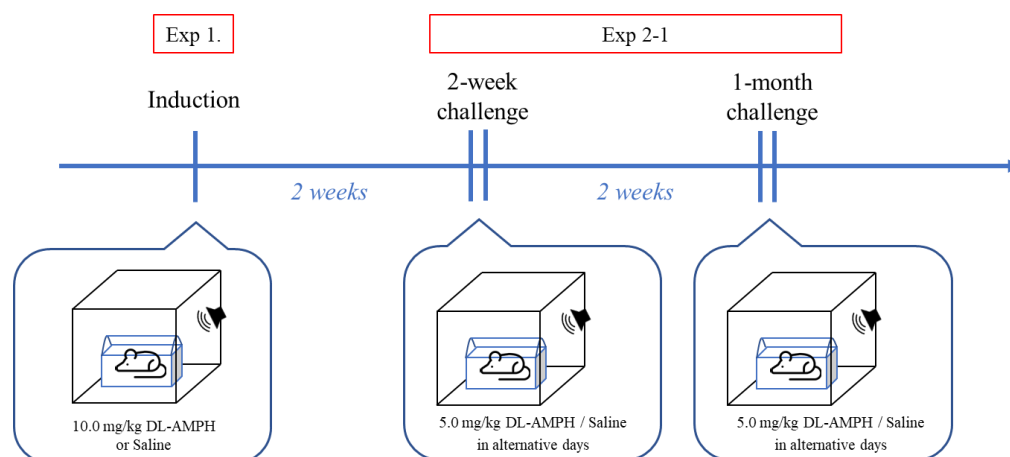


圖 4-3：實驗 2-1 流程

註：實驗 2-1 接續實驗進行，於劑量測試後兩周及一個月各利用 5.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水進行挑戰。

二、結果

圖 4-4 顯示於引發期兩周後挑戰之結果。混合設計二因子變異數分析的結果顯示引發組別、挑戰藥物及兩者的交互作用皆不顯著($F(1,22) = .72, p = .41$ ； $F(1,22) = 2.00, p = .17$ ； $F(1,22) = .32, p = .58$)。若利用事前比較，則兩組老鼠於安非他命與生理食鹽水挑戰下驚跳比例改變值之差異亦未達顯著($t_{Saline}(9) = -.70, p = .25$ ； $t_{DL-AMPH}(13) = -1.37, p = .20$)。

圖 4-5 顯示於引發期一個月後第二次挑戰之結果。混合設計二因子變異數分析的結果顯示引發組別與挑戰藥物兩變項之主要效果均達顯著($F(1,22) = 7.24, p = .01$ ； $F(1,22) = 10.82, p = .003$)，而兩者的交互作用則不顯著($F(1,22) = .75, p = .40$)。若以事前比較檢定，兩引發組別於不同挑戰藥物下的表現差異則皆達顯著($t_{Saline}(9) = -2.88, p = .02$ ； $t_{DL-AMPH}(13) = -1.81, p = .046$)。在 5.0 mg/kg 的安非

他命挑戰測試中，10.0 mg/kg 安非他命引發組之驚跳比例改變值雖然較生理食鹽水引發組者看似較高，但此差異在統計上未達顯著；而後者在安非他命與生理食鹽水挑戰之所以有顯著差異，是由於生理食鹽水挑戰引發的驚跳反應因強烈的習慣化作用而使比例改變值顯出極端之負值。若以單一樣本 *t* 檢定(one sample *t* test)比較兩引發組別在 5.0 mg/kg 安非他命挑戰下的平均表現是否顯著高於 0% (即與挑戰注射前之基準值比較)，生理食鹽水引發組未達顯著($t(9) = -0.42, p = .66$)，10.0 mg/kg 安非他命引發組則達顯著($t(13) = 1.93, p = .04$)。

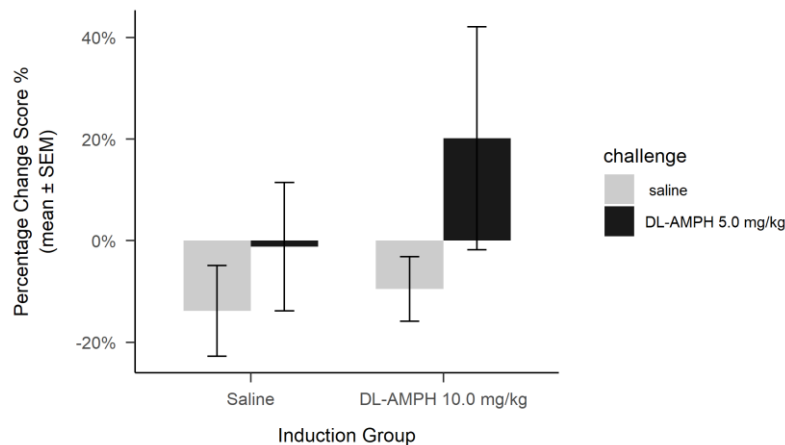


圖 4-4：單次注射引發後兩周挑戰之結果

註：單次注射 10.0 mg/kg 安非他命後兩周，以安非他命 5.0 mg/kg 挑戰之結果。各組數目：Saline: $n = 10$ 、DL-AMPH 10.0 mg/kg: $n = 14$ 。

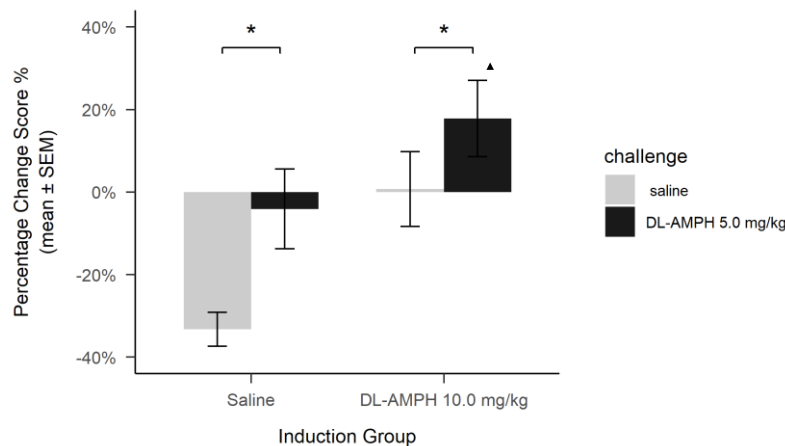


圖 4-5：單次注射引發後一個月挑戰之結果

註：單次注射 10.0 mg/kg 安非他命後一個月後，第二次以安非他命 5.0 mg/kg 挑戰之結果。各組數目：Saline: $n = 10$ 、DL-AMPH 10.0 mg/kg: $n = 14$ 。

* $p < .05$. ▲ $p < .05$. 高於基準值 0%。

貳、實驗 2-2 單一注射安非他命引發行為致敏化



此實驗為檢驗單次注射安非他命經歷一月的戒斷期後引發的行為致敏化。實驗 2-1 顯示單次注射下引發的致敏化於一個月後有顯現跡象，不過大白鼠在引發期後兩周已經歷過一次挑戰。本實驗中大白鼠接受單次注射安非他命後經歷純粹而完整一個月之戒斷期，才第一次進行致敏挑戰測試，完全排除測試之前還有插入挑戰注射的混淆變項介入。同時本實驗也探討以沒有促進驚跳作用的劑量(5.0 mg/kg)做引發注射，是否能導致該劑量在挑戰期出現致敏化效果。

一、實驗程序

本實驗仍舊使用實驗 1 部分大白鼠，分別取生理食鹽水組($n = 15$)及安非他命 5.0 mg/kg 組($n = 15$)進行實驗，將實驗 1 之劑量反應測試作為引發期之單次注射，並於一個月後利用 5.0 mg/kg 安非他命對兩組大白鼠進行挑戰。實驗流程如圖 4-6 所示。

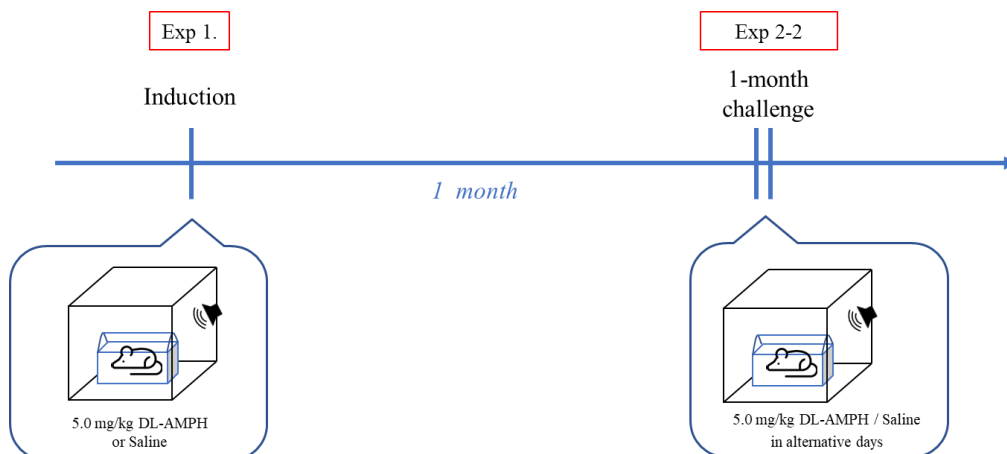


圖 4-6：實驗 2-2 流程

註：實驗 2-2 接續實驗 1 (Exp 1.)進行，於劑量測試後一個月以利用 5.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水進行挑戰。

二、結果

圖 4-7 顯示利用 5.0 mg/kg 安非他命挑戰之結果。混合設計二因子變異數分析的結果顯示，引發藥物組別主效果不顯著($F(1,28) = 0.49, p = .49$)、挑戰藥物主效果顯著($F(1,28) = 7.11, p = .01$)，而藥物引發組別與挑戰藥物兩者交互作用不顯著($F(1,28) = .44, p = .52$)。若以事前比較兩組別在不同挑戰藥物下之差異，安非他命 5.0 mg/kg 引發組於安非他命挑戰與生理食鹽水挑戰的差異達顯著($t_{DL-AMPH}(14) = -2.60, p = .02$)，而生理食鹽水引發組則否($t_{saline}(14) = -1.31, p = .11$)。本實驗結果顯示無效的劑量在引發期注射一次，可在一個月的戒斷之後，以同樣劑量測得致敏化效果，原本不能助長驚跳反應的 5.0 mg/kg 變成可助長驚跳反應。

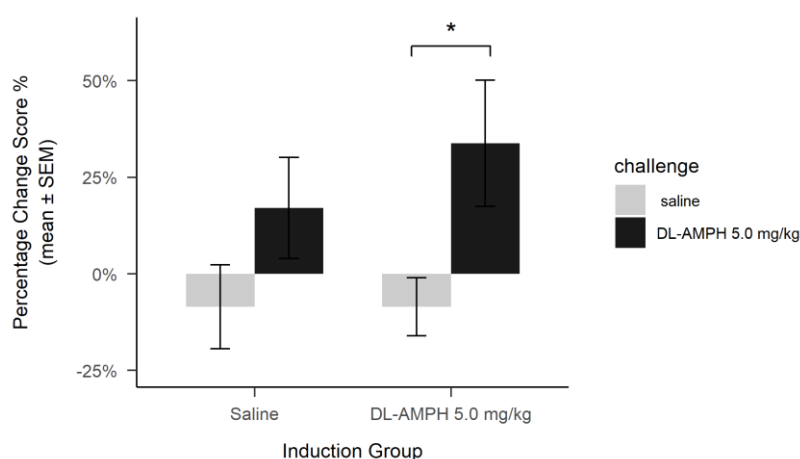


圖 4-7：單次注射一個月後挑戰之結果

註：單次注射 5.0 mg/kg 安非他命後一個月，以安非他命 5.0 mg/kg 挑戰之結果。各組數目：Saline: $n = 15$ 、DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 15$ 。

* $p < .05$.

參、實驗 2-3 飼養籠單一注射對於行為致敏化之作用

本實驗檢驗單一注射操弄下，引發期的情境條件是否影響致敏化的形成。在先前的實驗 2-1 與 2-2 結果顯示，單一注射搭配驚跳反應量測可產生一個月後的行為致敏化。於實驗 2-3 中，我們檢驗若在引發期只是於飼養籠接受單次安非他命注射，但不經歷驚跳反應之測試，是否也能產生行為致敏化。此實驗之目的在於探討引發期注射安非他命，同時身處驚跳測試情境並經歷行為測試

是否為安非他命引發致敏作用之必要條件。



一、實驗程序

本實驗將老鼠分為飼養籠-生理食鹽水組($n = 8$)與飼養籠-安非他命 5.0 mg/kg 組($n = 8$)，牠們在引發期於飼養籠分別接受單次的生理食鹽水或 5.0 mg/kg 安非他命注射，但都不經歷驚跳反應的量測，並於一個月的戒斷期後，利用生理食鹽水與 5.0 mg/kg 安非他命進行挑戰測試。實驗流程如圖 4-8。

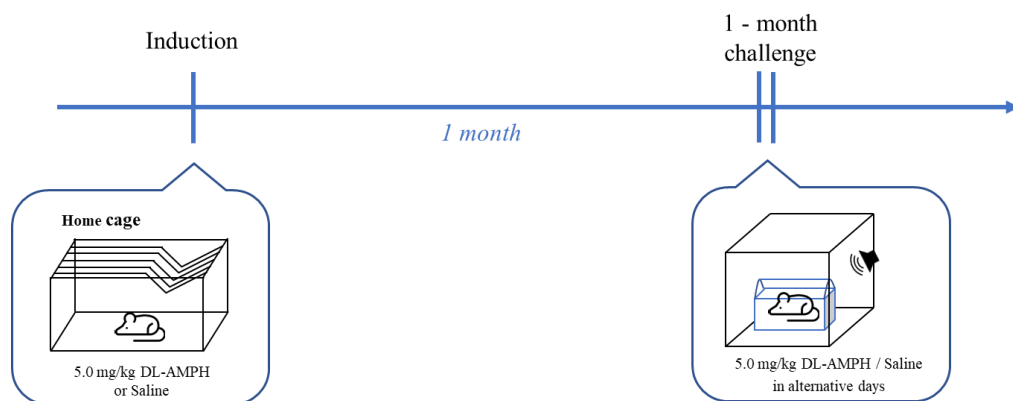


圖 4-8：實驗 2-3 流程

註：大白鼠於飼養籠接受單次 5.0 mg/kg 消旋安非他命或生理食鹽水注射，並於一個月後以利用 5.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水搭配驚跳反應測試挑戰。

二、結果

圖 4-9 顯示兩組老鼠利用生理食鹽水與 5.0 mg/kg 安非他命挑戰的結果。混合設計二因子變異數分析結果顯示引發組別主效果、挑戰藥物主效果，及兩者的交互作用皆不顯著($F(1,14) = .16, p = .70$; $F(1,14) = .01, p = .92$; $F(1,14) = 3.94, p = .07$)。利用事前比較檢驗兩組老鼠於不同挑戰藥物下的表現差異皆未達顯著($t_{Home/Saline}(7) = -1.54, p = .14$; $t_{Home/DL-AMPH}(7) = 1.64, p = .14$)。此結果顯示若只注射一劑之安非他命但不經歷驚跳測試，在一個月後無法產生驚跳反應的致敏作用。此結果暗示在單一注射典範中，藥物與驚跳測試需要配對出現才能產生致敏化效果。

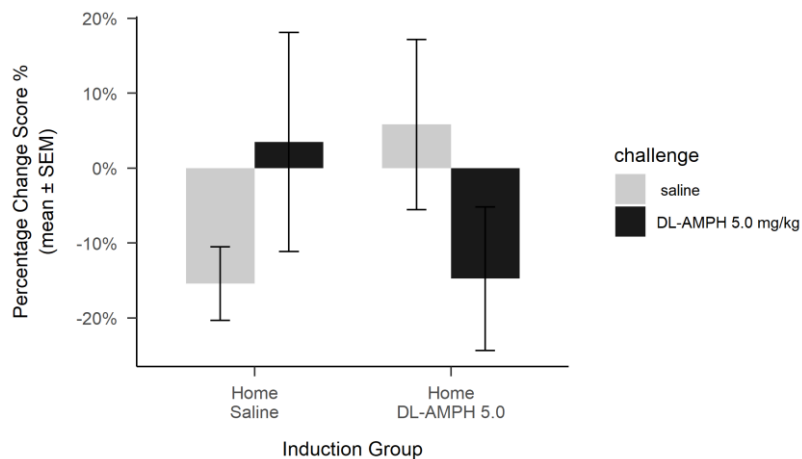


圖 4-9：飼養籠單一注射引發下挑戰之結果

註：飼養籠單次注射後一個月，以生理食鹽水與安非他命 5.0 mg/kg 挑戰之結果。各組數目：Home/Saline: $n = 8$ 、Home/DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 8$ 。

肆、實驗 2-4 壓抑杏仁核對於單一注射引發行為致敏化的影響

實驗 2-4 檢驗抑制杏仁核活動對單次注射引發致敏化的表現。實驗 2-2 顯示單次注射安非他命可於一個月後展現行為致敏化。因此本實驗同樣採用單次注射典範，並於一個月後挑戰期測試前，在杏仁核內注射局部麻醉劑利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，檢驗於此時若以利多卡因抑制杏仁核的活性後是否能壓抑單次注射引發行為致敏化的表現。

一、實驗程序

本實驗利用 13 隻顱內埋管之小白鼠，採全受試者內設計。於正式實驗開始前，所有老鼠皆經歷第三章敘述之杏仁核顱內埋管手術，並於手術後至少休養一周才進行實驗。於引發期間，小白鼠接受單次 5.0 mg/kg 安非他命的注射搭配驚跳反應量測，並於一個月後用相同劑量的安非他命與生理食鹽水挑戰。本實驗挑戰期共四天，在驚跳反應測試開始前，會先以顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水或利多卡因，待驚跳量測基準期結束後，再以腹腔注射生理食鹽水或安非他命。挑戰期間兩種顱內注射藥物皆會搭配兩種腹腔注射挑戰藥物，故共四種組合(PBS-Saline, PBS-DL-AMPH, Lidocaine-Saline 及 Lidocaine- DL-AMPH)，採全

受試者內設計。在四天的挑戰期不同注射順序於老鼠間採對抗平衡，四次不同的挑戰處置彼此相隔一天。實驗程序如圖 4-10。

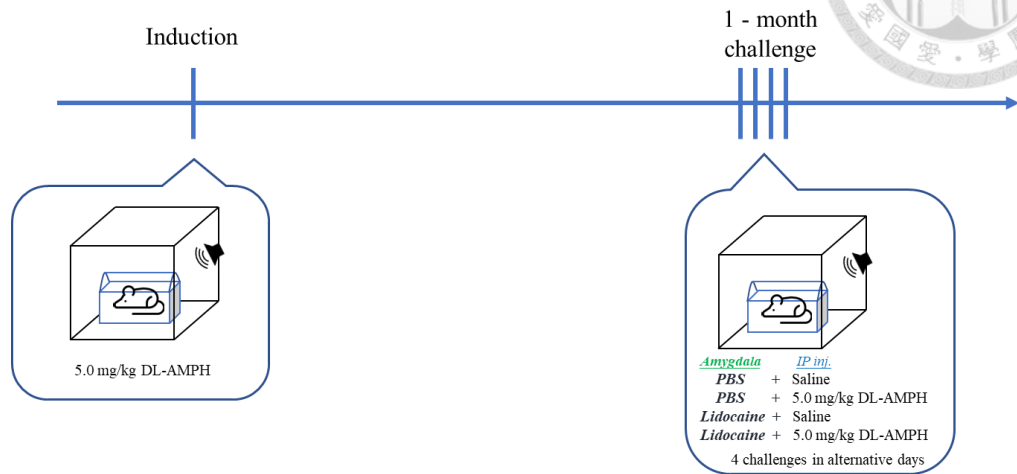


圖 4-10：實驗 2-4 流程

註：經歷埋管手術後的大白鼠接受單次 5.0 mg/kg 消旋安非他命搭配驚跳反應嘗試，並於一個月後挑戰期間於杏仁核顱內注射利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，搭配 5.0 mg/kg 消旋安非他命或生理食鹽水的腹腔注射，為全受試者內設計。

二、結果

實驗 2-4 挑戰期結果顯示於圖 4-11，利用二因子重複量測變異數分析的結果顯示，顱內藥物注射主效果、挑戰藥物主效果及兩者的交互作用皆不顯著 ($F(1,12) = .01, p = .92$; $F(1,12) = .17, p = .69$; $F(1,12) = 3.95, p = .07$)。若利用事前比較檢定兩種顱內注射下生理食鹽水挑戰與安非他命挑戰之差異，結果顯示無論顱內注射藥劑為利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，安非他命挑戰與生理食鹽水挑戰皆不顯著 ($t_{PBS}(12) = -1.87, p = .09$; $t_{Lidocaine}(12) = -.74, p = .24$)。因此本實驗結果一方面沒有觀察到安非他命的致敏現象，而另一方面壓抑杏仁核活性亦未產生明顯的作用。

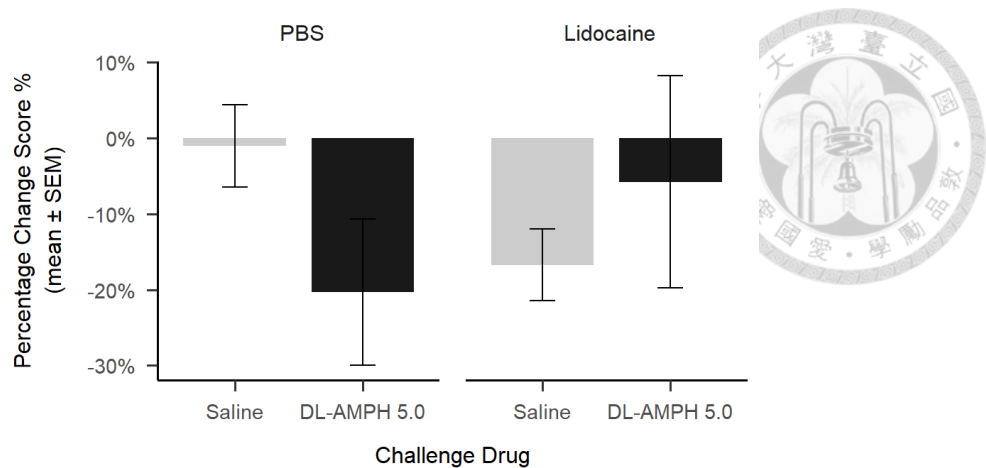


圖 4-11：單次注射安非他命 5.0 mg/kg 後一個月，顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水或利多卡因對 5.0 mg/kg 安非他命挑戰之影響

註：圖中左半部為顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水、右半部為顱內注射利多卡因，橫軸則為兩種挑戰藥物。 $n = 13$ 、採全受試者內設計。

伍、實驗 2 小結

實驗 2 以探索性之角度檢驗單次注射安非他命引發的行為致敏化，並探討引發期情境與杏仁核活動對單次注射引發致敏化的影響。在實驗 2-1 中首先檢驗單次注射引發的致敏化是否受戒斷期長度影響，利用實驗 1 單次注射之老鼠於引發期結束後兩周與一個月後進行挑戰，結果顯示單次注射 10.0 mg/kg 安非他命後兩周若以 5.0 mg/kg 挑戰，雖然在安非他命注射下平均較高但未達顯著，而若於引發期後一個月再次以 5.0 mg/kg 挑戰，則可展現出對 5.0 mg/kg 安非他命有致敏化跡象。

實驗 2-2 排除重複挑戰之混淆因素，證實利用 5.0 mg/kg 安非他命單次注射可以引發純粹一個月戒斷之後對於 5.0 mg/kg 安非他命的行為致敏化。

實驗 2-3 接續實驗 2-2，證實單次注射引發的行為致敏化會受到引發期內外情境之影響。實驗 2-3 中大白鼠於飼養籠接受單次 5.0 mg/kg 安非他命注射，但不經歷驚跳反應測試，於一個月後再次接受相同劑量安非他命挑戰。結果顯示引發期若無經歷驚跳反應測試經驗只接受藥物注射，並無法於一個月後展現出致敏化效果。可見驚跳反應測試的情境與(或)執行驚跳反應動作在產生致敏化上扮演一定的角色。

實驗 2-4 檢驗抑制杏仁核之活動是否影響單次注射引發致敏化之表現。大白鼠於引發期接受單次 5.0 mg/kg 安非他命注射，並於一個月後利用同樣劑量挑戰並以顱內注射利多卡因或或磷酸鹽緩衝生理鹽水操弄杏仁核活性。然而結果顯示無論顱內注射何種藥物，皆無法展現出對 5.0 mg/kg 安非他命的致敏化，這結果與先前實驗 2-1 與 2-2 之結果並不相符。其原因可能源自於單次注射派典下，致敏化的形成較容易受其他因素影響(如先前手術經歷或顱內注射處置)，相關細節將於第五章中予以討論。

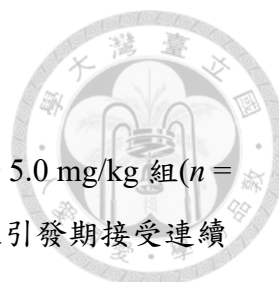
綜合以上實驗結果，顯示單次注射安非他命引發的驚跳反應致敏化較為不穩定，它需要一定時間的戒斷才得以顯現，並受到引發期情境的影響，而同時埋管手術或杏仁核內注射的經歷也可能影響整體致敏化之形成或表現。

第三節 實驗 3 重複注射安非他命引發驚跳反應致敏化

實驗 3 探討重複注射安非他命引發驚跳反應致敏化之效果。綜合實驗 2 的結果顯示，單一注射 5.0 mg/kg 安非他命能夠產生一個月戒斷後的行為致敏化，然而其效果的展現並不穩定。因此於實驗 3 中利用過去較多研究採用的重複注射典範，檢驗其是否能建立較穩定的致敏化效果。在實驗 3-1 中，首先利用連續七天注射 5.0 mg/kg 安非他命搭配驚跳反應量測，檢驗安非他命所引發的立即致敏效果與延宕致敏效果。實驗 3-2 檢驗引發期之內外在情境對致敏化的影響，讓大白鼠於飼養籠接受連續七天 5.0 mg/kg 安非他命注射，觀察是否同樣能夠產生驚跳反應致敏化。實驗 3-3 利用杏仁核顱內注射，檢驗抑制杏仁核活性是否影響連續注射安非他命所引發的行為致敏化。

壹、實驗 3-1 重複注射安非他命引發行為致敏化

實驗 3-1 探討重複注射模式引發的行為致敏化，利用連續七天的安非他命注射搭配驚跳反應量測，觀察七天中是否引發立即行為致敏化，並於一個月後再次以安非他命挑戰，檢驗延宕致敏化之效果。



一、實驗程序

本實驗將大白鼠分為生理食鹽水控制組($n = 13$)及安非他命 5.0 mg/kg 組($n = 14$)，兩組大白鼠皆經歷第三章描述之行為致敏程序，但分別在引發期接受連續七天的生理食鹽水或 5.0 mg/kg 安非他命注射並搭配驚跳反應測試。其中一部分大白鼠(生理食鹽水組 5 隻、安非他命組 6 隻)於戒斷兩天後進行生理食鹽水與安非他命 3.0 mg/kg 的挑戰，接著於一個月後所有老鼠皆經歷生理食鹽水、安非他命 3.0 mg/kg 與安非他命 5.0 mg/kg 的挑戰，不同挑戰劑量順序同樣採對抗平衡。由於在引發期儀器設定問題，在第三天與第四天分別流失一隻生理食鹽水組大白鼠之資料，於後續引發期的變異數分析中生理食鹽水控制組僅以納入 11 隻老鼠的資料進行分析。實驗程序如圖 4-12。

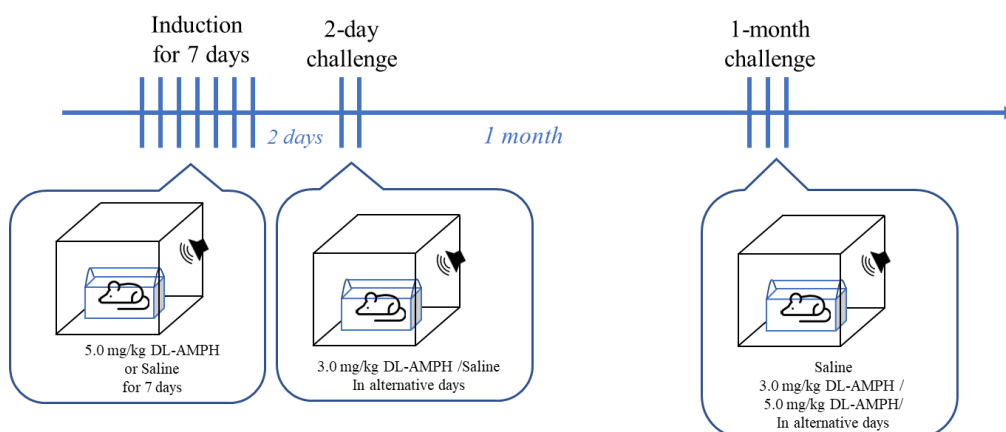


圖 4-12: 實驗 3-1 流程

註：大白鼠接受連續七天 5.0 mg/kg 消旋安非他命或生理食鹽水注射搭配驚跳反應測試，部分大白鼠於引發期後兩天以 3.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水挑戰，於一個月後所有大白鼠皆以 3.0 mg/kg 消旋安非他命、5.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水搭配驚跳反應測試挑戰。

二、結果

圖 4-13 呈現兩組老鼠於引發期連續七天注射藥物的驚跳比例改變值，利用混合設計二因子變異數分析比較兩組別於不同天下注射藥物的驚跳比例改變

值，藥物引發組別主效果達顯著($F(1,23) = 9.41, p = .005$)，注射天數主要效果未達顯著($F(6,138) = 1.12, p = .31$)，組別與天數的交互作用也未達顯著($F(6,138) = 1.11, p = .36$)。若改以事前比較不同注射天數下生理食鹽水組與安非他命組的驚跳反應差異，由於組間變異數並非均質(homogeneous)，故利用 Welch's t 檢定校正自由度，發現在第四天、第五天與第六天達顯著差異($t_{day4}(18.50) = -2.59, p = .046$ ； $t_{day5}(21.33) = -2.83, p = .03$ ； $t_{day6}(17.13) = -3.80, p < .01$)，其餘天數皆未達顯著差異($t_{day1}(21.37) = -.87, p = .20$ ； $t_{day2}(16.53) = -1.64, p = .22$ ； $t_{day3}(14.81) = -1.62, p = .22$ ； $t_{day7}(14.75) = -1.70, p = .22$)。鑒於安非他命組之驚跳反應在七天中呈現倒 U 字型趨勢，故特別針對安非他命組別於連續注射天數下進行趨勢分析。結果顯示連續七天注射安非他命對驚跳反應的效果具有顯著的二次趨向($t(78) = -2.06, p = .04$)。

圖 4-14 顯示連續七天引發期之無聲嘗試下測得自發性活動之結果，混合設計二因子變異數分析顯示藥物引發組別及注射天數主效果達顯著($F(1,23) = 256.96, p < .001$ ； $F(6,138) = 3.59, p = .002$)，組別與天數的交互作用則未達顯著($F(6,138) = 1.91, p = .08$)。以事前比較不同注射天數下生理食鹽水組與安非他命組的曲線下面積改變值，由於組間變異數並非均質，利用 Welch's t 檢定校正自由度，結果發現各天均達顯著差異($t_{day1}(22.61) = -3.50, p < .01$ ； $t_{day2}(23.16) = -2.81, p < .01$ ； $t_{day3}(14.02) = -5.34, p < .001$ ； $t_{day4}(18.90) = -5.46, p < .001$ ； $t_{day5}(13.61) = -5.36, p < .001$ ； $t_{day6}(14.86) = -5.39, p < .001$ ； $t_{day7}(14.06) = -3.35, p < .01$)。

圖 4-15 顯示部分老鼠於引發期結束後兩天挑戰之結果。以混合設計二因子變異數分析引發期兩天後挑戰的結果，結果顯示藥物引發組別、挑戰藥物兩者的主效果及交互作用皆未達顯著($F(1,9) = 4.80, p = .056$ ； $F(1,9) = .05, p = .83$ ； $F(1,9) = 3.72, p = .09$)。若以事前比較兩組老鼠以不同劑量挑戰之結果，亦皆未達顯著($t_{saline}(4) = 1.90, p = .13$ ； $t_{DL-AMPH}(5) = -1.10, p = .16$)。

圖 4-16 顯示引發期一個月後挑戰之結果。以混合設計二因子變異數分析引發期後一個月後挑戰，結果則顯示藥物引發組別主效果未達顯著($F(1,25) = .93, p = .34$)，挑戰藥物主效果顯著($F(2,50) = 7.69, p = .001$)，藥物引發組別與挑戰藥物的交互作用則不顯著($F(2,50) = 1.65, p = .20$)。若以事前比較兩引發組於安非他命 5.0 mg/kg 挑戰與生理食鹽水挑戰之差異，顯示安非他命 5.0 mg/kg 引發組

之兩者差異達顯著($t(13) = -2.62, p = .04$)，生理食鹽水引發組則否($t(12) = -2.12, p = .08$)。而事前比較兩個引發組於安非他命 3.0 mg/kg 挑戰與生理食鹽水挑戰之差異，結果皆未達到顯著水準($t_{Saline}(12) = -1.76, p = .10$; $t_{DL-AMPH}(13) = -.45, p = .33$)。

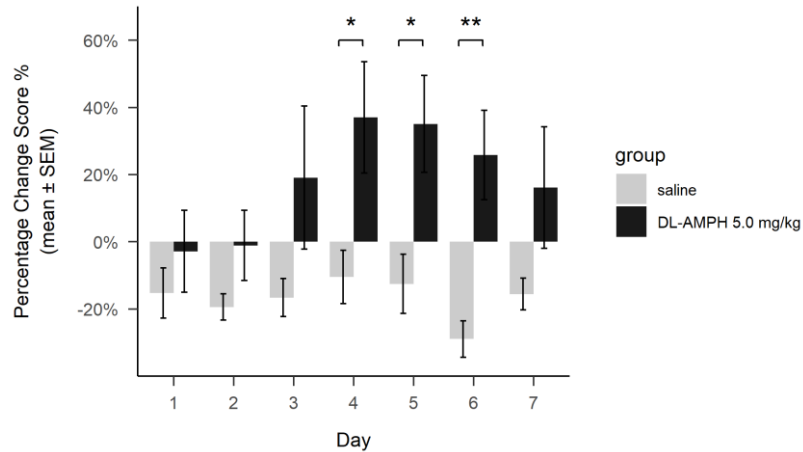


圖 4-13: 連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對驚跳比例改變值之影響

註：各組數目: saline: $n = 13$ 、DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 14$ 。

* $p < .05$. ** $p < .01$.

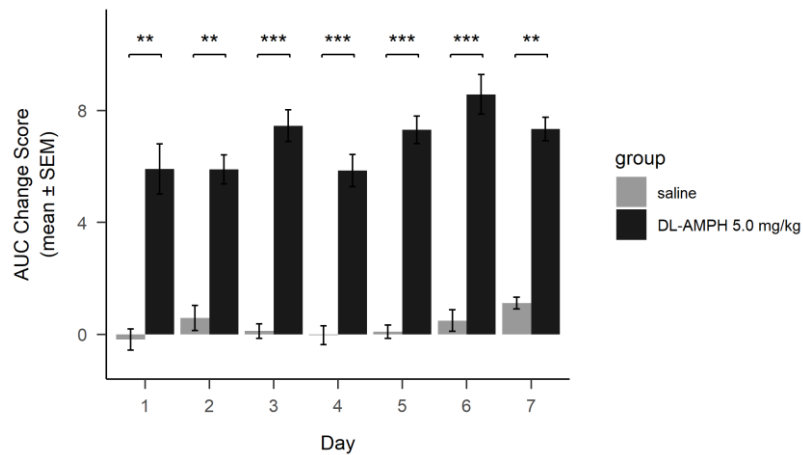


圖 4-14: 連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對無聲刺激下曲線下面積影響

註：曲線下面積顯示大白鼠之自發性活動量，各組數目: saline: $n = 13$ 、DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 14$ 。

** $p < .01$. *** $p < .001$.

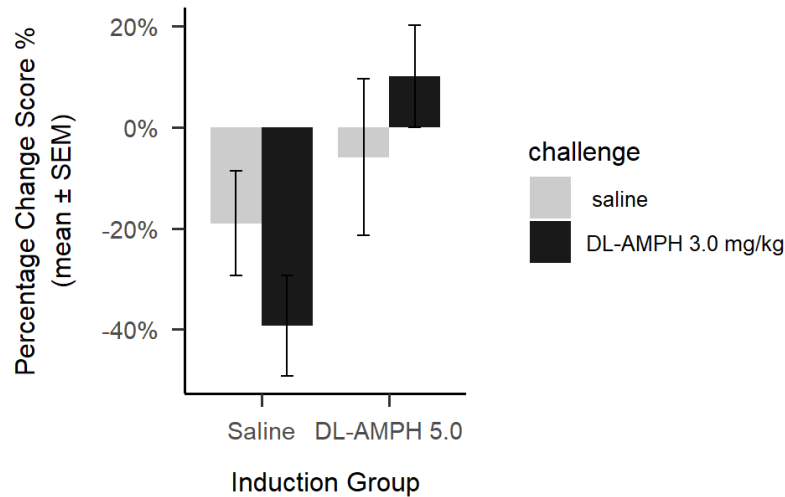


圖 4-15：引發期重複注射結束後兩天挑戰之結果

註：各組數目：Saline: $n = 5$ 、DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 6$ 。

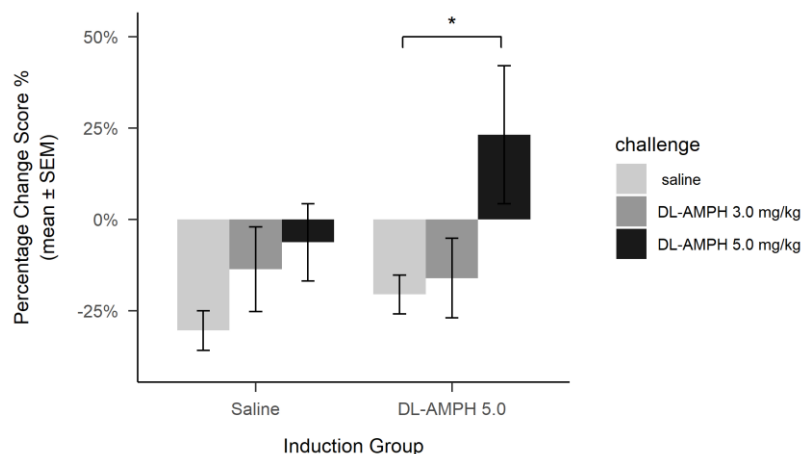


圖 4-16：引發期重複注射結束後一個月挑戰之結果

註：各組數目：Saline: $n = 13$ 、DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 14$ 。

* $p < .05$.

貳、實驗 3-2 飼養籠重複注射對於行為致敏化之作用

本實驗探討於飼養籠接受藥物連續注射是否能引發致敏化的表現。實驗 3-1 證實重複注射安非他命可引發驚跳反應致敏化，且此延宕致敏化效果可出現在戒斷一個月後的挑戰期，然而其致敏化形成成因可能源自於安非他命與驚跳行為程序的重複配對。因此在實驗 3-2 中，我們檢驗在重複注射派典下，引發期的驚跳反應經驗是否為造成行為致敏化的必要條件。



一、實驗程序

本實驗使用兩組大白鼠，飼養籠/安非他命組(Home/DL-AMPH, $n = 10$)的大白鼠會於在飼養籠接受連續七天 5.0 mg/kg 安非他命注射；飼養籠/生理食鹽水組(Home/Saline, $n = 10$)則在飼養籠接受連續七天的生理食鹽水注射，兩組老鼠於引發期只接受注射而皆不經歷驚跳反應的測試程序，並在一個月後利用生理食鹽水與 5.0 mg/kg 安非他命挑戰，檢驗其是否產生驚跳反應致敏化。實驗程序如圖 4-17。

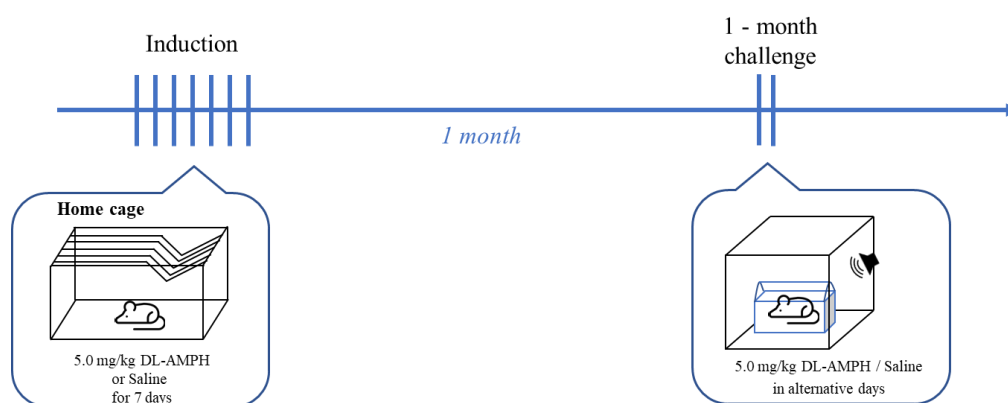


圖 4-17: 實驗 3-2 流程

註：大白鼠於飼養籠接受連續七天 5.0 mg/kg 消旋安非他命或生理食鹽水，並於一個月以 5.0 mg/kg 消旋安非他命與生理食鹽水搭配驚跳反應測試挑戰。

二、結果

圖 4-18 呈現兩組老鼠於挑戰期對於生理食鹽水與 5.0 mg/kg 安非他命挑戰之表現結果。混合設計二因子變異數分析的結果顯示藥物引發組別主效果不顯著($F(1,18) = .07, p = .79$)，挑戰藥物的主效果顯著($F(1,18) = 6.53, p = .02$)，組別與挑戰藥物兩者的交互作用不顯著($F(1,18) = .86, p = .37$)，若以事前比較檢定兩組老鼠於生理食鹽水與安非他命挑戰下之差異，飼養籠/安非他命組達顯著差異($t(9) = -3.32, p < .01$)，飼養籠/生理食鹽水組則否($t(9) = -.96, p = .18$)。

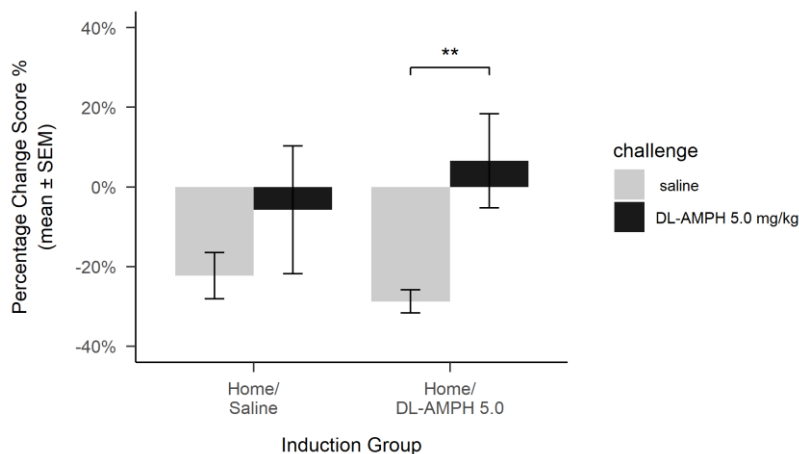


圖 4-18: 飼養籠連續七天重複注射後一個月挑戰之結果

註：各組數目：Home/Saline: $n = 10$ 、Home/DL-AMPH 5.0 mg/kg: $n = 10$ 。

** $p < .01$ 。

參、實驗 3-3 壓抑杏仁核對於重複注射引發行為致敏化的影響

先前實驗 2-4 中無法確認抑制杏仁核活性對於單次注射引發致敏化的影響，因此於實驗 3-3 中檢驗杏仁核活性是否影響連續注射引發行為致敏化的表現。先前實驗 3-1 與 3-2 證實引發期連續注射安非他命可於一個月後展現行為致敏化，實驗 3-3 於挑戰期利用杏仁核顱內注射利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，檢驗抑制杏仁核的活動下是否能抑制重複注射引發行為致敏化的表現。

一、實驗程序

本實驗共用一組老鼠(12 隻)，採全受試者內實驗設計。於正式實驗開始前，所有老鼠經歷第三章敘述之杏仁核顱內埋管手術，接著於引發期接受連續七天 5.0 mg/kg 安非他命的注射搭配驚跳反應測試，並於一個月後利用相同劑量的安非他命與生理食鹽水挑戰。本實驗挑戰期共四天，在驚跳反應測試開始前，會先以顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水或利多卡因，待驚跳量測基準期結束後，再以腹腔注射生理食鹽水或安非他命。挑戰期兩種顱內注射藥物皆會搭配兩種腹腔注射挑戰藥物、共四種組合(PBS-Saline, PBS-DL-AMPH, Lidocaine-Saline 及 Lidocaine- DL-AMPH)，採用全受試者內設計，不同注射順序於老鼠間

採對抗平衡。由於鋼管堵塞及埋管位置偏離，挑戰期結果最後僅以 8 隻老鼠的結果進行分析。實驗程序如圖 4-19。

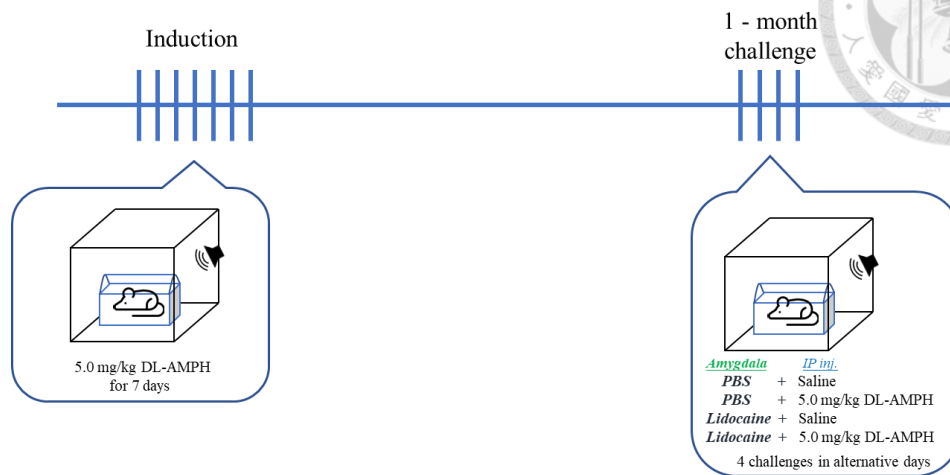


圖 4-19: 實驗 3-3 流程

註：經歷埋管手術後的大白鼠接受連續七天 5.0 mg/kg 消旋安非他命搭配驚跳反應嘗試，並於一個月後挑戰期間於杏仁核顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水或利多卡因，搭配 5.0 mg/kg 消旋安非他命或生理食鹽水的腹腔注射挑戰，為全受試者內設計。

二、結果

實驗 3-3 引發期連續七天安非他命注射之結果顯示於圖 4-20。單因子重複量測變異數分析的結果顯示，注射天數效果達顯著($F(6,66) = 2.72, p = .02$)，若以趨勢分析比較每日注射安非他命對驚跳反應之效果，結果顯示其含顯著的二次趨向($t(66) = -3.05, p = .003$)。若將藥物注射第一天設為比較基準，以事前 t 檢定比較第二至七天與注射第一天之表現，結果顯示在第三天與第五天之差異達顯著水準($t_{day3}(11) = -2.98, p = .04$; $t_{day5}(11) = -2.91, p = .04$)，其他天皆未達顯著($t_{day2}(11) = -.91, p = .19$; $t_{day4}(11) = -2.54, p = .06$; $t_{day6}(11) = -2.26, p = .07$; $t_{day7}(11) = -1.05, p = .17$)。

實驗 3-3 挑戰期結果顯示於圖 4-21，利用二因子重複量測變異數分析的結果顯示，顱內藥物注射主效果不顯著($F(1,7) = 1.26, p = .30$)、挑戰藥物主效果達顯著($F(1,7) = 7.54, p = .03$)，顱內藥物注射與挑戰藥物兩者的交互作用不顯著($F(1,7) = .50, p = .50$)。事前比較兩種顱內注射下生理食鹽水挑戰與安非他命挑

戰之差異，結果顯示無論顱內注射藥劑為利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，安非他命挑戰與生理食鹽水挑戰之差異皆達顯著 ($t_{PBS(7)} = -2.06, p = .04$; $t_{Lidocaine(7)} = -3.36, p = .012$)。

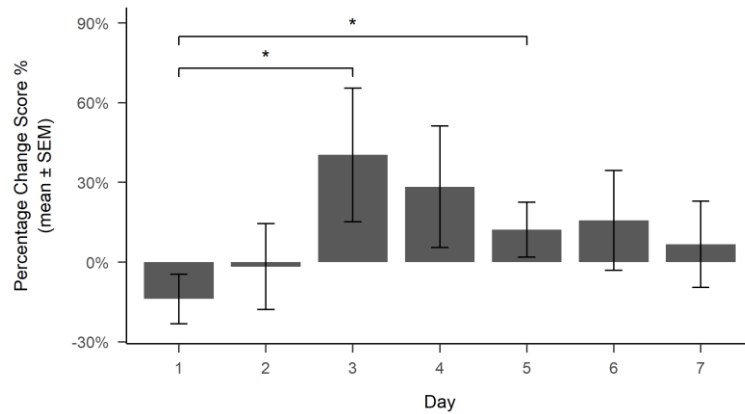


圖 4-20: 杏仁核顱內埋管連續七天重複注射 5.0 mg/kg 安非他命對驚跳反應之結果

註： $n = 12$ ，採全受試者內設計。

* $p < .05$.

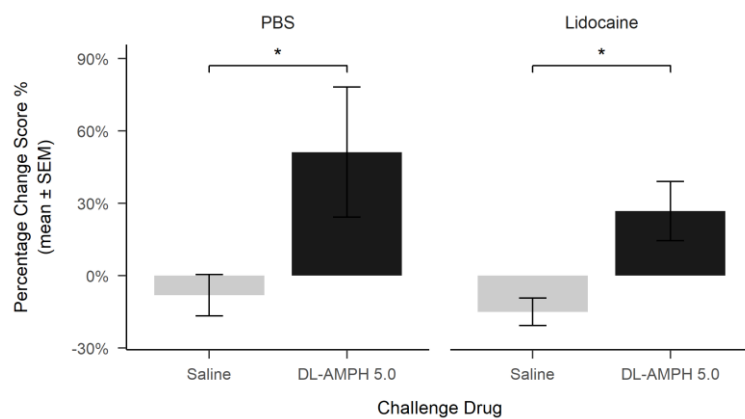


圖 4-21: 杏仁核顱內注射對連續注射安非他命引發致敏化之影響

註：圖左半為顱內注射磷酸鹽緩衝生理鹽水、圖右半為顱內注射利多卡因。 $n =$

8、採全受試者內設計。

* $p < .05$.

肆、實驗 3 小結

實驗 3 一系列實驗證實，連續注射安非他命可引發大白鼠驚跳反應致敏化，且較不受其他因素影響。**實驗 3-1** 利用 5.0 mg/kg 安非他命連續注射搭配驚跳反應量測，發現安非他命對驚跳反應的效果隨注射天數而變化，開始時無效，然後隨注射天數上升效果增加，但最後又下降消失，故其效果具有倒 U 型的趨勢(於第五章詳予討論)。若與無聲刺激結果相比，顯示其立即(immediate)致敏化並非源於身體的自發活動，因為自發性活動並未顯示倒 U 型的變化，而是安非他命組一直維持高於生理食鹽水的顯著差異水準。於引發期結束後兩天以較低劑量 3.0 mg/kg 安非他命挑戰，並無明顯的致敏化。一個月後施以 3.0 mg/kg 的安非他命挑戰，仍無致敏化效果出現。若仍以較高劑量的 5.0 mg/kg 挑戰，則可展現重複注射引發的延宕(delay)行為致敏化，顯示致敏化的表現仍受挑戰藥物劑量的影響。

實驗 3-2 證實若大白鼠於飼養籠連續注射 5.0 mg/kg 安非他命後，仍可引發一個月後的驚跳反應致敏化，整合實驗 3-1 與 3-2 之結果，顯示連續注射派典下驚跳反應致敏化的表現似乎較不受到引發期情境的影響。若比較實驗 3-1 與 3-2 之挑戰結果，仍可觀察到引發期經歷驚跳反應的組別在平均反應上較高，暗示驚跳反應的經驗似乎依然有一些促進致敏化的效果，雖然其差異並不達顯著水準。

實驗 3-3 顯示抑制杏仁核的活動對連續注射藥物引發之驚跳反應致敏化的表現並無抑制作用。實驗 3-3 中大白鼠接受連續七天 5.0 mg/kg 的安非他命注射搭配驚跳反應量測，引發期安非他命注射對驚跳反應的結果同樣顯示倒 U 型的趨勢。而引發期結束一個月後的挑戰期利用利多卡因抑制杏仁核活性，仍可展現出對 5.0 mg/kg 安非他命的致敏化，雖然其反應較注射 PBS 時要低，但兩者差異並不顯著，且與注射利多卡因加生理食鹽水挑戰的情況相比較，依然是顯著較高。

綜合以上實驗結果，重複暴露於安非他命下可引發立即與延宕的驚跳反應致敏化，且致敏化的表現受挑戰劑量影響，但與引發期的內外情境(飼養籠處置 vs. 驚跳箱處置)、杏仁核活性(PBS vs. Lidocaine)無關。這些結果暗示重複注射派典下，致敏化的形成較穩固、不易由其他因素的左右調控。

第五章 綜合討論



第一節 研究成果綜述

本研究重點涵蓋兩部分: 1. 建立一套完整可實際應用的驚跳反應量測系統、以及 2. 利用該自製系統檢驗消旋安非他命引發的驚跳反應致敏化，並探討不同變項對於行為致敏化的影響。

在儀器建立部分，本論文為少數利用自行設計的驚跳反應系統完成研究者，並且此系統所使用的軟硬體設備均可於一般商家或網路購置、皆屬開放資源性質，將有利於提供與從事類似研究實驗之研究者使用。在儀器的信效度測試中，本研究透過一系列實驗證實此自製系統具有足夠的穩定性與應用性，並可用於實際大白鼠驚跳反應的實驗中，因此於研究的第二部份應用此套系統檢驗消旋安非他命引發的行為致敏化。

在行為致敏化的實驗中，本研究利用消旋安非他命作為引發大白鼠的驚跳反應的致敏化，研究結果可大致歸納如下：

- 一、消旋安非他命對於大白鼠驚跳反應的增強效果存在著劑量反應關係(實驗 1)，3.0 mg/kg 與 5.0 mg/kg 的消旋安非他命無法顯著增強大白鼠的驚跳反應，而 10.0 mg/kg 的消旋安非他命則可顯著增強大白鼠的驚跳反應。
- 二、單次注射消旋安非他命可引發行為致敏化，然而其需要一定時間形成。於引發期後兩周挑戰無法展現出致敏化(實驗 2-1)，但若於一個月後以 5.0 mg/kg 安非他命挑戰即可展現出驚跳反應致敏化(實驗 2-1、2-2)。
- 三、單次注射引發的行為致敏化較不穩定。若大白鼠引發期於飼養籠接受單次 5.0 mg/kg 消旋安非他命注射、而不經歷驚跳反應測試，於一個月後無法展現出致敏化(實驗 2-3)。杏仁核埋管的大白鼠經歷 5.0 mg/kg 消旋安非他命單次的引發注射，在一個月後的挑戰期間無論於顱內注射利多卡因或磷酸

鹽緩衝生理鹽水，皆無法展現出對同劑量安非他命的致敏化，顯示單次注射引發的致敏化可能因手術相關或顱內注射之經驗而被抑制(實驗 2-4)。

四、連續七天給予 5.0 mg/kg 消旋安非他命重複注射可產生立即與延宕的致敏化現象，立即致敏化是在注射的七天內可觀察到驚跳反應消長的現象，而延宕致敏化則在戒斷一個月之後展現，此一表現會受挑戰藥物劑量之影響(實驗 3-1)。若於飼養籠給予連續七天注射而不經歷驚跳反應，仍可於一個月後展現出致敏化(實驗 3-2)。於挑戰期間以杏仁核顱內注射利多卡因或磷酸鹽緩衝生理鹽水，皆不影響致敏化的表現(實驗 3-3)，顯示重複注射引發的行為致敏化較不受到杏仁核活性的調控。

綜合以上結果，單次注射與重複注射消旋安非他命引發的行為致敏化有其異同之處。兩種引發方式均可產生一個月後的延宕型驚跳反應致敏化，然而相較於重複注射典範，單次注射引發的致敏化必需一定時間形成，且較易受額外因素影響。引發期若於飼養籠接受消旋安非他命注射，經歷重複注射的組別可產生致敏化、單次注射則無法。這顯示單次注射下引發期需有驚跳反應的經驗才得以形成。在致敏化的表現上，大白鼠若經歷杏仁核埋管手術與顱內注射，在單次注射引發派典下無法展現出致敏化，可能其受到手術相關經驗的抑制。但若透過重複注射引發，則依舊能引發其行為致敏化，且以杏仁核顱內注射利多卡因抑制杏仁核活動也不影響致敏化之表現，顯示重複引發的致敏化表現不受先前手術相關經驗及杏仁核活性影響。因此相對於單次注射，重複注射較能夠建立起較穩定的行為致敏化，其不受引發期的內外情境影響，表現時也不受到杏仁核的調控。同時，重複注射在引發期間即可觀察到立即致敏化的現象，而單次引發注射便無從觀察到此一現象。

第二節 驚跳反應測試系統

驚跳反應是不同研究主題會使用的行為指標，本研究透過開放資源介面的軟硬體，自行組裝一套完整而具有信效度的驚跳反應測試系統，並實際應用於正式實驗中，檢驗消旋安非他命引發的驚跳反應致敏化，獲得一系列的效果。

早先於 Cassella 與 Davis (1986)即透過自製的驚跳系統進行實驗，從而提出一套驚跳反應系統應如何設計並校正的建議，在後續也有研究者以不同方式發展以測量大小鼠的驚跳反應(Fawcett, Cooper, Longenecker, & Walton, 2020; McKerchar, Zarcone, & Fowler, 2006)。然而在這些研究中研究者所使用之系統仍屬「半開源」的形式，意即系統中仍有部分硬體無法於市面購買，或是使用的軟體並非開源架構，因此使用者無法自行更改內部設計，故在實務上也較難以重製。而本論文提出之自製系統則採全開源設計，後續研究者若有需求則可參考此研究之設計，自行購買零件並完整複製此套系統。

本自製系統對照於市售的驚跳測量系統有若干優勢。首先於測量上，本研究採用的壓力感測器荷重元可實際測量到力道的絕對單位(克重)，相較市售系統採用加速規量測動物的加速度，其輸出數值通常為電壓單位(毫伏特)，相比之下本系統以實際力的單位，解釋動物的跳動反應顯得更為直觀。同時因荷重元是以物體重量作為校正標的，在校正上僅需使用不同重量的砝碼靜置於儀器上即可，相較加速規之校正容易許多。利用荷重元作為跳動力道感應器的另一個優勢在於，可利用每個嘗試下的平均反應觀察儀器是否產生偏誤問題。如第二章描述，儘管在每一個嘗試下動物在驚跳盒內產生的驚跳反應有高有低，但因整個驚跳盒屬於內力系統、不受任何外力影響，最後得到的平均數值即為動物之體重。透過觀測每一個嘗試下的平均反應，可做為系統是否讀取異常或產生數值偏離的參考，反之若使用加速規則無對應之校準指標，無法於實驗中確認每一個嘗試下系統是否出現任何異常，僅能於實驗結束後再利用校準器驗證。

除了測量上的優勢外，本系統最大之特點在於所有軟硬體架構皆為開放可公開獲取。於硬體層次上，本系統所使用的元件皆可於一般市面購置，部分以 3D 列印製作的元件也可由研究者自行針對不同動物設計。使用市售元件的好處在於，若後續於儀器上有任何零件損壞，在更換上相較容易且價格也相對低廉，可節省委託廠商處理的漫長等待時間。於軟體層次上，本系統所用之程式皆為免費且開放，於網路上即可找尋到所有指令功能，有利於研究者針對各自目的設計實驗流程而客製化，不必受限於市售系統軟體，例如本研究在實驗設計中安插無聲嘗試，使儀器可記錄大白鼠在無爆裂音下身體的自發性活動，以作為對照參考。

雖本自製儀器與市售儀器相比有諸多優勢，目前仍有部分量測上的限制有待改進，這包含觀測值受雜訊干擾，以及長時間下荷重元數值的飄移等。由於荷重元輸出之電壓過小，在穩定性測試中可觀察到輸出值會受 60 赫茲的交流電雜訊干擾。未來可考慮在荷重元輸出端另增加一組放大電路及濾波電路，將雜訊的影響降低以增加訊雜比，或在數據分析上可先以統計軟體進行數據濾波。目前多數統計軟體均有濾波套件，於訊號處理上應相對簡易。而本研究為首個利用此儀器進行之研究，並未針對數據進行濾波處理，原因在於雜訊的影響相對大白鼠的驚跳反應為低(小於 1%)，在本實驗中可透過多個嘗試次的平均而將隨機雜訊的影響降低(見**驚跳系統穩定性測試**)，另外因不確定大白鼠驚跳反應以及自發活動的頻率值，若事先對資料進行濾波可能影響實際的行為資料。

在數值的穩定性上，本研究採用的為相對平價的荷重元，可觀察到荷重元因信號潛變或環境溫濕度改變造成的數值偏離，且偏離值有隨時間逐步放大的趨勢。由於本研究量測時間固定的限制，無法確定在經過更長時間等待後是否數值會趨於平衡，然而荷重元之信號潛變屬無法避免，在後續改進上可使用較高規格的荷重元以減緩數值偏離的速率。若後續研究者需要更為精確之數值，還可利用多數統計軟體內建的去趨勢(detrend)功能，校準儀器本身造成的數值偏離。在本研究中，由於整體偏移量影響相對大白鼠體重小於 1%，因此並未針對此偏離進行校正。

綜合以上論述，本自製系統利用荷重元測量驚跳反應於解釋上更為直觀，經過一系列測試後也證實此系統以達可應用性，並實際用於本論文驚跳反應致敏化的研究中。在測量上，儘管此系統會受部分雜訊干擾，輸出數值也會因時間產生偏離，總體所影響的程度小於 1%。同時全開源的好處有利於後續研究者針對各自需求設計實驗，或測試不同的實驗動物所推廣使用，甚至可將此架構應用於其他相似類型的實驗中，例如前顫抑制作用(prepulse inhibition, PPI)、恐懼助長驚跳反射(fear potentiated startle)、以及任何需要量測動物力道變化的實驗中。本研究作為自製驚跳反應測試系統提供了先導型範例，也期待未來研究者根據此架構將整套系統發展的更為精良。目前本研究已將所有使用之程式架構與 3D 列印檔案上傳至原始碼代管服務平台 GitHub (https://github.com/chang-TK/Startle_system)，在後續也會附上整套系統之使用說明及實際操作流程，期望可提供予相關領域研究者所使用。

第三節 消旋安非他命於驚跳反應之效價

於行為實驗中，本研究為首度探討消旋安非他命對於驚跳反應影響者之一。實驗 1 檢驗三種消旋安非他命劑量(3.0, 5.0 及 10.0 mg/kg)，結果顯示其對驚跳反應的增強效果具有相當的劑量反應關係。消旋安非他命至少需達 10.0 mg/kg 才可顯著增強驚跳反應，而 5.0 mg/kg 以下(含)的劑量則無顯著效果。

先前於 Davis 等人(1975)的研究中證實右旋安非他命與左旋安非他命於大白鼠的驚跳反應同樣有劑量反應曲線，但右旋的效價較左旋高約 4 至 5 倍。4.0 mg/kg 的右旋安非他命可顯著增強大白鼠的驚跳反應；左旋安非他命則需至少 16.0 mg/kg 才可顯著增強大白鼠的驚跳反應。雖然本研究無法確定所用之消旋安非他命中右旋與左旋之比例，但若假設其各佔一半，則 10.0 mg/kg 的消旋安非他命可視為 5.0 mg/kg 的右旋與左旋安非他命之混合；5.0 mg/kg 的消旋安非他命可視為 2.5 mg/kg 的右旋與左旋安非他命之混合。依照 Davis 等人(1975)研究結果換算，可得如下的結論：10.0 mg/kg 消旋安非他命內所含的右旋劑量(5.0 mg/kg)已高於 4.0 mg/kg，故可顯著增強驚跳反應；5.0 mg/kg 消旋安非他命僅含 2.5 mg/kg 的右旋藥物，若再將左旋的比例計入、並以效價四分之一之比例計算，整體效果可視為 3.125 mg/kg ($2.5+2.5/4$)的右旋安非他命，顯然低於 4.0 mg/kg 的有效劑量。

雖本研究重點並非消旋安非他命的劑量反應關係，但從現有結果仍可推論消旋安非他命對於其對驚跳反應的增強效果，可視為右旋與左旋安非他命兩者共同的加成效果。此劑量與反應關係之推論可作為後續利用消旋異構物進行實驗之研究參考，而更詳細的劑量反應關係則有待後續實驗補足。但若欲更進一步探究消旋混合物對於行為量測的劑量反應關係，則需先確保兩種異構物之間的比例。實驗者也可利用不同比例的消旋安非他命，檢驗消旋藥物與行為間的效用關係是否有如本研究所推論者，為兩種異構物之效果按效價比例相加。

第四節 消旋安非他命引發聽覺驚跳反應致敏化之調節

本研究結果顯示消旋安非他命與其他異構物相同，皆能夠引發行為致敏

化，僅在部分實驗細節上有所差異。同時實驗結果也證實消旋安非他命引發的致敏化亦會受到各種因素的調節，茲一一討論如下



壹、藥物注射程序引發行為致敏化

單次注射 5.0 mg/kg 消旋安非他命搭配驚跳反應經驗可成功引發驚跳反應致敏化(實驗 2-2)，然而此單一注射效果需至少在戒斷一個月後才得以顯現(實驗 2-1)。此結果重複了先前的研究，顯示致敏化的建立未必需倚賴重複注射才得以形成，然而單次注射引發的致敏化則需要一定長度的戒斷期才會顯現(Paulson & Robinson, 1995; Robinson et al., 1982; 陳德祐, 2002)，因此是一種延宕式的致敏作用。相反的，連續七天重複注射 5.0 mg/kg 消旋安非他命即可引發立即的驚跳反應致敏化，此一致敏化在第七天消退後，又在戒斷一個月後重新展現(實驗 3-1)，如果立即致敏化與一個月戒斷後的延宕致敏化是源於相同歷程，則暗示致敏化一旦形成後可維持許久，不過隨時間有消長的現象。

若比較兩種注射程序所引發的致敏化，何以單一注射相較重複注射需要較長的戒斷期才可引發。根據 Robinson 與 Berridge (1993) 的誘因致敏理論以及過去研究結果，由於行為致敏化可在少量藥物經驗下形成，且其效果一旦引發後可以持續許久，因此重複注射典範的作用可能是加速其藥物致敏化的形成，透過較高頻率的藥物經驗替代戒斷期的增強效果(陳德祐, 2002)。因此單一注射與重複注射引發的致敏化應屬同一種形式，如 Jing 等人 (2014) 的研究顯示，兩種不同注射程序引發的甲基安非他命致敏化形成後在行為表現上並無顯著差異。在同樣的理論背景下，也可推論重複注射引發的立即致敏化與延宕致敏化也應屬於同一種歷程，僅是在不同時間測試下得到的相同效果。而立即致敏化在連續注射下的消弭則可能是受另一負向機制的發展所隱藏，並非是致敏化本身的削弱(見重複注射消旋安非他命於驚跳反應之倒 U 型助長趨勢)。

儘管如此，本研究觀察到兩種引發派典在致敏化的穩定性上仍有部分差異，因此仍可能具有不同引發致敏化的路徑。就本研究所知，目前仍未有文獻系統性地比較單一注射與重複注射引發致敏化在實際機制上的差異，因此後續研究除了純行為的探討之外，也可比較不同注射派典下分子的機制或利用神經

量測技術，探討不同派典引發的致敏化是否如 Robinson 與 Berridge (1993) 所推論都可歸納於中腦多巴胺系統的異常、屬同一機制；以及在重複注射派典下，本研究所觀察到不同時程的致敏化是否可區分為”短期致敏化”與”長期致敏化”兩種獨立的現象。最後在延宕致敏化的形成上，本研究僅檢驗戒斷一個月後可在兩種注射派典下觀察到致敏化的形成，然而是否致敏化於形成上是否有關鍵期(critical period)或敏感期(sensitive period)，也有待後續實驗進行更精細的量測，同時也可搭配生理指標的紀錄以了解致敏化形成的關鍵時期是否具有生理數據上的意義。

貳、藥物劑量於致敏化之表現

在致敏化的表現上，重複注射派典會受挑戰劑量的影響(實驗 3-1)。在先前陳德祐 (2002) 的研究中，透過 5.0 mg/kg 右旋安非他命的重複注射可引發對 3.0 mg/kg 右旋安非他命的致敏化，然而該研究中 5.0 mg/kg 右旋安非他命在初次給予時即可成功增強大白鼠的驚跳反應，因此此劑量在引發期連續七天的表現上都與控制組達顯著差異，而本研究利用同劑量的消旋安非他命則具有明顯隨天數逐漸上升的趨勢。劑量差異的效果也顯現在挑戰期，先前研究中以 3.0 mg/kg 右旋安非他命挑戰即可展現致敏效果，而本研究中利用 3.0 mg/kg 的消旋安非他命挑戰則無效、至少需利用 5.0 mg/kg 才可展現。綜合單一注射致敏化之效果，此差異可從藥物效價受致敏化發展而變化予以解釋。

安非他命致敏化可使得藥物的效價增加、使劑量反應曲線向左移動(Battisti et al., 1999; Falk, Ma, & Lau, 1991)，而右旋安非他命本身的效價本就較消旋安非他命為高，因此兩種相同劑量藥物引發的致敏化下，3.0 mg/kg 的右旋安非他命的影響從對驚跳反應無效，到經過重複注射引發致敏化後，可被顯著提升；而 3.0 mg/kg 的消旋安非他命的效果上較同劑量之右旋安非他命為低，儘管透過致敏化增加藥物的效價，仍無法達到可使行為產生顯著影響之閾值，仍需利用較高劑量(5.0 mg/kg)才可顯著增強驚跳反應(圖 5-1)。此致敏化表現受挑戰藥物劑量的影響在過去研究中也有相同情況(Carr et al., 2020; Gaytan et al., 1999)，顯示藥物致敏化的形成與表現兩者無絕對關係，致敏化的表現會受挑戰時刺激呈現的強度影響。

致敏化可提升藥物對行為影響的效價，但並非以所有劑量都可展現出致敏化的效果，如此現象在過去以活動量為行為指標的研究中較少被提及，在於 1.0 mg/kg 的右旋安非他命即可顯著提升活動量，反之驚跳反應則須至少 4.0 mg/kg 才有顯著效果(Davis et al., 1975; Wolf, White, Nassar, Brooderson, & Khansa, 1993)，顯示不同行為指標與藥物劑量間的效價曲線差異也會影響致敏化的表現與否。綜合以上，行為致敏化的形成與表現屬不同歷程，致敏化的表現受藥物劑量與行為的效價關係影響，利用不同的行為指標也會影響實驗者對於致敏化的判斷。未來研究在致敏化的測量及推論上，也需謹慎處理以上影響致敏化表現之變項。

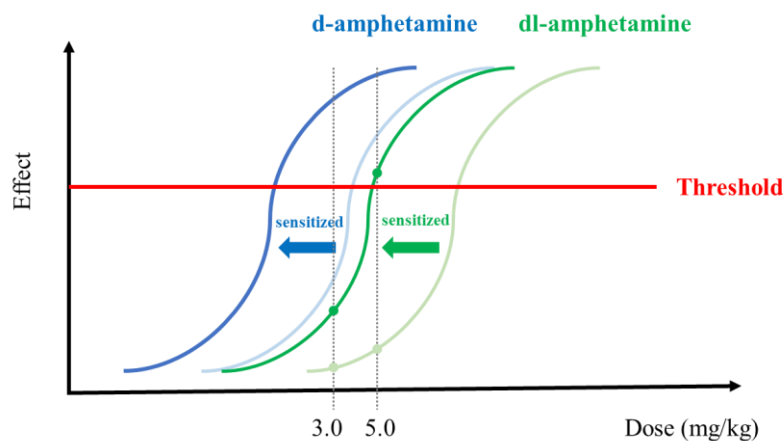


圖 5-1: 安非他命異構物對驚跳反應之劑量反應曲線受致敏化影響之示意圖

註：圖中以綠色標示消旋安非他命之反應曲線、藍色標示消旋右旋安非他命之反應曲線；淺色表致敏化形成前、深色表致敏化形成後，紅色橫線為藥物引發行為效果之閾值。藥物致敏化可使劑量反應曲線往左移動後，因消旋安非他命之效價於初始即較右旋安非他命為低，致敏化形成後若以較低劑量(3.0 mg/kg)測試仍無法展現出行為增強之效果，以較高劑量(5.0 mg/kg)則可。反之右旋安非他命原先效價即較高，因此致敏化形成後低劑量引發的反應可明顯被放大。

參、引發期情境於致敏化之形成

不少研究皆指出藥物引發的致敏化具有情境專一性(context-specific)，動物

在引發期與挑戰期皆需要在同一個環境接受藥物注射才可觀察到行為致敏化 (Bell & Kalivas, 1996; Bloise, Carey, & Carrera, 2007; Mattson et al., 2008)。這些研究中主要從學習記憶中古典制約的角度解釋此情境專一性，認為致敏化的效果乃是透過引發期間環境線索與藥物重複配對後產生的影響。

然而從本研究的結果來看，此學習效果應非致敏化形成的必要因素。對照實驗 2-2 與 2-3 單次注射派典的結果，引發期間若無經歷驚跳反應則無法產生驚跳反應致敏化，此結果乍看之下似乎可從制約的角度解釋，在於驚跳經驗組的藥物經驗曾與驚跳測試連結過、但飼養籠控制組則無如此經驗。然而在實驗 2-2 中的挑戰中，驚跳經驗組若在生理食鹽水挑戰下並未引發驚跳反應的增強，與飼養籠控制組以生理食鹽水挑戰的結果也差不多，顯示先前在驚跳盒受過藥物的經驗應在單次注射下可能有調節之助長作用，但並非造成致敏化之唯一主因。制約效果在實驗 3-2 中以重複注射中也難予以解釋，此實驗中大白鼠皆於飼養籠間接受重複消旋安非他命注射，藥物經驗不可能與驚跳測試的線索產生連結，但結果仍顯示大白鼠展現出驚跳反應的致敏化，顯示此派典下藥物的重複注射才是引發致敏化的主因。事實上在先前的研究中，已有不少研究者透過巧妙的實驗設計排除藥物與環境制約的效果，例如透過消除(extinction)手續、或是讓實驗動物對測試環境產生習慣化，證實藥物引發的行為致敏化並非必然會受到學習記憶的效果影響(Crombag et al., 2001; Stewart & Vezina, 1991)，學習效果僅可視為藥物致敏化的其中一個可能的調節因子。


相較學習記憶的效果，從情緒壓力的角度或能解釋本研究之行為結果。情境的影響也可能透過情緒反應調節致敏化之形成與表現，如同壓力與藥物間產生的交叉致敏化。新穎環境會引發老鼠的壓力反應從而調節致敏化的形成與表現(Badiani & Robinson, 2004)，而本研究在驚跳反應測試中會利用突發性的爆裂音引發行為，相較單純的新穎環境更是一個可明顯引發壓力反應的刺激。同樣對照實驗 2-2 及 2-3，若大白鼠有驚跳的壓力經驗可於一個月後展現單次注射引發的致敏化，反之在較熟悉的飼養籠則無此效果，顯示驚跳反應的經驗增強了單次注射安非他命藥物的效果。

在重複注射派典下，飼養籠對於重複注射引發的致敏化並無抑制效果(實驗 3-2)，此與先前以驚跳反應測試安非他命致敏化的結果類似(Kokkinidis, 1984; Kokkinidis & MacNeill, 1982)，其可能是在重複接受藥物下藥物效果主宰了整個

致敏化的形成，使得情緒調節與行為執行於重複注射派典下的重要性降低。儘管如此，本研究重複注射之結果與先前類似的研究仍有相異之處。先前陳德祐(2002)的研究顯示，大白鼠同樣在飼養籠接受重複右旋安非他命注射下並未於一個月後展現出致敏化，由於兩實驗是採用相似的實驗操弄，兩研究的結論不一致難以僅從藥物重複注射的角度解釋之。然而若實際比較兩個研究的差異，先前陳德祐(2002)的研究中大白鼠是住在以鐵網為底的鐵籠中，而本研究的大白鼠則是住在以玉米梗為墊料的塑膠籠中。由於本研究戒斷期較長，在實務上塑膠籠必須每隔固定時間清洗更換，反之以鐵籠飼養則僅需清理鐵籠下方的糞盤，大白鼠可住在同個鐵籠中直至所有實驗結束，保有較高的情境一致性且不受干擾。因此本研究在引發期連續注射結束後，中間戒斷期對飼養籠更換的壓力可能抵銷了飼養籠對致敏化的抑制效果，甚至可能因更換墊料的情境變換引發部分之壓力反應，導致原先被飼養籠抑制的致敏化受到壓力情緒而被強化，因而引發後續的行為致敏化，此二混淆因素也有待後續研究與以驗證。

雖然本研究從情緒的角度解釋飼養籠引發組之實驗結果看似合理，此實驗設計中仍有部分混淆變項的因素未排除在外，如行為執行以及單純新穎環境的效果。在飼養籠接受藥物的大白鼠並未實際執行驚跳反應，可能因此抑制了單一注射下驚跳反應致敏化的形成；同時相較飼養籠引發組，驚跳測試整體的新穎環境本身也可增強致敏化的形成(陳德祐, 2002)，如本研究中經過驚跳測試搭配連續注射引發的組別，在延宕致敏化的平均表現上有較高的趨勢。後續研究可考慮讓大鼠於驚跳測試盒內接受藥物注射、但不引發其驚跳反應，以此探討行為執行在驚跳反應致敏化的影響，甚至可在引發期與表現期(接受安非他命之挑戰時)採用不同指標，如引發期採用驚跳反應，而表現期以活動量表現，觀察不同藥物引發的行為致敏化是否有行為上的專一性。同時也需檢驗若動物於引發期暴露在與飼養籠差異極大的新穎環境接受藥物，探討新穎環境對驚跳反應致敏化的促進效果。除此之外，在本研究中因儀器裝設無法在飼養籠測試大白鼠的驚跳反應。如先前所述，致敏化形成後不代表一定能夠展現，若能透過在飼養籠測試致敏化的表現以增加情境一致性，或許仍可觀察到單一注射程序下引發的致敏化，或是因挑戰情境較為熟悉而抑制致敏化的表現。此行為執行、環境一致性與藥物的共同影響作用，是後續致敏化研究之重點。

肆、杏仁核活性於致敏化表現



在 Pierce 等人(1997)與 Bjjjou 等人(2002)的研究中顯示損毀老鼠的杏仁核可抑制重複注射古柯鹼與安非他命致敏化之表現，然而在本研究中採同樣重複注射安非他命下，致敏表現期抑制杏仁核的活性對致敏化的表現並無太大影響。本研究中杏仁核活性在重複注射派典上與過去研究結果不相符之處，可能源於手術差異與行為測試上的不同。由於先前的研究利用損毀的方式檢驗杏仁核於致敏化的角色，無法準確得知杏仁核在致敏化引發或表現等不同階段的影響。若綜合本實驗與過去研究，抑制杏仁核對致敏化的影響應是在致敏化形成的引發期或戒斷期，因此在表現期間抑制杏仁核對重複注射致敏化的影響效果不大，這或許也可反映致敏化的最終形成機制在神經上的是以增強中腦多巴胺系統內連結所導致，而與杏仁核或海馬較無關(Pierce & Kalivas, 1997)，後兩者即使有作用，也是在形成初期的調控。先前在陳德祐(2002)的研究中同樣指出，引發期以杏仁核顱內注射非 N-甲基-D-天門冬胺酸(non-NMDA)受體拮抗劑可抑制驚跳致敏化的形成，但若在挑戰期才施以顱內注射，則無法抑制致敏化的表現。除了杏仁核在致敏化不同階段的角色之外，本研究以驚跳反應測試可引發較強烈的壓力感受，也可能因此在情境壓力與重複藥物經驗共同作用下強化了致敏化的形成，使其在表現期間較不易被致敏迴路以外的腦區所調控。

在單次注射派典下顱內埋管得不到致敏化的效果，可能因其引發的致敏化需要同時有藥物經驗與情境壓力才得以形成(實驗 2-3)，因此更倚靠杏仁核的活性。儘管本實驗中利用埋管手術不會大幅度的影響杏仁核，但在手術過程中或後續通管時都可能難以避免地對杏仁核產生了部分傷害，並間接影響單次注射派典的致敏化形成，抑或是在顱內注射時間接影響了杏仁核的正常活動，使顱內埋管的老鼠身上測不到致敏化之效果。反而在重複注射派典下，就算埋管手術/通管經驗對於杏仁核有部分損壞，重複的藥物經驗仍可強化多巴胺系統的致敏迴路，使杏仁核調節致敏化形成的重要性相對降低，此解釋與實驗 3-2 中飼養籠重複注射的效果者有異曲同工之妙(見引發期情境於致敏化之形成)。

本研究結果反映了杏仁核活性對致敏化的表現取決於注射程序之不同，然而目前仍保有眾多議題待後續研究進一步探討。例如本研究僅探討杏仁核活性

於致敏表現期的影響，是否杏仁核活性在兩種注射情境下，對致敏化之引發期或戒斷期具有不同效果還有待探討。在行為紀錄上，是否採用驚跳反應引發的壓力感生成可透過杏仁核間接增強致敏化的建立也有待確認。此外為了避免對杏仁核結構造成太大損傷，在後續實驗之手術程序上，也建議可採用電生理紀錄或光遺傳學(optogenetics)等，透過間接紀錄或直接促進/抑制的方式了解杏仁核對致敏化不同階段的影響，如 Vestin 等人(2022)的電生理研究中認為致敏化的形成為杏仁核中不同子核區共同作用的結果。更重要的是，儘管杏仁核被認為是與情緒功能相關的重要腦區，在致敏化形成上杏仁核的活性是否能夠直接連結到個體情緒的反應，也可能需仰賴人類受試者主觀報告或動物受試者某些壓力指標量測(如腎上腺皮質素的分泌)的協助。後續研究者可以此論文行為資料作為參考，透過更全面的實驗設計以了解杏仁核在行為致敏化、以及情緒神經迴路對致敏化調節上所扮演的角色。

第五節 重複注射消旋安非他命於驚跳反應之倒 U 型助長趨勢

本研究一個有趣的發現在於重複注射消旋安非他命下，驚跳反應隨測驗天數具有倒 U 型的強化趨勢。在實驗 3-1 及 3-3 中，引發期間連續七天重複注射安非他命下，原先對驚跳反應無增強作用的 5.0 mg/kg 消旋安非他命，隨著注射天數對於驚跳反應的效果先是逐步增強，然後遞減，顯示重複給與消旋安非他命會以倒 U 型趨勢增強驚跳反應致敏化。此類似結果在先前以刻板行為或活動量為行為指標的致敏化研究中並未被觀察到，在先前多數致敏化實驗中，行為表現隨連續藥物注射下多為線性單向增加、並無先增後減之趨勢。此結果暗示了此立即致敏化的形成或許其中還包含了一個負向機制，並且透過驚跳反應的連續測試才可觀察到其影響。

壹、藥物引發行為反應與習慣化雙歷程理論

針對安非他命以倒 U 型趨勢增強驚跳反應的效果，過去有關習慣化的理論或許可提供參考。Groves 與 Thompson (1970)曾提出習慣化的雙歷程理論(dual-

process theory)，此理論指出一個刺激可引發兩獨立的歷程，包含降低反應的習慣化歷程(habituation process, [H])與升高反應的致敏化歷程(sensitization process, [S])，兩獨立歷程會共同影響中樞神經系統，而兩者的加總決定最後的行為反應幅度。若習慣化歷程大於致敏化歷程([H] > [S])，則反應降低展現行為習慣化；反之則展現行為致敏化([H] < [S])。若將此理論套用至本實驗中，重複注射消旋安非他命對驚跳反應的效果可能也同時包含致敏化與習慣化兩種歷程，而兩歷程的差異在於形成速度不同，安非他命引發的致敏化隨著重複注射較快展現，而藥物引發的習慣化則較晚才發展。由於我們觀察到的最終行為是兩歷程的加總，因此在初期安非他命致敏化剛展現時可觀察到驚跳反應隨注射天數逐漸上升之趨勢，然而到了後期由於安非他命習慣化的產生反而抑制了驚跳反應(圖 5-2)。

事實上除了致敏化的產生，先前研究中也早已證實了重複注射藥物可引發對藥物的習慣化(如耐藥性)(Carey & Damianopoulos, 2006; Damianopoulos & Carey, 1992; McSweeney, Murphy, & Kowal, 2005)。甚至在先前 Berridge 與 Robinson (2016)的文獻回顧中即有提到，心理刺激性藥物可同時引發習慣化與致敏化，且兩歷程在中樞神經內具有獨立的分子機制。在持續時間上，藥物的習慣化在停止藥物給予後很容易就消散，藥物引發的致敏化則可持續許久、甚至在藥物的戒斷期間發展增強。至於重複藥物注射下究竟是引發致敏化或習慣化，Carr 等人(2020)認為是受到注射程序的影響，若採以間歇性的施打藥物，則較容易產生致敏化，反之若以連續性施打，則較容易產生習慣化。類似的結論在 Kokkinidis (1984)的研究中也得到證實。Kokkinidis (1984)的研究中測試不同安非他命施打方式對驚跳反應的效果，結果顯示利用間歇性安非他命的施打可引發驚跳反應致敏化；反之若安非他命是連續性的被給予，則會產生對安非他命的習慣化。在先前陳德祐 (2002)的研究中以 5.0 mg/kg 右旋安非他命連續七天注射引發致敏化，在結果上雖可觀察到安非他命的效果雖在每天注射下都與生理食鹽水控制組有差異，但右旋安非他命對驚跳反應的效果似乎也隨注射天數下降，暗示產生習慣化的可能性。

透過以上觀察與理論，說明藥物既能夠引發致敏化、也能夠引發習慣化，而這兩種歷程在每次藥物給予時都可被引發，並透過藥物給予的程序影響了兩個歷程各自的發展，最終結合共同影響行為的表現。至於兩歷程的形成速率

上，先前研究也有顯示藥物引發的致敏化可在藥物給予後立即產生(Alvarez et al., 2006)，而藥物的習慣化在前述研究中多是經過長期接觸藥物緩慢形成，得以顯示兩歷程受藥物影響的形成速率上是先由致敏化形成、再逐漸發展習慣化。



貳、習慣化雙歷程理論與行為指標

儘管雙歷程理論的解釋看似合理，但何以在過去的研究較少觀察到藥物對引發行為上的倒U型趨勢，仍有待釐清。藥物致敏化的研究中，藥物對行為的效果通常是單方面增強；而藥物習慣化的研究中藥物對行為的效果也多是單向的漸弱，而本研究揣測其中的關鍵在於行為指標的測量。過去研究多以刻板行為或活動量等自發行為做指標，然而雙歷程理論的反射動作習慣化與驚跳致敏化歷程需透過刺激引發，因此相較之下驚跳反應透過聲音刺激引發的特性與雙歷程理論較為相符。此外先前研究也已證實驚跳反應可引發致敏化與習慣化(Pilz & Schnitzler, 1996)，並且兩個歷程於驚跳反應中是互相獨立(Davis & Astrachan, 1981; Davis & Sheard, 1976)，因此在偏重物藥物刺激的引發下，藥物可對驚跳反應的迴路同時引發反應的兩個歷程。同時如緒論所言，Poulos 與 Cappell (1991)的理論認為藥物的耐藥性(習慣化)必須搭配相對應的行為才得以產生，若僅是重複接受藥物但無引發行為則不會產生習慣化，而驚跳致敏化的研究也顯示同樣情形(陳德祐, 2002)。驚跳反應在行為上可明確被引發，在藥物注射下引發的驚跳反應具有對應執行的動作，相對的在活動量或刻板行為等自發行為上，由於藥物給予可引發多種的自發反應，隨藥效的變化而參雜交錯發生，不同行為間在形成致敏化或習慣化歷程上不如驚跳反應來的專一而易於偵測。

參、藥物引發雙歷程理論之後續驗證

透過雙歷程理論、驚跳反應本身對習慣化與致敏化的特性，以及行為執行的效果，可解釋在本研究中安非他命重複注射下引發的倒U型趨勢，然而儘管

在解釋上合理，此理論是否正確仍有待進一步證實，而本研究在此提出一套可能的方式，利用相同架構之實驗設計檢驗上述雙歷程理論之推論。

若本研究觀察到之倒 U 型趨勢背後確實有兩種歷程，且兩歷程之發展受藥物注射程序影響，則實驗者可改變引發期藥物注射之間距增強/抑制其中某一歷程。例如透過間隔式注射，使每次施打藥物前後皆間隔一天以增強致敏化歷程，並減緩習慣化歷程之形成速率；亦可反過來採用密集式注射，在一天內給予多次注射以增強習慣化歷程發展之速率。此兩種測試方式中，前者間隔式注射應可觀察到致敏化的形成可持續至重複施打藥物數次之後，而後者以密集式注射則可能直接觀察到藥物引發行為的降低，抑或是使倒 U 型趨勢在藥物注射下提前呈現。除此之外，若欲檢驗兩歷程的發展與持續，也可在引發期連續注射後不同的戒斷期長度下進行藥物挑戰，藉此觀察不同歷程隨時間的變化過程。

根據 Berridge 與 Robinson (2016)所言，習慣化歷程可在停藥後即消逝。但就本研究而言，實驗 3-1 發現重複注射結束兩天後，延宕致敏化仍未顯現，暗示習慣化歷程若會消失，其時程應會長於兩天。當然這也有可能暗示延宕致敏化其實是在立即致敏化之後獨立發展出來的。後續研究可嘗試於重複注射引發期後更長時間，例如兩周後進行挑戰，假設此時即可觀察到致敏化的表現，則可暗示習慣化歷程隨停藥的消逝，以及本研究在戒斷一個月觀察到的延宕致敏化與引發期立即致敏化應屬同一種歷程。反之若此時未觀察到致敏化的表現，則可能顯示延宕致敏化並非由立即致敏化延伸而來，而是需要較長戒斷期才得以重新產生的另一種致敏化歷程，因此此情況下可推論立即致敏化與延宕致敏化屬不同機制。

綜合以上，本研究重複注射消旋安非他命下的倒 U 型趨勢可從 Groves 與 Thompson (1970)的雙歷程理論與以解釋，雖根據本研究結果尚無法予以證實，是否此倒 U 型背後僅有兩種歷程也尚無定論，其也可能同時具備兩個以上歷程之間的交互作用才引發此倒 U 趨勢。後續研究可參照本研究之建議，透過實驗設計將兩種歷程於實驗中獨立出觀察其發展趨勢，透過增強/抑制其中某一歷程並觀察最終行為的表現。甚至可搭配數值模擬探討是否在藥物致敏化的形成上仍同時包含有習慣化的歷程。除此之外，本實驗僅從純行為角度探討，是否背後具有可對應的分子機制也有待進一步驗證。透過此雙歷程理論於藥物引發反

應的研究，將有助於釐清藥物習慣化與藥物致敏化在研究結果上的矛盾之處。

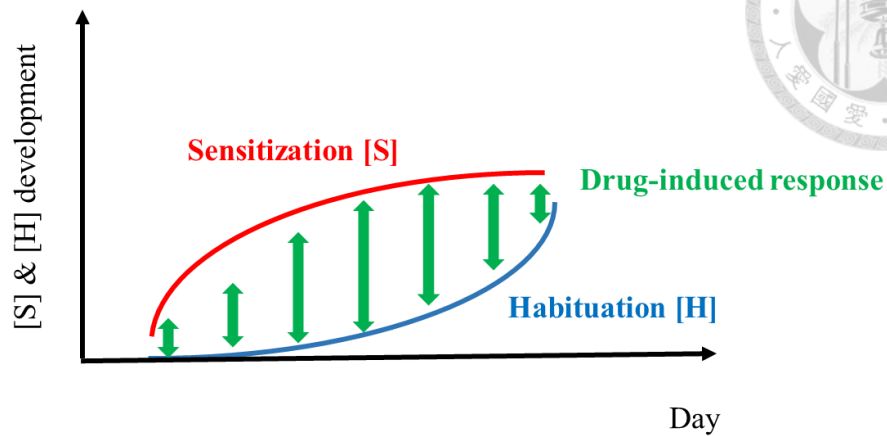


圖 5-2: 雙歷程理論於重複注射安非他命引發驚跳反應倒 U 型趨勢之示意圖

註：圖中紅色曲線為增進反應之致敏化歷程[S]，藍色為降低反應之習慣化歷程[H]，以致敏化歷程扣除習慣化歷程的差異即為最後行為表現結果(幅度為綠色雙箭頭)。在速率上藥物引發的致敏化形成較快，而藥物引發之習慣化發展則較慢，使得最終行為先是逐漸增加，隨後慢慢降低(可參考圖 4-13 與 4-20 之實驗結果)。

第六節 研究總結

本研究利用自製系統檢驗消旋安非他命引發的驚跳致敏化，並驗證不同調節因素對致敏化形成與表現之影響，就結果上可確立的是，致敏化的形成除了藥物經驗外，也受各種調節因素如引發情境、情緒反應、行為執行以及杏仁核活性所影響。當藥物重複給予後(重複注射)，調節因素的影響則相對減弱，形成的致敏化較穩定；反之當藥物經驗較少時(單一注射)，致敏化的形成容易受其他調節因素影響，形成較不穩定之致敏化(圖 5-3)。綜合顯示致敏迴路與其他調節迴路如情緒迴路對於致敏化的影響有其權重關係。在實際應用上，本研究結果暗示若以消旋安非他命作為處方用藥，應避免於短周期內重複大量服用，同時在每次使用下可儘量在熟悉環境中以避免引發較高的情緒反應或行為動作，如此可降低藥物致敏化形成的風險。

在行為致敏化的測量上，本研究的操弄多侷限於行為層面，在神經系統的

探討上，也僅涉及杏仁核的抑制，尚未涉及神經細胞與分子機制層次，未來研究可以本研究之行為結果作為參考，檢驗不同狀態下形成的致敏化是否有其機制上的不同，以期研究成果能更實際貼近安非他命醫療使用及成癮患者藥物致敏化的形成，提供實際的研究觀點及數據。

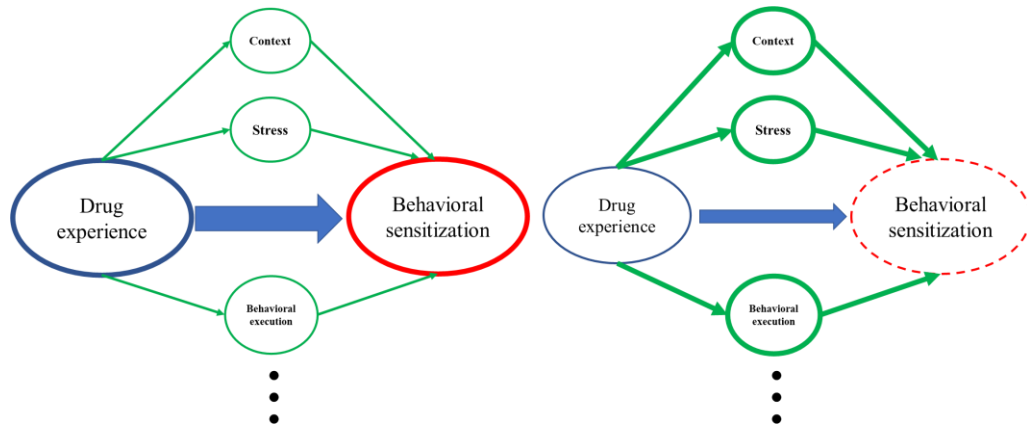


圖 5-3: 行為致敏化受藥物經驗及其他調節因素共同形塑

註：當藥物經驗充足時可形成較穩固之致敏化，其於的調節因素對致敏化的影響權重相對較低(圖左)；當藥物經驗較少時，致敏化則倚賴藥物與調節因素之共同作用，形成較弱之致敏化(圖右)。圖中以綠色圓框表不同調節因素。

參考文獻



- 陳德祐 (2002) :《安非他命之驚跳反應致敏效果與情緒迴路之關係》。(未出版之博士論文) 國立臺灣大學, 台北市。 <https://hdl.handle.net/11296/5x56dq>
- Alvarez, J. d. N., Fukushiro, D. F., Tatsu, J. A. O., de Carvalho, E. P., Gandolfi, A. C. d. C., Tsuchiya, J. B., . . . Frussa-Filho, R. (2006). Amphetamine-induced rapid-onset sensitization: role of novelty, conditioning and behavioral parameters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(4), 500-507. doi:10.1016/j.pbb.2006.03.010
- Arduino.cc. (2015). *Arduino - AboutUs*. Retrieved from <http://www.arduino.cc/en/Main/AboutUs>
- Badiani, A., Anagnostaras, S. G., & Robinson, T. E. (1995). The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology*, 117(4), 443-452. doi:10.1007/BF02246217
- Badiani, A., & Robinson, T. E. (2004). Drug-induced neurobehavioral plasticity: The role of environmental context. *Behavioural Pharmacology*, 15(5), 327-339. doi:10.1097/00008877-200409000-00004
- Barnes, C. D. (1988). *Sensitization in the nervous system* (Vol. 1). CRC Press.
- Battisti, J. J., Chang, C.-H., Uretsky, N. J., & Wallace, L. J. (1999). Sensitization of stereotyped behavior to amphetamine is context and response dependent. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 63(2), 263-269. doi:10.1016/S0091-3057(98)00259-7
- Bell, K., & Kalivas, P. W. (1996). Context-specific cross-sensitization between systemic cocaine and intra-accumbens AMPA infusion in the rat. *Psychopharmacology*, 127(1), 377-383. doi:10.1007/s002130050101
- Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T., & London, E. D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: A review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123-142. doi:10.1038/mp.2008.90
- Berridge, K. C. (2017). Incentive motivation and incentive salience. In *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*: Elsevier.

doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.00342-4

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *The American Psychologist*, *71*(8), 670-679. doi:10.1037/amp0000059

Bjijou, Y., De Deurwaerdere, P., Spampinato, U., Stinus, L., & Cador, M. (2002). D-Amphetamine-induced behavioral sensitization: Effect of lesioning dopaminergic terminals in the medial prefrontal cortex, the amygdala and the entorhinal cortex. *Neuroscience*, *109*(3), 499-516. doi:10.1016/S0306-4522(01)00508-5

Bloise, E., Carey, R. J., & Carrera, M. P. (2007). Behavioral sensitization produced by a single administration of apomorphine: implications for the role of Pavlovian conditioning in the mediation of context-specific sensitization. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *86*(3), 449-457. doi:10.1016/j.pbb.2007.01.002

Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Gunn, R. N., Baker, G. B., Diksic, M., & Benkelfat, C. (2006). Modeling sensitization to stimulants in humans: An [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Archives of General Psychiatry*, *63*(12), 1386-1395. doi:10.1001/archpsyc.63.12.1386

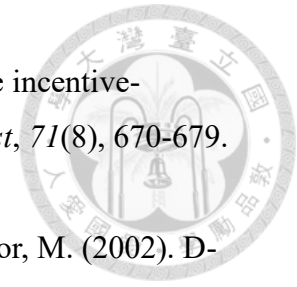
Bonate, P. L., Swann, A., & Silverman, P. B. (1996). Context-dependent cross-sensitization between cocaine and amphetamine. *Life Sciences*, *60*(1), PL1-PL7. doi:10.1016/S0024-3205(96)00591-7

Booze, R. M., Welch, M. A., Wood, M. L., Billings, K. A., Apple, S. R., & Mactutus, C. F. (1999). Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: Gender differences and gonadal hormones. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *64*(4), 827-839. doi:10.1016/S0091-3057(99)00169-0

Borowski, T. B., & Kokkinidis, L. (1992). Long-term influence of d-amphetamine on mesolimbic brain-stimulation reward: Comparison to chronic haloperidol and naloxone effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *43*(1), 1-15. doi:10.1016/0091-3057(92)90634-r

Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1990). Startle reflex modification: Emotion or attention? *Psychophysiology*, *27*(5), 513-522. doi:10.1111/j.1469-8986.1990.tb01966.x

Browne, R. G., & Segal, D. S. (1977). Metabolic and experiential factors in the behavioral response to repeated amphetamine. *Pharmacology Biochemistry*



- and Behavior*, 6(5), 545-552. doi:10.1016/0091-3057(77)90115-0
- Cador, M., Bjijou, Y., & Stinus, L. (1995). Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience*, 65(2), 385-395. doi:10.1016/0306-4522(94)00524-9
- Cador, M., Cole, B. J., Koob, G. F., Stinus, L., & Le Moal, M. (1993). Central administration of corticotropin releasing factor induces long-term sensitization to d-amphetamine. *Brain Research*, 606(2), 181-186. doi:10.1016/0006-8993(93)90982-S
- Calabrese, E. J. (2008). Addiction and dose response: The psychomotor stimulant theory of addiction reveals that hormetic dose responses are dominant. *Critical Reviews in Toxicology*, 38(7), 599-617. doi:10.1080/10408440802026315
- Calipari, E. S., Ferris, M. J., & Jones, S. R. (2014). Extended access of cocaine self-administration results in tolerance to the dopamine-elevating and locomotor-stimulating effects of cocaine. *Journal of Neurochemistry*, 128(2), 224-232. doi:10.1111/jnc.12452
- Carey, R. J., & Damianopoulos, E. N. (2006). Cocaine conditioning and sensitization: The habituation factor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(1), 128-133. doi:10.1016/j.pbb.2006.04.017
- Carr, C. C., Ferrario, C. R., & Robinson, T. E. (2020). Intermittent access cocaine self-administration produces psychomotor sensitization: Effects of withdrawal, sex and cross-sensitization. *Psychopharmacology (Berl)*, 237(6), 1795-1812. doi:10.1007/s00213-020-05500-4
- Cassella, J. V., & Davis, M. (1986). The design and calibration of a startle measurement system. *Physiology & Behavior*, 36(2), 377-383. doi:10.1016/0031-9384(86)90032-6
- Chapman, H. C., Visser, K. F., Mittal, V. A., Gibb, B. E., Coles, M. E., & Strauss, G. P. (2020). Emotion regulation across the psychosis continuum. *Development and Psychopathology*, 32(1), 219-227. doi:10.1017/S0954579418001682
- Chinen, C. C., Faria, R. R., & Frussa-Filho, R. (2006). Characterization of the rapid-onset type of behavioral sensitization to amphetamine in mice: Role of drug-environment conditioning. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 151-159. doi:10.1038/sj.npp.1300789
- Cleck, J. N., & Blendy, J. A. (2008). Making a bad thing worse: Adverse effects of

- stress on drug addiction. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 454-461. doi:10.1172/JCI33946
- Cole, B. J., Cador, M., Stinus, L., Rivier, J., Vale, W., Koob, G. F., & Le Moal, M. (1990). Central administration of a CRF antagonist blocks the development of stress-induced behavioral sensitization. *Brain Research*, 512(2), 343-346. doi:10.1016/0006-8993(90)90646-S
- Cook, E. W., Hawk, L. W., Davis, T. L., & Stevenson, V. E. (1991). Affective individual differences and startle reflex modulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(1), 5. doi:10.1037/0021-843x.100.1.5
- Crombag, H. S., Badiani, A., Chan, J., Dell'Orco, J., Dineen, S. P., & Robinson, T. E. (2001). The ability of environmental context to facilitate psychomotor sensitization to amphetamine can be dissociated from its effect on acute drug responsiveness and on conditioned responding. *Neuropsychopharmacology*, 24(6), 680-690. doi:10.1016/S0893-133X(00)00238-4
- Cruz, F. C., Marin, M. T., Leão, R. M., & Planeta, C. S. (2012). Stress-induced cross-sensitization to amphetamine is related to changes in the dopaminergic system. *Journal of Neural Transmission*, 119(4), 415-424. doi:10.1007/s00702-011-0720-8
- Cunningham, C. L., & Noble, D. (1992). Conditioned activation induced by ethanol: Role in sensitization and conditioned place preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43(1), 307-313. doi:10.1016/0091-3057(92)90673-4
- Curran, C., Byrappa, N., & McBride, A. (2004). Stimulant psychosis: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 185, 196-204. doi:10.1192/bjp.185.3.196
- Damianopoulos, E. N., & Carey, R. J. (1992). Conditioning, habituation and behavioral reorganization factors in chronic cocaine effects. *Behavioural Brain Research*, 49(2), 149-157. doi:10.1016/s0166-4328(05)80159-7
- Davis, M., & Astrachan, D. I. (1981). Spinal modulation of acoustic startle: Opposite effects of clonidine and d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 75(3), 219-225. doi:10.1007/BF00432427
- Davis, M., & Sheard, M. H. (1976). p-Chloroamphetamine (PCA): Acute and chronic effects on habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats. *European Journal of Pharmacology*, 35(2), 261-273. doi:10.1016/0014-

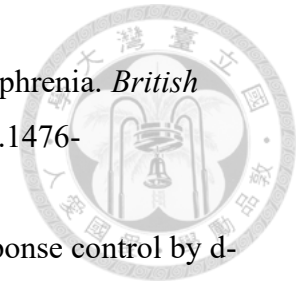
2999(76)90228-4

- Davis, M., Svensson, T. H., & Aghajanian, G. K. (1975). Effects of d- and l-amphetamine on habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats. *Psychopharmacologia*, 43(1), 1-11. doi:10.1007/BF00437607
- Easton, N., Steward, C., Marshall, F., Fone, K., & Marsden, C. (2007). Effects of amphetamine isomers, methylphenidate and atomoxetine on synaptosomal and synaptic vesicle accumulation and release of dopamine and noradrenaline in vitro in the rat brain. *Neuropharmacology*, 52(2), 405-414. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.07.035
- Eaton, R. C. (1984). *Neural mechanisms of startle behavior*. Springer Science & Business Media. doi:10.1007/978-1-4899-2286-1
- Falk, J. L., Ma, F., & Lau, C. E. (1991). Chronic oral cocaine self-administration: Pharmacokinetics and effects on spontaneous and discriminative motor functions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257(1), 457-465.
- Fawcett, T. J., Cooper, C. S., Longenecker, R. J., & Walton, J. P. (2020). Automated classification of acoustic startle reflex waveforms in young CBA/CaJ mice using machine learning. *Journal of Neuroscience Methods*, 344, 108853. doi:10.1016/j.jneumeth.2020.108853
- Garcia-Keller, C., Martinez, S. A., Esparza, M. A., Bollati, F., Kalivas, P. W., & Cancela, L. M. (2013). Cross-sensitization between cocaine and acute restraint stress is associated with sensitized dopamine but not glutamate release in the nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 37(6), 982-995. doi:10.1111/ejn.12121
- Gaytan, O., Lewis, C., Swann, A., & Dafny, N. (1999). Diurnal differences in amphetamine sensitization. *European Journal of Pharmacology*, 374(1), 1-9. doi:10.1016/s0014-2999(99)00243-5
- George, S. (2003). An audit of the effectiveness of amphetamine isomer ratios as a marker of Dexedrine compliance in amphetamine abusers. *Addiction Biology*, 8(4), 439-443. doi:10.1080/13556210310001646411
- George, S., & Braithwaite, R. A. (2000). Using amphetamine isomer ratios to determine the compliance of amphetamine abusers prescribed dexedrine. *Journal of Analytical Toxicology*, 24(3), 223-227. doi:10.1093/jat/24.3.223
- Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1987). Startle habituation and sensorimotor gating in

- schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 643-668. doi:10.1093/schbul/13.4.643
- Geyer, M. A., Swerdlow, N. R., Mansbach, R. S., & Braff, D. L. (1990). Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 25(3), 485-498. doi:10.1016/0361-9230(90)90241-Q
- Glaser, P. E., Thomas, T. C., Joyce, B. M., Castellanos, F. X., & Gerhardt, G. A. (2005). Differential effects of amphetamine isomers on dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens core. *Psychopharmacology*, 178(2), 250-258. doi:10.1007/s00213-004-2012-6
- Gómez-Nieto, R., Horta-Júnior, J. d. A. C., Castellano, O., Millian-Morell, L., Rubio, M. E., & López, D. E. (2014). Origin and function of short-latency inputs to the neural substrates underlying the acoustic startle reflex. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 216. doi:10.3389/fnins.2014.00216
- Griffith, J. (1966). A study of illicit amphetamine drug traffic in Oklahoma city. *American Journal of Psychiatry*, 123(5), 560-569. doi:10.1176/ajp.123.5.560
- Groves, P. M., & Thompson, R. F. (1970). Habituation: a dual-process theory. *Psychological Review*, 77(5), 419. doi:10.1037/h0029810
- Guillory, A. M., Herrera, S. H., Baker, L. K., Bubula, N., Forneris, J., You, Z.-B., . . . Singer, B. F. (2022). Conditioned inhibition of amphetamine sensitization. *Neurobiology of Learning and Memory*, 192, 107636. doi:10.1016/j.nlm.2022.107636
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 27(6), 479-496. doi:10.1177/0269881113482532
- Horger, B. A., Shelton, K., & Schenk, S. (1990). Preexposure sensitizes rats to the rewarding effects of cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37(4), 707-711. doi:10.1016/0091-3057(90)90552-s
- Hu, M., & Becker, J. B. (2003). Effects of sex and estrogen on behavioral sensitization to cocaine in rats. *Journal of Neuroscience*, 23(2), 693. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-02-00693.2003
- Jing, L., Zhang, M., Li, J. X., Huang, P., Liu, Q., Li, Y. L., . . . Liang, J. H. (2014). Comparison of single versus repeated methamphetamine injection induced behavioral sensitization in mice. *Neuroscience Letters*, 560, 103-106.

doi:10.1016/j.neulet.2013.12.024

- Jones, C., Watson, D., & Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, *164*(4), 1162-1194. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x
- Jones, C. N., Hill, H. F., & Harris, R. T. (1974). Discriminative response control by d-amphetamine and related compounds in the rat. *Psychopharmacologia*, *36*(4), 347-356. doi:10.1007/bf00422566
- Joyce, E. M., & Iversen, S. D. (1979). The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neuroscience Letters*, *14*(2-3), 207-212. doi:10.1016/0304-3940(79)96149-4
- Kabbaj, M., Isgor, C., Watson, S. J., & Akil, H. (2002). Stress during adolescence alters behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience*, *113*(2), 395-400. doi:10.1016/S0306-4522(02)00188-4
- Kilts, C. D. (2001). Imaging the roles of the amygdala in drug addiction. *Psychopharmacology Bulletin*, *35*(1), 84-94.
- Koch, M., & Schnitzler, H.-U. (1997). The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research*, *89*(1), 35-49. doi:10.1016/S0166-4328(97)02296-1
- Kokkinidis, L. (1984). Effects of chronic intermittent and continuous amphetamine administration on acoustic startle. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *20*(3), 367-371. doi:10.1016/0091-3057(84)90272-7
- Kokkinidis, L., & Anisman, H. (1980). Amphetamine models of paranoid schizophrenia: an overview and elaboration of animal experimentation. *Psychological Bulletin*, *88*(3), 551-579. doi:10.1037/0033-2909.88.3.551
- Kokkinidis, L., & MacNeill, E. P. (1982). Potentiation of d-amphetamine and L-dopa-induced acoustic startle activity after long-term exposure to amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, *78*(4), 331-335. doi:10.1007/bf00433736
- Kolta, M., Scalzo, F., Ali, S., & Holson, R. (1990). Ontogeny of the enhanced behavioral response to amphetamine in amphetamine-pretreated rats. *Psychopharmacology*, *100*(3), 377-382. doi:10.1007/BF02244610
- Korn, H., & Faber, D. S. (1996). Escape behavior — brainstem and spinal cord circuitry and function. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(6), 826-832. doi:10.1016/S0959-4388(96)80034-1
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the

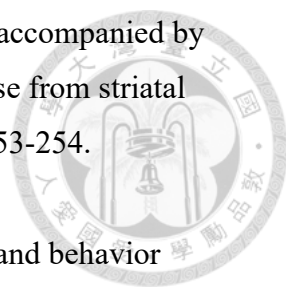


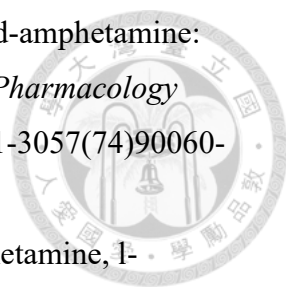
startle reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377. doi:10.1037/0033-295X.97.3.377

- Laviola, G., Wood, R. D., Kuhn, C., Francis, R., & Spear, L. P. (1995). Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275(1), 345-357.
- Leith, N. J., & Kuczenski, R. (1982). Two dissociable components of behavioral sensitization following repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 76(4), 310-315. doi:10.1007/bf00449116
- Li, L., Du, Y., Li, N., Wu, X., & Wu, Y. (2009). Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(8), 1157-1167. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.02.001
- Liu, Y., Morgan, D., & Roberts, D. C. S. (2007). Cross-sensitization of the reinforcing effects of cocaine and amphetamine in rats. *Psychopharmacology*, 195(3), 369-375. doi:10.1007/s00213-007-0909-6
- Livingstone, K., Harper, S., & Gillanders, D. (2009). An exploration of emotion regulation in psychosis. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*, 16(5), 418-430. doi:10.1002/cpp.635
- Mattingly, B. A., Koch, C., Osborne, F. H., & Gotsick, J. E. (1997). Stimulus and response factors affecting the development of behavioral sensitization to apomorphine. *Psychopharmacology*, 130(2), 109-116. doi:10.1007/s002130050217
- Mattson, B. J., Koya, E., Simmons, D. E., Mitchell, T. B., Berkow, A., Crombag, H. S., & Hope, B. T. (2008). Context-specific sensitization of cocaine-induced locomotor activity and associated neuronal ensembles in rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 27(1), 202-212. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05984.x
- McKerchar, T. L., Zarcone, T. J., & Fowler, S. C. (2006). Use of a force-plate actometer for detecting and quantifying vertical leaping induced by amphetamine in BALB/cJ mice, but not in C57BL/6J, DBA/2J, 129X1/SvJ, C3H/HeJ, and CD-1 mice. *Journal of Neuroscience Methods*, 153(1), 48-54. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.10.002
- McSweeney, F. K., Murphy, E. S., & Kowal, B. P. (2005). Regulation of drug taking

- by sensitization and habituation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 13(3), 163. doi:10.1037/1064-1297.13.3.163
- Mueller, K., Kunko, P. M., Whiteside, D., & Haskett, C. (1989). Time course of amphetamine-induced locomotor stereotypy in an open field. *Psychopharmacology (Berl)*, 99(4), 501-507. doi:10.1007/bf00589899
- Neisewander, J. L., Baker, D. A., Fuchs, R. A., Tran-Nguyen, L. T., Palmer, A., & Marshall, J. F. (2000). Fos protein expression and cocaine-seeking behavior in rats after exposure to a cocaine self-administration environment. *Journal of Neuroscience*, 20(2), 798-805. doi:10.1523/jneurosci.20-02-00798.2000
- Paulson, P. E., Camp, D. M., & Robinson, T. E. (1991). Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 103(4), 480-492. doi:10.1007/bf02244248
- Paulson, P. E., & Robinson, T. E. (1995). Amphetamine-induced time-dependent sensitization of dopamine neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: A microdialysis study in behaving rats. *Synapse*, 19(1), 56-65. doi:10.1002/syn.890190108
- Peleg-Raibstein, D., Knuesel, I., & Feldon, J. (2008). Amphetamine sensitization in rats as an animal model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 191(2), 190-201. doi:10.1016/j.bbr.2008.03.037
- Phillips, A. G., Brooke, S. M., & Fibiger, H. C. (1975). Effects of amphetamine isomers and neuroleptics on self-stimulation from the nucleus accumbens and dorsal nor-adrenergic bundle. *Brain Research*, 85(1), 13-22. doi:10.1016/0006-8993(75)90998-1
- Phillips, A. G., & Di Ciano, P. (1996). Behavioral sensitization is induced by intravenous self-administration of cocaine by rats. *Psychopharmacology*, 124(3), 279-281. doi:10.1007/BF02246669
- Phillips, T. J., Roberts, A. J., & Lessov, C. N. (1997). Behavioral sensitization to ethanol: Genetics and the effects of stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57(3), 487-493. doi:10.1016/S0091-3057(96)00448-0
- Piazza, P. V., Deminière, J. M., le Moal, M., & Simon, H. (1989). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, 245(4925), 1511-1513. doi:10.1126/science.2781295
- Piazza, P. V., Deminière, J. M., le Moal, M., & Simon, H. (1990). Stress- and

- pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Research*, 514(1), 22-26. doi:10.1016/0006-8993(90)90431-A
- Pierce, R. C., & Kalivas, P. W. (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research Reviews*, 25(2), 192-216. doi:10.1016/s0165-0173(97)00021-0
- Pierce, R. C., Reeder, D., Hicks, J., Morgan, Z., & Kalivas, P. (1997). Ibotenic acid lesions of the dorsal prefrontal cortex disrupt the expression of behavioral sensitization to cocaine. *Neuroscience*, 82(4), 1103-1114. doi:10.1016/s0306-4522(97)00366-7
- Pilz, P. K., & Schnitzler, H.-U. (1996). Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: Amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66(1), 67-79. doi:10.1006/nlme.1996.0044
- Pinel, J. P. J., Kim, C. K., & Mana, M. J. (1990). Contingent tolerance to the anticonvulsant effects of drugs on kindled convulsions. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling 4* (pp. 283-297). Boston, MA: Springer US. doi:10.1007/978-1-4684-5796-4_21
- Pope, S. G., Dean, P., & Redgrave, P. (1980). Dissociation of d-amphetamine-induced locomotor activity and stereotyped behaviour by lesions of the superior colliculus. *Psychopharmacology*, 70(3), 297-302. doi:10.1007/BF00427890
- Post, R. M., Lockfeld, A., Squillace, K. M., & Contel, N. R. (1981). Drug-environment interaction: Context dependency of cocaine-induced behavioral sensitization. *Life Sciences*, 28(7), 755-760. doi:10.1016/0024-3205(81)90157-0
- Post, R. M., Weiss, S. R., & Pert, A. (1992). Sensitization and kindling effects of chronic cocaine administration. In (pp. 115-161): CRC Press: Boca Raton.
- Poulos, C. X., & Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Review*, 98(3), 390. doi:10.1037/0033-295x.98.3.390
- Robinson, T. E. (1984). Behavioral sensitization: Characterization of enduring changes in rotational behavior produced by intermittent injections of amphetamine in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 84(4), 466-475. doi:10.1007/bf00431451

- 
- Robinson, T. E., & Becker, J. B. (1982). Behavioral sensitization is accompanied by an enhancement in amphetamine-stimulated dopamine release from striatal tissue in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 85(2), 253-254. doi:10.1016/0014-2999(82)90478-2
- Robinson, T. E., & Becker, J. B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, 396(2), 157-198. doi:10.1016/s0006-8993(86)80193-7
- Robinson, T. E., Becker, J. B., & Presty, S. K. (1982). Long-term facilitation of amphetamine-induced rotational behavior and striatal dopamine release produced by a single exposure to amphetamine: Sex differences. *Brain Research*, 253(1), 231-241. doi:10.1016/0006-8993(82)90690-4
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291. doi:10.1016/0165-0173(93)90013-P
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54(1), 25-53. doi:10.1146/annurev.psych.54.101601.145237
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: Some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363(1507), 3137-3146. doi:10.1098/rstb.2008.0093
- Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., Miserendino, M. J., & Davis, M. (1991). A direct projection from the central nucleus of the amygdala to the acoustic startle pathway: Anterograde and retrograde tracing studies. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 817. doi:10.1037/0735-7044.105.6.817
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., & Malenka, R. C. (2003). Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 37(4), 577-582. doi:10.1016/s0896-6273(03)00021-7
- Salazar-Juárez, A., Barbosa-Méndez, S., Jurado, N., Hernández-Miramontes, R., Leff, P., & Antón, B. (2016). Mirtazapine prevents induction and expression of cocaine-induced behavioral sensitization in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 68, 15-24. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.02.010
- Sax, K. W., & Strakowski, S. M. (2001). Behavioral sensitization in humans. *Journal of Addictive Diseases*, 20(3), 55-65. doi:10.1300/J069v20n03_06

- 
- Segal, D. S., & Mandell, A. J. (1974). Long-term administration of d-amphetamine: Progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2(2), 249-255. doi:10.1016/0091-3057(74)90060-4
- Smith, R. C., & Davis, J. M. (1977). Comparative effects of d-amphetamine, l-amphetamine, and methylphenidate on mood in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 53(1), 1-12. doi:10.1007/bf00426687
- Steketee, J. D., & Kalivas, P. W. (2011). Drug wanting: Behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 348-365. doi:10.1124/pr.109.001933
- Stewart, J., & Vezina, P. (1991). Extinction procedures abolish conditioned stimulus control but spare sensitized responding to amphetamine. *Behavioural Pharmacology*, 2(1), 65-71. doi:10.1097/00008877-199102000-00009
- Strakowski, S. M., Sax, K. W., Rosenberg, H. L., DelBello, M. P., & Adler, C. M. (2001). Human response to repeated low-dose d-amphetamine: Evidence for behavioral enhancement and tolerance. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 548-554. doi:10.1016/S0893-133X(01)00253-6
- Taylor, K. M., & Snyder, S. H. (1970). Amphetamine: Differentiation by d and l isomers of behavior involving brain norepinephrine or dopamine. *Science*, 168(3938), 1487-1489. doi:10.1126/science.168.3938.1487
- Tirelli, E., & Terry, P. (1998). Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: The role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes. *Behavioural Pharmacology*, 9(5-6), 409-419. doi:10.1097/00008877-199809000-00004
- Tost, H., Alam, T., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(5), 689-700. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.06.005
- Trombin, T. F., Procópio-Souza, R., Kameda, S. R., Zanolenci, L. H. F., Fukushiro, D. F., Calzavara, M. B., . . . Frussa-Filho, R. (2018). Environmental novelty modulates the induction and expression of single injection-induced behavioral sensitization to morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 173, 90-95. doi:10.1016/j.pbb.2018.07.006
- Van Den Buuse, M., Garner, B., Gogos, A., & Kusljic, S. (2005). Importance of animal models in schizophrenia research. *Australian & New Zealand Journal*

- of Psychiatry*, 39(7), 550-557. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01626.x
- Vanderschuren, L. J., Schmidt, E. D., De Vries, T. J., Van Moorsel, C. A., Tilders, F. J., & Schoffelmeer, A. N. (1999). A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *Journal of Neuroscience*, 19(21), 9579-9586. doi:10.1523/jneurosci.19-21-09579.1999
- Vestin, E., Lagström, O., Domi, A., Ericson, M., Söderpalm, B., & Adermark, L. (2022). Differential and long-lasting changes in neurotransmission in the amygdala of male Wistar rats during extended amphetamine abstinence. *Neuropharmacology*, 210, 109041. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.109041
- Vezina, P., & Leyton, M. (2009). Conditioned cues and the expression of stimulant sensitization in animals and humans. *Neuropharmacology*, 56, 160-168. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.070
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94(4), 469-492. doi:10.1037/0033-295X.94.4.469
- Wise, R. A., Gingras, M. A., & Amit, Z. (1996). Influence of novel and habituated testing conditions on cocaine sensitization. *European Journal of Pharmacology*, 307(1), 15-19. doi:10.1016/0014-2999(96)00218-X
- Wise, R. A., & Koob, G. F. (2014). The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*, 39(2), 254-262. doi:10.1038/npp.2013.261
- Wolf, M. E., Dahlin, S. L., Hu, X. T., Xue, C. J., & White, K. (1995). Effects of lesions of prefrontal cortex, amygdala, or fornix on behavioral sensitization to amphetamine: comparison with N-methyl-D-aspartate antagonists. *Neuroscience*, 69(2), 417-439. doi:10.1016/0306-4522(95)00248-H
- Wolf, M. E., White, F. J., Nassar, R., Brooderson, R. J., & Khansa, M. R. (1993). Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264(1), 249-255.
- Yokel, R. A., & Pickens, R. (1973). Self-administration of optical isomers of amphetamine and methylamphetamine by rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 187(1), 27-33.