

Bağımlılığın Patofizyolojisi

Pathophysiology of Addiction

Egemen KAYA¹, Deniz AKPINAR², Havva AKPINAR³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Alkol, sigara ve yasaklı maddelerin kullanımı, yol açtığı sağlık problemlerinin yanında, iş gücünde kayba ve suça eğilimde artmaya sebep olmasıyla, ortaya çıkan maddi ve manevi hasarı daha da arttırmaktadır. Bağımlılık sadece maddelere karşı oluşmamakta, kumar, internet, yeme, iş, egzersiz, alışveriş bağımlılığı gibi türlerle de günümüzde giderek çeşitliliği artmaktadır. Tedavi edilebilmesine rağmen, nükslerin sıklığı ile karakterizedir. Beyin yapıları, çevresel ve kişiye bağlı etkenler, genetik özellikler bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. Kullanılan maddeler bağımlılık oluşumuna sebep olurken, ödül sistemi, karar verme, hafıza ile ilgili beyin yapılarında değişikliklere yol açmaktadır. Mezokortikolimbik sistem, ödül sisteminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Dopamin bu sistemdeki ana nörotransmitterdir. Kumar, internet kullanımı, yeme, alışveriş gibi davranışlar da, bağımlılığa yol açan maddeler gibi ödül yolağını aktive ederek, DA salınımı arttırmaktadır. Mezokortikolimbik yolak ve bağlantılı beyin yapılarındaki bozukluklar bağımlılık oluşumunda rol oynamaktadır. Dopaminerjik mezokortikolimbik sistem dışında, başka sistem ve nörotransmitterlerin de bağımlılık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Madde Bağımlılığı, Mezokortikolimbik Sistem, Nikotin

Abstract

The use of alcohol, tobacco and illegal drugs, apart from causing health problems, also increases the loss of labor and tendency to crime. Addiction not only occurs against substances, but also varies as gambling, internet, eating, work, exercise and shopping addiction. Although it can be treated, it is characterized by the high frequency of recurrences. Brain parts, environmental and individual factors, genetic characteristics play a major role in the development of addiction. While the substance use causes addiction, they lead to changes in the reward system, decision-making and memory related brain parts. The mesocorticolimbic system is an important part of the reward system. Dopamine is the main neurotransmitter in this system. Behaviors such as gambling, internet use, eating and shopping also increase the release of dopamine by activating the reward pathway, such as substances that cause addiction. Disorders in the mesocorticolimbic pathway and associated brain parts play a role in the formation of addiction. Apart from the dopaminergic mesocorticolimbic system, other systems and neurotransmitters are thought to be effective in the development of addiction.

Keywords: Alcohol, Drug Addiction, Mesocorticolimbic System, Nicotine

Giriş

Bağımlılık, bireyler üzerindeki fiziksel ve psikolojik tüm olumsuz etkilerine rağmen, alkol, esrar, morfin, metamfetamin, nikotin gibi maddelerin ve kimyasalların tüketilmesi için aranması ve kullanılması, kullanılmasına başlandıktan sonra kişinin alımı durdurulmada sıkıntı yaşamaması ve alımın kesilmesi durumunda yoksunluk belirtilerini gösteren disfori, anksiyete, irritabilite gibi negatif duygusal durumlara yol açması ile karakterize; genetik, nörogelişimsel ve sosyokültürel bileşenleri olan kronik bir hastalıktır. Alkol, sigara ve yasaklı maddelerin kullanımı, yol açtığı sağlık problemlerinin yanında, iş gücünde kayba ve suça eğilimde artmaya sebep olmasıyla, ortaya çıkan maddi ve manevi hasarı daha da arttırmaktadır. Bağımlılık sadece maddelere karşı

oluşmamakta, kumar, internet, yeme, iş, egzersiz, alışveriş bağımlılığı gibi türlerle de günümüzde giderek çeşitliliği artmaktadır. Tedavi edilebilmesine rağmen, nükslerin sıklığı ile karakterizedir. Beyin yapıları, çevresel ve kişiye bağlı etkenler, genetik özellikler bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. (1-5)

2019 Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre, 2017 yılında 15-64 yaş arasındaki nüfusun %5.5'i, yaklaşık 270 milyon kişi, madde kullanmıştır. Madde kullanımına bağlı ölümlerin %66'sının sebebi olan opioid kullanımı bir önceki yıla göre %56 oranında artmıştır. En ciddi sağlık sorunları, maddeyi enjekte eden kişilerde görülmektedir, yarım doz Hepatit C, yaklaşık %10'u da HIV ile yaşamaktadır. Madde kullanımına bağlı olarak görülen ölüm sayısı 585.000 ve kaybedilen sağlıklı yaşam yılı 42 milyon yıl olarak saptanmıştır. (6)

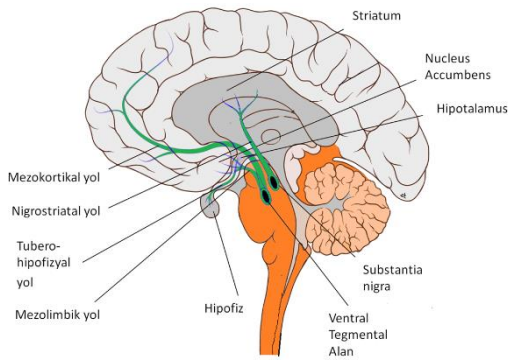
Kullanılan maddeler bağımlılık oluşumuna sebep olurken, ödül sistemi, karar verme, hafıza ve bellek ile ilgili beyin yapılarında değişikliklere yol açmaktadır. Mezokortikolimbik sistem, ödül sisteminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Dopaminerjik yollardan bir tanesini oluşturan mezokortikolimbik yolak, mezolimbik ve mezokortikal yolların birleşimiyle meydana gelmektedir. Dopamin (DA) bu sistemdeki ana nörotransmitterdir. Mezolimbik yolak ventral tegmental alandan (VTA), ventral striatum,

	ORCID No
Egemen KAYA	0000-0003-0466-7294
Deniz AKPINAR	0000-0002-7270-2373
Havva AKPINAR	0000-0002-6309-8135

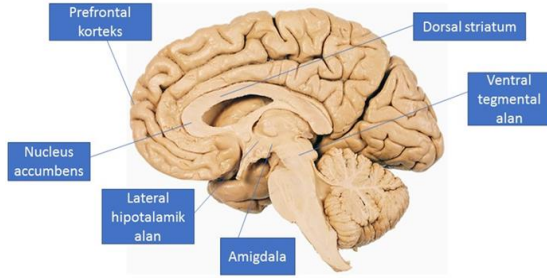
Başvuru Tarihi / Received: 26.12.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 31.12.2019

Adres / Correspondence : Egemen KAYA
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
e-posta / e-mail : egemenky@gmail.com

amigdala (AMG) ve hipokampüse uzanırken, mezokortikal yol VTA'dan, prefrontal kortekse uzanmaktadır (Şekil 1). Bağımlılığa yol açan maddeler, ventral striatumda DA salımını arttırmaktadır. Kumar, internet kullanımı, yeme, alışveriş gibi davranışlar da, bağımlılığa yol açan maddeler gibi mezolimbik yolağı aktive ederek, DA salımını arttırmaktadır. Bu şekilde, DA salımındaki artış, başarı elde etmek veya güzel bir yemek gibi doğal düzeneklere göre daha fazla miktarda olmaktadır. Mezokortikolimbik yolak ve bağlantılı beyin yapılarındaki bozukluklar bağımlılık oluşumunda rol oynamaktadır (Şekil 2). Ancak dopaminerjik mezokortikolimbik sistem dışında, başka sistem ve nörotansmitterlerin de bağımlılık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (7–9).



Şekil 1. Dopaminerjik yollar



Şekil 2. Mezokortikolimbik sistem yapıları

Mezokortikolimbik yolak projeksiyonları VTA'dan başlamaktadır. VTA iki ana hücre popülasyonu içermektedir: VTA'daki hücrelerin yarısından fazlası dopaminerjik nöronlardır. VTA dopaminerjik nöronları nukleus accumbens (NAc), PFC ve AMG'ye projeksiyonlar göndermektedir; VTA, GABAerjik nöronlar da içermektedir. Bu nöronlar dopaminerjik nöronları inhibe etmektedir (10–12).

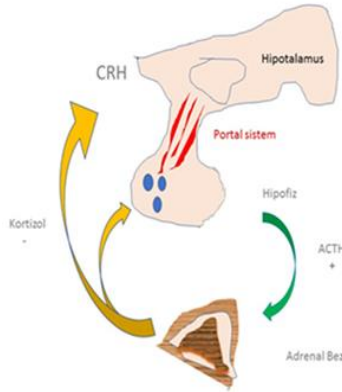
Bağımlılık oluşturan maddeler, temel olarak mezolimbik dopamin yolağını aktive etmektedir.

Intraperitoneal kokain uygulaması lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır. Dopamin yalnız başına NAc'ye enjekte edildiğinde de, psikostimülanlara benzer şekilde, lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır (13,14).

Mezokortikolimbik sistem dışında, bir başka dopaminerjik yol olan nigrostriatal yolak da bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. Nigrostriatal yolak, orta beyindeki substansiya nigra pars kompakta ve dorsal striatum arasında uzanmaktadır. Ventral striatum, motivasyon ve pekiştirme öğrenilmesi ile ilişkili iken; dorsal striatum eylem seçimi, hedefe yönelik davranış ve alışkanlıkların ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiştir. Mezokortikolimbik yolakta hedef bölgelerden olan amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks (PFC) ise kodlama ve koşullandırma süreçlerinde görev almaktadır (15–17).

Maddenin ilk kez kullanımıyla beraber herkeste bağımlılık oluşmaz. Bu durum, hem her madde için bağımlılık oluşturma potansiyelinin farklı olmasıyla hem de kişinin genetik özellikleriyle ilgilidir. Maddenin ilk kullanımıyla beraber haz ve doyum oluşmaktadır. İmpulsivite olarak adlandırılan, etkinliğin başlamasının durdurulamadığı bu dönemde, temel etkili olan beyin yapısı ventral striatumdur. Madde alımı, kumar, internet kullanımı gibi eylemlerin devam etmesi ile beraber kompulsivite olarak adlandırılan, etkinliğin sonlandırılmadığı bir dönem başlar. Kişinin amacı maddeyi ya da eylemi bulma beklentisine ve bulunamayınca oluşan yoksunluğun oluşturduğu negatif etkilerden kurtulma arayışına dönüşür. Bu dönemde temel etkili beyin yapısı dorsal striatumdur. Sonuç olarak, madde kullanımının ya da eylemin devam etmesi ile beraber, süreç kompulsif hale gelir ve temel etkili olan beyin yapısı ventral striatumdan dorsal striatuma kayar (7,18,19).

Homeostazı bozarak organizmayı tehdit eden faktörler stres oluşturmaktadır; vücudun, algılanan tehdiye karşı koymak ve homeostazı yeniden sağlamak için fizyolojik ve davranışsal yanıtı stres yanıtı olarak adlandırılır. Stres, hipotalamo-hipofizer-adrenal bez (HPA) ekseninin etkinliğini de kapsayan çeşitli fizyolojik süreçleri içermektedir. HPA eksenini, salgılanan hormonlar aracılığı ile iletişim kurmakta, üst merkez ve alt merkezler arasında geri bildirim sağlanmaktadır (Şekil 3). Stres aynı zamanda bağımlılık yapıcı maddelerin kötüye kullanımında da rol oynamaktadır. Deney hayvanlarında stres modellerinde yapılan çalışmalarda bağımlılık yapıcı maddelerin uygulanması, negatif etkileri azaltırken, pozitif etkileri arttırmaktadır. Anksiyete ve alkol bağımlılığı arasında da bir ilişki bulunmaktadır. Anksiyete bozukluğu olanlarda alkolizm gelişimi, topluma göre daha fazla oranda görülmektedir (20–23).



Şekil 3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal bez ekseninin şematik görünümü

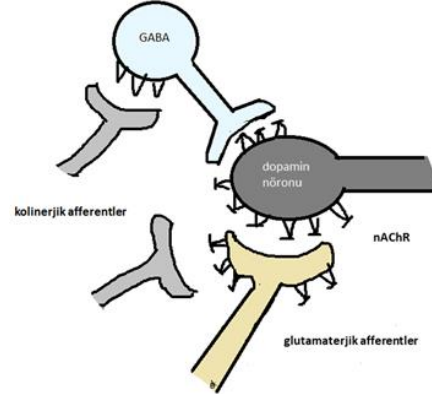
Nikotin

Nikotin bağımlılık yapıcı etkilerini beyin ödül sistemini uyarak göstermektedir. Nikotin, eroin ve kokain ile birlikte en yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahip maddedir. Onları barbitüratlar ve alkol izlemektedir (24).

Asetilkolin (ACh) nikotinin bağlandığı reseptörün doğal agonistidir. Kolin ve AsetilCoA'dan kolin asetil transferaz enzimi ile sentezlenmektedir. nAChR ve muskarinik AChR olmak üzere iki grup reseptöre bağlanmaktadır. Nikotin etkilerini nAChR'ye bağlanarak göstermektedir. nAChRler VTA'da ve NAc'de bol miktarda bulunmaktadır. VTA'da nAChRler dopaminerjik ve GABAerjik hücre gövdeleri üzerinde, glutamaterjik ve GABAerjik sinir sonlanmaları üzerinde bulunmaktadır (Şekil 4) (25–27). Striatumda nAChR'ler, dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sinir sonlanmaları üzerinde bulunmaktadır (11,26–28). Nikotin bağımlılığında rol oynayan birçok beyin bölgesi bulunmaktadır. VTA'daki dopaminerjik nöronlar PFC'ye, NAc'ye, AMG'ye projekte olmaktadır (29,30). Fonksiyonel MR çalışmaları, sıçanlarda akut nikotin uygulamasının PFC, NAc, VTA, substansiya nigra ve talamus bölgelerinde aktivite artışına neden olduğunu göstermiştir (31).

Kronik olarak nikotine maruziyet, ödül sisteminde değişikliklere sebep olmaktadır. NAc'de dopamin salımını arttırmaktadır (32). İstemli olarak tüketilen nikotin, intrakranyal kendini elektriksel uyarma düzeneğinde eşik değeri düşürmektedir (33). İki ay boyunca kendine nikotin uygulama VTA'daki dopaminerjik nöronların aktivite artışına sebep olmaktadır (34). Yapılan çalışmalar, kendine nikotin uygulamanın dopamin ödül devresine etki ettiğini ve sonraki nikotin maruziyetine duyarlılığı arttırdığını ortaya koymaktadır. Diğer kötüye kullanımı olan maddeler ödül devresinde duyarlılığın azalmasına sebep olurken, nikotinin duyarlılığı arttırması nikotine özgüdür (33). 6 gün boyunca subkutan nikotin uygulanan sıçanlar, 5 gün boyunca subkutan serum fizyolojik uygulanıp 6.

gün tek doz nikotin alan grup ile karşılaştırıldığında, 6 gün boyunca nikotin alan hayvanların lokomotor aktivitesinde, NAc (35) ve PFC (36) bölgelerinde dopamin salımında anlamlı artış saptanmaktadır. Kronik nikotin uygulaması dopamin salgısını akut tek doza göre daha fazla arttırmaktadır. Dopamin salımındaki duyarlılaşma yanıtı nikotin bağımlılığında önemli bir basamaktır (37).



Şekil 4. Ventral tegmental alanda, dopaminerjik, glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik sistemlerin birbirleriyle ilişkileri
nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR)

Alkol

Alkol serbest bir şekilde kan beyin bariyerini geçerek, hem gama-aminobütirik asit (GABA) hem de glutamat nörotransmitter sistemleri üzerinden etkilerini göstermektedir. GABA, beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Alkol, iyonotropik GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü iken, metabotropik GABA-B reseptörlerini bloke ederek GABA salımını arttırmaktadır. Presinaptik metabotropik glutamat reseptörlerine etki ederek glutamat salımını inhibe eder. Alkol aynı zamanda, ödül devresinde μ opioid reseptörlerine etki ederek dopamin salımının disinhibisyonuna sebep olur (7,38,39).

Esrar

Esrar ve ana etken uyuşturucu maddesi olan Δ -9-tetrahidrokannabinol etkilerini G proteinlerine bağlı kannabinoid (CB) reseptörlerine bağlanarak, mezokortikolimbik sistemde dopamin salımını uyarak yapar. Bağımlılık yapıcı temel etkilerini CB1 reseptörleri üzerinden göstermektedir. Aynı zamanda glutamaterjik, GABAerjik ve kolinerjik nöronlar üzerinde de etki göstermektedirler (4,40).

Opioidler

Endojen opioidler μ , δ ve κ opioid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Proopiomelanokortin (POMK), proenkefalin ve prodinorfin öncül maddelerinden elde edilen endojen opioidler nöronlarda depolanarak, nörotransmisyon sırasında mezokortikolimbik

sistemde etkili olur. Öncül proteinlerden POMK'nin parçalanmasından beta endorfin, proenkefalinden enkefalin ve prodinorfinden dinorfin elde edilir. Ekzojen opioidlerden, ağrı kesici olan kodein, morfin ve kötüye kullanımı olan eroin, μ opioid reseptörleri üzerine agonistik etki göstererek yoğun öforiye sebep olur. Kronik uygulamalarda tolerans ve bağımlılık gelişir (7,40).

Tartışma

Bağımlılık, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle bağımlılık süreçlerinin anlaşılması ve altında yatan mekanizmaların saptanması, tedavinin planlanması ve olası yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Günümüzde madde bağımlılıkları yanı sıra internet, kumar, alışveriş, egzersiz gibi davranışsal bağımlılık türleri de bulunmaktadır. Bağımlılık gelişiminde temel rolü mezokortikolimbik sistem oynamakla birlikte, homeostazı düzenleyen başka sistemlerin de bağımlılık süreçlerine katıldığı bilinmektedir. Dopamin ilişkili ödül sistemi, ödül, motivasyon ve karar verme süreçlerinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Dopaminerjik nöronların büyük bir kısmı nigrostriatal ve mezokortikolimbik yolların köken aldığı orta beyinde bulunur (1,41,42).

Bağımlılığın altında yatan mekanizmaların yenilikçi yaklaşımlar ile aydınlatılması, hem mevcut durumdaki hastaların tedavilerinin planlanmasında, hem de yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association and American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 Washington, DC American Psychiatric Association, 2013.
2. Harricharan R, Abboussi O, Daniels WMU. Addiction: A dysregulation of satiety and inflammatory processes. *Prog Brain Res.* 2017;235:65-91.
3. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:18-31.
4. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry.* Lancet Psychiatry. 2016;3(8):760-73.
5. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015;162(4):712-25.
6. UNODC. World Drug Report 2017. United Nations Office on Drugs and Crime. 2017.
7. van den Heuvel LL. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications 4th eds. J Child Adolesc Ment Heal. 2014.
8. Pariyadath V, Gowin JL, Stein EA. Resting state functional connectivity analysis for addiction medicine: From individual loci to complex networks *Prog Brain Res.* 2016;224:155-73.
9. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(5):177-84.
10. Margolis EB, Toy B, Himmels P, Morales M, Fields HL. Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PLoS One.* 2012;7(7): e42365.

11. Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: Focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol.* 2015;124:1-27.
12. Tritsch NX, Ding JB, Sabatini BL. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature.* 2012;11;490(7419):262-6.
13. Jaworski JN, Kozel MA, Philpot KB, Kuhar MJ. Intra-accumbal injection of CART (cocaine-amphetamine regulated transcript) peptide reduces cocaine-induced locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(3):1038-44.
14. Hubert GW, Jones DC, Moffett MC, Rogge G, Kuhar MJ. CART peptides as modulators of dopamine and psychostimulants and interactions with the mesolimbic dopaminergic system. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):57-62.
15. Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience.* 2015;20;301:529-41.
16. Howard CD, Li H, Geddes CE, Jin X. Dynamic Nigrostriatal Dopamine Biases Action Selection. *Neuron.* 2017;22:93(6):1436-50.
17. Koob GF, Everitt BJ, Robbins TW. Reward, Motivation, and Addiction. In: *Fundamental Neuroscience: 4th eds.* 2013.
18. Turton S, Lingford-Hughes A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine (United Kingdom).* 2016;44(12):693-6.
19. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1445-9.
20. Koylu EO, Balkan B, Kuhar MJ, Pogun S. Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and the stress response. *Peptides.* 2006;27(8):1956-69.
21. Balkan B, Keser A, Gozen O, et al. Forced swim stress elicits region-specific changes in CART expression in the stress axis and stress regulatory brain areas. *Brain Res.* 2012;1432:56-65.
22. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology* 2001;158(4):343-59.
23. Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: Results of the international Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav.* 1998;23(6):893-907.
24. Department of Health. The Public Health Outcomes Framework for England, 2013-2016. *Dep Heal.* 2012;1-3.
25. Klink R, de Kerchove d'Exaerde a, Zoli M, Changeux JP. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci.* 2001;21(5):1452-63.
26. Champiaux N, Gotti C, Cordero-Erausquin M et al. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J Neurosci.* 2003;23(21):7820-9.
27. Picciotto MR, Corrigan WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci.* 2002;22(9):3338-41.
28. Wonnacott S, Kaiser S, Mogg A, Soliakov L, Jones IW. Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *Eur J Pharmacol.* 2000;393(1-3):51-8.
29. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008;59(1):11-34.
30. Greenbaum L, Lerer B. Differential contribution of genetic variation in multiple brain nicotinic cholinergic receptors to nicotine dependence: recent progress and emerging open questions. *Mol Psychiatry.* 2009;14(10):912-45.
31. Suarez S V, Amadon A, Giacomini E, et al. Brain activation by short-term nicotine exposure in anesthetized wild-type and beta2-nicotinic receptors knockout mice: A BOLD fMRI study. *Psychopharmacology.* 2009;202(4):599-610.
32. Benwell MEM, Balfour DJK, Birrell CE. Desensitization of the nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Br J Pharmacol.* 1995;114(2):454-60.

33. Kenny PJ, Markou A. Nicotine Self-Administration Acutely Activates Brain Reward Systems and Induces a Long-Lasting Increase in Reward Sensitivity. *Neuropsychopharmacology*. 2005;31(6):1203–11.
34. Caille S, Guillem K, Cador M, Manzoni O, Georges F. Voluntary nicotine consumption triggers in vivo potentiation of cortical excitatory drives to midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2009;29(33):10410–5.
35. Cadoni C, Di Chiara G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol*. 2000;17:387(3):R23-5.
36. Nisell M, Nomikos GG, Hertel P, Panagis G, Svensson TH. Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse*. 1996;22(4):369–81.
37. Balfour DJK. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(6):899–912.
38. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:501-10.
39. Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):141-65.
40. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1451(1):5-28.
41. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):194-202.
42. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217–38.