ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

«Ο Ρόλος της Σωματικής Άσκησης στα Νευρωνικά Κυκλώματα Ανταμοιβής: Πειραματική Μελέτη σε Επίμυες»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΑΤΣΙΔΩΝΗ ΒΑΣΙΛΕΙΑ- ΧΡΥΣΟΒΑΛΑΝΤΗ

Ψυχολόγος

MSc στις Νευροεπιστήμες

ΡΕΘΥΜΝΟ 2022

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Επιβλέπων

Παναγής Γεώργιος

Καθηγητής Βιοψυχολογίας

Συνεπιβλέποντες

Καστελλάκης Ανδρέας

Αναπληρωτής Καθηγητής

Ψυχοφυσιολογίας

Θερμού Κυριακή

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

Αντωνίου Κατερίνα

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας

Θερμού Κυριακή

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας

Καστελλάκης Ανδρέας

Αναπληρωτής Καθηγητής

Ψυχοφυσιολογίας

Παναγής Γεώργιος

Καθηγητής Βιοψυχολογίας

Πιτσίκας Νικόλαος

Καθηγητής Φαρμακολογίας

Σιδηροπούλου Κυριακή

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Νευροφυσιολογίας

Σταματάκης Αντώνιο

Καθηγητής Βιολογίας - Βιολογία

Συμπεριφοράς

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ψυχολογίας της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα.

Ν. 5343/1932 άρθρα 202

«Μη ρωτάς γιατί ο εθισμός, αλλά γιατί ο πόνος»

-Gabor Mate-

Στην οικογένεια μου, τόσο τη βιολογική όσο και τη «δεύτερη οικογένεια» που απέκτησα στην πορεία της Διδακτορικής μου Διατριβής.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώθηκε λοιπόν ένα από τα πιο σημαντικά κεφάλαια στη ζωή μου μετά από πολυετή προσπάθεια και αρκετές δυσκολίες. Πέρα από την ικανοποίηση που μου αφήνει η ολοκλήρωση της Διδακτορικής μου Διατριβής, το συναίσθημα που κυριαρχεί είναι βαθιά ευγνωμοσύνη για τους ανθρώπους που γνώρισα στην πορεία αυτή, που με βοήθησαν, με στήριξαν και κάποιοι από αυτούς κατέληξαν σαν μια δεύτερη οικογένεια για μένα.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της ΔΔ, **κ. Παναγή Γεώργιο, Καθηγητή Βιοψυχολογίας** για τη διαρκή βοήθεια και στήριξη του. Υπό την καθοδήγηση του πραγματοποίησα την πτυχιακή και μεταπτυχιακή μου εργασία και τη ΔΔ μου και τον ευχαριστώ ειλικρινά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Παρά τις πολλές διδακτικές και διοικητικές υποχρεώσεις του ήταν πάντοτε παρών σε οτιδήποτε και αν χρειάστηκα και μαθητεύοντας μαζί του έμαθα να μην εφησυχάζω ποτέ, να αναζητώ διαρκώς νέες μαθησιακές και ερευνητικές εμπειρίες και να προσπαθώ συνεχώς να εξελίσσομαι. Η συμβολή του ήταν καθοριστική τόσο για να αγαπήσω βαθιά την ποιοτική και ουσιαστική έρευνα όσο και να εντρυφήσω στο αντικείμενο του εθισμού διευρύνωντας διαρκώς τις γνώσεις μου.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον συνεπιβλέποντα καθηγητή μου, **κ. Καστελλάκη Ανδρέα, Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχοφυσιολογίας**. Δε θα μπορούσα να μην αναφέρω πως είναι ο πρώτος καθηγητής που συνάντησα ξεκινώντας τις προπτυχιακές μου σπουδές και πως αποτέλεσε τον κύριο λόγο για την παραμονή μου και την επιλογή της συγκεκριμένης ακαδημαϊκής κατεύθυνσης. Παρέμεινε δίπλα μου από τα προπτυχιακά μου χρόνια έως και σήμερα δίνοντας μου διαρκώς τις πολύτιμες συμβουλές του και το γνήσιο ενδιαφέρον του. Θα ήθελα να τονίσω πως η συμβολή του στην ολοκλήρωση της ΔΔ ήταν καθοριστική καθώς πάντα επενέβαινε την πιο κατάλληλη στιγμή δίνοντας μου κίνητρο και ώθηση να συνεχίσω κάθε φορά που απογοητευόμουν. Είμαι ευγνώμων που εκτός από τις επιστημονικές συμβουλές του γνώρισα έναν ακαδημαϊκό ο οποίος διατηρεί τόσο υψηλά την ανθρώπινη πλευρά του.

Ευχαριστώ πολύ τη συνεπιβλέπουσα καθηγήτρια, **κ. Θερμού Κική, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας.** Η επιστημονική της βοήθεια και καθοδήγηση ήταν

καθοριστικής σημασίας, όπως και η βοήθεια της στην εκπαίδευση μου σε νέες εργαστηριακές τεχνικές και συνεργασίες. Επιπλέον, δε θα ξεχάσω το ενδιαφέρον, τη στήριξη και τη βοήθεια που είχα ακόμα και σε θέματα υγείας όταν προέκυπταν.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: την **κ. Αντωνίου Κατερίνα, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας**, για τις εποικοδομητικές συζητήσεις και τις πολύτιμες συμβουλές της, τον **κ. Πιτσίκα Νικόλαο, Καθηγητή Φαρμακολογίας, την κ. Σιδηροπούλου Κυριακή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας και τον κ. Σταματάκη Αντώνη, Καθηγητή Βιολογίας-Βιολογία Συμπεριφοράς** για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική μου επιτροπή και τη συμβολή τους στην τελική διαμόρφωση του κειμένου.

Την **κ. Άννα Βασιλάκη, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και τον κ. Τζατζαράκη Μανώλη, Αναπληρωτή Καθηγητή Τοξικολογίας** για τη συμβολή και τη βοήθεια τους στην εκτέλεση των πειραμάτων.

Ευχαριστώ βαθιά τη **Νίκη Μαστροδήμου**, μέλος ΕΔΙΠ Πανεπιστημίου Κρήτης, για τη βοήθεια της στην πραγματοποίηση των πειραμάτων και κυρίως για την ψυχολογική υποστήριξη καθώς αποτελεί εδώ και χρόνια έναν πολύ δικό μου άνθρωπο. Το ίδιο ισχύει και για τον πολύ καλό μου φίλο, Δημήτρη Σπυριδάκο, PhDc, με τον οποίο ξεκινήσαμε ως «συγκάτοικοι» στο εργαστήριο του Ρεθύμνου και συνεχίσαμε να «συγκατοικούμε» στα εργαστήρια του Ηρακλείου τον οποίο ευχαριστώ πολύ για τη βοήθεια και τη στήριξη του.

Τέλος, να ευχαριστήσω την **οικογένεια** μου για τη βοήθεια, τη συμπαράσταση και την ώθηση τους όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ..... - 14 -

1.1. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ «ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ-ΣΤΡΕΣ» ..... - 14 -

1.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ ..... - 16 -

1.2.1. Εθισμός σε ουσίες ..... - 16 -

1.2.2. Η εφηβεία ως κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη του εθισμού ..... - 18 -

1.2.2.1. Δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εφηβείας. ..... - 18 -

1.2.2.2. Δυσλειτουργία στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και εξαρτησιογόνες ουσίες ..... - 20 -

1.2.2.2.1. Νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής: ο ρόλος της ντοπαμίνης ..... - 22 -

1.2.2.2.2. Νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής: ο ρόλος του ραβδωτού ..... - 26 -

1.2.2.3. Ενδογενή οπιοειδή και μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα- 32 -

1.2.2.4. Ενδογενή κανναβινοειδή και μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα ..... - 32 -

1.2.3. Μεταβαίνοντας στον εθισμό ..... - 34 -

1.2.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον εθισμό ..... - 35 -

1.2.3.1.1 Επιβαρυντικοί ..... - 35 -

1.2.3.1.2 Προστατευτικοί ..... - 37 -

1.3. ΤΟ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟ ΣΕ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ (ΕΠ) ΩΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ..... - 39 -

1.3.1. Νευροανατομικές και νευροχημικές αλλαγές έπειτα από έκθεση σε ΕΠ- 40 -

1.3.2. Επιδράσεις του ΕΠ στις συμπεριφορικές αλλαγές που επάγουν οι εξαρτησιογόνες ουσίες ..... - 42 -

1.3.2.1. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης ..... - 45 -

1.3.3. Η άσκηση ως κύριος μεσολαβητής των επιδράσεων του ΕΠ ..... - 46 -

1.4. ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ..... - 48 -

1.4.1. Πρότυπο εξαναγκασμένης άσκησης..... - 48 -

1.4.2. Πρότυπο εκούσιας άσκησης σε ρόδες ..... - 50 -

1.4.3. Προκλινικά μοντέλα που προσομοιάζουν με την ανθρώπινη συμπεριφορά …… - 52 -

1.4.4. Συμπεριφορικές επιδράσεις της εξαναγκασμένης και της εκούσιας άσκησης ..... - 52 -

1.4.4.1 Άσκηση, διάρκεια και ένταση..... - 53 -

1.4.5. Άσκηση και μεσομεταιχμιακό σύστημα..... - 54 -

1.5. Η ΑΣΚΗΣΗ ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΘΙΣΜΟ ΣΕ ΟΥΣΙΕΣ ..... - 56 -

1.5.1. Άσκηση και διαταραχή χρήσης ουσιών..... - 57 -

1.5.1.1. Κλινικά δεδομένα ..... - 57 -

1.5.1.2 Προκλινικά δεδομένα ..... - 61 -

2. ΣΚΟΠΟΣ ..... - 68 -

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ..... - 70 -

3.1. Πειραματόζωα ..... - 70 -

3.2. Πειραματικές μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού ..... - 70 -

3.2.1. Χειρουργικές επεμβάσεις για τη στερεοταξική εμφύτευση ηλεκτροδίου ……..- 70 -

3.2.1.1. Πρότυπο ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού: Πειραματική διάταξη και παράμετροι του ερεθισμού..... - 71 -

3.2.1.2. Εκπαίδευση των πειραματοζώων στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού ..... - 72 -

3.2.2. Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού - 73 -

3.2.3. Η μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης..... - 74 -

3.2.3.1. Ιστολογική επαλήθευση των σημείων εμφύτευσης των ηλεκτροδίων ……...- 75 -

3.3. Πειραματικές μελέτες κινητικής δραστηριότητας ..... - 75 -

3.4. Αέρια χρωματογραφία - φασματογραφία μάζας (GC-MS) για την μέτρηση των επιπέδων ντοπαμίνης και των μεταβολιτών του στην περιοχή του ραβδωτού. .. - 76 -

3.5. Μελέτες αυτοραδιογραφίας για την εκτίμηση των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού. ..... - 78 -

3.6. Στατιστική ανάλυση ..... - 78 -

3.6.1. Μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού και κινητικής δραστηριότητας ……. - 78 -

3.6.2. Αέρια χρωματογραφία - φασματογραφία μάζας για τη μέτρηση των επιπέδων επιπέδων ντοπαμίνης και των μεταβολιτών του στην περιοχή του ραβδωτού. ..... - 79 -

3.6.3. Μελέτες αυτοραδιογραφίας για την εκτίμηση των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού ..... - 79 -

3.7. Πειραματικός σχεδιασμός ..... - 80 -

3.7.1. Μελέτη πρώτη: Πειράματα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. ..... - 80 -

Πείραμα 3.7.1.1: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού. ..... - 80 -

Πείραμα 3.7.1.2: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. ..... - 80 -

Πείραμα 3.7.1.3: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. ..... - 81 -

Πείραμα 3.7.1.4: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. ..... - 81 -

3.7.2. Μελέτη δεύτερη: Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας ……...- 82 -

Πείραμα 3.7.2.1: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον..... - 82 -

Πείραμα 3.7.2.2: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης..... - 82 -

Πείραμα 3.7.2.3: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης. ..... - 82 -

Πείραμα 3.7.2.4: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από χορήγηση Δ^9-THC. ..... - 83 -

3.7.3. Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στο ραβδωτό. ..... - 83 -

3.7.3.1. Συλλογή δειγμάτων ..... - 83 -

3.7.3.2. Υλικά..... - 84 -

3.7.3.3. Δημιουργία πρότυπων καμπύλων ..... - 84 -

3.7.3.4. Ανάλυση δειγμάτων ..... - 84 -

3.7.3.5. Οι παράμετροι του GC-MS..... - 77 -

3.7.4. Μελέτη επιδράσεων της άσκησης στα επίπεδα των D2 υποδοχέων στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικου πεδίου, του προμετωπιαίου φλοιού και του ραβδωτού ..... - 85 -

3.7.4.1. Συλλογή δειγμάτων ..... - 85 -

3.7.4.2. Εκτίμηση D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης..... - 85 -

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ..... - 87 -

4.1. Μελέτη πρώτη: Πειράματα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. ..... - 87 -

Πείραμα 1: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού* ..... - 87 -

Πείραμα 2: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.* ..... - 87 -

Πείραμα 3: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από τη μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.* ..... - 89 -

Πείραμα 4: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ^9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.* ..... - 92 -

4.2. Μελέτη δεύτερη: Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας. - 93 -

Πείραμα 1: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον.* ..... - 93 -

Πείραμα 2: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης.* ..... - 93 -

Πείραμα 3: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης.* ..... - 95 -

Πείραμα 4: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση Δ9-THC.* ..... - 96 -

4.3. Μελέτη τρίτη: Επιδράσεις της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στο ραβδωτό. ..... - 99 -

Ρυθμός βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης ..... - 99 -

Ανακύκληση ντοπαμίνης (DA turnover) ..... - 101 -

4.4. Μελέτη τέταρτη: Επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού. ..... - 104 -

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ..... - 105 -

5.1. Μελέτη πρώτη ..... - 105 -

Πείραμα 5.1.1: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού* ..... - 105 -

Πείραμα 5.1.2: Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού ..... - 107 -

Πείραμα 5.1.3: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.* ..... - 108 -

Πείραμα 5.1.4: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ^9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού* ..... - 110 -

5.2. Μελέτη δεύτερη: Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας.- 112 -

Πείραμα 5.2.1: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον.* ..... - 112 -

Πείραμα 5.2.2: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης.* ..... - 112 -

Πείραμα 5.2.3: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης.* ..... - 114 -

Πείραμα 5.2.4: *Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από χορήγηση Δ^9-THC.* ..... - 115 -

5.3. Μελέτη τρίτη: Επιδράσεις της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της. ..... - 116 -

5.3.1. Επιδράσεις κοκαΐνης ..... - 116 -

5.3.2. Επιδράσεις μορφίνης ..... - 117 -

5.3.3. Επιδράσεις Δ^9-THC ..... - 118 -

5.4. Μελέτη τέταρτη: Επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού. ..... - 118 -

5.5. Γενική συζήτηση - Συμπεράσματα ..... - 119 -

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ..... - 126 -

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ..... - 190 -

8. ABSTRACT ..... - 193 -

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ «ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ-ΣΤΡΕΣ»

Σύμφωνα με το μοντέλο προδιάθεσης-στρες (diathesis-stress model), τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα τροφοδοτούν την προϋπάρχουσα γενετική ευαλωτότητα των υποκειμένων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών στις οποίες περιλαμβάνεται και η κατάχρηση ουσιών (Parrott, 2006). Θεωρείται πως αν και όλοι οι άνθρωποι έχουμε κάποιου βαθμού προδιάθεση για την εκδήλωση κάποιας ψυχικής διαταραχής -από σχεδόν μηδαμινή έως αρκετά ισχυρή- (Monroe & Hadjiyannakis, 2002), ωστόσο, διαφέρουμε στο βαθμό στον οποίο θα εκδηλώσουμε τη διαταραχή. Ο βαθμός αυτός εξαρτάται από τους προδιαθεσικούς παράγοντες που υπάρχουν και το περιβαλλοντικό στρες που βιώνεται από το άτομο. Ως εκ τούτου, ελάχιστο στρες δύναται να οδηγήσει στην εκδήλωση της διαταραχής σε ένα άτομο με υψηλή γενετική προδιάθεση, ενώ έντονο και χρόνιο στρες απαιτείται σε περιπτώσεις με χαμηλή γενετική προδιάθεση. Συνεπώς, το μοντέλο προϋποθέτει μία συνέργεια μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και στρες για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών (van Heeringen, 2012).

Αξίζει να σημειωθεί πως η αλληλεπίδραση μεταξύ του στρες και της προδιάθεσης δε χαρακτηρίζεται ως στατική, αντιθέτως, είναι δυναμική και αλλάζει με το χρόνο. Όσο η γενετική προδιάθεση αυξάνεται ή μειώνεται, τόσο το επίπεδο του περιβαλλοντικού στρες που απαιτείται για την εκδήλωση της παθολογίας, μειώνεται ή αυξάνεται αντιστοίχως. Επαναλαμβανόμενα περιστατικά μίας ψυχικής διαταραχής προκαλούν νευρωνικές αλλαγές οι οποίες οδηγούν σε μεγαλύτερη ευαισθησία στο στρες (Post, 1992).

Συχνές, δυσμενείς εμπειρίες στο περιβάλλον ενός παιδιού έχουν σχετιστεί με ψυχολογικά προβλήματα και διαταραχές όπως η κατάχρηση ουσιών και εξάρτηση από αυτές (Springer, Sheridan, Kuo & Carnes, 2007). Σε αυτές τις εμπειρίες περιλαμβάνονται, η συναισθηματική, ψυχολογική και σεξουαλική κακοποίηση, η παραμέληση, ο εκφοβισμός καθώς επίσης και ο θάνατος του ενός γονιού. Άτομα που έχουν βιώσει μεγάλο αριθμό τέτοιων εμπειριών είναι πιθανότερο να εθιστούν σε

κάποια εξαρτησιογόνο ουσία και να αποπειραθούν να αυτοκτονήσουν (Dube et al.,, 2003).

Επιπρόσθετα, οι πρώιμες αρνητικές εμπειρίες ζωής δημιουργούν μία ευαλωτότητα καθώς προκαλούν δυσκολία στην αντιμετώπιση των μετέπειτα στρεσογόνων ερεθισμάτων. Τέτοιες αρνητικές εμπειρίες, χωρίς κάποια υποστήριξη από το περιβάλλον του ατόμου, δυσχεραίνουν την ικανότητα ενός παιδιού στην αντιμετώπιση στρεσογόνων καταστάσεων, οδηγώντας, σε χρόνια, αυξημένα επίπεδα στρες και μειωμένη ικανότητα αντιμετώπισής του. Το μοντέλο αξιώνει πως όσο ο βαθμός της γενετικής προδιάθεσης αυξάνεται, τόσο μειώνεται η δριμύτητα των στρεσογόνων ερεθισμάτων που απαιτούνται για τη μείωση της ευημερίας του ατόμου (Mc Elroy & Hevey, 2014). Συνεπώς, μετα-τραυματικά συμπτώματα, όπως η αποπροσωποποίηση και το συναισθηματικό «μούδιασμα» αποτρέπουν τα άτομα να συνειδητοποιήσουν τα ερεθίσματα που υποδηλώνουν κίνδυνο και να εκπαιδευτούν στη σωστή αξιολόγηση των ερεθισμάτων αυτών (Chu, 1992). Ως αποτέλεσμα, τα άτομα δυσκολεύονται όλο και περισσότερο να αντιμετωπίσουν τους μετέπειτα στρεσογόνους παράγοντες και ως εκ τούτου μειώνονται τα επίπεδα του στρες που απαιτούνται για την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας.

Μία διαταραχή που αποτελεί απόρροια του προαναφερθέντος μοντέλου, είναι και η διαταραχή χρήσης ουσιών. Αποτελεί αντικείμενο συχνής διαμάχης για το αν ο εθισμός σε ουσίες σχετίζεται με μία «προσωπική και κοινωνική επιλογή» ή αν είναι το αποτέλεσμα της «βιολογικής ευαλωτότητας». Πληθώρα ερευνητικών δεδομένων υποδεικνύουν πως οι περισσότερες εξαρτησιογόνες ουσίες ασκούν τις ενισχυτικές τους δράσεις μέσω της ενεργοποίησης των κυκλωμάτων ανταμοιβής του εγκεφάλου. Παρ’ ότι ο αρχικός πειραματισμός με μία ουσία μπορεί να είναι εκούσιος (δηλαδή επιλογή του ατόμου), η συνεχιζόμενη (χρόνια) χρήση της ουσίας τροποποιεί τη λειτουργία του εγκεφάλου, παρεμβαίνοντας στην ικανότητα του να ασκεί αυτοέλεγχο και καθιστώντας τον εγκέφαλο πιο ευάλωτο στο στρες και τα αρνητικά συναισθήματα. Άτομα με γενετική ευαλωτότητα, τα οποία εκτίθενται σε χρόνιο στρες ή πάσχουν από κάποια ψυχική διαταραχή καθώς επίσης και άτομα που ξεκίνησαν την κατάχρηση ουσιών κατά την πρώιμη εφηβεία, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο μετάβασης στις αυτοματοποιημένες και καταναγκαστικές συμπεριφορές που χαρακτηρίζουν τον εθισμό (Volkow & Morales, 2015).

1.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ

Το αλκοόλ, η νικοτίνη, η ηρωίνη, η κοκαΐνη και πολλές άλλες εθιστικές ουσίες συνεχίζουν να αποτελούν μάστιγα για την κοινωνία μας και το συνολικό ψυχικό και κοινωνικό κόστος της χρήσης αυτών των ουσιών είναι ανυπολόγιστο (Nock, Minnes & Alberts, 2017).

Σύμφωνα με τη νευροεπιστημονική θεώρηση, ο εθισμός σε ουσίες είναι μία διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από ακαταμάχητη επιθυμία για λήψη μιας ουσίας παρά τις αρνητικές επιπτώσεις που έχει η χρήση (Goldstein & Volkow, 2002).

Για τη διάγνωση της διαταραχής χρήσης ουσιών χρησιμοποιούνται διαγνωστικά κριτήρια, όπως αυτά του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM-V, 2013).

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αφορούν στον εθισμό σε ουσίες, οι συμπεριφορικές εξαρτήσεις αποτελούν πλέον ένα αναδυόμενο πρόβλημα της σύγχρονης κοινωνίας. Οι συμπεριφορικοί εθισμοί εμπλέκουν τα ίδια κυκλώματα ανταμοιβής με αυτά που επηρεάζονται από τις εθιστικές ουσίες και παρόμοιους μηχανισμούς (Zou et al., 2017).

1.2.1. Εθισμός σε ουσίες

Όπως ήδη αναφέραμε, ως εθισμός ορίζεται η απώλεια ελέγχου στη χρήση μιας ουσίας ή η καταναγκαστική αναζήτηση και λήψη της ουσίας αυτής παρά τις δυσμενείς συνέπειες της χρήσης. Η εκδήλωση του εθισμού σχετίζεται άμεσα με τις δράσεις της ουσίας και σε γενικές γραμμές εμφανίζεται μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αυτήν. Η διεργασία αυτή επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες (Nock, Minnes & Alberts, 2017).

Παρά το γεγονός πως μέχρι τα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ο εθισμός θεωρείτο μία αδυναμία της βούλησης (για το λόγο αυτόν χαρακτηριζόταν και ως «*διαταραχή της θέλησης*» του ασθενούς), ερευνητικά δεδομένα των τελευταίων 30 ετών έχουν οδηγήσει σε μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση, η οποία δίνει έμφαση σε μία

σειρά από νευροβιολογικές/ψυχοβιολογικές αλλαγές που επάγονται από την ίδια την ουσία και οι οποίες οδηγούν σε γνωστικά ελλείμματα που επηρεάζουν τη χρήση (Heather, 1998)

Στη βιβλιογραφία συναντάμε τους όρους «εξάρτηση» και «εθισμός». Ως *εξάρτηση* χαρακτηρίζεται η φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού στην επαναλαμβανόμενη λήψη μιας ουσίας. Η εξάρτηση σε μία ουσία χαρακτηρίζεται από αντοχή και σύνδρομο στέρησης ως αποτέλεσμα της χρονίζουσας έκθεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος στην ουσία. Η διεργασία αυτή διαφέρει σημαντικά από τον *εθισμό,* ο οποίος έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την καταναγκαστική συμπεριφορά αναζήτησης και λήψης της ουσίας (O'Brien, Volkow & Li, 2006). Με τη διαρκή εξέλιξη της τεχνολογίας και την ανάπτυξη νέων ερευνητικών μεθόδων, έχουν διασαφηνιστεί σε σημαντικό βαθμό οι υποκείμενες διεργασίες που οδηγούν στον εθισμό. Μέσω της τεχνολογίας της νευροαπεικόνισης, οι ερευνητές παρατήρησαν πως η χρόνια έκθεση σε μία εξαρτησιογόνο ουσία προκαλεί μόνιμες αλλαγές στον εγκέφαλο σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, οι οποίες πιθανότατα ευθύνονται για τις μη φυσιολογικές συμπεριφορές (Nestler, 2001). Επιπλέον, έχουν ταυτοποιηθεί τόσο κάποια γονίδια που συμβάλλουν στην προδιάθεση του ατόμου να εθιστεί, όσο και κάποια μέσω των οποίων οι ουσίες προκαλούν εθισμό. Όπως ήδη αναφέρθηκε, με βάση τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, ο εθισμός θεωρείται πλέον ως *νόσος του εγκεφάλου* (Heilig et al., 2021; Hyman, 2007). Παρ’ όλο που η αρχική έκθεση του ατόμου σε μία ψυχοτρόπο ουσία μπορεί να είναι σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό εκούσια (επιλογή του ατόμου), οι νευροβιολογικές αλλαγές που εγκαθίστανται έπειτα από τη χρόνια έκθεση στην ουσία, ιδιαιτέρως στον προμετωπιαίο φλοιό και σε άλλες περιοχές που σχετίζονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες, σε συνδυασμό με ποικίλες φυσιολογικές και ψυχολογικές παραμέτρους, οδηγούν στην αδυναμία ελέγχου της χρήσης (Goldstein & Volkow, 2002, 2011). Συνεπώς, οι μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα έπειτα από την λήψη της ουσίας είναι και αυτοί που κάνουν την ανεξέλεγκτη χρήση της ουσίας, διαταραχή.

1.2.2. Η εφηβεία ως κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη του εθισμού

Η εφηβεία αποτελεί μία σημαντική αναπτυξιακή περίοδο μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης. Σε μεγάλο βαθμό χαρακτηρίζεται από φυσιολογικές και κοινωνικές αλλαγές στις οποίες περιλαμβάνονται οι συμπεριφορές αυξημένης επικινδυνότητας και αναζήτησης της ενίσχυσης και της ανταμοιβής (Crone & Dahl, 2012; Willoughby, Good, Adachi, Hamza & Tavernier, 2013). Οι ηλικίες που συνήθως χαρακτηρίζουν την περίοδο της εφηβείας ποικίλλουν ανάμεσα σε διαφορετικούς πολιτισμούς, με τους περισσότερους να την τοποθετούν μεταξύ 10 και 22 ετών, ενώ τα πιο αυστηρά όρια τοποθετούνται μεταξύ 12 και 17 ετών (Cohn, Westenberg & Cohn, 2004). Ουσιαστικά, ο όρος εφηβεία χαρακτηρίζει την περίοδο που ακολουθεί την παιδική ηλικία και μέχρι να επιτευχθεί η πλήρης ανεξαρτησία του ατόμου σε συνδυασμό με την κοινωνική ωρίμανση και την ανάληψη των ατομικών ευθυνών. Παρά το γεγονός ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος διατηρεί ένα επίπεδο πλαστικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του –«εξαρτώμενη από την εμπειρία πλαστικότητα», η οποία υποδηλώνει τη μάθηση-, η πλαστικότητα κατά τη διάρκεια των κρίσιμων περιόδων ζωής, όπως στην εφηβεία, απαιτεί την έκθεση σε συγκεκριμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Fuhrmann, Knoll & Blakemore, 2015). Κατά την περίοδο αυτή στον εγκέφαλο του ατόμου παρατηρούνται ποικίλες δομικές και λειτουργικές αλλαγές, ενώ η δυσλειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου σε αυτή την ηλικία δύναται να αποτελέσει παράγοντα επικινδυνότητας για την υιοθέτηση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, όπως η χρήση και η κατάχρηση ουσιών (Cohn et al., 2004).

1.2.2.1. Δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εφηβείας.

Η φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εφηβείας περιλαμβάνει μία ευρύτερη μείωση του όγκου της φαιής ουσίας και μία συνεπαγόμενη σχετική αύξηση στον όγκο της λευκής ουσίας με επακόλουθο τη φλοιική λέπτυνση (Bava, Jacobus, Thayer & Tapert, 2013; Gogtay et al., 2004; Paus, 2005).

Η μείωση στο επίπεδο της φαιής ουσίας θεωρείται πως είναι το αποτέλεσμα της εξάλειψης των περιττών νευρωνικών συνδέσεων, ενώ η σχετική αύξηση της

λευκής ουσίας εξυπηρετεί την ενίσχυση της μυελίνωσης των νευραξόνων και ως εκ τούτου ενισχύει τη συνδεσιμότητα ανάμεσα στις περιοχές του εγκεφάλου (Gogtay et al., 2004; Paus, 2005). Τα μεσομεταιχμιακά ντοπαμινεργικά συστήματα ωριμάζουν στους εφήβους οδηγώντας σε μία γενικότερη αύξηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας (Wahlstrom, White & Luciana, 2010). Στο σύνολο τους, οι ποικίλες δομικές τροποποιήσεις που πραγματοποιούνται στον εφηβικό εγκέφαλο συμβάλλουν στις αλλαγές που εμφανίζονται στις γνωστικές λειτουργίες, τη μνήμη εργασίας και την κοινωνική γνώση (Fuhrmann et al., 2015).

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, παρατηρείται μία γενικότερη ανισορροπία στην ανάπτυξη και ωρίμανση των εγκεφαλικών περιοχών, με τις συνδέσεις μεταξύ του μεσεγκεφάλου και των μεταιχμιακών περιοχών –που σχετίζονται με την ανταμοιβή- με τις μετωπιαίες περιοχές –που συμβάλλουν στην αναστολή της συμπεριφοράς- να μην έχουν αναπτυχθεί πλήρως (Casey, Getz & Galvan, 2008; Gogtay et al., 2004). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται πως υπάρχει μία διαφορά στο ρυθμό νευρωνικής ωρίμανσης των περιοχών που παρέχουν γνωστικό έλεγχο και ρυθμίζουν τις σκέψεις και τα συναισθήματα (προμετωπιαίος φλοιός) καθώς επίσης και των μεταιχμιακών περιοχών που καθορίζουν την κινητοποίηση της συμπεριφοράς με σκοπό την ανταμοιβή (ραβδωτό) (Defoe, Dubas, Figner & van Aken, 2015; van Duijvenvoorde, Jansen, Visser & Huizenga, 2010). Ωστόσο, ορισμένοι υποστηρίζουν πως πέραν του ρυθμού ωρίμανσης, υπάρχουν και οι ατομικές διαφορές και πως διάφοροι παράγοντες, όπως η επιρροή των συνομηλίκων, επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την υιοθέτηση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (Shulman et al., 2016). Είναι γεγονός πως κατά τη διάρκεια της εφηβείας μεγάλη δραστηριότητα εμφανίζεται όχι μόνο στα εκτελεστικά συστήματα αλλά και στην αλληλεπίδραση μεταξύ γνωστικών και συναισθηματικών διεργασιών. Αυτή η γνωστική - συναισθηματική αλληλεπίδραση είναι επίσης σημαντική στην επεξεργασία των λεκτικών και μη-λεκτικών σημάτων και συνεπώς καθοριστική για την επίδραση που ασκούν οι συνομήλικοι (Paus, 2005). Προτείνεται λοιπόν ένα «τριαδικό μοντέλο» κατά το οποίο τρεις παράμετροι αλληλεπιδρούν οδηγώντας ή μη, στην υιοθέτηση συμπεριφορών υψηλής επικινδυνότητας: οι δομές που εμπλέκονται στις διεργασίες ανταμοιβής, οι δομές που συμβάλουν στην αναστολή της συμπεριφοράς και οι κοινωνικοί παράγοντες (Εικόνα 1).

Μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν μία παρόμοια ενεργοποίηση των συνδέσεων μεταξύ φλοιικών και υποφλοιικών δομών ιδιαίτερα στις μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου, ως απόκριση στην αναμονή και τη λήψη ανταμοιβής, τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες (Bartra, McGuire & Kable, 2013; X. Liu, Hairston, Schrier & Fan, 2011; Sescousse, Caldu, Segura & Dreher, 2013; Silverman, Jedd & Luciana, 2015). Ωστόσο, στον εφηβικό εγκέφαλο παρουσιάζεται μεγαλύτερη ενεργοποίηση στις υποφλοιικές περιοχές και κατ' επέκταση μία μεγαλύτερη «ευαισθησία» στην ανταμοιβή. Αυτή η «ευαισθησία» ρυθμίζεται εν μέρει από τα επίπεδα της ντοπαμίνης και των υποδοχέων της. Επιπρόσθετα, η ντοπαμινεργική απόκριση παίζει καθοριστικό ρόλο στη γνωστική λειτουργία που ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού (Schultz, 2010; Sevy et al., 2006).

Συνεπώς, η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο ευαλωτότητας για την αναζήτηση και τη λήψη ανταμοιβής και ενδέχεται να οδηγήσει στην κατάχρηση ουσιών. Ωστόσο, η νευρωνική πλαστικότητα που χαρακτηρίζει αυτή την ηλικία, παρέχει τη δυνατότητα της υιοθέτησης πιο υγιών συμπεριφορών με σκοπό την ανταμοιβή, όπως για παράδειγμα η σωματική άσκηση.

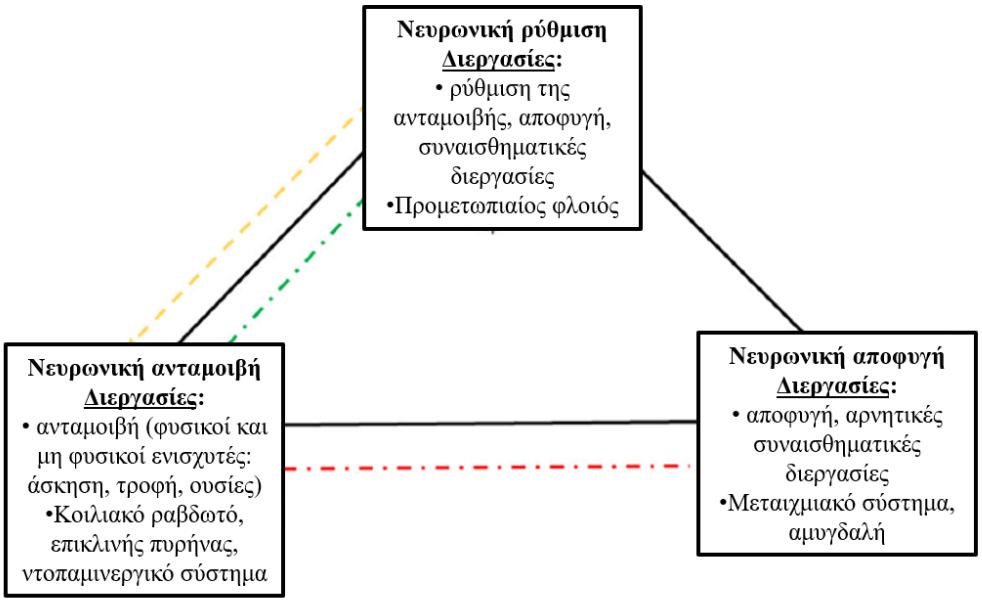
1.2.2.2. Δυσλειτουργία στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και εξαρτησιογόνες ουσίες

Η μη φυσιολογική δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά την παιδική ηλικία αυξάνει την πιθανότητα κατάχρησης ουσιών κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Ο μικρότερος όγκος φαιής ουσίας στη μετωπιαία περιοχή, η λιγότερη λευκή ουσία στην παρεγκεφαλίδα και σε περιοχές του μετωπιαίου και του φλοιικού-μεταιχμιακού συστήματος φαίνεται πως αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τη χρήση μαριχουάνας και αλκοόλ κατά την εφηβεία (Bava et al., 2013; Cheetham et al., 2012).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως οι έφηβοι με μικρότερο όγκο στον επικλινή πυρήνα είναι πιο πιθανό να κάνουν κατάχρηση ουσιών (Cheetham et al., 2017). Επιπρόσθετα, μικρότερος όγκος του κογχικού-μετωπιαίου φλοιού έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα κατάχρησης ουσιών έως την ηλικία των 18 ετών (Jacobus et al., 2015), ενώ, η παρουσία λεπτότερου φλοιού κατά την παιδική ηλικία

έχει σχετιστεί με χρήση μαριχουάνας κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Brumback et al., 2016; Jacobus et al., 2016).

Μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας κατά τη διάρκεια της παιδικής και της πρώιμης εφηβικής ηλικίας έχουν δείξει πως η νευρωνική ενεργοποίηση σε δοκιμασίες ελέγχου της αναστολής της συμπεριφοράς και της μνήμης εργασίας δύναται να προβλέψει τη χρήση ουσιών στην εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή (Cousijn et al., 2014; Wetherill, Squeglia, Yang & Tapert, 2013).



Εικόνα 1: Προτεινόμενες επιδράσεις της άσκησης σύμφωνα με το «τριαδικό μοντέλο», το οποίο συσχετίζει την ανταμοιβή (θετικά ερεθίσματα), την αποφυγή (αρνητικά, αποστροφικά ερεθίσματα) και τις ρυθμιστικές νευρωνικές διεργασίες. Οι συνδέσεις που έχουν αναπτυχθεί λιγότερο κατά την εφηβεία (κίτρινο) και οι συνδέσεις που ενδυναμώνονται με την άσκηση (πράσινο). Η άσκηση δύναται να επάγει ισχυρότερη ανταμοιβή και κινητοποίηση ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τα αρνητικά συναισθήματα και τις αντιδράσεις αποφυγής (κόκκινο). [Μεταφρασμένο από Nock et al., 2017]

Πιο πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν πως η εγκεφαλική αιματική ροή σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί επίσης να προβλέψει τη χρήση ουσιών κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Για παράδειγμα, μικρότερη νευρωνική ενεργοποίηση έπειτα από ανταμοιβή, σε εφήβους ηλικίας 12-15 χρονών έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ στα επόμενα 3 έτη της ζωής (Ramage, Lin, Olvera, Fox & Williamson, 2015). Επιπρόσθετα, η μικρότερη συνδεσιμότητα μεταξύ της αμυγδαλής

και του κογχικού-μετωπιαίου φλοιού αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εφηβείας (S. Peters, Peper, Van Duijvenvoorde, Braams & Crone, 2017).

Αξίζει να σημειωθεί πως η παρουσία *κηδεμόνων* έναντι *συνομηλίκων* κατά τη διάρκεια λήψης αποφάσεων περιορίζει την έκθεση σε δυνητικά επικίνδυνες συμπεριφορές και αυτό φαίνεται να συσχετίζεται με αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα κρίσιμων για τη λήψη των αποφάσεων περιοχών του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διαδικασία λήψης «ασφαλών αποφάσεων», παρουσία της μητέρας εντοπίζεται μεγαλύτερη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του κοιλιακού-έξω προμετωπιαίου φλοιού και του κοιλιακού ραβδωτού με το τελευταίο να εμφανίζει μειωμένη δραστηριοποίηση (Telzer, Ichien & Qu, 2015).

1.2.2.2.1. Νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής: ο ρόλος της ντοπαμίνης

Η έναρξη της κατάχρησης ουσιών κατά την εφηβική ηλικία συμβαίνει παράλληλα με μία σειρά αλλαγών τόσο σε βιολογικό όσο και σε περιβαλλοντικό επίπεδο. Οι αλλαγές αυτές φαίνεται πως εμφανίζουν ποικίλες διατομικές διαφορές, οι οποίες αντανακλούν ξεχωριστά για το κάθε άτομο την βιολογική προδιάθεση, τις περιβαλλοντικές συνθήκες και την αλληλεπίδραση βιολογίας-περιβάλλοντος (Ernst & Luciana, 2015). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές στην εφηβεία, είναι γνωστές από παλιά, ενώ παρατηρούνται και σε άλλα είδη θηλαστικών. Συνεπώς, πιστεύεται πως έχουν διατηρηθεί κατά την εξέλιξη των ειδών και σχετίζονται με την επιβίωση (Spear, 2000), ενώ παράλληλα, για τον λόγο αυτό σχετίζονται με οντογενετικές αλλαγές στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, στα οποία περιλαμβάνεται και η ντοπαμίνη, η οποία κατέχει εξέχουσα θέση στις διεργασίες ανταμοιβής και γενικότερα σε συμπεριφορές κινητοποίησης (Ernst, Romeo & Andersen, 2009; Wahlstrom et al., 2010).

Οι διαταραχές χρήσης ουσιών επί της ουσίας αντιπροσωπεύουν δυσλειτουργίες του συστήματος ανταμοιβής ενός οργανισμού. Ο εθισμός αποτελεί εξ' ορισμού μία διαταραχή κατά την οποία η ανάγκη για τη λήψη της ουσίας μπορεί να ξεπεράσει άλλες συμπεριφορές απαραίτητες για την επιβίωση όπως για παράδειγμα, η λήψη τροφής (Robbins & Everitt, 1996). Από μία βιολογική οπτική, ο εθισμός σχετίζεται με συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, κυρίως το μεταιχμιακό

σύστημα (Garavan & Weierstall, 2012; Goldstein & Volkow, 2011; Koob & Volkow, 2010), ενώ η ντοπαμίνη έχει χαρακτηριστεί από ορισμένους επιστήμονες ως το «μόριο της ανταμοιβής» (Wise & Rompre, 1989). Το ντοπαμινεργικό σύστημα έχει γίνει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών, ενώ τον κεντρικό ρόλο της ντοπαμίνης στον εθισμό ενισχύει και το εύρημα πως η πλειονότητα των εξαρτησιογόνων ουσιών αυξάνει τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (Volkow, Fowler & Wang, 2003). Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής ρόλος της ντοπαμίνης στην ανάπτυξη και τη διατήρηση της εθιστικής συμπεριφοράς δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Η δυσκολία της διαλεύκανσης έγκειται αφενός στην πολυπλοκότητα του φαινοτύπου του εθισμού και αφετέρου στο γεγονός πως στον εθισμό εμπλέκονται ποικίλα βιολογικά συστήματα και εγκεφαλικές περιοχές.

Ο εθισμός χαρακτηρίζεται ως μία χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος, η οποία έχει ποικίλες διαστάσεις –για παράδειγμα, από την ακαταμάχητη επιθυμία για λήψη της ουσίας μέχρι την τοξίκωση, την απόσυρση και την απεξάρτηση-. Η ντοπαμίνη θεωρείται πως παίζει διαφορετικό ρόλο σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις (Ernst & Luciana, 2015).

1.2.2.2.1.1 Το ντοπαμινεργικό σύστημα

Η ντοπαμίνη παράγεται από το αμινοξύ τυροσίνη έπειτα από τη δράση διαφόρων ενζύμων (Carlsson, Lindqvist & Magnusson, 1957). Στον εγκέφαλο έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένες ντοπαμινεργικές οδοί, με σημαντικότερες τη μεσομεταιχμιακή, τη μεσοφλοιική, και τη μελαινοραβδωτή. Οι οδοί αυτές ξεκινούν από δύο περιοχές του μεσεγκεφάλου: το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τη μέλαινα ουσία. Στις περιοχές αυτές εντοπίζονται και τα περισσότερα κυτταρικά σώματα των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Οι προβολές των νευρώνων αυτών είναι εκτεταμένες στον εγκέφαλο και εμπλέκονται σε μία σειρά από γνωστικές, συναισθηματικές και αισθητικοκινητικές λειτουργίες.

Πιο συγκεκριμένα, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο στέλνει προβολές προς το ραχιαίο ραβδωτό, τον προμετωπιαίο φλοιό, το θάλαμο και σε περιοχές του βρεγματικού (μεσοφλοιικό ντοπαμινεργικό σύστημα), καθώς επίσης και στο κοιλιακό ραβδωτό, την αμυγδαλή, τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, τον κογχικό-

μετωπιαίο φλοιό και τον επικλινή πυρήνα (μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα) (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Bjorklund & Dunnett, 2007).

Η δυσλειτουργία των συστημάτων αυτών έχει σχετιστεί με ψυχικές διαταραχές οι οποίες αφορούν στον έλεγχο των συναισθημάτων και τη γνωστική λειτουργία, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η διαταραχή χρήσης ουσιών (Koob & Volkow, 2010; Moore, West & Grace, 1999; Nemoda, Szekely & Sasvari-Szekely, 2011). Στον εθισμό, η ντοπαμίνη φαίνεται πως αλληλεπιδρά με άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, παίζοντας κυρίως έναν ρυθμιστικό ρόλο (Koob & Volkow, 2010).

1.2.2.2.1.2. Αλλαγές στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς κατά τη διάρκεια της εφηβείας

Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης ταξινομούνται σε δύο οικογένειες: αυτή των D_1 υποδοχέων στους οποίους περιλαμβάνονται οι D_1 και D_5 υποδοχείς και αυτή των D_2 υποδοχέων στους οποίους περιλαμβάνονται οι D_2, D_3 και D_4 (Ernst & Luciana, 2015; Joyce, 1983).

Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης εκφράζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και τροποποιούνται σε αριθμό καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Σε γενικές γραμμές οι D_1 υποδοχείς βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία συγκριτικά με τους D_2, ανεξάρτητα από την ηλικία (Andersen, Dumont & Teicher, 1997; Gelbard, Teicher, Faedda & Baldessarini, 1989). Ωστόσο, ο ρυθμός έκφρασης τους διαφέρει. Για παράδειγμα, αναφορικά με τους D_1 υποδοχείς, μελέτες σε επίμυς αποκάλυψαν πως ο αριθμός τους αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας και εν συνεχεία μειώνεται (Andersen et al., 1997; Tarazi, Tomasini & Baldessarini, 1999; Teicher, Andersen, & Hostetter, 1995). Αυτή η αύξηση εντοπίζεται περισσότερο στην περιοχή του ραχιαίου ραβδωτού (Giorgi et al., 1987). Στο κοιλιακό ραβδωτό, ο ρυθμός ανάπτυξης δεν είναι σαφής καθώς κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως η πυκνότητα τους μεγαλώνει σταθερά κατά την ανάπτυξη (Leslie, Robertson, Cutler & Bennett, 1991), ενώ άλλες προτείνουν πως αυξάνονται κατά την έναρξη της εφηβείας (Tarazi et al., 1999), ακολουθεί μία μείωση και μία ακόμα αύξηση προς το τέλος της εφηβικής περιόδου (Andersen et al., 1997; Teicher et al., 1995).

Αντίστοιχα, οι D_2 υποδοχείς φτάνουν στη μέγιστη πυκνότητα τους κατά την πρώιμη εφηβεία (Gelbard et al., 1989; Rao, Molinoff & Joyce, 1991; Tarazi, Tomasini & Baldessarini, 1998; Teicher et al., 1995). Επιπλέον, η πυκνότητα αυτών των υποδοχέων στον προμετωπιαίο φλοιό έχει βρεθεί πως αυξάνεται γραμμικά έως την πρώιμη ενηλικίωση (Tarazi et al., 1998), ενώ δεν εμφανίζουν την ίδια καθυστερημένη αύξηση στον επικλινή πυρήνα στην ενήλικη ζωή (Andersen et al., 1997; Teicher et al., 1995).

Οι διαφορές στους υποδοχείς είναι σημαντικές καθώς ο τονικός[1] και φασικός[2] ρυθμός πυροδότησης σχετίζεται με την ενεργοποίηση διακριτών τύπων υποδοχέων (Luciana, Wahlstrom, Porter & Collins, 2012). Η φασική ντοπαμινεργική απελευθέρωση ενεργοποιεί τους D_1 υποδοχείς στις προβολές από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο σε μεσομεταιχμιακές δομές, διευκολύνοντας τη μάθηση των συμπεριφορικών στρατηγικών που έχουν ως στόχο την ανταμοιβή (Goto, Otani & Grace, 2007; Wise & Robble, 2020). Επιπλέον, η αύξηση των D_1 υποδοχέων στο ραβδωτό κατά την εφηβεία διευκολύνει τη μάθηση της ανταμοιβής για την οποία μεσολαβεί η ντοπαμίνη. Αντίθετα, η τονική ντοπαμινεργική δραστηριότητα εντοπίζεται στις προβολές κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου- μεσομεταιχμιακών δομών και διαμεσολαβείται από τους D_2 υποδοχείς (Goto et al., 2007; Wise & Robble, 2020). Οι επαγόμενες από τους D_2 υποδοχείς επιδράσεις διευκολύνουν την τροποποίηση της συμπεριφοράς προς μία νέα συμπεριφορική στρατηγική, όταν οι υπάρχουσες στρατηγικές δεν οδηγούν στην ανταμοιβή. Συνεπώς, η αύξηση των D_2 υποδοχέων συμβάλλει στη συμπεριφορική ευελιξία (Goto & Grace, 2005).

Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, υπάρχει μία εξαρτώμενη από την ηλικία λειτουργία ενός υπότυπου των D_2 υποδοχέων. Η ενεργοποίηση του εν λόγω υπότυπου στην εφηβεία, αλλά όχι σε άλλες ηλικίες, μειώνει την ανάπτυξη των δενδριτικών ακανθών. Με δεδομένο πως τα μέγιστα επίπεδα των D_2 υποδοχέων παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εφηβείας, το εύρημα αυτό υποδεικνύει μία σύνδεση μεταξύ των

---

[1] *Τονικός ρυθμός πυροδότησης ντοπαμινεργικών νευρώνων*: χαμηλής συχνότητας ρυθμός πυροδότησης, μεγάλης διάρκειας που οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα εξωκυττάριας ντοπαμίνης.

[2] *Φασικός ρυθμός πυροδότησης ντοπαμινεργικών νευρώνων*: υψηλής συχνότητας ρυθμός πυροδότησης, μικρής διάρκειας που οδηγεί σε υψηλή αλλά σύντομη απελευθέρωση ντοπαμίνης.

νευροχημικών και των δομικών αλλαγών που εμφανίζονται στην ανάπτυξη (Jia, Zhao, Hu, Lindberg & Li, 2013).

1.2.2.2.2. Νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής: ο ρόλος του ραβδωτού

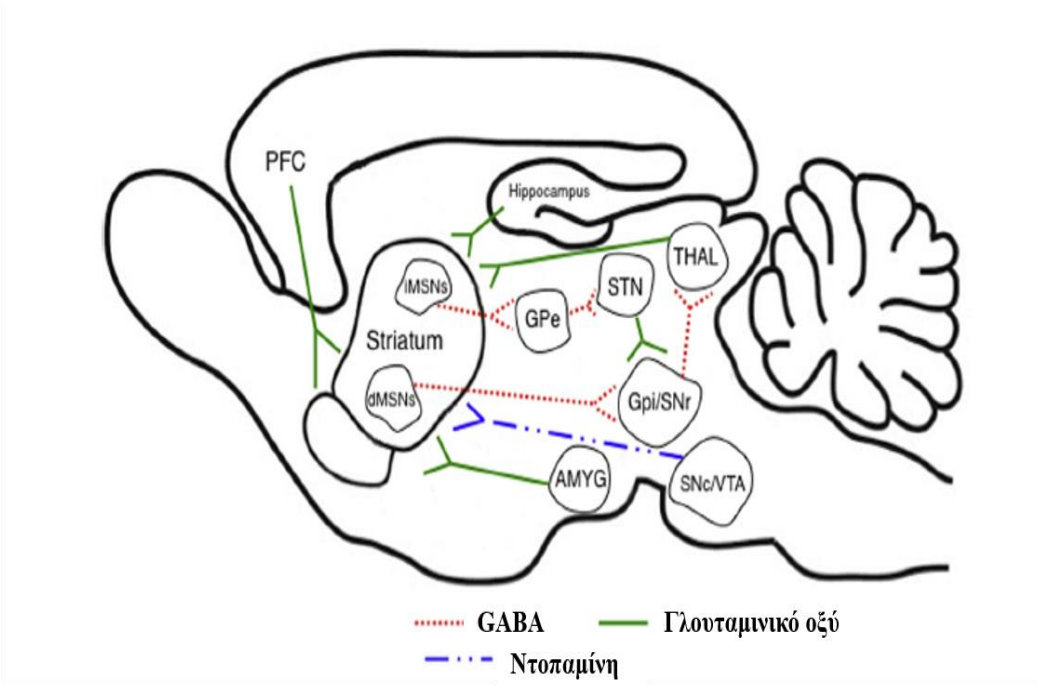
Το κύκλωμα φλοιός - βασικά γάγγλια - θάλαμος (Εικόνα 2) θεωρείται πως είναι ο μεσολαβητής για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του εθιστικών συμπεριφορών. Πιο συγκεκριμένα, το ραβδωτό, το οποίο αποτελεί τον ενδιάμεσο του κυκλώματος, έχει αναγνωριστεί ως η περιοχή-κλειδί των νευροπλαστικών διεργασιών που οδηγούν στον εθισμό (Lobo & Nestler, 2011; Luscher & Malenka, 2011; Nestler, 2013).

Ως ενδιάμεσος "σταθμός", το ραβδωτό δέχεται μία πληθώρα νευρωνικών προβολών. Πιο συγκεκριμένα, χολινεργικές προβολές από νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους και GABAεργικές προβολές από διάμεσους νευρώνες (Dautan et al., 2014; Kita, 1993). Επιπλέον, στο ραβδωτό καταλήγουν ντοπαμινεργικοί νευρώνες από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τη μέλαινα ουσία καθώς επίσης και γλουταμινεργικές προβολές από το φλοιό, την αμυγδαλή και το θάλαμο (Phillipson & Griffiths, 1985; L. W. Swanson, 1982).

Το ραβδωτό διαιρείται σε δύο κύριες επιμέρους περιοχές: το *ραχιαίο* ραβδωτό και τον *επικλινή πυρήνα* (NAc) και περιλαμβάνει πολλών τύπων νευρώνες (Yager, Garcia, Wunsch & Ferguson, 2015). Οι δύο επιμέρους περιοχές του ραβδωτού διαφέρουν ανατομικά και λειτουργικά. Ο επικλινής πυρήνας εμπλέκεται περισσότερο στην επεξεργασία των συνεξαρτημένων ερεθισμάτων, ενώ το ραχιαίο ραβδωτό, δέχεται πυκνή εννεύρωση από το νεοφλοιό, συμπεριλαμβανομένων και των κινητικών περιοχών (Meredith, Baldo, Andrezjewski & Kelley, 2008). Ως αποτέλεσμα, παίζει σημαντικό ρόλο στην εκτέλεση των επί σκοπώ (στοχοκατευθυνόμενων) συμπεριφορών. Εντούτοις, οι επιμέρους περιοχές του ραβδωτού δεν είναι ανεξάρτητες, καθώς μεταιχμιακές και φλοιικές πληροφορίες μπορούν να διέλθουν από τον επικλινή πυρήνα στο ραχιαίο ραβδωτό (Haber, Fudge & McFarland, 2000).

1.2.2.2.2.1 Πώς το ραβδωτό ρυθμίζει τον εθισμό

Μια σειρά μελετών εμπλέκουν τόσο την γλουταμινεργική όσο και τη ντοπαμινεργική διαβίβαση στο ραβδωτό, στην ανάπτυξη και διατήρηση του εθισμού. Για παράδειγμα, μελέτες εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης έδειξαν μία αύξηση στη συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών αυτών στην περιοχή του ραβδωτού, έπειτα από οξεία και χρόνια χορήγηση εξαρτησιογόνων ουσιών καθώς και κατά τη διάρκεια υποτροπής (Di Chiara & Imperato, 1988; Torregrossa & Kalivas, 2008).



Εικόνα 2: Απλοποιημένη σχηματική απεικόνιση των εισερχόμενων και εξερχόμενων προβολών του ραβδωτού. Το ραβδωτό δέχεται γλουταμινεργική εννεύρωση (πράσινο) από τον φλοιό, την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και τον θάλαμο και ντοπαμινεργική εννεύρωση (μπλε) από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (VTA) και τη μέλαινα ουσία (SN). Η άμεση οδός του ραβδωτού προβάλει μονοσυναπτικά στην έσω ωχρά σφαίρα (GPi) και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr), ενώ η έμμεση οδός προβάλει προς την έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (Gpi) και την δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) μέσω της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας (Gpe) και της κοιλιακής ωχράς σφαίρας (VP) και του υποθαλαμικού πυρήνα (STN). Οι κόκκινες διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν τις GABAεργικές ανασταλτικές προβολές [Μεταφρασμένο από Yager et al., 2015]

Επιπρόσθετες μελέτες υποστηρίζουν την εμπλοκή του ραβδωτού και της ντοπαμίνης σε συμπεριφορές σχετιζόμενες άμεσα ή έμμεσα με τον εθισμό, όπως η υποτροπή και η ψυχοκινητική ευαισθητοποίηση (Kelley, Schiltz & Landry, 2005; Kufahl et al., 2009). Τέλος, μελέτες βλαβών και φαρμακολογικών χειρισμών, επιβεβαιώνουν πως το ραβδωτό κατέχει έναν αιτιώδη ρόλο στη συμπεριφορά αναζήτησης και λήψης ουσιών και την ψυχοκινητική ευαισθητοποίηση (McFarland,

Lapish & Kalivas, 2003; See, Elliott & Feltenstein, 2007). Ενδιαφέρον έχει το γεγονός πως οι γλουταμινεργικές και οι ντοπαμινεργικές προβολές στο ραβδωτό κατέχουν κρίσιμο ρόλο στην απεξάρτηση, καθώς η φαρμακολογική αναστολή των υποδοχέων τους στην εν λόγω περιοχή προλαμβάνει την υποτροπή (Yager et al., 2015).

1.2.2.2.2.2.Ο ρόλος των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ραβδωτού στον εθισμό.

Τόσο το ραχιαίο ραβδωτό όσο και ο επικλινής πυρήνας εννευρώνονται από ντοπαμινεργικούς νευρώνες του μεσεγκεφάλου, οι οποίοι είναι γνωστό πως εμπλέκονται στον εθισμό (Gerfen & Surmeier, 2011). Για παράδειγμα, η πρωταρχική φαρμακολογική επίδραση των ψυχοδιεγερτικών αφορά σε μηχανισμούς απελευθέρωσης και επαναπρόσληψης, μέσω των οποίων αυξάνουν τη ντοπαμίνη. Άλλες κατηγορίες εξαρτησιογόνων ουσιών επίσης αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό, χωρίς ωστόσο αυτή να είναι η πρωταρχική τους δράση (Di Chiara & Imperato, 1988; Vander Weele et al., 2014).

Νεότερα δεδομένα από μελέτες που μας επιτρέπουν να ανιχνεύσουμε *in vivo* τη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό υποστηρίζουν πως η συνεχής σε σχέση με τη μη συνεχή χορήγηση ουσιών, οδηγεί σε διαφορετικούς ρυθμούς πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ραβδωτού (Stuber, Roitman, Phillips, Carelli & Wightman, 2005). Για παράδειγμα, ερευνητικά δεδομένα τα οποία κατέγραψαν τη φασική απελευθέρωση της ντοπαμίνης σε σχέση με τα ερεθίσματα που είχαν συνδεθεί και επομένως παρέπεμπαν στην εξαρτησιογόνο ουσία (drug-associated cues), έδειξαν πως αυτού του είδους η απελευθέρωση διαφοροποιείται στις επιμέρους περιοχές του ραβδωτού και στα διάφορα στάδια χρήσης (Phillips, Stuber, Heien, Wightman & Carelli, 2003; Stuber et al., 2005). Επιπλέον, η φασική ντοπαμινεργική απελευθέρωση στο ραβδωτό φαίνεται πως σχετίζεται με την κινητοποίηση του οργανισμού για χρήση καθώς και με τα συνεξαρτημένα με την ουσία ερεθίσματα (Willuhn, Burgeno, Everitt, & Phillips, 2012; Willuhn, Burgeno, Groblewski & Phillips, 2014). Σε μία έρευνα, η ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών προβολών στον επικλινή πυρήνα με μία μικρή (υποουδική) δόση μορφίνης φάνηκε να παγιώνει την εξαρτημένη προτίμηση θέσης για το διαμέρισμα στο οποίο χορηγείτο η μορφίνη (Koo et al.,

2012). Επιπρόσθετα, η αναστολή των ντοπαμινεργικών προβολών από το VTA στον επικλινή πυρήνα μειώνει σημαντικά την υποτροπή στην αυτο-χορήγηση κοκαΐνης (Stefanik, Kupchik, Brown & Kalivas, 2013).

Οι εξαρτησιογόνες ουσίες ασκούν τις αρχικές ενισχυτικές δράσεις τους μέσω της ντοπαμινεργικής απελευθέρωσης στον επικλινή πυρήνα, η οποία ενεργοποιεί το ντοπαμινεργικό μονοπάτι του ραβδωτού μέσω των D_1 υποδοχέων και αναστέλλει το φλοιικο-ραβδωτό μονοπάτι μέσω των D_2 υποδοχέων. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση μίας εθιστικής ουσίας πυροδοτεί νευροπλαστικές αλλαγές των γλουταμινεργικών και ντοπαμινεργικών προβολών στο ραβδωτό, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αντιδραστικότητα του εγκεφάλου σε συνεξαρτημένα με την ουσία ερεθίσματα. Επιπλέον, μειώνει την ευαισθησία του εγκεφάλου σε ανταμοιβές που δε σχετίζονται με την ουσία, μειώνει τον αυτοέλεγχο και αυξάνει την ευαισθησία στα στρεσογόνα ερεθίσματα και τη δυσφορία. Οι επαγόμενες από τις εξαρτησιογόνες ουσίες αλλαγές φαίνεται πως διατηρούνται σε βάθος χρόνου και είναι δύσκολα αναστρέψιμες (Volkow & Morales, 2015).

Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες που εντοπίζονται στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και προβάλλουν στον επικλινή πυρήνα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επεξεργασία των συνεξαρτημένων ερεθισμάτων που σχετίζονται με τον εθισμό (Wise, 2008), και μέσω των διαφορετικών φαρμακολογικών επιδράσεων τους, αυξάνουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στην περιοχή του κελύφους (shell) του επικλινή πυρήνα (Di Chiara, 2002). Στην ουσία μιμούνται το φασικό ρυθμό πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης (Owesson-White et al., 2009). Η αυξημένη αυτή απελευθέρωση είναι απαραίτητη για την διέγερση των D_1 υποδοχέων στον επικλινή πυρήνα.

Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου πυροδοτούνται είτε με φασικό είτε με τονικό ρυθμό, με τον φασικό να απελευθερώνει σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα ντοπαμίνης σε σχέση με τον τονικό. Παρά την αρχική πεποίθηση πως η ντοπαμινεργική σηματοδότηση κωδίκευε την ανταμοιβή, πλέον έχει δειχθεί πως μεσολαβεί για την κωδίκευση που αφορά στην *πρόβλεψη* της ανταμοιβής. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει πως η φασική ντοπαμινεργική πυροδότηση ενεργοποιείται τόσο σε απρόσμενες και καινούριες ανταμοιβές όσο και

με ερεθίσματα που προβλέπουν την ανταμοιβή. Επιπλέον, η πυροδότηση αυτή ενεργοποιείται στην αναμονή μιας προβλεπόμενης ανταμοιβής, όμως εάν η ανταμοιβή αυτή δεν εμφανιστεί, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες αναστέλλουν τη λειτουργία τους (Schultz, 2002, 2016b).

Οι νευρώνες του ραβδωτού που εκφράζουν περισσότερους D_1 υποδοχείς φαίνεται πως έχουν κυρίως διεγερτικό ρόλο ενώ αυτοί που εκφράζουν περισσότερους D_2 υποδοχείς, ανασταλτικό ρόλο (Marcellino et al., 2008). Οι νευρώνες αυτοί φαίνεται πως κατέχουν έναν διαφορετικό λειτουργικό ρόλο όσον αφορά στη διεργασία της ανταμοιβής. Οι πρώτοι σχετίζονται περισσότερο με την ενίσχυση ενώ η δεύτεροι με την τιμωρία. Η ενεργοποίηση των D_1 υποδοχέων οδηγεί στην ανταμοιβή ενώ οι ενεργοποίηση των D_2 υποδοχέων αναστέλλει τις αποστροφικές αποκρίσεις (Hikida, Kimura, Wada, Funabiki & Nakanishi, 2010; Kravitz, Tye & Kreitzer, 2012). Αυτό εξηγεί και το γεγονός πως ενώ η ενεργοποίηση των D_1 υποδοχέων του ραβδωτού επαρκεί για να βιώσει το άτομο ανταμοιβή, η ενεργοποίηση των D_2 δεν αρκεί. Επιπλέον, η μέγιστη ανταμοιβή επάγεται από ουσίες οι οποίες προσδένονται τόσο στους D_1 όσο και τους D_2 υποδοχείς (Caine et al., 2002; Caine et al., 2007; Steinberg et al., 2014). Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, οι D_1 υποδοχείς σχετίζονται περισσότερο με τη φασική απελευθέρωση της ντοπαμίνης, η οποία είναι μεγάλης έντασης και σύντομη σε διάρκεια, ενώ οι D_2 υποδοχείς με την τονική απελευθέρωση, η οποία είναι μικρότερης έντασης και μεγαλύτερη σε διάρκεια. Συνεπώς, ουσίες οι οποίες φτάνουν σε μέγιστη συγκέντρωση σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενεργοποιούν άμεσα τους D_1 υποδοχείς, ενώ όσο η συγκέντρωση της ντοπαμίνης μειώνεται οι D_2 υποδοχείς παραμένουν ενεργοποιημένοι (Luo, Volkow, Heintz, Pan & Du, 2011). Έτσι εξηγείται και το γεγονός πως οι ουσίες οι οποίες χορηγούνται ως εισπνεόμενα ή ενδοφλεβίως είναι πιο ενισχυτικές και πιο εθιστικές. Αξίζει να σημειωθεί πως η πλειονότητα των ερευνητικών δεδομένων συνδέει την επαγόμενη από τις ουσίες νευροπλαστικότητα με την ταχεία και παροδική ντοπαμινεργική απελευθέρωση, ωστόσο, η μεγαλύτερης διάρκειας ενεργοποίηση των D_2 υποδοχέων, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Η μεγάλη απελευθέρωση ντοπαμίνης η οποία επαρκεί για την ενεργοποίηση των D_1 υποδοχέων στον επικλινή πυρήνα, δύναται να επάγει τη συνεξαρτημένη μάθηση (associative learning) (Zweifel et al., 2009). Ερεθίσματα (συναφή με τη

χρήση ή περιβαλλοντικά), τα οποία συνδέονται με την εξαρτησιογόνο ουσία, γίνονται συνεξαρτημένα και με την επαναλαμβανόμενη έκθεση στην ουσία αυτή, πυροδοτείται η φασική ντοπαμινεργική πυροδότηση στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, καταλήγοντας σε σύντομα και υψηλά επίπεδα ντοπαμίνης στην περιοχή του επικλινή πυρήνα. Εν συνεχεία, η έκθεση στα ερεθίσματα αυτά μπορεί από μόνη της να προκαλέσει αύξηση των ντοπαμινεργικών επιπέδων στην εν λόγω περιοχή, μια διεργασία που θεωρείται πως αντικατοπτρίζει την *προσδοκία για λήψη της ανταμοιβής*. Η παραπάνω διεργασία εξασφαλίζει πως το άτομο θα έχει επαρκή κινητοποίηση για να προβεί στις απαραίτητες συμπεριφορές που θα οδηγήσουν στην ανταμοιβή, είτε από φυσικούς είτε από τεχνητούς-φαρμακολογικούς ενισχυτές.

Καθώς οι D_1 υποδοχείς έχουν χαμηλότερη χημική συγγένεια με τη ντοπαμίνη συγκριτικά με τους D_2, τα συνεξαρτημένα ερεθίσματα ή η ίδια η ουσία θα οδηγήσουν στην ενεργοποίηση τους μόνο όταν τα επίπεδα της ντοπαμίνης βρίσκονται στη μέγιστη συγκέντρωση. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των D_2 υποδοχέων θα είναι διαρκέστερη ακόμη και όταν τα επίπεδα της ντοπαμίνης θα έχουν μειωθεί (Luo et al., 2011). Συνεπώς, η ενεργοποίηση των D_1 υποδοχέων σηματοδοτεί την προσδοκία της ανταμοιβής, ενώ, η ενεργοποίηση των D_2 υποδοχέων εξασφαλίζει την κινητοποίηση του οργανισμού για αναζήτηση και λήψη της ανταμοιβής.

Όσον αφορά στους φυσικούς ενισχυτές, όπως η τροφή, το νερό και το σεξ, η ντοπαμίνη πυροδοτεί την κινητοποίηση για τη λήψη τους, ωστόσο, έπειτα από την κατανάλωση τους οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες παύουν να εκπυρσοκροτούν (Schultz, Dayan & Montague, 1997). Αντιθέτως, οι εξαρτησιογόνες ουσίες, λόγω των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων, συνεχίζουν να αυξάνουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης ακόμη και κατά τη διάρκεια της λήψης τους. Αυτό εξηγεί το καταναγκαστικό μοτίβο συμπεριφοράς των εξαρτημένων ατόμων για διαρκή αναζήτηση της ουσίας καθώς και το γεγονός πως ενώ το αίσθημα ευφορίας μειώνεται μετά τη λήψη, η επιθυμία για τη λήψη της παραμένει αμείωτη.

Τα ενδογενή οπιοειδή και τα κανναβινοειδή εμπλέκονται και αυτά στις διεργασίες ανταμοιβής και εθισμού, εν μέρει μέσω της ρύθμισης που ασκούν στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (Volkow & Morales, 2015).

1.2.2.3. Ενδογενή οπιοειδή και μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα

Τα ενδογενή οπιοειδή ρυθμίζουν το ρυθμό πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου (Margolis, Hjelmstad, Fujita & Fields, 2014) και του ραβδωτού (Gianoulakis, 2009), όπου η δυνορφίνη συνεντοπίζεται με τους D_1 υποδοχείς και η εγκεφαλίνη με τους D_2 (Gerfen et al., 1990). Επιπλέον, τα ενδογενή οπιοειδή εμπλέκονται στις ηδονικές αποκρίσεις τόσο σε φυσικούς ενισχυτές όσο και σε ψυχοτρόπους ουσίες (Le Merrer, Becker, Befort & Kieffer, 2009), καθώς επίσης και στις νευροπροσαρμογές που ακολουθούν την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μία ουσία (Koob et al., 2014).

Μελέτες εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης οι οποίες καταγράφουν τις επιδράσεις διαφόρων ουσιών, -συμπεριλαμβανομένων των ψυχοδιεγεργικών, των οπιοειδών, της Δ^9-THC και του αλκοόλ-, έχουν βρει αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα ενδογενών οπιοειδών στην περιοχή του επικλινή πυρήνα και του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Murphy, 2015). Ο ρόλος τους έχει διασαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό στο αλκοόλ και τα οπιούχα, όπου η λήψη μειώνεται σε μυς που δεν εκφράζουν τον μ υποδοχέα των οπιοειδών, καθώς και μετά από τη χορήγηση ανταγωνιστή γι' αυτούς τους υποδοχείς, Σε μοντέλα ζώων, ανταγωνιστές του μ υποδοχέα μειώνουν την ενίσχυση που προκαλεί η χορήγηση αλκοόλ (A. Tseng et al., 2013).

Το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών συμμετέχει επίσης και στις επιδράσεις που ασκεί το στρες στη χρήση ουσιών. Πιο συγκεκριμένα, η δυνορφίνη, μέσω της ενεργοποίησης του κ υποδοχέα, εμπλέκεται στην επαγόμενη από το στρες ενδυνάμωση της ανταμοιβής που προκαλούν ποικίλες εθιστικές ουσίες (Ehrich, Phillips & Chavkin, 2014). Τέλος, η ενεργοποίηση του κ υποδοχέα στις απολήξεις των ντοπαμινεργικών νευρώνων αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στην περιοχή του επικλινή πυρήνα, η οποία σχετίζεται με τη δυσφορία που ακολουθεί την απόσυρση της ουσίας (Tejeda, Natividad, Orfila, Torres & O'Dell, 2012).

1.2.2.4. Ενδογενή κανναβινοειδή και μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα

Τα ενδογενή κανναβινοειδή δρουν μέσω της ενεργοποίησης των CB_1 και CB_2 υποδοχέων, ρυθμίζοντας μία ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών. Η ευρεία κατανομή

των υποδοχέων αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και την περιφέρεια σχετίζεται με το ρόλο τους στον έλεγχο των κινητικών και γνωστικών λειτουργιών, της μνήμης, του ανοσοποιητικού συστήματος, του ύπνου, της απόκρισης στο στρες, της αναλγησίας και των διεργασιών της ανταμοιβής (Ligresti, De Petrocellis & Di Marzo, 2016). Οι CB_1 υποδοχείς κατανέμονται ευρέως στον εγκέφαλο και κυρίως στις περιοχές των βασικών γαγγλίων, του ιππόκαμπου, του φλοιού και της παρεγκεφαλίδας (Herkenham et al., 1991), ενώ εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στα τελικά κομβία των νευρώνων όπου και αναστέλλουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (Szabo & Schlicker, 2005). Οι CB_2 υποδοχές εκφράζονται κυρίως σε περιφερειακά όργανα που σχετίζονται με ανοσοποιητικές λειτουργίες (βλ. σπλήνας) και στους πνεύμονες (Munro, Thomas & Abu-Shaar, 1993).

Το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών συμμετέχει στη δράση τόσο των φυσικών ενισχυτών όσο και των εξαρτησιογόνων ουσιών μέσω της αλληλεπίδρασης του με το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (Spanagel, 2020). Τα συνεξαρτημένα με την ουσία ερεθίσματα, αυξάνουν τη φασική ντοπαμινεργική απελευθέρωση στην περιοχή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από τους CB_1 υποδοχείς (Cheer, Wassum, Heien, Phillips & Wightman, 2004; K. Z. Peters, Oleson & Cheer, 2021). Ένα συνεξαρτημένο με την ουσία ερέθισμα οδηγεί στην πυροδότηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων με υψηλή συχνότητα και αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου στα κυτταρικά σώματα των νευρώνων αυτών οδηγώντας στην ενεργοποίηση της λιπάσης της διακυλογλυκερόλης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στη σύνθεση του ενδογενούς κανναβινοειδούς 2-AG (2-Αραχιδονυλογλυκερόλη) (Szabo & Schlicker, 2005). Στη συνέχεια, το 2-AG δρα παλίνδρομα στους CB_1 υποδοχείς των προσυναπτικών GABAεργικών διάμεσων νευρώνων της περιοχής αναστέλλοντας την απελευθέρωση GABA. Η εν λόγω αναστολή οδηγεί στην περαιτέρω ντοπαμινεργική πυροδότηση. Συνεπώς, η αναστολή της σηματοδότησης των ενδογενών κανναβινοειδών μειώνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης και κατ’ επέκταση τη συμπεριφορά αναζήτησης της ανταμοιβής (Spanagel, 2020).

Τα ενδογενή κανναβινοειδή μεσολαβούν για τη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών και στην περιοχή του επικλινή πυρήνα. Η δράση αυτή διενεργείται κυρίως από τις γλουταμινεργικές προβολές του προμετωπιαίου φλοιού (Robbe, Alonso, Duchamp, Bockaert & Manzoni, 2001). Η διέγερση των προβολών αυτών οδηγεί σε

μακροπρόθεσμη καταστολή (Long-Term Depression - LTD) των γλουταμινεργικών νευρώνων του επικλινή πυρήνα, δράση η οποία επίσης μεσολαβείται από τη 2-AG και την ενεργοποίηση των προσυναπτικών CB_1 υποδοχέων (Bilbao et al., 2020; Zlebnik & Cheer, 2016).

Συμπερασματικά, η αναστολή των CB_1 υποδοχέων μειώνει τις συμπεριφορές αναζήτησης και λήψης της ουσίας και τις συνεπακόλουθες υποτροπές.

1.2.3. Μεταβαίνοντας στον εθισμό

Το γεγονός ότι οι εξαρτησιογόνες ουσίες αυξάνουν τη ντοπαμίνη στην περιοχή του επικλινή πυρήνα και πυροδοτούν συνεξαρτημένες αντιδράσεις τόσο σε νέους όσο και σε χρόνιους χρήστες, υποδηλώνει πως οι αλλαγές στα επίπεδα της ντοπαμίνης δεν είναι οι μόνες που σχετίζονται με την εκδήλωση του φαινοτύπου του εθισμού. Ο εθισμός φαίνεται πως είναι μία δυναμική διαδικασία (Εικόνα 3), η εξέλιξη της οποίας εξαρτάται από μία σειρά παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνονται: ο *τύπος* της ουσίας (για παράδειγμα, ο εθισμός αναπτύσσεται ταχύτερα με τις μεθαμφεταμίνες συγκριτικά με τα κανναβινοειδή), το *μοτίβο* της έκθεσης (ταχύτερα σε συστηματική χρήση, συγκριτικά με την περιστασιακή) και το *αναπτυξιακό στάδιο* (ταχύτερα στην εφηβεία συγκριτικά με την ενήλικη ζωή) (Schramm-Sapyta, Walker, Caster, Levin & Kuhn, 2009; Volkow & Morales, 2015). Η μετάβαση από την ελεγχόμενη στην καταναγκαστική χρήση σχετίζεται με μία μετατόπιση των εμπλεκόμενων επιμέρους περιοχών του ραβδωτού και συγκεκριμένα από τον επικλινή πυρήνα προς το ραχιαίο ραβδωτό, γεγονός το οποίο συμβάλλει στην παγίωση των έξεων (Everitt & Robbins, 2013). Επιπρόσθετα, στην ταχύτητα παγίωσης του εθισμού συμβάλλουν και οι *γενετικοί παράγοντες* καθώς κάποια άτομα εθίζονται γρηγορότερα λόγω μεγαλύτερης γενετικής ευαλωτότητας (Kessler et al., 2007). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ένα χαρακτηριστικό του εθισμού είναι η αποτυχία του ατόμου να ελέγξει την παρόρμηση για χρήση της ουσίας παρά τις καταστροφικές συνέπειες. Σε επίπεδο ζωικών μοντέλων, μελέτες έχουν δείξει πως μόνο το 10% των πειραματοζώων ανέπτυξαν εθισμό, ποσοστό παρόμοιο με των ατόμων που εκτίθενται σε μία ουσία και τελικά εθίζονται (Piazza & Deroche-Gamonet, 2013; Seedall & Anthony, 2013). Διάφοροι φαρμακολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στις μοριακές

και κυτταρικές αλλαγές που παρατηρούνται έπειτα από την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μία ουσία. Για παράδειγμα, ο αριθμός των α6 και β2 νικοτινικών υποδοχέων αυξάνεται έπειτα από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε νικοτίνη (Visanji, Mitchell, O'Neill & Duty, 2006). Ο μεταφορέας της ντοπαμίνης μειώνεται στην περιοχή του ραβδωτού έπειτα από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μεθαμφεταμίνη (Groman et al., 2012) και οι CB_1 υποδοχείς μειώνονται έπειτα από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε Δ^9-THC (Romero et al., 1997). Οι αλλαγές αυτές είναι γνωστό πως συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής στις δράσεις της εκάστοτε ουσίας και συνεπώς στην ανάγκη για χρήση ολοένα και μεγαλύτερων δόσεων με σκοπό την επίτευξη της ίδιας συμπεριφορικής αλλαγής. Με τη σειρά της, η αύξηση της δόσης οδηγεί σε περισσότερες νευροπλαστικές αλλαγές και ούτω καθεξής (Volkow & Morales, 2015).

1.2.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον εθισμό

1.2.3.1.1 Επιβαρυντικοί

Μία σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων αυξάνουν την πιθανότητα εθισμού κατά την εφηβική ηλικία. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η προγεννητική έκθεση σε εξαρτησιογόνες ουσίες, το στρες, η κατάθλιψη και η κακοποίηση ή έκθεση σε βίαιο περιβάλλον (Nock et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, η *προγεννητική έκθεση* σε κοκαΐνη είναι γνωστό ότι προκαλεί δυσλειτουργίες στο μονοαμινεργικό σύστημα του προμετωπιαίου φλοιού (Mayes, Snyder, Langlois & Hunter, 2007). Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η ανάπτυξη του ρυθμιστικού συστήματος της συμπεριφοράς στο έμβρυο, οδηγώντας στη συνέχεια σε αρκετές περιπτώσεις στην τροποποίηση του συστήματος αυτού μέσω της χρήσης ουσιών και σε γενικότερα προβλήματα αναστολής της συμπεριφοράς (Lambert & Bauer, 2012). Οι έφηβοι που έχουν εκτεθεί ως έμβρυα στην κοκαΐνη, εμφανίζουν λεπτότερο φλοιό, ιδιαίτερα στην περιοχή του ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού σε σύγκριση με εφήβους που δεν έχουν εκτεθεί (J. Liu, Lester, et al., 2013).

Εικόνα 3: Τα στάδια ανάπτυξης του εθισμού

Η έκθεση των εμβρύων σε αλκοόλ οδηγεί σε μία σειρά από γενετικά ελλείμματα και δυσκολίες στις διεργασίες της μνήμης, της μάθησης, της προσοχής και σε διαταραχές της διάθεσης οι οποίες πολύ συχνά οδηγούν στην κατάχρηση ουσιών κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Nguyen et al., 2017). Το ενδογενές σύστημα των κανναβινοειδών στα έμβρυα παίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση των διεργασιών νευροανάπτυξης. Η εμβρυακή έκθεση σε μαριχουάνα, ειδικά σε προϊόντα με υψηλή αναλογία Δ^9-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ^9-THC) προς κανναβιδιόλη (CBD), δύναται να προκαλέσει γνωστικά ελλείμματα και διαταραχές ελέγχου του συναισθήματος (παρορμητικότητα, υπερκινητικότητα κ.ά.) (Richardson, Hester & McLemore, 2016). Τέλος, ανθρώπινα έμβρυα που εκτίθενται σε μαριχουάνα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα D_2 υποδοχέων στο κοιλιακό ραβδωτό, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη συμπεριφορά αναζήτησης ουσιών (DiNieri et al., 2011).

Ένας επιπλέον λόγος αυξημένης πιθανότητας χρήσης εθιστικών ουσιών κατά την εφηβική ηλικία φαίνεται πως είναι η αύξηση του χρόνου που περνάει το άτομο με τους συνομήλικους του. Οι έφηβοι είναι πιο πιθανό να έχουν ενασχόληση με εθιστικές ουσίες όταν βρίσκονται με φίλους παρά όταν είναι μόνοι (Simons-Morton, Lerner & Singer, 2005). Κατά την πρώιμη εφηβική περίοδο, η επιρροή των ομηλίκων

είναι ακόμα μεγαλύτερη απ' ό,τι σε άλλες ηλικιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, σε μία μελέτη για το βαθμό της κοινωνικής επιρροής σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, βρέθηκε πως ενώ τα παιδιά, οι νεαροί ενήλικες και οι ενήλικες επηρεάζονται περισσότερο από την άποψη των ενηλίκων, στους νεαρούς εφήβους η άποψη των συνομηλίκων έχει την πιο καθοριστική επιρροή (Knoll, Magis-Weinberg, Speekenbrink & Blakemore, 2015). Οι έφηβοι των οποίων οι φίλοι κάνουν συστηματική χρήση καπνού, αλκοόλ και κάνναβης έχουν αυξημένη πιθανότητα να κάνουν και οι ίδιοι χρήση αυτών των ουσιών (Branstetter, Low & Furman, 2011; Dishion & Tipsord, 2011).

1.2.3.1.2 Προστατευτικοί

Σε κοινωνικό επίπεδο, ένας βασικός προστατευτικός παράγοντας θεωρείται η *κοινωνική υποστήριξη* καθώς προσφέρει μια θετική εμπειρία, την πεποίθηση πως το άτομο αξίζει και μία σταθερότητα στην κοινωνική του ζωή (Cohen & Wills, 1985). Ως αποτέλεσμα, τα παραπάνω προστατεύουν το άτομο από τις αρνητικές επιπτώσεις των στρεσογόνων ερεθισμάτων στα οποία περιλαμβάνεται και η χρήση και κατάχρηση ουσιών (Yap & Devilly, 2004). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν το γεγονός ότι η κοινωνική υποστήριξη από κηδεμόνες δύναται να έχει διαφορετικές επιρροές συγκριτικά με αυτή των συνομηλίκων (Stice, Ragan & Randall, 2004).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ένας επιπλέον προστατευτικός παράγοντας θεωρείται και η *εκμάθηση τεχνικών αντιμετώπισης του στρες* (Mc Elroy & Hevey, 2014). Ωστόσο, οι κοινωνικές παρεμβάσεις δεν μπορούν να αναστρέψουν αλλαγές που έχουν συμβεί στη φυσιολογία του οργανισμού ή τα περιβαλλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Παρ' όλα αυτά, αποτελούν έναν ικανοποιητικό μηχανισμό μέσω του οποίου, έφηβοι και νεαροί ενήλικες έχουν τη δυνατότητα να επαναπροσδιορίσουν τις ριψοκίνδυνες και επιβλαβείς συμπεριφορές τους, υιοθετώντας και αντικαθιστώντας τις με νέες (Halfon, Larson, Lu, Tullis & Russ, 2014). Σε αυτές περιλαμβάνονται τόσο οι φαρμακολογικές όσο και οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις όπως για παράδειγμα, η γνωστική-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία και τα προγράμματα που προάγουν την κοινωνική

υποστήριξη και νοηματοδοτούν με θετικό τρόπο τη ζωή (Lupien, Juster, Raymond & Marin, 2018).

Σε αντίθεση με τις φαρμακολογικές και τις κοινωνικές παρεμβάσεις, οι οποίες έχουν περιορισμένο στόχο, οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη φυσιολογία του ατόμου και την εγκεφαλική λειτουργία, ενεργοποιώντας ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα, φαίνεται να προάγουν περισσότερο την υγεία και ευδαιμονία του ατόμου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη κάποιας διαταραχής (Singer, Friedman, Seeman, Fava & Ryff, 2005). Επιπρόσθετα, φαίνεται να βοηθούν περισσότερο το άτομο στην προσαρμογή του σε νέα περιβάλλοντα (Lupien et al., 2018).

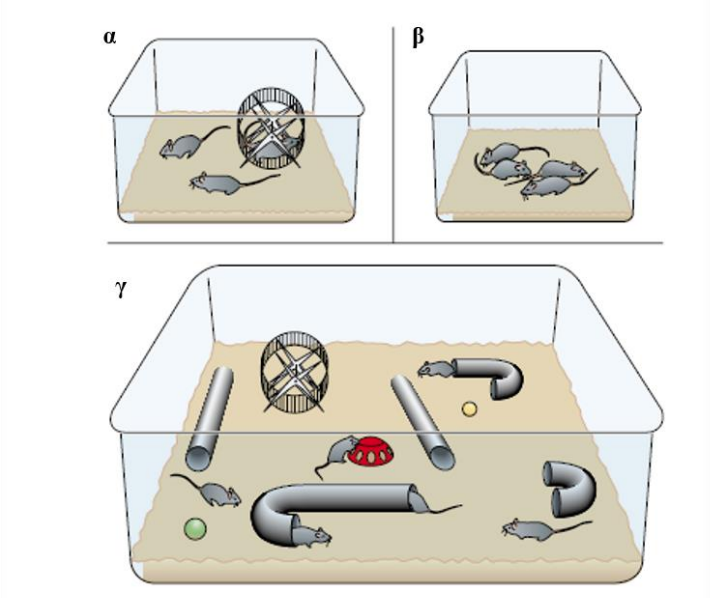
Τέτοιου είδους παρέμβαση αποτελεί η *εκούσια σωματική άσκηση.* Η σωματική άσκηση φαίνεται πως βελτιώνει την αιματική ροή στον προμετωπιαίο και τον βρεγματικό φλοιό, βελτιώνοντας την εκτελεστικές λειτουργίες (Biazus-Sehn, Schuch, Firth & Stigger, 2020; Colcombe et al., 2004; Moller et al., 2021). Επιπλέον, το περπάτημα για μία ώρα την ημέρα, πέντε φορές τη βδομάδα, αυξάνει τον όγκο του ιππόκαμπου (Erickson et al., 2009; Frodl et al., 2020). Όπως είναι ευρέως γνωστό, η σωματική άσκηση έχει αποτελεσματικές αντικαταθλιπτικές (J. L. Zhao et al., 2020) και αγχολυτικές δράσεις (Kandola et al., 2018), ενώ προστατεύει από τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον διαβήτη και την άνοια (Babyak et al., 2000; Karssemeijer et al., 2017; Snyder, Smejkalova, Forlano & Woolley, 2010).

Για να αποφύγουμε τις ισχυρές και αρνητικές επιπτώσεις του στρες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, είναι απαραίτητο να παρέμβουμε νωρίς στην ζωή του ατόμου. Με δεδομένες τις δυσμενείς επιδράσεις του στρες και την εμπλοκή του στην ευαλωτότητα που δημιουργείται για την εκδήλωση κατάθλιψης, αγχωδών διαταραχών και κατάχρησης ουσιών, η ανάγκη να παρέχουμε στα παιδιά και τους εφήβους, τα μέσα για να αντιμετωπίσουν το στρες είναι μεγίστης σημασίας. Παρ’ όλο που οι έρευνες εστιάζουν όλο και περισσότερο στις τεχνικές αντιμετώπισης τους στρες κατά την ενήλικη ή την παιδική ζωή, ελάχιστα είναι γνωστά για το πώς οι τεχνικές αυτές μπορούν να εφαρμοστούν στην εφηβεία (Lupien et al., 2018).

1.3. ΤΟ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟ ΣΕ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ (ΕΠ) ΩΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Μία από τις βασικότερες παραμέτρους στην έρευνα του εθισμού είναι ο καθορισμός των παραγόντων που προσδιορίζουν τις ατομικές διαφορές ως προς την ευαλωτότητα και την προδιάθεση. Αδιαμφισβήτητα, οι γενετικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πιθανότητα ανάπτυξης εθισμού. Σε μελέτες διδύμων που ερευνούσαν την κατάχρηση ουσιών κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ο Hopfer και οι συνεργάτες του (2003), ανέδειξαν κοινές γενετικές επιρροές των διδύμων στη χρήση ουσιών. Επιπρόσθετα, αποδείχθηκε πως και μη-γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαλωτότητα στην κατάχρηση ουσιών, όπως η ηλικία και το περιβάλλον (Fouyssac et al., 2021; Vaughan, Kompanijec, Malik & Bechard, 2021). Παράγοντες όπως, ο γονεϊκός έλεγχος, οι εξωσχολικές και κοινωνικές δραστηριότητες και ένα περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα (εμπλουτισμένο περιβάλλον, ΕΠ) δύνανται να λειτουργήσουν ως προστατευτικοί παράγοντες μειώνοντας την πιθανότητα χρήσης ουσιών σε γενετικά ευάλωτους εφήβους και ενήλικες (Garcia-Huidobro, Doty, Davis, Borowsky & Allen, 2018; Venniro et al., 2018).

Για την βαθύτερη κατανόηση της επίδρασης του εμπλουτισμένου σε ερεθίσματα περιβάλλοντος στην γενετική προδιάθεση χρήσης και κατάχρησης ουσιών, έχουν προταθεί συγκεκριμένα μοντέλα ζώων. Σε μια τυπική πειραματική διαδικασία, τα πειραματόζωα στεγάζονται για αρκετές εβδομάδες μετά τον απογαλακτισμό, είτε σε συνθήκες εμπλουτισμένου σε ερεθίσματα περιβάλλοντος, είτε σε συνθήκες περιβαλλοντικής αποστέρησης ερεθισμάτων (Εικόνα 4). Σε γενικές γραμμές, τα πειραματόζωα που ανατρέφονται σε ΕΠ τοποθετούνται σε μεγαλύτερους κλωβούς με πιο περίπλοκα περιβαλλοντικά ερεθίσματα τα οποία αλλάζουν καθ’ όλη τη διάρκεια του πειράματος, όπως ρόδες για άσκηση, τούνελ, φωλιές, παιχνίδια και διάφορα σημεία τοποθέτησης της τροφής (van Praag, Kempermann & Gage, 2000).



Εικόνα 4: Συνθήκες διαβίωσης σε διάφορα πειραματικά πρότυπα. (α) Κλωβός διαβίωσης που περιλαμβάνει ρόδα για εκούσια άσκηση, **(β)** Τυπικός κλωβός διαβίωσης, **(γ)** Κλωβός διαβίωσης με εμπλουτισμένο περιβάλλον στο οποίο περιλαμβάνεται και μια ρόδα για σωματική άσκηση. Αυτό το εμπλουτισμένο περιβάλλον συμβάλει στην κοινωνική αλληλεπίδραση των πειραματοζώων και τη διέγερση της εξερευνητικής συμπεριφοράς μέσω αντικειμένων όπως παιχνίδια και τούνελ [Μεταφρασμένο από van Praag et al., 2000]

1.3.1. Νευροανατομικές και νευροχημικές αλλαγές έπειτα από έκθεση σε ΕΠ

Η έρευνα έχει δείξει πως το ΕΠ προάγει τη μάθηση και επηρεάζει την ανατομία του εγκεφάλου. Μελέτες υποδεικνύουν πως τα πειραματόζωα που ανατράφηκαν σε εμπλουτισμένα σε ερεθίσματα περιβάλλοντα εμφανίζουν αυξημένο όγκο εγκεφαλικού φλοιού, ιδιαιτέρως στον ινιακό λοβό (Diamond, Krech & Rosenzweig, 1964). Το ΕΠ προάγει νευρωνικές αλλαγές στον ακουστικό φλοιό και σε άλλες περιοχές του φλοιού (Engineer et al., 2004; Svobodova Burianova & Syka, 2020; K. W. Yu et al., 2020). Σε επίπεδο νευρώνων, τα εμπλουτισμένα σε ερεθίσματα περιβάλλοντα αυξάνουν το μέγεθος των σωμάτων των νευρώνων, τον αριθμό και το μέγεθος των δενδριτών καθώς και τον αριθμό των δενδριτικών ακανθών (Diamond, 2001; Puang, Elanggovan, Ching & Sng, 2020). Αλλαγές παρατηρούνται και στα κύτταρα της γλοίας, όπου τα αυξημένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα οδηγούν σε αυξημένες διακλαδώσεις των αστροκυττάρων (Hawrylak & Greenough, 1995; Lalo, Bogdanov, Moss & Pankratov, 2020). Μελέτες ανοσοϊστοχημείας υποδεικνύουν πως η πυκνότητα των μικρογλοιακών κυττάρων (μετά από εγκεφαλική βλάβη) μειώνεται έπειτα από έκθεση σε αυξημένο αριθμό περιβαλλοντικών ερεθισμάτων κατά τη

βρεφική ηλικία (Kolb, Forgie, Gibb, Gorny, & Rowntree, 1998). Επιπλέον, το ΕΠ συμβάλλει στην αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας όπως αποδεικνύεται από τον αυξημένο αριθμό μιτοχονδρίων (Kolb & Whishaw, 1998; K. Yu et al., 2020).

Το ΕΠ επάγει νευρωνικές αλλαγές σε διάφορες περιοχές του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος, το όποιο, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, παίζει καθοριστικό ρόλο σε διάφορες συνιστώσες του εθισμού (Bardo, 1998; Galaj, Barrera & Ranaldi, 2020). Παραδείγματος χάριν, οι δενδριτικές άκανθες νευρώνων στην περιοχή του ραβδωτού φαίνεται πως αυξάνονται κατά 60% σε πειραματόζωα που μεγάλωσαν σε ΕΠ (Comery, Stamoudis, Irwin & Greenough, 1996). Η αύξηση αυτή εντοπίζεται και στην περιοχή του επικλινή πυρήνα (Kolb, Gorny, Soderpalm & Robinson, 2003). Έχει επίσης παρατηρηθεί τροποποίηση της νευρωνικής λειτουργίας στον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχή που όπως είναι γνωστό, εμπλέκεται στις ενισχυτικές δράσεις των εξαρτησιογόνων ουσιών και τη μνήμη εργασίας (Aultman & Moghaddam, 2001; Smail, Smith, Nawreen & Herman, 2020) καθώς επίσης και στον έλεγχο του άξονα απόκρισης στο στρες (υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια) (McCreary & Metz, 2016; Radley, Arias & Sawchenko, 2006). Η έκθεση σε ΕΠ φαίνεται πως μειώνει την πυκνότητα του μεταφορέα της ντοπαμίνης καθώς εντοπίζεται λιγότερη πρωτεΐνη και mRNA του μεταφορέα στην επιφάνεια των κυττάρων στο ραβδωτό (Bezard et al., 2003). Η αλλαγή αυτή πιθανότατα οφείλεται στην επαναλαμβανόμενη διέγερση λόγω έκθεσης σε νέα ερεθίσματα (Zhu, Green, Bardo & Dwoskin, 2004).

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, οι περιβαλλοντικοί χειρισμοί επιδρούν στη γλουταμινεργική δραστηριότητα στον μετωπιαίο φλοιό η οποία παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανταμοιβή όσο και στις διεργασίες αναστολής της συμπεριφοράς (Melendez, Gregory, Bardo & Kalivas, 2004).

Μία σειρά μελετών έχει δείξει πως το ΕΠ τροποποιεί τις νευροχημικές αλλαγές που επάγονται από εξαρτησιογόνες ουσίες. Πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε ΕΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα της διυδροξυφαινυλαλανίνης (L-DOPA: πρόδρομος ουσία της ντοπαμίνης) στο ραβδωτό και μειωμένα επίπεδα του διυδροξυφαινυλοξικού οξέος (DOPAC: μεταβολίτης της ντοπαμίνης) έπειτα από έκθεση σε αμφεταμίνη (Bowling, Rowlett & Bardo, 1993). Μελέτες *in vivo* εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης έδειξαν αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης στην περιοχή του επικλινή

πυρήνα έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση αμφεταμίνης σε πειραματόζωα που εκτίθεντο καθημερινά σε καινούρια περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Hall et al., 1998). Αντιθέτως, σε μία άλλη μελέτη τα επίπεδα εμφανίζονται μειωμένα (Bardo et al., 1999). Η διαφορά αυτή φαίνεται να οφείλεται στη μεθοδολογία, καθώς στην τελευταία μελέτη, τα πειραματόζωα εκτέθηκαν μεν στην παρουσία καινούριων αντικειμένων, ωστόσο, δεν υπήρχε καθημερινή εναλλαγή και βρίσκονταν σε συνθήκες κοινωνικής απομόνωσης. Ως εκ τούτου, έχει υποστηριχθεί πως η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε καινούρια ερεθίσματα ευαισθητοποιεί τις μεταιχμιακές περιοχές με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Τέλος, εκτός από την ντοπαμίνη, αλλαγές φαίνεται να επέρχονται και στα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος, τα οποία παρατηρούνται αυξημένα στην περιοχή του επικλινή πυρήνα έπειτα από χορήγηση αμφεταμίνης (Garcia & Cain, 2020; Rahman & Bardo, 2008). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης υποδεικνύοντας πως η επίδραση του ΕΠ γενικεύεται και σε άλλες ψυχοδιεγερτικές ουσίες (Bezard et al., 2003; Howes, Dalley, Morrison, Robbins & Everitt, 2000).

1.3.2. Επιδράσεις του ΕΠ στις συμπεριφορικές αλλαγές που επάγουν οι εξαρτησιογόνες ουσίες

Εφόσον το ΕΠ επάγει νευροβιολογικές αλλαγές, όπως αυτές που προαναφέραμε, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι αυτές θα συνδέονται και με αλλαγές στη συμπεριφορά. Πράγματι, μια σειρά μελετών έχει δείξει πως τα πειραματόζωα που ανατράφηκαν σε ΕΠ εμφανίζουν αλλαγές στη συμπεριφορά τους έπειτα από έκθεση σε καινούρια ερεθίσματα ή τη χορήγηση ουσιών. Για παράδειγμα, τα πειραματόζωα αυτά εμφανίζουν μειωμένη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον (Bowling & Bardo, 1994), μια συμπεριφορά στην οποία εμπλέκεται το ντοπαμινεργικό σύστημα (Bowling et al., 1993; Garcia, Haddon, Saucier & Cain, 2017). Στο ανοιχτό πεδίο, τα πειραματόζωα που έχουν μεγαλώσει σε ΕΠ έχουν μειωμένη αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα (Bardo et al., 1995; Bowling & Bardo, 1994; Bowling et al., 1993; Singhal et al., 2019). Ωστόσο, έπειτα από τη χορήγηση αμφεταμίνης, εμφανίζουν αυξημένη κινητικότητα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθητοποίηση μετά από επαναλαμβανόμενες

χορηγήσεις αμφεταμίνης ή κοκαΐνης (Bardo et al., 1995; Bowling & Bardo, 1994; Bowling et al., 1993; Lafragette, Bardo, Lardeux, Solinas & Thiriet, 2017). Αναφορικά με την νικοτίνη, το ΕΠ φαίνεται πως μειώνει την ευαισθησία των πειραματόζωων τόσο στην οξεία όσο και στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση της ουσίας (Green, Cain, Thompson & Bardo, 2003; Nawaz et al., 2017). Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το ΕΠ ασκεί διαφορετικές επιδράσεις στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων έπειτα από την οξεία χορήγηση διαφορετικών ψυχοδιεγερτικών, ενώ στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων των ίδιων ουσιών πάντα εμφανίζεται μειωμένη συμπεριφορική ευαισθητοποίηση.

Οι διαφορές αυτές επεκτείνονται και σε μη ψυχοδιεγερτικές ουσίες, όπως τα οπιούχα/οπιοειδή. Τα πειραματόζωα του ΕΠ εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις αναλγητικές επιδράσεις αγωνιστών τόσο των κ όσο και των μ υποδοχέων των οπιοειδών (Eitan, Emery, Bates & Horrax, 2017). Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης πυκνότητας των υποδοχέων αυτών στα εν λόγω πειραματόζωα (Eitan et al., 2017; Smith, Bryant & McClean, 2003; Smith et al., 2005).

Μια σειρά ερευνών υποδεικνύει πως το ΕΠ δύναται να τροποποιήσει και τις ενισχυτικές δράσεις των εξαρτησιογόνων ουσιών. Πιο συγκεκριμένα, επίμυες που ανατράφηκαν σε ΕΠ εμφανίζουν αυξημένη προτίμηση θέσης έπειτα από χορήγηση αμφεταμίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Bardo et al., 1995; Bowling & Bardo, 1994). Παρά το γεγονός πως το ΕΠ φαίνεται να μην αναστρέφει τις ενισχυτικές δράσεις της μεθαμφεταμίνης (Thiriet et al., 2011) στο πρότυπο της εξαρτημένης προτίμησης θέσης, μειώνει ωστόσο, την επαγόμενη από συνεξαρτημένα ερεθίσματα υποτροπή στην αμφεταμίνη (Hofford, Darna, Wilmouth, Dwoskin & Bardo, 2014).

Σε μία έρευνα (Solinas, Chauvet, Thiriet, El Rawas & Jaber, 2008) βρέθηκε πως μύες οι οποίοι τοποθετήθηκαν σε ΕΠ έπειτα από χρόνια χορήγηση κοκαΐνης, εμφάνιζαν μειωμένη ευαισθητοποίηση και εξαρτημένη προτίμηση θέση στη μετέπειτα χορήγηση της ουσίας. Επιπλέον, η εν λόγω μελέτη έδειξε πως το ΕΠ εμπόδισε την υποτροπή στο πρότυπο της εξαρτημένης προτίμησης θέσης. Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες που παραπέμπουν στο ΕΠ, μπορεί να μειώσουν την ευαισθησία των ψυχοδιεγερτικών σε

άτομα με ιστορικό κατάχρησης και κατ' επέκταση μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο μέσο στην πρόληψη των υποτροπών.

Ομοίως, τα πειραματόζωα αυτά εμφανίζουν συμπεριφορά εξαρτημένης προτίμησης θέσης έπειτα από τη χορήγηση αγωνιστών των μ υποδοχέων, υποδεικνύοντας μια αυξημένη ευαισθησία στις ενισχυτικές δράσεις των οπιούχων (Smith et al., 2005). Ωστόσο, άλλα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν μειωμένη προτίμηση θέσης έπειτα από χορήγηση μορφίνης, σε πειραματόζωα που είχαν υποστεί μητρικό αποχωρισμό και στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε κλωβούς ΕΠ (Khalaji, Bigdeli, Ghorbani & Miladi-Gorji, 2018) ενώ, το ΕΠ φαίνεται να αναστέλλει και την παγίωση της προτίμησης θέσης έπειτα από χορήγηση ηρωίνης (Galaj, Manuszak & Ranaldi, 2016).

Ενώ η ενεργοποίηση των μ υποδοχέων επάγει την εξαρτημένη προτίμηση θέσης, η ενεργοποίηση των κ υποδοχέων οδηγεί στην εξαρτημένη αποστροφή θέσης. Όταν χορηγείται αγωνιστής των κ υποδοχέων τα πειραματόζωα του ΕΠ εμφανίζουν αυξημένη αποστροφή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (del Rosario Capriles & Cancela, 2002; Smith et al., 2003). Συνεπώς, τόσο οι ενισχυτικές όσο και οι αποστροφικές επιδράσεις των οπιούχων/οπιοειδών τροποποιούνται (Meyer & Bardo, 2015) έπειτα από έκθεση σε ΕΠ.

Μελέτες με το πρότυπο της αυτο-χορήγησης, έχουν καταστήσει σαφές πως το ΕΠ μειώνει τη συμπεριφορά αυτο-χορήγησης κοκαΐνης ή αμφεταμίνης στα πειραματόζωα χωρίς να μεταβάλει το μέγιστο ρυθμό αποκρίσεων (maximum response rate) (Green, Gehrke & Bardo, 2002; Howes et al., 2000), γεγονός που υποδεικνύει πως η επίδραση αφορά αποκλειστικά τις ενισχυτικές δράσεις των ψυχοδιεγερτικών. Επιπλέον, έχει δειχτεί ότι μειώνει και την ενεργό συμπεριφορά πίεσης του μοχλού κατά την απόσυρση της κοκαΐνης (Frankowska et al., 2019)

Η ικανότητα του ΕΠ να τροποποιεί τις ενισχυτικές δράσεις ουσιών επεκτείνεται και στο αλκοόλ. Πειραματόζωα που ανατράφηκαν σε ΕΠ επιδεικνύουν μειωμένη κατανάλωση και ευαλωτότητα έναντι της αιθανόλης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Brancato, Castelli, Lavanco & Cannizzaro, 2020; Deehan, Cain & Kiefer, 2007).

1.3.2.1. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης

Η ασυμφωνία ανάμεσα στις μελέτες εξαρτημένης προτίμησης θέσης και αυτο-χορήγησης καθιστά την αποκωδικοποίηση των πιθανών μηχανισμών αρκετά περίπλοκη. Για παράδειγμα, τα πειραματόζωα του ΕΠ εμφανίζονται περισσότερο ευαίσθητα στις δράσεις των ψυχοδιεγερτικών σε πρότυπα εξαρτημένης προτίμησης θέσης και λιγότερο ευαίσθητα σε πρότυπα αυτο-χορήγησης. Ένα πιθανό στοιχείο για την ερμηνεία της ασυμφωνίας αυτής προκύπτει από τις έρευνες που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι οποίες θέλουν τα πειραματόζωα του ΕΠ να έχουν μεγαλύτερη κινητική απόκριση στην οξεία χορήγηση ψυχοδιεγερτικών και μικρότερη στη χρόνια χορήγηση. Ως εκ τούτου, μια υπόθεση είναι πως το ΕΠ οδηγεί στην ταχύτερη ανάπτυξη αντοχής αναφορικά με την κοκαΐνη και την αμφεταμίνη. Καθώς το πρότυπο της εξαρτημένης προτίμησης θέσης απαιτεί μικρότερη χρονικά έκθεση στην εξαρτησιογόνο ουσία, ενώ η αυτο-χορήγηση πιο παρατεταμένη, τα πειραματόζωα εμφανίζονται λιγότερο ευαίσθητα στο δεύτερο πρότυπο συγκριτικά με το πρώτο (Stairs & Bardo, 2009).

Μία δεύτερη πιθανή εξήγηση ενδέχεται να σχετίζεται με τις διεργασίες μάθησης. Τα πειραματόζωα του ΕΠ ίσως να επιδεικνύουν αυξημένη προτίμηση θέσης καθώς μαθαίνουν ταχύτερα τη συσχέτιση μεταξύ των εξαρτημένων με την ουσία σημείων και των περιβαλλοντικών σημείων (Fowler et al., 1993). Σε κάθε ενδεχόμενο και με δεδομένο πως το πρότυπο της αυτο-χορήγησης θεωρείται ότι μιμείται πιο άμεσα την ανθρώπινη συμπεριφορά χρήσης ουσιών σε σχέση με το πρότυπο της εξαρτημένης προτίμησης θέσης, τα ευρήματα της βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι το ΕΠ προστατεύει έναντι της ευαλωτότητας στην κατάχρηση ουσιών.

Μια πιθανή ερμηνεία μπορεί να είναι και η πρώιμη έκθεση των πειραματοζώων του ΕΠ σε καινούρια ερεθίσματα κατά τη διάρκεια ανάπτυξης. Αυτή η επαναλαμβανόμενη έκθεση είναι πιθανό να οδηγεί σε μειωμένη απαντητικότητα του άξονα Υποθάλαμος - Υπόφυση - Επινεφρίδια, καταλήγοντας σε μειωμένα επίπεδα κορτικοστερόνης. Είναι αναμενόμενο πως η μειωμένη απόκριση του άξονα του στρες θα οδηγήσει σε μειωμένη αυτο-χορήγηση ψυχοδιεγερτικών καθώς τα αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης οδηγούν και σε αυξημένη αυτο-χορήγηση ουσιών (Deroche-Gamonet et al., 2003; Deroche, Marinelli, Le Moal & Piazza, 1997). Σε συνέχεια των παραπάνω, μία έρευνα (Stairs & Bardo, 2009) εντόπισε σημαντικά

μειωμένα βασικά επίπεδα κορτικοστερόνης στα πειραματόζωα του ΕΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Τέλος, ένας επιπλέον μηχανισμός φαίνεται πως σχετίζεται με την παρορμητικότητα των πειραματοζώων. Η παρορμητική συμπεριφορά έχει σχετιστεί με την ευαλωτότητα στην κατάχρηση ουσιών (Perry & Carroll, 2008; Perry, Morgan, Anker, Dess & Carroll, 2006). Το ΕΠ μειώνει την παρορμητική συμπεριφορά, μια δράση η οποία συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα του μεταφορέα της ντοπαμίνης στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού (Sokolowski & Salamone, 1994).

1.3.3. Η άσκηση ως κύριος μεσολαβητής των επιδράσεων του ΕΠ

Ως ΕΠ ορίζεται «ένας συνδυασμός περίπλοκων άψυχων και κοινωνικών ερεθισμάτων» (Rosenzweig, Bennett, Hebert & Morimoto, 1978). Από τον ορισμό αυτόν φαίνεται πως ο καθορισμός της επίδρασης του κάθε μεμονωμένου παράγοντα δε μπορεί εύκολα να απομονωθεί. Ενδεχομένως ο συνδυασμός όλων των παραγόντων μπορεί να ευθύνεται για τις επιδράσεις του ΕΠ και όχι το κάθε στοιχείο ξεχωριστά (van Praag et al., 2000).

Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί αναφορικά με το ποια διεργασία είναι αυτή που ασκεί τον πιο σημαντικό ρόλο στις επιδράσεις του ΕΠ. Σε αυτές περιλαμβάνονται η εγρήγορση και περιβαλλοντική εξερεύνηση των πειραματοζώων (Walsh & Cummins, 1975), η διεργασία της μάθησης (Rosenzweig & Bennett, 1996) και η σημασία της κοινωνικής αλληλεπίδρασης συγκριτικά με τη δομική περιπλοκότητα των ερεθισμάτων (Rosenzweig et al., 1978). Ωστόσο, καμία από αυτές τις διεργασίες ξεχωριστά δε φάνηκε να αναπαράγει τις συμπεριφορικές και νευρωνικές αλλαγές που προκαλούνται από το σύνολο του ΕΠ.

Από την άλλη μεριά, έχει προταθεί πως η άσκηση αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή του ΕΠ, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τις ομοιότητες που εμφανίζουν και οι δύο περιβαλλοντικοί χειρισμοί (ΕΠ και άσκηση) στην τροποποίηση της συμπεριφοράς (Pietropaolo, Feldon, Alleva, Cirulli & Yee, 2006; van Praag et al., 2000). Επί της ουσίας, όλες οι παράμετροι του ΕΠ δε δύναται να διαχωριστούν από την άσκηση, καθώς τόσο η κοινωνική αλληλεπίδραση όσο και η περιβαλλοντική

εξερεύνηση οδηγούν σε αυξημένη κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων. Συνεπώς, ο μόνος τρόπος επιβεβαίωσης της υπόθεσης πως η άσκηση αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα είναι συγκρίνοντας τις επιδράσεις του ΕΠ και της άσκησης.

-*Μνήμη και μάθηση*: Τόσο το ΕΠ περιβάλλον όσο και η άσκηση βελτιώνει την επίδοση των πειραματοζώων σε διεργασίες χωρικής μνήμης (Cordier et al., 2021; Kempermann, Kuhn & Gage, 1997; Piepmeier et al., 2020; van Praag, Christie, Sejnowski & Gage, 1999).

-*Ανατομικές αλλαγές*: Και οι δύο χειρισμοί αυξάνουν των αριθμό των νέων νευρώνων στην περιοχή της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου (Kern, Storer & Schon, 2021; J. Liu, Somera-Molina, Hudson & Dubocovich, 2013; H. Wang, Xu, Xu, Gao & Zhang, 2020). Ωστόσο, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων πραγματοποιείται αυτή η αύξηση διαφέρουν. Το ΕΠ επηρεάζει την επιβίωση των νευρώνων αλλά όχι τον νευρωνικό πολλαπλασιασμό. Αντίθετα, η άσκηση αυξάνει τη διαίρεση και την επιβίωση των νευρώνων (van Praag et al., 1999).

-*Νευροτροφικοί παράγοντες*: Η έκθεση σε ΕΠ οδηγεί στην αυξημένη έκφραση των γονιδίων του NGF (Mohammed et al., 1993; Pham et al., 1999), BDNF (Cordier et al., 2021; Falkenberg et al., 1992; Piepmeier et al., 2020) και GDNF (Young, Lawlor, Leone, Dragunow & During, 1999), ενώ η άσκηση αυξάνει την έκφραση των IGF-1 (Carro, Nunez, Busiguina & Torres-Aleman, 2000), FGF-2 (Gomez-Pinilla, Dao & So, 1997; Gomez-Pinilla, So & Kesslak, 1998) και BDNF (Neeper, Gomez-Pinilla, Choi & Cotman, 1995; Piepmeier et al., 2020; Widenfalk, Olson & Thoren, 1999).

-*Νευροδιαβιβαστές*: Το ΕΠ αυξάνει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η ακετυλοχολίνη (Lima, Silva, Padovan, Almeida & Fukuda, 2014; Por, Bennett & Bondy, 1982), ενώ παράλληλα αυξάνει την έκφραση γονιδίων για τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς (Rasmuson et al., 1998). Η άσκηση τροποποιεί τη δραστηριότητα διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων, όπως του χολινεργικού επηρεάζοντας την πρόσληψη της χολίνης στις περιοχές του ιππόκαμπου και του φλοιού, ανάλογα με τον ρυθμό και την ένταση της (Fordyce & Farrar, 1991), ενώ αποκαθιστά την επαγόμενη από το αλκοόλ

απώλεια χολινεργικών νευρώνων στον πρόσθιο εγκέφαλο (Vetreno et al., 2020). Επιπλέον, το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, το σεροτονινεργικό και το νοραδρενεργικό ενεργοποιούνται από την άσκηση (Chaouloff, 1989; Sforzo, Seeger, Pert, Pert & Dotson, 1986; Soares et al., 1999) (D'Ascola et al., 2018; van Praag et al., 1999; Vargas et al., 2020).

-*Επιδράσεις σε εγκεφαλικές βλάβες*: Το ΕΠ ασκεί μία ευεργετική δράση και σε παθολογικές καταστάσεις όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η επιληψία (van Praag et al., 2000; Vrinda et al., 2017). Σε περιπτώσεις εγκεφαλικής βλάβης, η άσκηση και το ΕΠ συμβάλλουν θετικά στην ανάρρωση τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά (Dalrymple-Alford & Benton, 1984; Gentile, Beheshti & Held, 1987; X. Wang et al., 2018). Επιπλέον, η άσκηση παρέχει προστασία έναντι των ισχαιμικών επεισοδίων και των επιπτώσεων τους. (Budiono et al., 2021; Fan, Wang, Ji, Liu & Wu, 2021; Stummer, Baethmann, Murr, Schurer & Kempski, 1995; Stummer, Weber, Tranmer, Baethmann & Kempski, 1994).

Συμπερασματικά, η άσκηση και το ΕΠ μοιράζονται πολλά κοινά στοιχεία. Και οι δύο περιβαλλοντικοί χειρισμοί βελτιώνουν τη μάθηση, τη νευρογένεση, την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων, νευροδιαβιβαστών με παρόμοιο τρόπο. Τα παραπάνω ενισχύουν την άποψη πως ο κύριος μεσολαβητής για τις επιδράσεις του ΕΠ είναι η άσκηση.

1.4. ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ

1.4.1. Πρότυπο εξαναγκασμένης άσκησης

Το πρότυπο της εξαναγκασμένης άσκησης σε πειραματόζωα χρησιμοποιείται ευρέως από τους ερευνητές. Στο πρότυπο αυτό, το πειραματόζωο τοποθετείται σε έναν κλωβό με κυλιόμενο διάδρομο όπου αναγκάζεται να τρέξει σύμφωνα με τις απαιτήσεις του πειράματος που προκαθορίζονται από τον πειραματιστή: χρόνο, η διάρκεια και ένταση της άσκησης (Εικόνα 5α). Πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής αποτελούν η επαναληψιμότητα, η ελεγξιμότητα και η σταθερότητα των πειραματικών

συνθηκών, ενώ βασικό μειονέκτημα είναι το επαγόμενο από την εξαναγκασμένη άσκηση στρες που βιώνουν τα πειραματόζωα (Moraska, Deak, Spencer, Roth & Fleshner, 2000).

Επαναλαμβανόμενες περίοδοι άσκησης επάγουν μία σειρά φυσιολογικών αλλαγών οι οποίες επιτρέπουν στον οργανισμό να εκτελεί περισσότερες λειτουργίεσμε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Οι αλλαγές αυτές αναφέρονται ως «προσαρμογές της άσκησης» (training adaptation). Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, οι περισσότερες από τις προσαρμογές της άσκησης εμφανίζονται έπειτα από 8 εβδομάδες σταδιακά αυξανόμενης εξαναγκασμένης άσκησης. Οι κυριότερες προσαρμογές είναι δύο: ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός ή ενεργειακή δαπάνη και η αυξημένη μιτοχονδριακή βιογένεση στους μυς (Mazzeo, 1991; Noble et al., 1999; Ong, Simsolo, Saghizadeh, Goers & Kern, 1995; Somani & Rybak, 1996).

Το 1936 ο Seyle ανέφερε πρώτος πως η χρόνια έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα επάγει κάποιες κοινές παθοφυσιολογικές αλλαγές όπως υπερτροφία των επινεφριδίων, γαστροοισοφαγική εξέλκωση ενώ εμπλέκονται και αντιδράσεις του θύμου αδένα. Σήμερα γνωρίζουμε πως στην αντίδραση του στρες εμπλέκεται το νευρικό, το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα και πως η φύση των αποκρίσεων αυτών των συστημάτων εξαρτάται από το είδος του στρεσογόνου ερεθίσματος (Seyle, 1976; Levy et al., 1998; (Pacak et al., 1998). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως σε αντίθεση με τη χρόνια, η οξεία έκθεση σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα οδηγεί σε προσαρμοστικές φυσιολογικές αλλαγές οι οποίες διευκολύνουν την απόκριση μάχης ή φυγής και συνεπώς την επιβίωση του οργανισμού (Deak, Nguyen, Fleshner, Watkins & Maier, 1999; Fleshner, Nguyen, Cotter, Watkins & Maier, 1998; Maier, Watkins & Fleshner, 1994).

Η χρόνια έκθεση σε ψυχολογικό και/ή φυσιολογικό στρες δύναται και αυτή με τη σειρά της να έχει επιζήμιες για τον οργανισμό συνέπειες, όπως για παράδειγμα την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και την αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ασθένειας (Kiecolt-Glaser, Dura, Speicher, Trask & Glaser, 1991). Οι ψυχολογικοί παράγοντες που ενεργοποιούν την απόκριση στο στρες φαίνεται πως είναι η απώλεια ελέγχου και η έκθεση σε αποστροφικά ερεθίσματα (Maier, 1984).

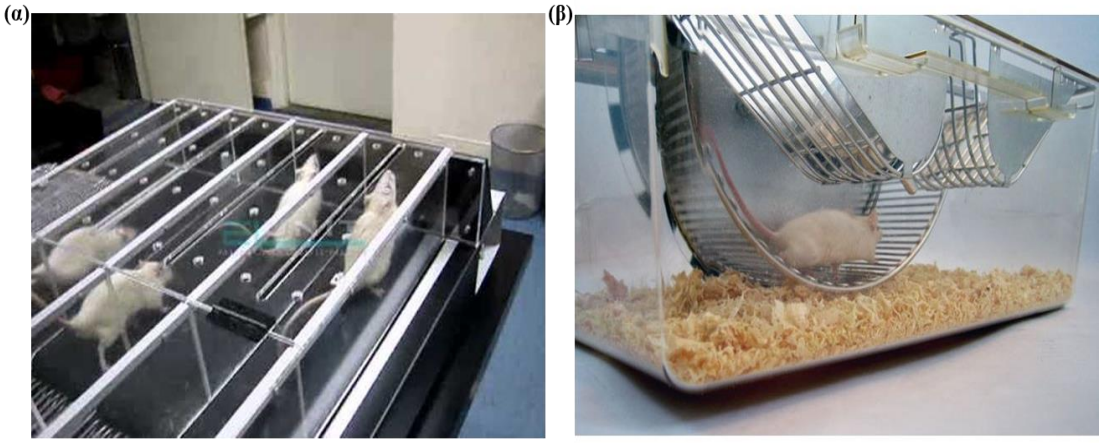
Το πρότυπο της εξαναγκασμένης άσκησης εκτός του ότι επάγει το στρες σε πτυχές της φυσιολογίας του οργανισμού, φαίνεται πως επάγει και ψυχολογικό στρες καθώς τα πειραματόζωα αφενός εξαναγκάζονται να ασκηθούν (απώλεια ελέγχου) και αφετέρου κινητοποιούνται, σε πολλές περιπτώσεις, με αποστροφικά ερεθίσματα (ηλεκτροσόκ, δυνατοί ήχοι κ.ά.) (Moraska et al., 2000). Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες καταγράφουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, αιματική ροή και καρδιακό παλμό έπειτα από εξαναγκασμένη άσκηση αλλά όχι εκούσια (Dunn, Reigle, Youngstedt, Armstrong & Dishman, 1996; Yancey & Overton, 1993). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι μύες και οι επίμυες εμφανίζονται πιο δραστήριοι κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ η διατάραξη των κιρκαδιανών ρυθμών αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο ερέθισμα. Στο πρότυπο της εξαναγκασμένης άσκησης, τα πειραματόζωα ασκούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Συνεπώς, οι μελέτες που υιοθετούν το συγκεκριμένο πρότυπο, επί της ουσίας, δεν απομονώνουν τις επιδράσεις της άσκησης, αλλά καταγράφουν το συνδυασμό των επιδράσεων αυτών με τις επιπτώσεις του φυσιολογικού και ψυχολογικού στρες (Moraska et al., 2000).

1.4.2. Πρότυπο εκούσιας άσκησης σε ρόδες

Στο πρότυπο αυτό τοποθετείται κινούμενη ρόδα άσκησης, στον κλωβό διαβίωσης των πειραματοζώων, στην οποία παρέχεται ελεύθερη πρόσβαση (Εικόνα 5β). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το τρέξιμο σε ρόδες αποτελεί μία αυθόρμητη συμπεριφορά των πειραματοζώων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η συμπεριφορά αυτή εμφανίζεται και σε πειραματόζωα -μύες και επίμυες- άγριου τύπου (wild-type) εάν τοποθετηθούν ρόδες στη φύση (Meijer & Robbers, 2014). Η εκούσια άσκηση σε ρόδες προσομοιάζει περισσότερο με τη φυσική άσκηση των πειραματοζώων, συγκριτικά με το πρότυπο της εξαναγκασμένης άσκησης (De Bono, Adlam, Paterson & Channon, 2006). Επιπρόσθετα, πραγματοποιείται υπό μη στρεσογόνες συνθήκες καθώς δεν απαιτεί την παρουσία αποστροφικού ερεθίσματος και δεν παρεμβαίνει στους φυσιολογικούς κιρκαδιανούς ρυθμούς των πειραματοζώων (Goh & Ladiges, 2015). Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι και το γεγονός πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα καθώς δεν απαιτείται η αλληλεπίδραση με τον πειραματιστή για την πραγματοποίησή της. Κύριο

μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η αδυναμία ελέγχου της συνολικής άσκησης και της έντασης της (Manzanares, Brito-da-Silva & Gandra, 2018).

Η εν λόγω συμπεριφορά αποτελεί έναν ισχυρό φυσικό ενισχυτή (Belke, 1997; Belke & Wagner, 2005; Brene et al., 2007). Παραδείγματος χάριν, μύες και επίμυες δύνανται να μάθουν να πιέζουν ένα μοχλό με σκοπό να έχουν πρόσβαση σε ρόδα (Belke, 2000a, 2000b), ενώ αναπτύσσουν εξαρτημένη προτίμηση θέσης σε περιβάλλοντα που έχουν συνδεθεί με περιόδους άσκησης σε ρόδα (Lett, Grant, Byrne & Koh, 2000). Η εξαρτημένη προτίμηση θέσης έχει παρατηρηθεί τόσο έπειτα από οξείες περιόδους άσκησης όσο και μετά από ελεύθερη πρόσβαση κατά τη διάρκεια του ενεργού κύκλου των πειραματοζώων (νύκτα). Η προτίμηση αυτή μάλιστα, είναι τόσο ισχυρή ώστε εμφανίζεται ακόμη και έπειτα από 8 περιόδους απόσβεσης[3], όπως και έπειτα από τη χορήγηση εξαρτησιογόνων ουσιών. Συνεπώς, η ισχύς της μνήμης του συγκεκριμένου προτύπου φαίνεται πως είναι άμεσα συγκρίσιμη με άλλους φυσικούς και φαρμακολογικούς ενισχυτές. Η εξαρτημένη προτίμηση θέσης καταγράφεται ακόμα ισχυρότερη έπειτα από 6 εβδομάδες εκούσιας άσκησης (Greenwood Foley, Le, Strong, Loughridge, Day & Fleshner, 2011).



Εικόνα 5: Τα πειραματικά πρότυπα άσκησης: (α) Εξαναγκασμένη, **(β)** Εκούσια

[3] *Περίοδοι απόσβεσης*: Περίοδοι κατά τις οποίες το πειραματόζωο τοποθετείται στο διαμέρισμα του προτύπου το οποίο έχει συνδεθεί με την πρόσβαση σε ρόδες ή με τη χορήγηση της ουσίας, χωρίς ωστόσο να τη λαμβάνει. Στόχος είναι η απόσβεση της συνεξάρτησης μεταξύ του διαμερίσματος και της ουσίας.

1.4.3. Προκλινικά μοντέλα που προσομοιάζουν με την ανθρώπινη συμπεριφορά.

Ποικίλες έρευνες έχουν μελετήσει τις επιδράσεις της άσκησης σε μία σειρά συστημάτων, χρησιμοποιώντας πρότυπα ζώων, με σκοπό να μιμηθούν την ανθρώπινη συμπεριφορά (Cholewa et al., 2014; Thu, Kim & Han, 2017; Y. Wang, Wisloff & Kemi, 2010). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα βασικά πρότυπα ζώων αναφορικά με την άσκηση είναι δύο: η εξαναγκασμένη και η εκούσια. Παρ' όλα αυτά δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως πιο από αυτά τα δύο είδη προσομοιάζει περισσότερο την ανθρώπινη συμπεριφορά. Έρευνες έχουν δείξει ότι σε πρότυπα εκούσιας άσκησης, τα πειραματόζωα που έχουν πρόσβαση σε ρόδες, ασκούνται σε πιο έντονες αλλά σύντομες περιόδους συγκριτικά με την εξαναγκασμένη. Αντίθετα, η εξαναγκασμένη άσκηση χαρακτηρίζεται από υψηλότερα επίπεδα στρες, ενώ η συνολική απόσταση που διανύουν τα πειραματόζωα έχει θεωρηθεί συγκρίσιμη με αυτή των δρομέων μεγάλων αποστάσεων και συνεπώς δε δύναται να συγκριθεί με το μέσο πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η εξαναγκασμένη άσκηση παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου της διάρκειας της άσκησης, επιτρέποντας στον πειραματιστή να μελετήσει την αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης «δόσης» άσκησης (Leasure & Jones, 2008).

1.4.4. Συμπεριφορικές επιδράσεις της εξαναγκασμένης και της εκούσιας άσκησης

Στη βιβλιογραφία καταγράφονται πολλά αντιφατικά ευρήματα όσον αφορά τις επιδράσεις της άσκησης. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στα διαφορετικά πειραματικά πρότυπα- εξαναγκασμένη ή εκούσια-, στη διάρκεια της άσκησης καθώς και στις πειραματικές συνθήκες που υιοθετούνται από την εκάστοτε μελέτη.

Αναφορικά με τη *συμπεριφορά που ομοιάζει με την αγχώδη*, 8 εβδομάδες εξαναγκασμένης άσκησης δεν επάγουν αλλαγές, όπως έχουν δείξει μελέτες με το πειραματικό πρότυπο του υπερυψωμένου λαβύρινθου και του ανοιχτού πεδίου (Burghardt, Fulk, Hand & Wilson, 2004; Chaouloff, 1994). Εν αντιθέσει, 8 εβδομάδες εκούσιας άσκησης μειώνουν το χρόνο παραμονής των πειραματοζώων στους ανοιχτούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβύρινθου και το κέντρο του ανοιχτού πεδίου (Belzung & Griebel, 2001; Sisti & Lewis, 2001). Επιπλέον, τα πειραματόζωα

αυτά εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη κινητική δραστηριότητα και στα δύο συμπεριφορικά πρότυπα. Παρά το γεγονός πως τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με αυξημένη αγχώδη συμπεριφορά, η εξήγηση τους φαίνεται πως σχετίζεται με την αύξηση των αμυντικών αποκρίσεων και τη μείωση των ριψοκίνδυνων συμπεριφορών που παρουσιάζουν τα υποκείμενα της άσκησης (Burghardt et al., 2004; Ferrari, Palanza, Parmigiani & Rodgers, 1998).

Όσον αφορά την *καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά*, η χρόνια εξαναγκασμένη άσκηση δεν επάγει συμπεριφορικές αλλαγές, όπως έχει φανεί μέσα από μελέτες με το πρότυπο της εξαναγκασμένης κολύμβησης (H. S. Yoo, Bunnell, Crabbe, Kalish & Dishman, 2000). Αντιθέτως, η χρόνια εκούσια άσκηση μειώνει την ακινησία, αυξάνοντας παράλληλα την ενεργητική συμπεριφορά των πειραματοζώων στο εν λόγω πειραματικό πρότυπο (Lapmanee, Charoenphandhu & Charoenphandhu, 2013).

Σε μελέτες καταγραφής της *κοινωνικής αλληλεπίδρασης* των πειραματοζώων δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο πειραματικά πρότυπα άσκησης (Burghardt et al., 2004).

1.4.4.1 Άσκηση, διάρκεια και ένταση

Η οξεία σωματική άσκηση έχει ευεργετική επίδραση στις γνωστικές (Dinoff, Herrmann, Swardfager & Lanctot, 2017), τις συναισθηματικές (Bernstein & McNally, 2017), τις ανοσοποιητικές (Siedlik et al., 2016) και άλλες συμπεριφορικές λειτουργίες (D. Wang, Zhou & Chang, 2015). Τα αποτελέσματα αυτά μεσολαβούνται από νευροβιολογικούς μηχανισμούς με πιο βραχύχρονη δράση, ενώ η χρόνια άσκηση οδηγεί σε μακρόχρονες νευρωνικές προσαρμογές (Sellami et al., 2018).

Οι περισσότερες από τις επιδράσεις της άσκησης εξαρτώνται και από την ένταση της, όπου τα μέγιστα αποτελέσματα εμφανίζονται με τη χρόνια, μέτριας έντασης άσκηση ακολουθώντας την καμπύλη της κανονικής κατανομής (Pedersen & Saltin, 2015). Αντίθετα, η χρόνια, υψηλής έντασης άσκησης έχει υποστηριχθεί ότι έχει αρνητικές επιδράσεις, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση από αυτήν και να διευκολύνει τον εθισμό σε εξαρτησιογόνες ουσίες (Eisenstein & Holmes, 2007). Αυξημένη συχνότητα, ένταση και διάρκεια άσκησης μειώνουν την πρόσδεση της

ντοπαμίνης στους D_2 υποδοχείς (Martinez et al., 2012), αυξάνοντας παράλληλα αυτήν στους D_1 (Lynch, Kiraly, Caldarone, Picciotto & Taylor, 2007), ενώ και οι δύο τύποι ντοπαμινεργικών υποδοχέων γνωρίζουμε ότι εμπλέκονται στην ευαλωτότητα ως προς τον εθισμό (Martinez et al., 2012).

1.4.5. Άσκηση και μεσομεταιχμιακό σύστημα

Τόσο η εκούσια όσο και η εξαναγκασμένη άσκηση φαίνεται πως προστατεύει έναντι των καταστροφικών επιδράσεων του στρες. Η εκούσια άσκηση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αποτελεί έναν φυσικό ενισχυτή, ενώ δεν έχει διευκρινιστεί το κατά πόσο τα πειραματόζωα βιώνουν ως ενισχυτική την εξαναγκασμένη άσκηση.

Πειραματόζωα τα οποία εξαναγκάστηκαν να ασκηθούν χωρίς να έχουν κάποιον έλεγχο στην έναρξη και τον τερματισμό της άσκησης, εμφάνισαν αυξημένη ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου και αύξηση του ΔFosB (δείκτης πλαστικότητας σχετιζόμενος με την ανταμοιβή) στο ραχιαίο ραβδωτό και τον επικλινή πυρήνα, ευρήματα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται και έπειτα από εκούσια άσκηση (Herrera et al., 2016). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν πως οι νευρωνικές προβολές του ραβδωτού μεσολαβούν για τις ενισχυτικές επιδράσεις της άσκησης, ωστόσο οι μηχανισμοί ενεργοποίησης τους φαίνεται να διαφέρουν ανάλογα με το πρότυπο που χρησιμοποιείται. Κατά την εκούσια άσκηση παρατηρείται ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην περιοχή του έξω κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, ενώ στην εξαναγκασμένη άσκηση δεν έχει βρεθεί παρόμοια δράση (Herrera et al., 2016).

Η συσσώρευση του ΔFosB στην περιοχή του επικλινούς πυρήνα έχει παρατηρηθεί μετά από τη χορήγηση διαφόρων εξαρτησιογόνων ουσιών και φυσικών ενισχυτών, εύρημα που υποδεικνύει ότι μπορεί να μεσολαβεί για τις ενισχυτικές επιδράσεις τους (Pitchers et al., 2013). Έπειτα από 4 εβδομάδες εκούσιας άσκησης παρατηρείται αύξηση του ΔFosB στον "κορμό" (core) του επικλινή πυρήνα μυών (Werme et al., 2002), ενώ έπειτα από 6 εβδομάδες η αύξηση αυτή εντοπίζεται και στο κέλυφος (shell) του επικλινή πυρήνα (Greenwood et al., 2011). Η αύξηση αυτή φαίνεται πως είναι αποτέλεσμα της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο ραβδωτό,

το οποίο όπως γνωρίζουμε συμμετέχει στην ανταμοιβή, την κινητοποίηση και τις επί σκοπώ (στοχοκατευθυνόμενες) συμπεριφορές.

Έξι εβδομάδες εκούσιας άσκησης τροποποιούν τη μεταγραφή γονιδίων διαφόρων παραγόντων που εμπλέκονται στην ανταμοιβή και τη ντοπαμινεργική διαβίβαση στο μεσομεταιχμιακό σύστημα. Στην περιοχή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, τα επίπεδα της υδροξυλάσης της τυροσίνης (TH) εμφανίζονται αυξημένα σε πειραματόζωα που έχουν ασκηθεί συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Greenwood et al., 2011). Παρόμοια αύξηση των επιπέδων της TH έχει παρατηρηθεί και έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση εξαρτησιογόνων ουσιών (Y. Liu et al., 2020). Αυξημένα επίπεδα TH αναφέρονται έπειτα από άσκηση και στις περιοχές της μέλαινας ουσίας (Foley & Fleshner, 2008) και του υπομέλανα τόπου (Droste, Schweizer, Ulbricht & Reul, 2006), ενώ η ντοπαμινεργική και νοραδρενεργική απελευθέρωση αυξάνεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Dishman, 1997; Soares et al., 1999). Συνεπώς, η εκούσια άσκηση αυξάνει τον ρυθμό σύνθεσης των κατεχολαμινών.

Η εκούσια άσκηση επάγει και ποικίλες νευροπλαστικές αλλαγές. Έξι εβδομάδες άσκησης σε ρόδες μειώνει το mRNA των D_2 υποδοχέων και αυξάνει το mRNA των δ και κ υποδοχέων των οπιοειδών στην περιοχή του "κορμού" του επικλινή πυρήνα, όχι όμως του κελύφους ή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου. Οι εν λόγω παρατηρούμενες αλλαγές στα πειραματόζωα της άσκησης πιθανώς αντικατοπτρίζουν τροποποιήσεις στη γονιδιακή έκφραση σε περιοχές του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος, που οφείλονται στην επαναλαμβανόμενη άσκηση. Η εμπλοκή των περιοχών αυτών τόσο στην κινητική δραστηριότητα όσο και την ανταμοιβή, καθιστά δύσκολη την αποσαφήνιση του εάν οι αλλαγές αυτές είναι αποτέλεσμα των ενισχυτικών επιδράσεων την άσκησης ή της κινητικότητας αυτής καθαυτής. Η παρατήρηση πως η απόσταση που διανύεται από τα πειραματόζωα δε συσχετίζεται με κάποιον τρόπο ούτε με την παγίωση της συμπεριφοράς εξαρτημένης προτίμησης θέσης ούτε με τις αλλαγές στο mRNA υποδεικνύει πως η κινητικότητα δεν ευθύνεται για την νευροπλαστικότητα του μεσομεταιχμιακού συστήματος. Αντιθέτως, η επίτευξη ενός ουδού στη συμπεριφορά της άσκησης είναι απαραίτητη για την εμφάνιση των νευροπλαστικών αλλαγών (Churchill, Klitenick & Kalivas, 1998; Dreher & Jackson, 1989; C. J. Swanson &

Kalivas, 2000). Ανεξάρτητα από την αιτία, οι νευροπροσαρμοστικές τροποποιήσεις στο μεσομεταιχμιακό σύστημα δύνανται να επηρεάσουν τις διεργασίες ανταμοιβής (Greenwood et al., 2011).

Οι προαναφερθείσες νευροπροσαρμογές δύνανται να τροποποιήσουν την δραστηριότητα της ντοπαμίνης και των οπιοειδών στο μεσομεταιχμιακό σύστημα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει και τη διαφορετική επίδραση των εξαρτησιογόνων ουσιών έπειτα από περιόδους άσκησης (Hipolito, Sanchez-Catalan, Zanolini, Polache & Granero, 2008).

1.5. Η ΑΣΚΗΣΗ ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΘΙΣΜΟ ΣΕ ΟΥΣΙΕΣ

Η άσκηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο πρόληψης ποικίλων διαταραχών, ενώ η αδράνεια ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση χρόνιων παθήσεων (C. K. Roberts, Hevener & Barnard, 2013; M. D. Roberts et al., 2012). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η άσκηση βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της μνήμης και της μάθησης (van Praag et al., 1999), ενώ γνωστές είναι και οι νευροπροστατευτικές επιδράσεις της στη διεργασία του γήρατος (Bherer, Erickson & Liu-Ambrose, 2013) και σε ψυχικές διαταραχές, όπως η διαταραχή χρήσης ουσιών (Barker, Taylor, De Vries & Peters, 2015). Επιπρόσθετα, η άσκηση βελτιώνει τη διάθεση και συμβάλλει στη ρύθμισή της μέσω των αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών ιδιοτήτων της, ενώ μετριάζει τη συννοσηρότητα με άλλες ψυχικές διαταραχές που παρατηρούνται στην πλειονότητα των περιπτώσεων εθισμού (Quello, Brady, & Sonne, 2005; D. Wang, Wang, Wang, Li & Zhou, 2014).

Η σωματική άσκηση επιδρά στη φυσιολογία του σώματος επηρεάζοντας μία πληθώρα οργάνων, ενδοκρινικά και κυτταρικά συστήματα τα οποία επίσης σχετίζονται με τη θεραπεία διαφόρων ψυχικών διαταραχών, όπως ο εθισμός σε ουσίες (Dishman et al., 2006). Ωστόσο, πολλά είναι ακόμα αυτά που χρειάζεται να αποσαφηνιστούν όσον αφορά τους ακριβείς μηχανισμούς της άσκησης, ιδιαίτερα σε σχέση με τις εκάστοτε πειραματικές παραμέτρους –χρόνος, ένταση, τύπος άσκησης-, και τις επιδράσεις τους στον οργανισμό (Goh & Ladiges, 2013; Seo et al., 2013;

Sewright, Hubal, Kearns, Holbrook & Clarkson, 2008; Y. Zhou, Zhao, Zhou & Li, 2016).

1.5.1. Άσκηση και διαταραχή χρήσης ουσιών

Η άσκηση έχει προταθεί ως συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της χρήσης ουσιών και του εθισμού (Swenson, Blum, McLaughlin, Gold & Thanos, 2020). Έρευνες έχουν δείξει πως η αποτελεσματικότητα της άσκησης ως θεραπεία εξαρτάται άμεσα από την εξαρτησιογόνο ουσία, το χρονικό σημείο έκθεσης στην άσκηση, το φύλο και την ένταση της άσκησης (K. G. Costa, Cabral, Hohl & Fontes, 2019; Lynch, Peterson, Sanchez, Abel & Smith, 2013). Παραδοσιακά στη μελέτη των επιδράσεων της άσκησης, χρησιμοποιούνται ως δείγμα κυρίως υγιείς και νέοι άντρες. Σε κλινικές μελέτες, αυτή η φυλετική διάκριση προκύπτει λόγω διαφόρων ιστορικών, κοινωνικών και πολιτισμικών παραγόντων., Το ίδιο παρατηρείται και στις προκλινικές μελέτες, κυρίως λόγω μεθοδολογικών παραγόντων (Barha, Davis, Falck, Nagamatsu & Liu-Ambrose, 2017; J. Zhang & Yen, 2015). Η έκθεση σε μία ψυχοτρόπο ουσία ξεκινάει συνήθως με την κοινωνική χρήση της και εξελίσσεται στην καταναγκαστική χρήση καθώς ο εγκέφαλος απευαισθητοποιείται από τους φυσικούς ενισχυτές. Παράλληλα πλήττονται οι γνωστικές λειτουργίες που απαιτούνται για τον αυτοέλεγχο, γεγονός που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες υποτροπές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση είναι ευεργετική σε όλα αυτά τα στάδια (Archer, Badgaiyan & Blum, 2017; Gyollai et al., 2014).

1.5.1.1. Κλινικά δεδομένα

Σε γενικές γραμμές, η σχέση μεταξύ της σωματικής υγείας και της κατάχρησης ουσιών θεωρείται αντιστρόφως ανάλογη, με τη σωματική άσκηση κατά τη διάρκεια της εφηβείας να μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης εθισμού σε κάποια εξαρτησιογόνο ουσία (Kujala, Kaprio & Rose, 2007). Επιπρόσθετοι παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι το φύλο και το είδος της άσκησης (Martinsen & Sundgot-Borgen, 2014). Ίσως η πιο ισχυρή δράση της άσκησης είναι η ικανότητα της να περιορίζει τα συμπτώματα του στερητικού συνδρόμου και να μειώνει την ακαταμάχητη επιθυμία

για λήψη της ουσίας (craving) (Ermalinski, Hanson, Lubin, Thornby & Nahormek, 1997).

Παρ' όλο που η άσκηση δεν αποτελεί μια τυπική παρέμβαση στα υπάρχοντα προγράμματα απεξάρτησης, άτομα με αυτή τη διαταραχή επιδιώκουν να υιοθετούν τη συμπεριφορά της σωματικής άσκησης ως μέρος της θεραπείας τους, καθώς θεωρούν πως τα βοηθάει στη μείωση της ακαταμάχητης επιθυμίας για λήψη της ουσίας στην οποία έχουν εθιστεί και βελτιώνει τη φυσική και πνευματική τους κατάσταση (Abrantes et al., 2011). Πολλοί ενήλικες, εξαρτημένοι σε ουσίες, επιδιώκουν να ξεκινήσουν την άσκηση εντός τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας τους (Neale, Nettleton & Pickering, 2012). Λίγα είναι γνωστά για τους εφήβους.

Η σωματική άσκηση αποδεδειγμένα βελτιώνει τη μνήμη και την προσοχή σε ενήλικες. Σε ό,τι αφορά τους εφήβους, ποικίλα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η άσκηση βελτιώνει την προσοχή, τη γνωστική ευελιξία και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Ardoy et al., 2014; Cammisuli, Innocenti, Franzoni & Pruneti, 2017). Επιπλέον, οι επιδράσεις της φαίνονται να εμφανίζονται με έναν «δοσο-εξαρτώμενο τρόπο», καθώς η καθημερινή 40λεπτη άσκηση βελτιώνει περισσότερο την επίδοση σε μαθηματικές ασκήσεις συγκριτικά με την 20λεπτη (Davis et al., 2011).

Επιπλέον, η άσκηση φαίνεται να επάγει διάφορες δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο, στις οποίες περιλαμβάνονται η νευρογένεση, η βελτιωμένη νευρωνική επιβίωση και πλαστικότητα όπως επίσης και η προστασία από νευροεκφύλιση, οι οποίες με τη σειρά τους βελτιώνουν την εγκεφαλική λειτουργία και υγεία (Mahalakshmi, Maurya, Lee & Bharath Kumar, 2020; Mueller, 2007). Είναι γνωστό πως η σωματική άσκηση έχει ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, βελτιστοποιώντας την αιματική κυκλοφορία στον εγκέφαλο και αποκαθιστώντας την ομοιόσταση στους νευρώνες (Baek, 2016). Επιπρόσθετα, επάγει την παραγωγή διαφόρων νευροτροφικών παραγόντων (Nock et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί επίσης πως έχει νευροπροστατευτικές δράσεις καθώς και ότι συμβάλλει στην αποκατάσταση έπειτα από έκθεση σε ποικίλες ψυχοτρόπους ουσίες. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι αποκαθιστά τη λειτουργία του ιππόκαμπου έπειτα από νευροτοξικότητα επαγόμενη από την κατάχρηση αλκοόλ σε επίμυς (Maynard & Leasure, 2013). Επιπλέον, σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα αυξάνει τη γλοιογένεση στον προμετωπιαίο φλοιό ή οποία σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα και αυξημένη

πιθανότητα υποτροπής σε μεθαμφεταμίνες και άλλες ουσίες (Mandyam, Wee, Eisch, Richardson & Koob, 2007).

Είναι γνωστό πως η εκούσια σωματική άσκηση, επάγει την παραγωγή νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, με τρόπο παρόμοιο με των εξαρτησιογόνων ουσιών. Για παράδειγμα, αυξάνει τα επίπεδα της ντοπαμίνης, της επινεφρίνης, της νορεπινεφρίνης και των β-ενδορφινών, νευροδιαβιβαστές οι οποίοι απελευθερώνονται και έπειτα από τη χρήση εθιστικών ουσιών και θεωρείται πως συμβάλλουν στη βελτίωση της διάθεση (Bortz et al., 1981; Matta Mello Portugal et al., 2013). Επιπρόσθετα, συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της λειτουργίας του γλουταμινεργικού συστήματος, η οποία δυσλειτουργεί σε περιόδους απόσυρσης από εξαρτησιογόνες ουσίες, σύμφωνα με προ-κλινικά δεδομένα (Lynch et al., 2013).

Η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί πως μειώνει την κατάθλιψη και το άγχος σε εφήβους. Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι ακόμα ισχυρότερη σε εφήβους με διαταραχή χρήσης ουσιών (Nabkasorn et al., 2006; Salmon, 2001).

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν πως όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της σωματικής άσκησης τόσο πιο περιορισμένη η χρήση ουσιών. Για παράδειγμα, η συστηματική και ενεργός συμμετοχή σε αθλήματα συσχετίζεται αρνητικά με το κάπνισμα σε εφήβους, ενώ η άσκηση κατά τη διάρκεια της εφηβείας συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα χρήσης νικοτίνης και μαριχουάνας στην ενήλικη ζωή (Rodriguez & Audrain-McGovern, 2004; Verkooijen, Nielsen & Kremers, 2008).

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εφήβους στη Νορβηγία, βρέθηκε πως τα αθλήματα, σε αντίθεση με οποιοδήποτε άλλο χόμπι, που πραγματοποιούνται μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα μειώνουν την πιθανότητα για χρήση κάνναβης σε ολόκληρη την υπόλοιπη ζωή (Burdzovic Andreas & Bretteville-Jensen, 2017). Συνεπώς η επίδραση αυτή της σωματικής άσκησης φαίνεται να παραμένει ακόμη και μετά τη διακοπή της.

Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ότι η οξεία άσκηση, μειώνει την ακαταμάχητη επιθυμία για χρήση της νικοτίνης σε ενήλικες. Επιπλέον, μειώνει σημαντικά το στρες που βιώνουν οι καπνιστές κατά τη διάρκεια διακοπής (Haasova et al., 2013). Ένα αερόβιο πρόγραμμα 2 εβδομάδων δύναται να μειώσει την έντονη επιθυμία για χρήση σε ενήλικες εθισμένους στην κάνναβη (Bloom et al., 2017). Λίγα

είναι γνωστά ωστόσο για την επίδραση της άσκησης στην ακαταμάχητη επιθυμία και τα γνωστικά ελλείμματα κατά τη διάρκεια διακοπής της χρήσης σε εφήβους και ως εκ τούτου αναγκαία είναι η πραγματοποίηση επιπλέον μελετών. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, υπάρχουν δεδομένα πως κυρίως η αερόβια άσκηση μπορεί να αποτελέσει μία σημαντική συνιστώσα σε προγράμματα απεξάρτησης ενηλίκων (Nock et al., 2017). Ωστόσο, οι έρευνες για προγράμματα εφήβων είναι περιορισμένες.

Έχει δειχθεί ότι οι άντρες και οι γυναίκες υιοθετούν διαφορετικούς τρόπους άσκησης ενώ οι λόγοι για τους οποίους αθλούνται είναι διαφορετικοί (Lustyk, Widman, Paschane & Olson, 2004). Οι επιδράσεις της άσκησης είναι τόσο διαφορετικές στα δύο φύλα που δε μπορούν με κάποιο τρόπο να γενικευτούν ούτε σε κλινικές ούτε σε προκλινικές μελέτες (Sheel, 2016). Επιπρόσθετα, οι φυλετικές διαφορές αντανακλώνται και στα ευρήματα της άσκησης αναφορικά με τις εξαρτησιογόνες ουσίες (J. B. Becker & Hu, 2008; Y. Zhou et al., 2016).

Σύμφωνα με μία διεθνή επισκόπηση για την κατάχρηση ουσιών του 2016, οι άντρες εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν χρήση ουσιών καθώς είναι πιο εύκολα διαθέσιμες σε αυτούς. Επιπλέον, οι άντρες είναι αυτοί που υιοθετούν συχνότερα ριψοκίνδυνες συμπεριφορές (Van Etten & Anthony, 2001). Παρ’ όλα αυτά, η κατανάλωση ουσιών και στα δύο φύλα αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως (Gowing et al., 2015; Peacock et al., 2018). Έπειτα από έκθεση σε μία ψυχοτρόπο ουσία, οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να εθιστούν (Hernandez-Avila, Rounsaville & Kranzler, 2004), να εμφανίζουν περισσότερα περιστατικά ακαταμάχητης επιθυμίας για λήψη της ουσίας (craving) (Schlauch, Breiner, Stasiewicz, Christensen & Lang, 2013), να αναφέρουν εντονότερα συμπτώματα στέρησης (Fox & Sinha, 2009; Gallop et al., 2007) και είναι πιθανότερο να υποτροπιάσουν έπειτα από περιόδους διακοπής. Οι παραπάνω διαφορές πιθανόν οφείλονται εν μέρει στην ευαλωτότητα που εμφανίζουν τα δύο φύλα για την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών (Seney & Sibille, 2014) καθώς είναι γνωστό πως ανάμεσα στους χρήστες εντοπίζεται υψηλή συννοσηρότητα (Pettinati, O'Brien & Dundon, 2013). Οι μελέτες που εξετάζουν τις φυλετικές διαφορές στις επιδράσεις της άσκησης σε χρήστες ουσιών είναι περιορισμένες και η περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη.

1.5.1.2 Προκλινικά δεδομένα

Σε πειραματόζωα, τόσο η εξαναγκασμένη όσο και η εκούσια άσκηση μειώνουν την αυτό-χορήγηση ουσιών και την προτίμηση σε συνεξαρτημένα με την εθιστική ουσία περιβάλλοντα (Fontes-Ribeiro, Marques, Pereira, Silva & Macedo, 2011; Hosseini, Alaei, Naderi, Sharifi & Zahed, 2009; Thanos et al., 2010). Σε εργαστηριακό πλαίσιο, τα στάδια του εθισμού μπορούν να μοντελοποιηθούν παρέχοντας στα πειραματόζωα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα πρόσβαση στην αυτο-χορήγηση ουσιών (Ahmed, 2012; Lustyk et al., 2004). Η άσκηση προλαμβάνει την ανάπτυξη του φαινοτύπου που μεταβαίνει από τη χρήση στην κατάχρηση κοκαΐνης (Smith & Pitts, 2012), μεθαμφεταμίνης (Engelmann et al., 2014) και αλκοόλ (Pichard, Gorwood, Hamon, & Cohen-Salmon, 2009).

Η σύντομη πρόσβαση σε άσκηση έχει αποδειχθεί πως μειώνει την αυτο-χορήγηση κοκαΐνης, ηρωίνης (Smith & Pitts, 2012; Smith, Schmidt, Iordanou & Mustroph, 2008) και μορφίνης (Hosseini et al., 2009), την αναζήτηση της κοκαΐνης (Smith et al., 2008) και τη λήψη μεθαμφεταμίνης (Engelmann et al., 2014). Κατά τη διάρκεια της απόσβεσης, οι επίμυες επιδεικνύουν μειωμένη συμπεριφορά αναζήτησης κοκαΐνης έχοντας πρόσβαση σε ρόδες μόνο για 2 ώρες την ημέρα σε ένα χρονικό διάστημα 14 ημερών (Lynch, Piehl, Acosta, Peterson & Hemby, 2010).

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, οι ενισχυτικές δράσεις των εξαρτησιογόνων ουσιών σχετίζονται με την ενεργοποίηση του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος και ειδικότερα την αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (J. P. Chen et al., 1990; Maisonneuve, Keller & Glick, 1991; Yoshimoto, McBride, Lumeng & Li, 1992). Ο εθισμός σε ψυχοτρόπους ουσίες εμπλέκει ωστόσο και άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα όπως το σεροτονινεργικό (Muller & Homberg, 2015), το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών (Maldonado, Valverde & Berrendero, 2006), το GABAεργικό (Filip & Frankowska, 2008) και το γλουταμινεργικό (Spencer, Scofield & Kalivas, 2016). Όπως αναφέρθηκε, η άσκηση λειτουργεί ως ένας φυσικός, μη φαρμακολογικός ενισχυτής και ο μηχανισμός δράσης της είναι παρόμοιος με αυτούς των εθιστικών ουσιών (Swenson et al., 2020).

Η πρώιμη έκθεση στην άσκηση αναστέλλει την εκμάθηση στη χορήγηση της κοκαΐνης (Smith & Pitts, 2011), ενώ παράλληλα μειώνει την επαγόμενη από ηλεκτρική διέγερση απελευθέρωση ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού (Marques et al., 2008) και του επικλινή πυρήνα (H. I. Chen et al., 2008). Η άσκηση σε οποιαδήποτε μορφή της αυξάνει τα επίπεδα της υδροξυλάσης της τυροσίνης η οποία με τη σειρά της μειώνει τη σύνθεση της ντοπαμίνης στο νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής (Droste et al., 2006; Greenwood et al., 2011). Μύες οι οποίοι αναπαράχθηκαν εκλεκτικά, έτσι που να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα άσκησης σε ρόδες, εμφανίζουν και αυξημένα βασικά και επαγόμενα από την άσκηση επίπεδα ντοπαμίνης στην περιοχή του επικλινή πυρήνα (Mathes et al., 2010). Επιπλέον, κάποιες από τις ενισχυτικές ιδιότητες των εξαρτησιογόνων ουσιών μεσολαβούνται από το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών (Panagis, Mackey & Vlachou, 2014), το οποίο φαίνεται επίσης να ρυθμίζεται και από την άσκηση (Dietrich & McDaniel, 2004).

Η επαναλαμβανόμενη έκθεση στον ίδιο ενισχυτή οδηγεί στη μειωμένη απελευθέρωση ντοπαμίνης (Schultz, 2016a) και σε ποικίλες αλλαγές στην περιοχή της αμυγδαλής, αυξάνοντας κατ’ αυτόν τον τρόπο την αντιδραστικότητα στο στρες και την εμφάνιση αρνητικών συναισθημάτων (Jennings et al., 2013). Επιπλέον, η χρόνια ενεργοποίηση του ντοπαμινεργικού συστήματος οδηγεί στην υπολειτουργία του, οδηγώντας σε αυξημένη κινητοποίηση για υπερβολική χρήση της εθιστικής ουσίας (Melis, Spiga, & Diana, 2005). Οι δυσφορικές επιδράσεις που παρατηρούνται όταν η ουσία δεν είναι πλέον διαθέσιμη συμβάλλουν στη συνέχιση της λήψης της με στόχο την αποφυγή των συμπτωμάτων της στέρησης. Η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα ντοπαμίνης και μετριάζει τις δυσφορικές επιδράσεις του στρες (Robison, Swenson, Hamilton & Thanos, 2018).

Ένας επιπλέον παράγοντας ο οποίος συμβάλλει στη μετάβαση από τη χρήση στον εθισμό, αφορά στην γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (Loweth, Tseng & Wolf, 2013). Οι D_1 και οι D_2 υποδοχείς ασκούν αντίθετες δράσεις στο γλουταμινεργικό σύστημα, όπου οι πρώτοι αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του και οι δεύτεροι τη μειώνουν (K. Y. Tseng & O'Donnell, 2004). Οι γλουταμινεργικοί νευρώνες είναι άμεσα συνδεδεμένοι με τις αλλαγές που παρατηρούνται στον προμετωπιαίο φλοιό έπειτα από επαναλαμβανόμενη χρήση μίας ουσίας (Volkow, Koob & McLellan,

2016). Δύο εβδομάδες εξαναγκασμένης άσκησης έχει δειχτεί ότι επαναφέρουν τη γλουταμινεργική σηματοδότηση (Yang et al., 2012).

Κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της απεξάρτησης η ντοπαμίνη μειώνεται στο νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής οδηγώντας σε καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως είναι η ανηδονία (Koob & Volkow, 2010). Η άσκηση μειώνει τα συμπτώματα αυτά ενώ επίσης έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει και τις επαγόμενες από τη μεθαμφεταμίνη αλλοιώσεις που παρατηρούνται στα τελικά κομβία των ντοπαμινεργικών και σεροτονινεργικών νευρώνων του ραβδωτού (O'Dell, Galvez, Ball & Marshall, 2012).

Σε συμπεριφορικό επίπεδο, οι αρσενικοί και οι θηλυκοί μύες και επίμυες διαφέρουν τόσο στην εξαναγκασμένη όσο και στην εκούσια άσκηση. Τα θηλυκά πειραματόζωα εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ημερήσιας εκούσιας άσκησης (Lightfoot, 2008) και μεγαλύτερη κινητική δραστηριότητα (Rezende, Kelly, Gomes, Chappell & Garland, 2006; Smith, Pennock, Walker & Lang, 2012; Smith, Walker, Cole & Lang, 2011). Εθισμένοι θηλυκοί μύες ασκούνται περισσότερο από τους αρσενικούς. Τόσο στην εθελοντική όσο και στην εξαναγκασμένη άσκηση, οι θηλυκοί μύες και επίμυες εμφανίζουν καλύτερη προσαρμογή της μάζας της καρδιάς σε αυτήν (D. A. Brown et al., 2007; Konhilas et al., 2004), ενώ διαφορές εντοπίζονται σε επίπεδο στεροειδών ορμονών και νευροπροσαρμοστικών αλλαγών που επέρχονται ως αποτέλεσμα της δράσης των ορμονών (D. A. Brown et al., 2007).

Σε γενικές γραμμές, η άσκηση αποδεικνύεται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση διαφόρων φάσεων του εθισμού, όπως την εκμάθηση στη χρήση της ουσίας, τη διατήρηση, την κλιμάκωση και την υποτροπή, και στα δύο φύλα (Anker & Carroll, 2011; Thanos et al., 2013). Είναι ευρέως αποδεκτό πως οι γυναίκες και οι θηλυκοί επίμυες είναι πιο επιρρεπείς στις εξαρτησιογόνες ουσίες κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων του εθισμού- αναφορικά με το αλκοόλ, τη νικοτίνη, τα ψυχοδιεγερτικά και τα οπιούχα- (Balci & Pepe, 2012; Bobzean, DeNobrega & Perrotti, 2014). Διαφυλικές διαφορές αναφέρονται και ως προς την επίδραση της άσκησης στην πρόληψη του εθισμού.

Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της άσκησης στα δύο φύλα και οι περισσότερες εξ αυτών αναφέρονται κυρίως στα ψυχοδιεγερτικά.

Πιο συγκεκριμένα, η οξεία έκθεση σε άσκηση μειώνει την αυτο-χορήγηση μεθαμφεταμίνης και MDMA τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς επίμυς (Aarde, Miller, Creehan, Vandewater & Taffe, 2015). Τα θηλυκά πειραματόζωα εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίδραση σε οποιαδήποτε δόση της κοκαΐνης, ενώ ευαισθητοποιούνται ταχύτερα σε αυτήν (Hu & Becker, 2003). Αντίθετα, η παρατεταμένη άσκηση μειώνει την αυτο-χορήγηση κοκαΐνης και στα δύο φύλα (Smith et al., 2012; Smith et al., 2011). Έξι εβδομάδες εξαναγκασμένης άσκησης μειώνει την εξαρτημένη προτίμηση θέσης που επάγεται από κοκαΐνη σε θηλυκούς επίμυς ενώ την αναστέλλει εντελώς σε αρσενικούς (Thanos et al., 2010). Επιπλέον, εντοπίζεται μία «δοσο-εξαρτώμενη» επίδραση της άσκησης σε συμπεριφορές αναζήτησης της κοκαΐνης σε αρσενικούς επίμυς, η οποία δεν παρουσιάζεται σε θηλυκούς (Peterson, Hivick & Lynch, 2014). Οι παραπάνω διαφορές είναι πιθανό να οφείλονται στις διακυμάνσεις των επιπέδων των ορμονών λόγω οιστρικού κύκλου στα θηλυκά. Η παρατεταμένη άσκηση, ωστόσο, υπερκαλύπτει την ευαλωτότητα κατά τη διάρκεια του οίστρου (Peterson et al., 2014).

Αναφορικά με άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες, τα περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν φυλετικές διαφορές στις νευροπροσαρμογές και το στερητικό σύνδρομο του αλκοόλ (Sharrett-Field, Butler, Reynolds, Berry & Prendergast, 2013), όπου η επίδραση της άσκησης εμφανίζεται μεγαλύτερη στα θηλυκά πειραματόζωα (Ehringer, Hoft & Zunhammer, 2009). Αντιθέτως, οι επαγόμενες από το αλκοόλ καταθλιπτικόμορφες συμπεριφορές αναστέλλονται σε αρσενικούς επίμυς αλλά όχι σε θηλυκούς (Brocardo et al., 2012). Τέλος, η εξαναγκασμένη άσκηση μειώνει την αυτο-χορήγηση της μορφίνης σε αρσενικούς επίμυς (Hosseini et al., 2009).

Φυσιολογικές διαφορές μεταξύ του αρσενικού και του θηλυκού φύλου, όπως το ύψος, το βάρος, η κατανομή του σώματος επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των ουσιών η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τις υποκειμενικές εμπειρίες (Beierle, Meibohm & Derendorf, 1999; Harris, Benet & Schwartz, 1995). Οι ορμόνες των γονάδων ρυθμίζουν την ευαισθησία των υποκειμένων στα θηλυκά πειραματόζωα και επάγουν τις συμπεριφορικές διαφορές που παρατηρούνται. Οι ορμόνες αυτές δε ρυθμίζουν μόνο τις αναπαραγωγικές λειτουργίες αλλά και τη νευροδιαβίβαση, την πλαστικότητα και τη νευρογένεση (Swenson et al., 2020).

Οι ορμόνες των ωοθηκών αυξάνουν τις σχετιζόμενες με τον εθισμό συμπεριφορές και μεσολαβούν για την υποτροπή στην κοκαΐνη, έπειτα από περιόδους διακοπής (Anker & Carroll, 2011; Segarra et al., 2014). Η οιστραδιόλη ενισχύει τις θετικές υποκειμενικές εμπειρίες που παρουσιάζονται έπειτα από χρήση αμφεταμίνης καθώς και την προσαρμογή στη χρήση κοκαΐνης (Justice & de Wit, 2000; W. Zhao & Becker, 2010). Η άσκηση μειώνει τα επίπεδα οιστραδιόλης σε γυναίκες (Hawkins et al., 2019) ενώ, η τεστοστερόνη μειώνει την απόκριση στην κοκαΐνη σε άντρες. Επιπρόσθετα, η οξεία άσκηση αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης (Menendez-Delmestre & Segarra, 2011). Οι υποκειμενικές εμπειρίες έπειτα από τη χορήγηση αμφεταμίνης επηρεάζονται άμεσα από τη φάση του οίστρου, όπου τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης μειώνουν τις συμπεριφορικές επιδράσεις των ψυχοδιεγερτικών, ενώ τα οιστρογόνα τις μειώνουν (Feltenstein & See, 2007; Lynch, Roth, Mickelberg & Carroll, 2001).

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός στην περιοχή της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου εξαρτάται από τις εναλλαγές των ορμονών των γονάδων (Galea et al., 2013). Σε θηλυκούς επίμυς, οι δενδριτικές άκανθες στην περιοχή του επικλινή πυρήνα εμφανίζονται πυκνότερες και μεγαλύτερες (Forlano & Woolley, 2010). Η πλαστικότητα του εγκεφάλου είναι σε άμεση συνάρτηση με τα επίπεδα των οιστρογόνων (Bobzean et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, οι θηλυκοί επίμυες στους οποίους χορηγείται συστηματικά κοκαΐνη έχουν αυξημένη συναπτική πλαστικότητα κατά τη διακοπή συγκριτικά με τους αρσενικούς ενώ φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στην πλαστικότητα και των συμπεριφορών εθισμού (Wissman, McCollum, Huang, Nikrodhanond & Woolley, 2011). Η επαγόμενη από την οιστραδιόλη νευρογένεση εξαρτάται άμεσα από την ενεργοποίηση των υποδοχέων των οιστρογόνων στον εγκέφαλο (Saleh, Connell & Saleh, 2013), υποδεικνύοντας πως υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στο σχηματισμό μνημών που σχετίζονται με την εξαρτησιογόνο ουσία (Koss, Haertel, Philippi & Frick, 2018). Η εκούσια άσκηση βελτιώνει την εξαρτώμενη από τον ιππόκαμπο μνήμη και μάθηση μόνο σε αρσενικά πειραματόζωα (Aguiar et al., 2011; Titterness, Wiebe, Kwasnica, Keyes & Christie, 2011).

Αναφορικά με άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες, η προγεστερόνη αναστέλλει τη λειτουργία των νικοτινικών υποδοχέων (Ke & Lukas, 1996). Η επίδραση των

οιστρογόνων στη λήψη οπιούχων εμφανίζεται σε άμεση συνάρτηση με τη δόση της ηρωίνης και της οιστραδιόλης σε θηλυκούς επίμυς που υποβλήθηκαν σε ωοθηκεκτομή (Roth, Casimir & Carroll, 2002). Η χορήγηση Δ9- THC επάγει μακρόχρονα γνωστικά ελλείμματα σε φυσιολογικούς θηλυκούς επίμυς συγκριτικά με αυτούς που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή στους οποίους εμφανίζονται και μειωμένες συμπεριφορές αναζήτησης της ουσίας (Fattore, Spano, Altea, Fadda & Fratta, 2010; Winsauer et al., 2011).

Το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών έχει εμπλακεί άμεσα στις διεργασίες της ενίσχυσης, της ανταμοιβής, της κινητοποίησης και της υποτροπής κατά τις διάφορες φάσεις του εθισμού (Justinova, Panlilio, & Goldberg, 2009; Maldonado et al., 2006). Φυλετικές διαφορές έχουν αναφερθεί και στο σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών μεταξύ των οποίων στους υποδοχείς CB_1 και τη διαβίβαση τους και κατά τη διάρκεια της απεξάρτησης (Craft, Marusich & Wiley, 2013). Επιπλέον, το παραπάνω σύστημα αλληλεπιδρά άμεσα με τις ορμόνες των γονάδων (Gorzalka & Dang, 2012). Συνοψίζοντας, καθίσταται σαφές πως οι στεροειδείς ορμόνες επηρεάζουν τις συμπεριφορές λήψης εξαρτησιογόνων ουσιών, γεγονός που εξηγείται εν μέρει από την επίδραση των εν λόγω ορμονών στη διαδικασία της νευροδιαβίβασης.

Συμπερασματικά…

Η χρήση και η κατάχρηση ουσιών αποτελεί θέμα μείζονος σημασίας για τη δημόσια υγεία και την κοινωνία. Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει επικεντρωθεί κυρίως σε παράγοντες που δύνανται να συμβάλουν στη διαδικασία της απεξάρτησης, με στόχο την αναστροφή των επιζήμιων επιπτώσεων που εμφανίζουν οι εξαρτησιογόνες ουσίες. Ωστόσο, λιγότερα είναι γνωστά για πιθανούς παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη της χρήσης αυτών των ουσιών.

Σύμφωνα με το μοντέλο «προδιάθεσης- στρες» η υποκειμενική γενετική ευαλωτότητα αλληλεπιδρά με το περιβαλλοντικό στρες οδηγώντας ή μη σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της διαταραχής χρήσης ουσιών. Είναι ευρέως αποδεκτό πως ένα υποστηρικτικό περιβάλλον και ένα περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα στο οποίο περιλαμβάνονται ποικίλες κοινωνικές και αθλητικές δραστηριότητες δύνανται να

λειτουργήσουν ως προστατευτικοί παράγοντες μειώνοντας την πιθανότητα χρήσης και κατάχρησης ουσιών.

Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η σωματική άσκηση αποτελεί έναν φυσικό ενισχυτή με αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές ιδιότητες, οι οποίες κατά γενική ομολογία έχουν σχετιστεί αρνητικά με τη χρήση ψυχοτρόπων ουσιών. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι τα κέντρα θεραπείας εξαρτημένων δεν περιλαμβάνουν την άσκηση στα πλαίσια του επίσημου θεραπευτικού προγράμματος, η άθληση αποτελεί μία συμπεριφορά που υιοθετείται από τα ίδια τα άτομα που βρίσκονται στη φάση απεξάρτησης.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί στη μελέτη της άσκησης, ως μέσο πρόληψης ή θεραπείας σε άτομα που έχουν εξαρτηθεί, ωστόσο λίγα είναι γνωστά για το πώς η σωματική άσκηση επιδρά στα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής, ιδιαίτερα μάλιστα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Η εφηβεία αποτελεί μια περίοδο τόσο αυξημένου κινδύνου για την υιοθέτηση επιβλαβών συμπεριφορών όσο και αυξημένης πιθανότητας υιοθέτησης υγιών συμπεριφορών, όπως είναι η άσκηση. Με δεδομένο πως κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ο ανθρώπινος εγκέφαλος βρίσκεται ακόμα σε διαδικασία ωρίμανσης, οι επιπτώσεις της οποιασδήποτε παγιωμένης συμπεριφοράς, εμφανίζονται πολύ πιο ισχυρές.

2.ΣΚΟΠΟΣ

Παρά το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στις θετικές και προστατευτικές επιδράσεις της σωματικής άσκησης ως προς τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, η πλειονότητα των μελετών έχει χρησιμοποιήσει προκλινικά μοντέλα τα οποία εξετάζουν τις επιδράσεις σύντομων περιόδων άσκησης κατά την ενήλικη ζωή. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα αφορούν περισσότερο τις θεραπευτικές επιδράσεις της άσκησης και όχι την πιθανότητα να λειτουργεί ως μέσο πρόληψης του εθισμού. Επιπλέον, οι επιδράσεις των σύντομων περιόδων άσκησης κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής σε νευρωνικό επίπεδο, μεσολαβούνται κυρίως από βραχύχρονους νευροβιολογικούς μηχανισμούς σε έναν πλήρως ανεπτυγμένο εγκέφαλο. Τέλος, η πλειονότητα των ερευνών έχει πραγματοποιηθεί με πρότυπα εξαναγκασμένης άσκησης μελετώντας ταυτόχρονα και τις επιδράσεις του επαγόμενου από τον εξαναγκασμό στρες.

Το ερώτημα που προκύπτει λοιπόν αφορά το κατά πόσο η χρόνια εκούσια σωματική άσκηση –η οποία αποδεδειγμένα έρχεται πιο κοντά στην ανθρώπινη συμπεριφορά- κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, μπορεί να τροποποιήσει τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής μέσω πιο μακροχρόνιων και μόνιμων νευροπροσαρμοστικών αλλαγών, συμβάλλοντας καθοριστικά στην πρόληψη της χρήσης ουσιών.

Ως εκ τούτου, στόχος της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής ήταν να μελετήσει τις επιδράσεις της χρόνιας εκούσιας σωματικής άσκησης, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (από τον απογαλακτισμό έως την ενηλικίωση) στην ευαισθησία του νευρωνικού συστήματος ανταμοιβής. Επιπλέον, εξετάσαμε αν η άσκηση επηρεάζει τις δράσεις εξαρτησιογόνων ουσιών στη συμπεριφορά ανταμοιβής και στην κινητικότητα. Τέλος εξετάσαμε τις επιδράσεις της χρόνιας εκούσιας σωματικής άσκησης στα επίπεδα της ντοπαμίνης και στους D_2 υποδοχείς. Πιο συγκεκριμένα:

Στην πρώτη μελέτη αξιοποιώντας το πειραματικό πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού συγκρίναμε την ευαισθησία του συστήματος ανταμοιβής του έξω υποθαλάμου στην πειραματική ομάδα (άσκηση) και την ομάδα ελέγχου (όχι άσκηση) με βάση τις εξής παραμέτρους: α) χρόνος που απαιτείται για την εκμάθηση του

μοχλού, β) ελάχιστη συχνότητα ρεύματος που απαιτείται για την έκλυση αυτοερεθισμού, γ) συνολικός αριθμός προειδοποιητικών ερεθισμάτων (priming) από τον πειραματιστή μέχρι την έκλυση αυτοερεθισμού, δ) ουδός και ασύμπτωτος μετά τη σταθεροποίηση της συμπεριφοράς αυτοερεθισμού. Στη συνέχεια εξετάσαμε την επίδραση διαφορετικών δόσεων κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στη δεύτερη μελέτη εξετάσαμε την επίδραση της εκούσιας σωματικής άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων, έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον, μια συμπεριφορά που έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης εθισμού σε πειραματόζωα. Ακολούθως, εξετάσαμε την επίδραση διαφορετικών δόσεων κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα.

Στην τρίτη μελέτη εξετάσαμε πώς η χρόνια εκούσια σωματική άσκηση επηρεάζει τα βασικά επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στην περιοχή του ραβδωτού, μια δομή κομβικής σημασίας στις διεργασίες της ανταμοιβής και του εθισμού. Επιπλέον συγκρίναμε τα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στις δύο ομάδες μετά από τη χορήγηση κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC.

Τέλος, στην τέταρτη και τελευταία μελέτη εξετάσαμε στις δύο ομάδες τα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης σε περιοχές των κυκλωμάτων ανταμοιβής και ειδικότερα στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, τον επικλινή πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό.

Απώτερος στόχος της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής ήταν να διασαφηνιστεί εάν η εκούσια σωματική άσκηση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία των νευρωνικών συστημάτων ανταμοιβής και τις ενισχυτικές/ψυχοκινητικές δράσεις εθιστικών ουσιών καθώς και να μελετήσουμε πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς αυτών των δράσεων. Αν, με βάση τις υποθέσεις μας, αποδειχτεί ότι η σωματική άσκηση μπορεί να αναστείλει τις ενισχυτικές δράσεις εθιστικών ουσιών, τότε θα μπορούσε να αποτελεί έναν προστατευτικό παράγοντα για τη χρήση εθιστικών ουσιών, γεγονός που θα έδινε νέα διάσταση στα σχεδιαζόμενα προγράμματα πρόληψης κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.

3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Πειραματόζωα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν άρρενες επίμυες Sprague-Dawley, οι οποίοι γεννήθηκαν στο Εργαστήριο Νευροεπιστημών της Συμπεριφοράς του Πανεπιστημίου Κρήτης. Οι επίμυες διέμεναν σε ειδικά διαμορφωμένο ζωοκομείο με σταθερή θερμοκρασία (20-23°C), μερική υγρασία 55-65$^{o}/_{o}$, και σταθερά εναλλασσόμενο κύκλο φωτός/σκότους (8:00-20:00 φως και 20:00-8:00 σκοτάδι) ενώ είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό. Κατά την 21^{η} ημέρα μετά τη γέννηση (ημέρα απογαλακτισμού) τα πειραματόζωα χωρίζονταν σε δύο ομάδες: Την ομάδα που είχε ελεύθερη πρόσβαση σε ρόδες και την ομάδα που δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Έτσι, τα υποκείμενα της πρώτης ομάδας τοποθετούνταν ατομικά σε κλωβούς οι οποίοι διέθεταν κινούμενη ρόδα ενώ τα υποκείμενα της δεύτερης τοποθετούνταν ατομικά σε κλωβούς οι οποίοι δε διέθεταν κινούμενη ρόδα. Η πρόσβαση στη ρόδα ήταν ελεύθερη, ενώ τα πειραματόζωα παρέμεναν σε αυτούς τους κλωβούς έως την ενηλικίωση (3 μηνών), οπότε και πραγματοποιούνταν οι στερεοταξικές εμφυτεύσεις των ηλεκτροδίων.

Σε όλες τις φάσεις των πειραματικών διαδικασιών τηρούνταν οι κανόνες δεοντολογίας που περιγράφονται στον οδηγό για τη φροντίδα και τη χρήση πειραματοζώων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ).

3.2. Πειραματικές μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού

3.2.1. Χειρουργικές επεμβάσεις για τη στερεοταξική εμφύτευση ηλεκτροδίου.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό την επήρεια γενικής αναισθησίας και μυοχάλασης που προκλήθηκε με την ενδομυϊκή χορήγηση ξυλαζίνης (10mg/kg) και υδροχλωρικής κεταμίνης (100mg/kg). Επιπλέον, χορηγήθηκε θειική ατροπίνη (0.6mg/kg) με σκοπό την αποφυγή της βραδυκαρδίας και την ελάττωση των

βρογχικών εκκρίσεων καθώς και την πρόληψη πιθανής καρδιακής ανακοπής που μπορεί να προκαλέσει η υδροχλωρική κεταμίνη.

Για την εμφύτευση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε στερεοταξική συσκευή (David Kopf Instruments). Στον κάθε επίμυ εμφυτεύτηκε ηλεκτρόδιο στην περιοχή του έξω υποθαλάμου. Οι συντεταγμένες ελήφθησαν από τον στερεοταξικό άτλαντα των Paxinos & Watson (2007) [προσθιοπίσθια -2.56mm από το βρέγμα, πλευρικά -1.8mm από την μέση οβελιαία ραφή και κοιλιακά -8.6mm από την επιφάνεια του κρανίου].

Τα ηλεκτρόδια που εμφυτεύτηκαν ήταν μονοπολικά και είχαν κατασκευαστεί από ανοξείδωτο χάλυβα, διαμέτρου 0.25 mm. Τα ηλεκτρόδια ήταν μονωμένα με ειδικό βερνίκι σε όλο το μήκος τους εκτός από την κωνική αιχμή τους. Η άνοδος ήταν κατασκευασμένη από βελόνα σύριγγας μιας χρήσεως 21 G. Για τη σταθεροποίηση του ηλεκτροδίου και της ανόδου στο κρανίο τοποθετούνταν 4 μικρές βίδες γύρω από τις οποίες περιελισσόταν και το σύρμα της ανόδου. Για τη σταθεροποίηση του συστήματος ηλεκτροδίου-ανόδου χρησιμοποιήθηκε ακρυλικό πολυμερές, ενώ στο χειρουργικό τραύμα γινόταν συρραφή με τη χρήση μεταξωτού ράμματος.

3.2.1.1. Πρότυπο ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού: Πειραματική διάταξη και παράμετροι του ερεθισμού.

Οι εκπαιδεύσεις των πειραματοζώων στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού ξεκινούσαν μια εβδομάδα μετά τη στερεοταξική επέμβαση. Κατά τη διάρκεια της εβδομάδας ανάρρωσης που ακολουθούσε τη στερεοταξική επέμβαση, τα πειραματόζωα εξοικειώνονταν σε καθημερινή βάση με τον πειραματιστή (handling). Όλα τα πειράματα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού πραγματοποιήθηκαν σε σταθερή θερμοκρασία και πάντα κατά τη διάρκεια της φάσης φωτός του 24ωρου κύκλου φωτός/σκότους ενώ είχαν ολοκληρωθεί τουλάχιστον 1 ώρα πριν το τέλος της φάσης φωτός. Όλες οι εκπαιδεύσεις, οι χορηγήσεις και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε σταθερή –για το εκάστοτε πειραματόζωο- ώρα σε καθημερινή βάση.

Τα πειράματα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού πραγματοποιήθηκαν σε κλωβούς συντελεστικής μάθησης που ήταν κατασκευασμένοι από Plexiglass (25 x 25

x 30cm) και διέθεταν ένα ατσάλινο μοχλό σε ύψος 4cm από τη βάση τους. Το ηλεκτρόδιο κάθε πειραματοζώου συνδεόταν με ηλεκτρικό διεγέρτη (Med Associates, St. Albans, VT). Η σύνδεση ηλεκτροδίου-διεγέρτη ήταν τέτοια που επέτρεπε στο πειραματόζωο να κινείται ελεύθερα μέσα στον κλωβό. Κάθε πίεση του μοχλού ενεργοποιούσε το διεγέρτη με αποτέλεσμα το πειραματόζωο να δέχεται ένα ηλεκτρικό ερέθισμα ως ανταμοιβή. Το ηλεκτρικό αυτό ερέθισμα ήταν μία παλμοσειρά που είχε διάρκεια 0.4sec και αποτελείτο από τετραγωνικούς καθοδικούς παλμούς σταθερής διάρκειας (0.1msec) και έντασης (250μA) αλλά μεταβαλλόμενης συχνότητας (15-125 Hz, δηλαδή 6-50 αριθμούς παλμών/0.4sec). Ο αριθμός των πιέσεων του μοχλού καταγραφόταν από ηλεκτρονικό υπολογιστή.

3.2.1.2. Εκπαίδευση των πειραματοζώων στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού

Αρχικά κάθε επίμυς τοποθετήθηκε στον κλωβό συντελεστικής μάθησης και αφέθηκε να εξερευνήσει το χώρο για λίγα λεπτά. Στη συνέχεια, έλαβε από τον πειραματιστή ηλεκτρικά ερεθίσματα συχνότητας 40-64 παλμών και έντασης 250μA. Από την αντίδραση του πειραματοζώου (π.χ. έντονη κινητική δραστηριότητα και αναζήτηση πηγής ερεθισμού, ρουθουνίσματα) γινόταν μια πρώτη εκτίμηση για το αν η εμφύτευση του ηλεκτροδίου ήταν επιτυχημένη. Στη συνέχεια κάθε επίμυς δεχόταν από τον πειραματιστή ερέθισμα μόνο όταν πλησίαζε τον μοχλό (priming) έτσι ώστε να συνδέσει το μοχλό με το ενισχυτικό ερέθισμα και να εκδηλώσει τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού πιέζοντας μόνος του το μοχλό.

Κατά την πρώτη αυτή φάση εκτιμήθηκαν κάποιοι δείκτες: η συχνότητα που απαιτείτο για να εκδηλώσει το κάθε πειραματόζωο συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, ο αριθμός των ηλεκτρικών ερεθισμάτων που χορηγούσε ο πειραματιστής και ο χρόνος που απαιτείτο έως ότου το πειραματόζωο ξεκινήσει να πιέζει το μοχλό.

Όταν ο επίμυς εκδήλωνε συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, παρέμενε στον κλωβό, ώστε να αυτοερεθίζεται για μια ώρα με ερεθίσματα σταθερής έντασης (250μA) και συχνότητας (40 ή 50 ή 64 παλμούς). Η διαδικασία αυτή επαναλαμβανόταν για τρεις ημέρες.

Από την τέταρτη ημέρα και μετά, τα πειραματόζωα εκπαιδεύονταν να αυτοερεθίζονται με την αυτο-χορήγηση εναλλασσόμενων σειρών μεταβαλλόμενων συχνοτήτων. Πιο συγκεκριμένα, οι συχνότητες ξεκινούσαν από την υψηλότερη και αφότου έφταναν στη χαμηλότερη (2 μετρήσεις ανά συχνότητα) κατέληγαν προοδευτικά και πάλι στην υψηλότερη (επιπλέον 2 μετρήσεις ανά συχνότητα), παρέχοντας συνολικά 4 μετρήσεις ανά συχνότητα. Κάθε μέτρηση είχε διάρκεια 60sec και ακολουθείτο από μία περίοδο απόσβεσης 30 sec. Πριν την έναρξη της εκάστοτε δοκιμής ο επίμυς δεχόταν 3 παλμοσειρές ερεθισμού στην ίδια συχνότητα παλμών της δοκιμής που ακολουθούσε ως υπενθύμιση (priming). Από το σύνολο των δοκιμών προέκυπτε η *καμπύλη συχνότητας ερεθισμού/αντιδράσεων* πειραματοζώου (καμπύλη ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού).

Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβανόταν καθημερινά έως ότου η καμπύλη ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού παρέμενε σταθερή και δεν παρουσίαζε απόκλιση μεγαλύτερη του 10% για 5 συνεχόμενες μέρες. Στη φάση αυτή καταγράφηκε ο μέσος όρος των 5 τελευταίων ημερών για τον ουδό και την ασύμπτωτο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (baseline).

3.2.2. Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού

Κάθε καμπύλη ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού αναλύθηκε με βάση την παραλλαγή του σιγμοειδούς μοντέλου του Compertz (Coulombe & Miliaressis, 1987):

$$f(X)=ae^{-e^{b(xi-x)}}$$

όπου το α αντιστοιχεί στο μέγιστο ποσοστό αντιδράσεων του πειραματοζώου (ασύμπτωτος) και το xi εκφράζει τη συχνότητα στην οποία αντιστοιχεί ο ουδός του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Ο ουδός είναι ο αριθμός των παλμών που αντιστοιχεί στο 36,7% της τιμής της ασυμπτώτου, δηλαδή το σημείο το οποίο βρίσκεται στην περιοχή της καμπύλης με τη μεγαλύτερη κλίση. Η παράμετρος b αντιπροσωπεύει

έναν δείκτη της κλίσης της καμπύλης και το e αποτελεί τη βάση των νεπέριων λογαρίθμων.

3.2.3. Η μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης

Η εκτίμηση της ενισχυτικής ή ανηδονικής δράσης πειραματικών χειρισμών (π.χ. χορήγηση φαρμάκων) με το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού μπορεί να γίνει με τη χρήση διαφόρων μεθόδων. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος μετατόπισης της καμπύλης καθώς παρέχει ξεχωριστές πληροφορίες για την ανταμοιβή και την απόδοση του πειραματοζώου (Παναγής, 2002).

Πρόκειται για μία ψυχοφυσική μέθοδο με την οποία καταγράφεται η συμπεριφορά του πειραματοζώου στις μεταβολές μιας παραμέτρου του ερεθίσματος όπως η συχνότητα ερεθίσματος, η ένταση ερεθίσματος, η διάρκεια παλμού, η διάρκεια παλμοσειράς κτλ. Με τη μέθοδο αυτή προκύπτει μια σιγμοειδής καμπύλη που μοιάζει με τις κλασικές λογαριθμικές δοσοεξαρτώμενες καμπύλες φαρμάκων, με τη διαφορά ότι στην περίπτωση αυτή δεν μελετάμε την αποτελεσματική δόση ενός φαρμάκου αλλά την αποτελεσματικότητα ενός ηλεκτρικού ερεθίσματος.

Στις φαρμακολογικές μελέτες με το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού λαμβάνουμε δύο καμπύλες η μία από τις οποίες είναι αποτέλεσμα χορήγησης ενός φαρμάκου ενώ η άλλη έχει ληφθεί σε συνθήκες ελέγχου. Συγκρίνοντας τις καμπύλες αυτές μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα για τη δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου στη συμπεριφορά ανταμοιβής και στην απόδοση (δηλ. στην κινητική ικανότητα) του πειραματοζώου. Συγκεκριμένα εξετάζουμε εάν η χορήγηση του φαρμάκου μετατοπίζει την καμπύλη κάθετα ή οριζόντια. Σημαντική μετατόπιση προς τα δεξιά (δηλαδή προς τις υψηλότερες τιμές ερεθισμάτων) ή προς τα αριστερά (δηλαδή προς τις χαμηλότερες τιμές ερεθισμάτων) ερμηνεύεται ως αλλαγή στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Αν λοιπόν μετά από τη χορήγηση ενός φαρμάκου απαιτηθεί διπλάσιος αριθμός παλμών ερεθισμού από ότι συνήθως για να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο

επίπεδο απόκρισης, τότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αποτελεσματικότητα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού έχει μειωθεί στο μισό. Τυχόν μετατοπίσεις προς τα πάνω ή προς τα κάτω, δηλαδή προς υψηλότερα ή προς χαμηλότερα ποσοστά αντιδράσεων του πειραματοζώου ερμηνεύονται ως αλλαγές στην κινητική απόδοση του πειραματοζώου. Έτσι, η συγκεκριμένη μέθοδος δίνει τη δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης πειραματικών χειρισμών που επηρεάζουν την ανταμοιβή. Για αυτό και χρησιμοποιείται ευρύτατα στη μελέτη της πιθανής ενισχυτικής ή ανηδονικής δράσης ψυχοτρόπων ουσιών (Παναγής, 1998, 2002).

3.2.3.1. Ιστολογική επαλήθευση των σημείων εμφύτευσης των ηλεκτροδίων

Μετά το πέρας των πειραμάτων, οι επίμυες θυσιάζονταν με ενδοπεριτοναϊκή ένεση νατριούχου θειοπεντάλης (Pentothal, Abbot, 100mg/kg). Ακολούθως, πραγματοποιείτο βραδεία ενδοκαρδιακή έγχυση 50ml φυσιολογικού ορού και εν συνεχεία 50ml διαλύματος φορμόλης 10%. Ο εγκέφαλος αφαιρείτο και τοποθετούνταν σε διάλυμα 10% φορμόλης για τουλάχιστον 24 ώρες. Στη συνέχεια, λαμβάνονταν μετωπιαίες τομές πάχους 40μm με τη χρήση ψυκτικού κρυοτόμου (Leica, CM1850), με σκοπό να επαληθευτεί η θέση εμφύτευσης του ηλεκτροδίου. Οι τομές τοποθετούνταν πάνω σε αντικειμενοφόρους πλάκες, οι οποίες εξετάζονταν σε οπτικό μικροσκόπιο έπειτα από χρώση με ιώδες του κρεσυλίου. Στην ανάλυση και στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων συμπεριλήφθηκαν δεδομένα μόνο από τα πειραματόζωα στα οποία η αιχμή του ηλεκτροδίου ήταν εντός των ορίων της περιοχής του έξω υποθαλάμου.

3.3. Πειραματικές μελέτες κινητικής δραστηριότητας

Η αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων εκτιμήθηκε με ένα αυτόματο σύστημα καταγραφής κινητικότητας (Μοντέλο 7445; Ugo Basile, Ιταλία), που αποτελείτο από δύο ορθογώνιους πειραματικούς κλωβούς με ενσωματωμένη ηλεκτρονική μονάδα καταγραφής και εκτυπωτή. Κάθε πειραματικός κλωβός (διαστάσεις 54 x 54 x 30cm) διέθετε διαφανή τοιχώματα διευκολύνοντας κατ’ αυτόν τον τρόπο την παρατήρηση. Στις πλάγιες επιφάνειες του κλωβού υπήρχαν δύο σειρές φωτοκύτταρων υπερύθρου σε δύο διαφορετικά ύψη (4 και 12.5cm από το έδαφος). Η

κίνηση του πειραματόζωου προκαλούσε διακοπές στις δεσμίδες φωτός στη σειρά φωτοκυττάρων που ήταν τοποθετημένη σε χαμηλότερο ύψος (4cm), οι ο οίες καταγράφονταν από την ηλεκτρονική μονάδα καταγραφής. Αντίστοιχα οι πιθανές ανασηκώσεις του πειραματοζώου προκαλούσαν διακοπές στις δεσμίδες φωτός που βρίσκονταν στην υψηλότερη σειρά φωτοκυττάρων, (12.5cm) ενώ τα αποτελέσματα και από τις δύο σειρές φωτοκυττάρων λαμβάνονταν σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (ανά 5 ή 10 λεπτά).

Τα πειράματα μελέτης της κινητικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκαν σε σταθερή θερμοκρασία και πάντα κατά τη διάρκεια της φάσης φωτός του 24ωρου κύκλου φωτός/σκότους. Τα πειράματα ολοκληρώνοντας τουλάχιστον 1 ώρα πριν το τέλος της φάσης φωτός. Μία ημέρα πριν την έναρξη των πειραμάτων, τα πειραματόζωα εξοικειώνονταν με τον πειραματιστή για 15 λεπτά καθώς επίσης και με τον δωμάτιο πειραματισμού και τον πειραματικό κλωβό στον οποίο τοποθετούνταν για 1 ώρα. Όλες οι χορηγήσεις και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε σταθερή –για το εκάστοτε πειραματόζωο- ώρα σε καθημερινή βάση.

3.4. Αέρια χρωματογραφία - φασματογραφία μάζας (GC-MS) για την μέτρηση των επιπέδων ντοπαμίνης και των μεταβολιτών του στην περιοχή του ραβδωτού.

Τα επίπεδα ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στα πειραματόζωα της πειραματικής ομάδας (ομάδα άσκησης) και της ομάδας ελέγχου μετά τη χορήγηση εκδόχου, κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC υπολογίστηκαν με την τεχνική της αέριας χρωματογραφίας - φασματογραφίας μάζας (GC-MS). Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιείται, μεταξύ άλλων, για την ταυτοποίηση οργανικών ενώσεων σε πολύπλοκα μείγματα. Η σύζευξη των τεχνικών της αέριας χρωματογραφίας (GS) και της φασματογραφίας μάζας (MS) οδηγεί σε μία λεπτομερέστερη ανάλυση των συστατικών ενός μείγματος, ενώ μειώνει την πιθανότητα λάθους, καθώς είναι εξαιρετικά απίθανο δύο μόρια να συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο τόσο στην αέρια χρωματογραφία όσο και στη φασματογραφία μάζας.

3.4.1 Οι παράμετροι του GC-MS

Η ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με σύστημα αέριου χρωματογράφου συζευγμένου με φασματογράφο μάζας. Σε αυτό το σύστημα ο φασματογράφος μάζας έχει το ρόλο του ανιχνευτή του δείγματος ενώ ο αέριος χρωματογράφος αποτελεί σύστημα κατεργασίας/διαχωρισμού και εισαγωγής του δείγματος στο φασματογράφο μάζας. Στο πλαίσιο αυτό απαιτείται ο ιονισμός του δείγματος μέσω του βομβαρδισμού του με ηλεκτρόνια (Electron Ionization Gas Chromatography - Mass Spectrometry). Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε ήταν GC-MS QP-2010 της Shimadzu και ήταν εξοπλισμένο με μία SLB-5 ms (30m x 0.25mm, 0.25 μm) στήλη τριχοειδούς. Ως φέρον αέριο χρησιμοποιήθηκε το χαμηλού ιξώδους, αδρανές ήλιο (He) (που φυλάσσονταν σε οβίδα και ήταν καθαρότητας 99.999%) με ρυθμό ροής 1mL/min. 1μl δείγματος εγχεόταν σε σύστημα με δυνατότητα διαχωρισμού του ρεύματος αερίου (splitless mode). Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα του φούρνου ήταν το εξής: Η θερμοκρασία της στήλης ήταν αρχικά 120°C για 1 λεπτό και αυξήθηκε στους 300°C με ρυθμό 12°C/min και στη συνέχεια στους 320°C με ρυθμό 20°C/min. Η θερμοκρασία του εγχυτήρα (injector) της διεπαφής (interface) και της πηγής ιόντων ήταν 250°C, 310°C και 220°C, αντίστοιχα. Η ανάλυση της ποσοτικοποίησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ιόν για την ποσοτικοποίηση και ένα για τον προσδιορισμό σε λειτουργία παρακολούθησης επιλεγμένων ιόντων (SIM) με ρυθμό σάρωσης 0.2s.

Οι χρόνοι έκλουσης (retention time) της ντοπαμίνης του HVA, του DOPAC και του IS ήταν 9.72, 9.26, 9.74 και 10.36 λεπτά, αντίστοιχα, ενώ τα αντιπροσωπευτικά ιόντα (m/z) ήταν: 102, 280, 268 (για τη ντοπαμίνη), 326, 311, 209 και 179 (για το HVA), 384, 267, 179 (για το DOPAC) και 355, 322 (για το IS).

3.5. Μελέτες αυτοραδιογραφίας για την εκτίμηση των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού.

Τα επίπεδα των D_2 υποδοχέων ντοπαμίνης στα πειραματόζωα της πειραματικής ομάδας (ομάδα άσκησης) και της ομάδας ελέγχου στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού εκτιμήθηκαν με την τεχνική της *in vitro* ποσοτικής αυτοραδιογραφίας υποδοχέων. Η τεχνική αυτή βασίζεται στις ίδιες αρχές που βασίζονται και οι τεχνικές δέσμευσης αλλά πραγματοποιείται σε λεπτές φέτες ιστού. Για τον σκοπό αυτό οι εγκέφαλοι επίμυων αφαιρέθηκαν, καταψύχθηκαν στους -80°C και στη συνέχεια λήφθηκαν λεπτές τομές (10μm) χρησιμοποιώντας ως ραδιενεργό ιχνηθέτη (tracer) [^{3}H]-σπιροπεριδόλη.

3.6. Στατιστική ανάλυση

3.6.1. Μελέτες ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού και κινητικής δραστηριότητας

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του SPSS 27 (Statistical package for the Social Sciences). Τα αποτελέσματα αρχικά αναλύθηκαν με t-test για ανεξάρτητα δείγματα, απλή ή διπλή ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) με ή χωρίς επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανάλογα με τον πειραματικό σχεδιασμό. Στις περιπτώσεις της διπλής ANOVA, όταν η αλληλεπίδραση βρέθηκε στατιστικά σημαντική, για την εκτίμηση των απλών επιδράσεων λήφθηκε υπόψιν η θεωρία ανισοτήτων του Bonferroni σύμφωνα με την οποία η προσαρμοσμένη τιμή του p προκύπτει από τον παρακάτω τύπο:

$$p = \frac{\text{Το άθροισμα των } p \text{ για τις κύριες επιδράσεις συν τις αλληλεπιδράσεις}}{\text{Αριθμό των απλών επιδράσεων}}$$

Για τις στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις ακολούθησε, όπου κρίθηκε απαραίτητο, μονή ανάλυση διακύμανσης ανά ομάδα ή ανά χορήγηση ή t-test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05 (5%).

3.6.2. Αέρια χρωματογραφία - φασματογραφία μάζας για τη μέτρηση των επιπέδων επιπέδων ντοπαμίνης και των μεταβολιτών του στην περιοχή του ραβδωτού.

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε διπλή ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) με σκοπό να καταγραφούν οι στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις -ή οι κύριες επιδράσεις- της άσκησης με τις εθιστικές ουσίες (κοκαΐνη, μορφίνη ή Δ9-THC) στο ρυθμό βιοσύνθεσης (biosynthesis rate) και το ρυθμού ανακύκλησης (turnover), η οποία ακολουθήθηκε, όπου κρίθηκε απαραίτητο, από μονή ανάλυση διακύμανσης ανά ομάδα ή ανά χορήγηση. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05 (5%).

3.6.3. Μελέτες αυτοραδιογραφίας για την εκτίμηση των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε μονή ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) για κάθε ανατομική περιοχή, με σκοπό να καταγραφούν οι στατιστικά σημαντικές επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των υποδοχέων. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05 (5%).

3.7. Πειραματικός σχεδιασμός

3.7.1. <u>Μελέτη πρώτη:</u> Πειράματα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού.

<u>Πείραμα 3.7.1.1:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=24) η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=24) η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Στην πρώτη φάση, τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν στον πειραματικό κλωβό και εκπαιδεύτηκαν έως ότου εκδηλώσουν τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης καταγράφηκαν οι εξής δείκτες: ο αριθμός των αρχικών ερεθισμάτων (priming) που χορήγησε ο πειραματιστής μέχρι το πειραματόζωο να προσεγγίσει και να πιέσει το μοχλό, ο χρόνος που απαιτήθηκε από την αρχική τοποθέτηση στον κλωβό έως ότου εκδηλωθεί η συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού καθώς και η συχνότητα που απαιτήθηκε για να πιέσει το πειραματόζωο το μοχλό.

Στη συνέχεια, τα πειραματόζωα εκπαιδεύτηκαν σε πρόγραμμα μεταβαλλόμενων συχνοτήτων (όπως παρουσιάστηκε προηγουμένως) και καταγράφηκε ο μέσος όρος του ουδού και της ασυμπτώτου των 5 τελευταίων ημερών της εκπαίδευσης (baseline).

<u>Πείραμα 3.7.1.2:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=8), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=8), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά διαφορετικές δόσεις κοκαΐνης (2.5, 5, 10mg/kg, i.p.) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ή του εκδόχου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό κλωβό για τη λήψη της καμπύλης ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Ακολουθούσε σύγκριση της καμπύλης αυτής με το baseline του εκάστοτε πειραματοζώου. Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά

χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της κοκαΐνης, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

<u>Πείραμα 3.7.1.3:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=8), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=8), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν υποδόρια διαφορετικές δόσεις μορφίνης (1.25, 2.5, 5, 10mg/kg, s.c.) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 90 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό κλωβό για τη λήψη της καμπύλης ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Ακολουθούσε σύγκριση της καμπύλης αυτής με το baseline του εκάστοτε πειραματοζώου. Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της μορφίνης, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

<u>Πείραμα 3.7.1.4:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ^9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=8), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=8), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά διαφορετικές δόσεις Δ^9-THC (0.1, 0.5, 1mg/kg, i.p) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 20 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ή του εκδόχου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό κλωβό για τη λήψη της καμπύλης ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Ακολουθούσε σύγκριση της καμπύλης αυτής με το baseline του εκάστοτε πειραματοζώου. Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της Δ^9-THC, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

3.7.2. <u>Μελέτη δεύτερη:</u> Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας.

<u>Πείραμα 3.7.2.1:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=40), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=40), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Τα πειραματόζωα τοποθετούνταν στο ανοιχτό πεδίο για μισή ώρα και καταγράφονταν ο αριθμός των μετακινήσεων και των ανασηκώσεων ανά 5 λεπτά.

<u>Πείραμα 3.7.2.2:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=10), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=10), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά διαφορετικές δόσεις κοκαΐνης (2.5, 5, 10mg/kg, i.p.) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό κλωβό για μία ώρα και καταγράφονταν ο αριθμός των μετακινήσεων και των ανασηκώσεων ανά 5 λεπτά. Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της κοκαΐνης, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

<u>Πείραμα 3.7.2.3:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=10), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=10), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν υποδόρια διαφορετικές δόσεις μορφίνης (1.25, 2.5, 5, 10mg/kg, s.c.) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ή του εκδόχου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό κλωβό για τρεις ώρες και καταγράφονταν: ο αριθμός των μετακινήσεων και των ανασηκώσεων ανά 10 λεπτά.

Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της μορφίνης, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

<u>Πείραμα 3.7.2.4:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από χορήγηση Δ^9-THC.

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: η πειραματική ομάδα (n=10), η οποία είχε πρόσβαση σε ρόδες και η ομάδα ελέγχου (n=10), η οποία δεν είχε πρόσβαση σε ρόδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά διαφορετικές δόσεις Δ^9-THC (0.1, 0.5, 1mg/kg, i.p) ή το έκδοχό της. Ακολούθως, 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ή του εκδόχου, το πειραματόζωο τοποθετούνταν στον πειραματικό για τρεις ώρες και καταγράφονταν ο αριθμός των μετακινήσεων και των ανασηκώσεων ανά 10 λεπτά. Υπήρξε αντιστάθμιση στη σειρά χορήγησης των διαφορετικών δόσεων της Δ^9-THC, ενώ μεσολαβούσε χρονικό διάστημα 3 ημερών μεταξύ των χορηγήσεων.

3.7.3. Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στο ραβδωτό.

3.7.3.1. Συλλογή δειγμάτων

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων: τα πειραματόζωα της ομάδας άσκησης και της ομάδας ελέγχου. Στην ηλικία των τριών μηνών, τα πειραματόζωα και των δύο ομάδων χωρίστηκαν σε τέσσερις υποομάδες οι οποίες αποτελούνταν από 5 πειραματόζωα η καθεμία, στις οποίες χορηγήθηκε έκδοχο, κοκαΐνη (10 mg/kg, i.p.), μορφίνη (10mg/kg, s.c.) ή Δ9-THC (0.1mg/kg, i.p.). Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν με αποκεφαλισμό 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της κοκαΐνης και του εκδόχου της και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση της μορφίνης, της Δ9-THC και των εκδόχων τους. Ο εγκέφαλος των πειραματοζώων αφαιρέθηκε σε δωμάτιο με θερμοκρασία 4°C και απομονώθηκε η περιοχή του ραβδωτού. Τα δείγματα ψύχθηκαν αμέσως στους -80°C.

3.7.3.2. Υλικά

Για τη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκαν: Ντοπαμίνη (3-υδροξυτυραμίνη, DA), 3,4-διυδροξυφαινυλοξικό οξύ (DOPAC), ομοβανιλλικό οξύ (HVA) και υδροχλωρική ισοπρεναλίνη (ως εσωτερικό προτύπου - IS). Για την παραγωγοποίηση (derivatization), δηλαδή τη διαδικασία του προσδιοριζόμενου μορίου σε περισσότερο πτητικό παράγωγο με βελτιωμένες χρωματογραφικές ιδιότητες χρησιμοποιήθηκε MSTFA (*N*-Trimethylsilyl-*N*-methyl trifluoroacetamide)

3.7.3.3. Δημιουργία πρότυπων καμπύλων

Στοκ διαλύματα ντοπαμίνης, HVA, DOPAC και υδροχλωρικής ισοπρεναλίνης προετοιμάστηκαν σε μεθανόλη (Honeywell Riedel-de Haen) για GC-MS με συγκέντρωση 1000ppm. Τα πρότυπα διαλύματα δημιουργήθηκαν αραιώνοντας περαιτέρω τα στοκ διαλύματα σε 0, 0.1, 0.25, 0.5 και 1.0 ppm. Όλα τα διαλύματα αποθηκεύονταν στους -20°C. Για την προετοιμασία των ενισχυμένων δειγμάτων (spiked samples) στα επίπεδα: 0, 0.25, 0.5, 1.0 και 2.5 ng/mg χρησιμοποιήθηκαν η περιοχή του ραβδωτού από εγκεφάλους οι οποίοι δεν είχαν υποστεί κάποιον πειραματικό χειρισμό. Τόσο τα πρότυπα διαλύματα όσο και τα ενισχυμένα δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία των καμπυλών βαθμονόμησης και των ενισχυμένων καμπυλών (spiked curves) αντίστοιχα, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ντοπαμίνης, του HVA και του DOPAC στα πειραματικά δείγματα.

3.7.3.4. Ανάλυση δειγμάτων

Η ανάλυση των δειγμάτων του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε με μία τροποποιημένη έκδοση της μεθόδου που αναφέρεται από τους Su και συν. (2009). Πιο συγκεκριμένα, 0.3ml μεθανόλης και 200ng εσωτερικού στάνταρ (IS) προστέθηκαν σε 100ng εγκεφαλικού ιστού που ομογενοποιήθηκε με μηχανικό τρόπο και στη συνέχεια τοποθετήθηκε για 10 λεπτά σε λουτρό υπερήχων (ultrasonic bath). Ακολούθησε φυγοκέντρηση των δειγμάτων στα 14.000rpm για 5 λεπτά, η οποία ακολουθήθηκε από τη συλλογή του υπερκείμενου και την εξάτμιση του σε ατμόσφαιρα αζώτου. 100μl MSTFA προστέθηκαν στο ξηρό κατάλοιπο και τα δείγματα επωάστηκαν στους 80°C για 30 λεπτά. Τέλος, τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε ειδικά φιαλίδια με στόχο την ένεση στο σύστημα του GC-MS.

3.7.4. Μελέτη επιδράσεων της άσκησης στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικου πεδίου, του προμετωπιαίου φλοιού και του ραβδωτού

3.7.4.1. Συλλογή δειγμάτων

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες πειραματοζώων (n=10) (πειραματόζωα της ομάδας άσκησης (n=5) και της ομάδας ελέγχου (n=5). Στην ηλικία των τριών μηνών, τα πειραματόζωα και των δύο ομάδων θυσιάστηκαν με αποκεφαλισμό και αφαιρέθηκε ο εγκέφαλος τους ο οποίος και ψύχθηκε άμεσα στους -80°C.

Στη συνέχεια, οι εγκέφαλοι κόπηκαν σε μετωπιαίες τομές πάχους 10μm στους -25°C με τη βοήθεια ψυκτικού μικροτόμου ή κρυοστάτη (LEICA CM1850). Οι περιοχές που επιλέχθηκαν ήταν: ο προμετωπιαίος φλοιός, ο επικλινής πυρήνας και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Έπειτα, οι εγκεφαλικές τομές που είχαν ληφθεί τοποθετήθηκαν σε ζελατινοποιημένες αντικειμενοφόρους πλάκες. Πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας οι τομές αποψύχθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) και στέγνωσαν με τη βοήθεια ξηρού και κρύου αέρα (fan-dry) για 30 λεπτά.

3.7.4.2. Εκτίμηση D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης

Αρχικά, οι αντικειμενοφόρους πλάκες τοποθετήθηκαν σε διάλυμα αυτοραδιογραφίας (50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH=7.4).για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Στη συνέχεια, επωάστηκαν για 1 ώρα σε διαλύματα για τη συνολική και τη μη εκλεκτική δέσμευση. Η συνολική δέσμευση (total binding) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση διαλύματος το οποίο περιείχε 4nM [^{3}H]-σπιροπεριδόλη ενώ για τη μη εκλεκτική δέσμευση (non specific binding) προστέθηκαν 10μM βουτακλαμόλης.

Ακολούθως, ξεπλύθηκαν δύο φορές για πέντε λεπτά σε διάλυμα αυτοραδιογραφίας και εμβαπτίστηκαν ταχέως σε κρύο dH_2O. Τέλος, στέγνωσαν με τη χρήση ξηρού και κρύου αέρα (fan- dry). Οι πλάκες εκτέθηκαν σε ευαίσθητο ως

προς το τρίτιο [^{3}H] φιλμ για ένα μήνα στους -80°C. Ως εκλεκτική δέσμευση ορίστηκε η διαφορά μεταξύ της συνολικής δέσμευσης και της μη εκλεκτικής δέσμευσης.

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. <u>Μελέτη πρώτη:</u> Πειράματα ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού.

<u>Πείραμα 1:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στις παραμέτρους του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού κατά την πρώτη φάση της εκπαίδευσης των πειραματοζώων, η στατιστική ανάλυση έδειξε τα εξής (Εικόνα 1):

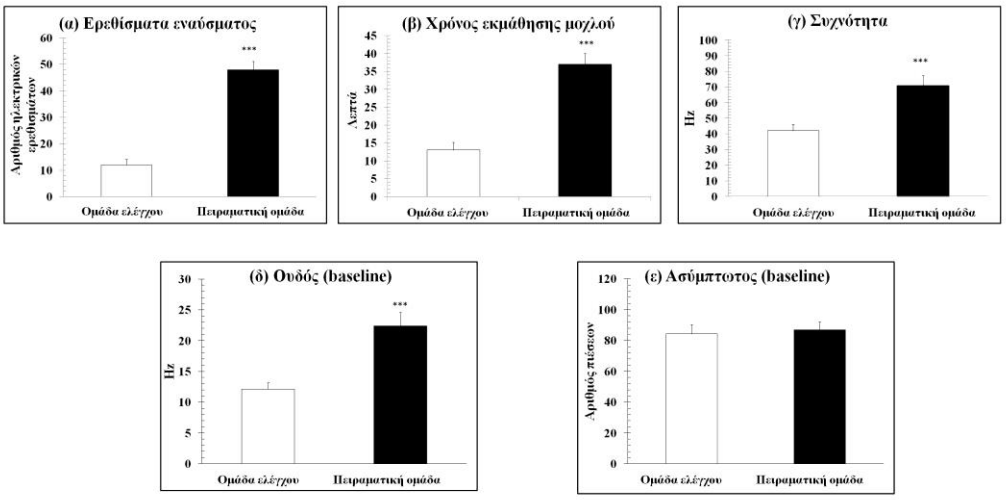
Το t-test για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Samples t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης στον αριθμό των ερεθισμάτων εναύσματος (priming) που χρειάστηκε να χορηγήσει ο πειραματιστής ($p<0.001$), στο χρόνο που χρειάστηκαν τα πειραματόζωα (λεπτά) έως ότου εκδηλώσουν τη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού ($p<0.001$) καθώς επίσης και στη συχνότητα που απαιτήθηκε για την εκπαίδευση του πειραματοζώου ($p<0.001$).

Όσον αφορά την τιμή αναφοράς (baseline) για τον ουδό και την ασύμπτωτο, το t-test για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Samples t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης στον ουδό ($p<0.001$) ενώ καμία επίδραση δεν υπήρξε στην ασύμπτωτο ($p>0.05$) του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού.

<u>Πείραμα 2:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον *ουδό* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 2α), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(2,14)=54.460$, $p<0.001$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [$F(2,14)=469.796$, $p<0.001$]. Το t-test για εξαρτημένα

δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης στη δόση 5mg/kg (p<0.001) και 10mg/kg (p<0.001). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [F(2,14)=343.113, p<0.001].



Εικόνα 1: Οι διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου κατά την πρώτη φάση της εκπαίδευσης του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού στις εξής παραμέτρους: (α) αριθμό των ερεθισμάτων εναύσματος, (β) χρόνος εκμάθησης για πίεση μοχλού, (γ) συχνότητα που απαιτείτο για την εκμάθηση πίεσης του μοχλού, (δ) ουδός ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού μετά την σταθεροποίηση των πειραματοζώων και (ε) ασύμπτωτος ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού μετά την σταθεροποίηση των πειραματοζώων. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ***p<0.001

Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης στη δόση 5mg/kg (p<0.001) και 10mg/kg (p<0.001). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,7)=0.390, p>0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 2.5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,7)=0.081, p>0.05]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες

μετρήσεις για τη δόση 5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [F(1,7)=187.967, p<0.001]. Επίσης, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 10mg/kg της κοκαΐνης επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [F(1,7)=77.028, p<0.001].

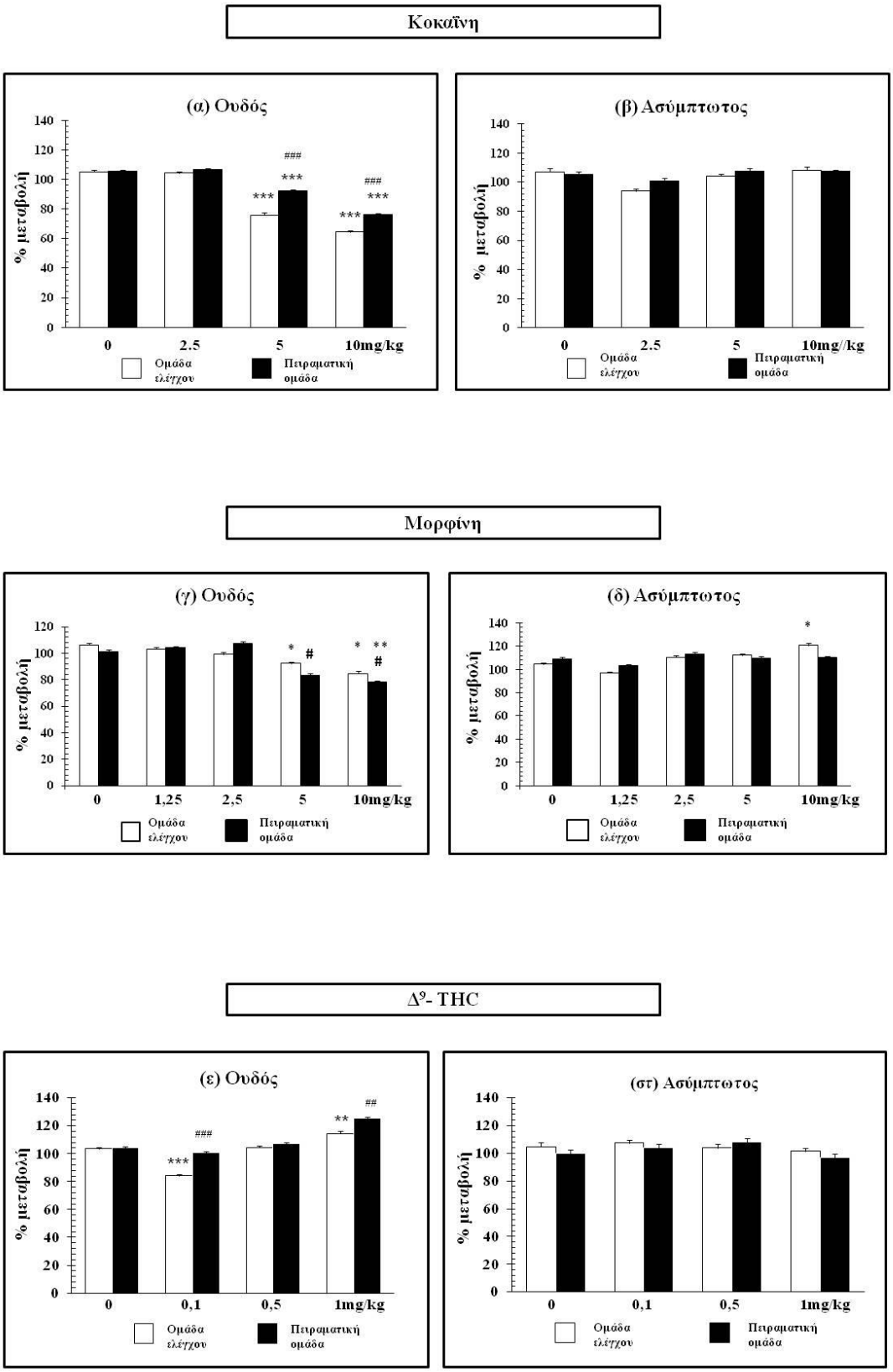
Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στην *ασύμπτωτο* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 2β), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με την κοκαΐνη [F(2,14)=1.838, p>0.05], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,7)=0.117, p>0.05] ή της κοκαΐνης [F(1,7)=10.966, p>0.05].

<u>Πείραμα 3:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από τη μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον *ουδό* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 2γ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [F(2,14)=41.217, p<0.001]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης [F(2,14)=38.156, p<0.001]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στις δόσεις 5mg/kg (p<0.05) και 10mg/kg (p<0.05). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης [F(2,14)=43.258, p<0.001]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στη δόση 10mg/kg (p<0.01). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,7)=1.005, p>0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

για τη δόση 1,25mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,7)=0,999, p>0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 2,5mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,7)=0.884, p>0.05]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 5mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [F(1,7)=10.121, p<0.05]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 10mg/kg της μορφίνης επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [F(1,7)=11.252, p<0.05].

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στην *ασύμπτωτο* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 2δ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [F(2,14)=2.014, p>0.05], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,7)=0.889, p>0.05]. Ωστόσο, η κύρια επίδραση της μορφίνης εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική [F(1,7)=7.584, p<0.05]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στη δόση 10mg/kg (p<0.05) στην ομάδα ελέγχου.



Εικόνα 2: Οι μεταβολές στον ουδό και την ασύμπτωτο ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (α, β), μορφίνης (γ, δ) και Δ^9-THC (ε, στ) στις δύο ομάδες. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα εκδόχου (0mg), *$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$. Η δίεση (#) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση μεταξύ των δύο ομάδων, #$p<0.05$, ##$p<0.01$, ###$p<0.001$.

<u>Πείραμα 4:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ^9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον *ουδό* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 2ε), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με την Δ^9-THC [$F(2,14)=4.145$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC [$F(2,14)=40.140$, $p<0.001$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC στη δόση 0.1mg/kg ($p<0.01$) και 1mg/kg ($p<0.01$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC [$F(2,14)=11.667$, $p<0.001$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC στη δόση 1mg/kg ($p<0.01$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της Δ^9-THC έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,7)=0.098$, $p>0.05$]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0.1mg/kg της Δ^9-THC έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,7)=9.101$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0.5mg/kg της Δ^9-THC έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,7)=0.074$, $p>0.05$]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 1mg/kg της Δ^9-THC έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,7)=5.194$, $p<0.05$].

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στην *ασύμπτωτο* του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 2στ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη Δ^9-

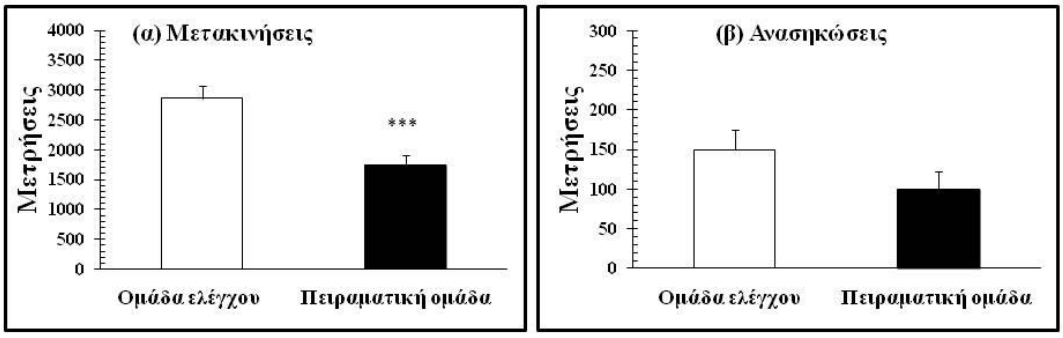
THC [F(2,14)=1.771, p>0.05], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,7)=0.947, p>0.05] ή της Δ^9-THC [F(1,7)=0.238, p>0.05].

4.2. <u>Μελέτη δεύτερη:</u> Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας.

<u>Πείραμα 1:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον, η στατιστική ανάλυση έδειξε τα εξής (Εικόνα 3):

Το t-test για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Samples t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης στον αριθμό των μετακινήσεων στο ανοιχτό πεδίο (p<0.001), ενώ στον αριθμό των ανασηκώσεων δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (p>0.05).



Εικόνα 3: Διαφορές στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ***p<0.001

<u>Πείραμα 2:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *μετακινήσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 4α), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες

μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη κοκαΐνη [F(3,27)=3.911, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [F(2,18)=37.554, p<0.05]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης στη δόση 10mg/kg (p<0.01). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [F(2,18)=38.214, p<0.05]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης στις δόσεις 5mg/kg (p<0.001) και 10mg/kg (p<0.001). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,9)=0.0.32, p>0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 2,5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [F(1,9)=3.998, p>0.05]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [F(1,9)=11.385, p<0.01]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 10mg/kg της κοκαΐνης επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [F(1,9)=8.244, p<0.05].

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *ανασηκώσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 4β), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με την κοκαΐνη [F(3,27)=4.001, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [F(2,18)=31.296, p<0.05]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης στη δόση 10mg/kg (p<0.01). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης [F(2,18)=45.784, p<0.05]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της κοκαΐνης στη δόση 10mg/kg (p<0.01). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way

ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,9)=0.193$, $p>0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 2,5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,9)=2.784$, $p>0.05$]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 5mg/kg της κοκαΐνης έδειξε ότι η άσκηση είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [$F(1,9)=13.636$, $p<0.05$]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 10mg/kg της κοκαΐνης επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,9)=10.267$, $p<0.01$].

<u>Πείραμα 3:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης.***

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *μετακινήσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 4γ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [$F(3,27)=3.060$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης [$F(2,18)=40.212$, $p<0.05$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στις δόσεις 2.5mg/kg ($p<0.001$) και 5mg/kg ($p<0.01$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης [$F(2,18)=44.001$, $p<0.05$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στις δόσεις 2.5mg/kg ($p<0.01$) και 5mg/kg ($p<0.05$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,9)=0.254$, $p>0.05$]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 2,5mg/kg της μορφίνης έδειξε μία στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,9)=11.887$, $p<0.01$]. Επίσης, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

για τη δόση 5mg/kg της μορφίνης έδειξε ότι η άσκηση είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [$F(1,9)=9.012$, $p<0.01$]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 7.5mg/kg της μορφίνης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,9)=2.114$, $p>0.05$].

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *ανασηκώσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 4δ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έδειξε μία στατιστικά κύρια επίδραση της μορφίνης [$F(3,27)=0.383$, $p<0.05$]. Επιπλέον, το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μορφίνης στις δόσεις 2.5mg/kg ($p<0.001$) και 7.5mg/kg ($p<0.05$) στην ομάδα ελέγχου.

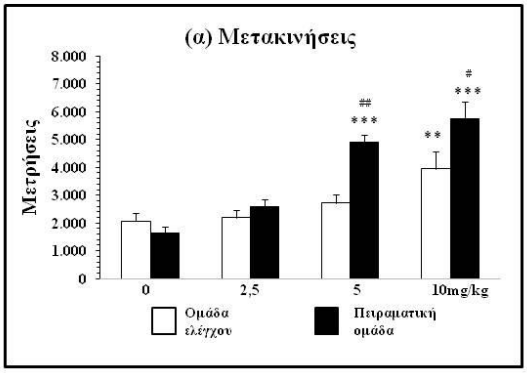
<u>Πείραμα 4:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση Δ9-THC.***

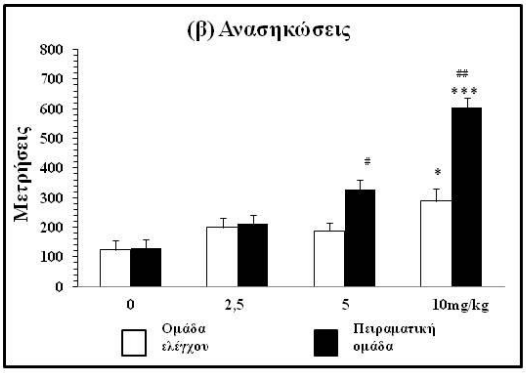
Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *μετακινήσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 4ε), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη Δ^9-THC [$F(3,27)=5.023$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC [$F(2,18)=33.258$, $p<0.05$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC στις δόσεις 0.1mg/kg ($p<0.05$) και 1mg/kg ($p<0.01$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την πειραματική ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC [$F(2,18)=42.254$, $p<0.05$]. Το t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired sample t-test) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Δ^9-THC στις δόσεις 0.1mg/kg ($p<0.05$) και 1mg/kg ($p<0.05$). Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0mg/kg της Δ^9-THC έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση [$F(1,9)=0.911$, $p>0.05$]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0.1mg/kg της Δ^9-THC έδειξε ότι η

άσκηση είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [$F(1,9)=13.021$, $p<0.05$]. Επιπλέον, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 0.5mg/kg της Δ^9-THC έδειξε ότι η άσκηση δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση [$F(1,9)=2.099$, $p>0.05$]. Τέλος, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη δόση 1mg/kg της Δ^9-THC έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της άσκησης [$F(1,9)=10.774$, $p<0.01$].

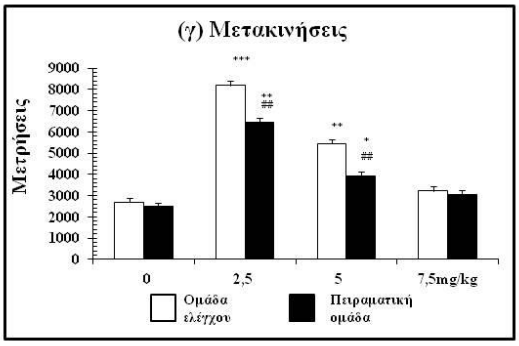
Σε ό,τι αφορά την επίδραση της άσκησης στον αριθμό των *ανασηκώσεων* στο ανοιχτό πεδίο, έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 4στ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη Δ^9-THC [$F(3,27)=0.781$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,9)=0.837$, $p>0.05$] ή της Δ^9-THC [$F(1,9)=0.116$, $p>0.05$].

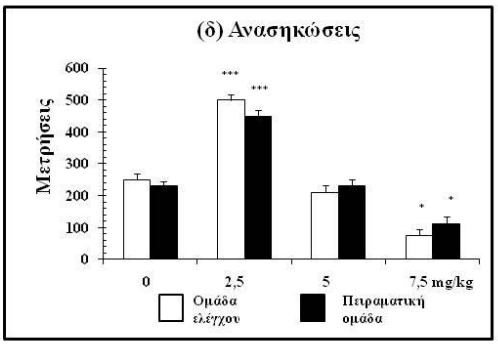
Κοκαΐνη



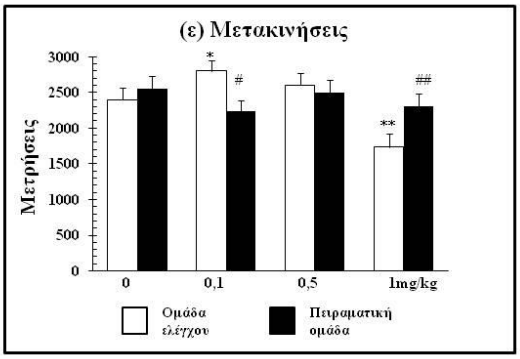


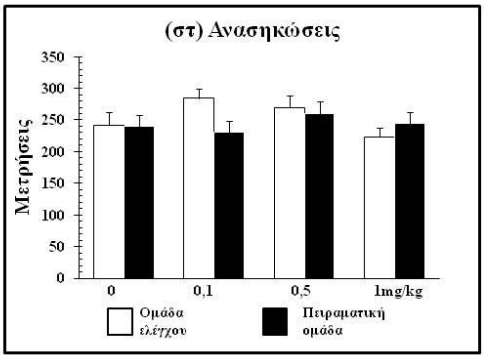
Μορφίνη





Δ^9- THC





Εικόνα 4: Οι μεταβολές στις μετακινήσεις και τις ανασηκώσεις έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (α, β), μορφίνης (γ, δ) και Δ^9- THC (ε, στ) στις δύο ομάδες. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα εκδόχου (0mg/kg), *$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$. Η δίεση (#) αναπαριστά μία στατιστικά σημαντική επίδραση μεταξύ των δύο ομάδων, #$p<0.05$, ##$p<0.01$.

4.3. <u>Μελέτη τρίτη:</u> Επιδράσεις της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στο ραβδωτό.

Ρυθμός βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης

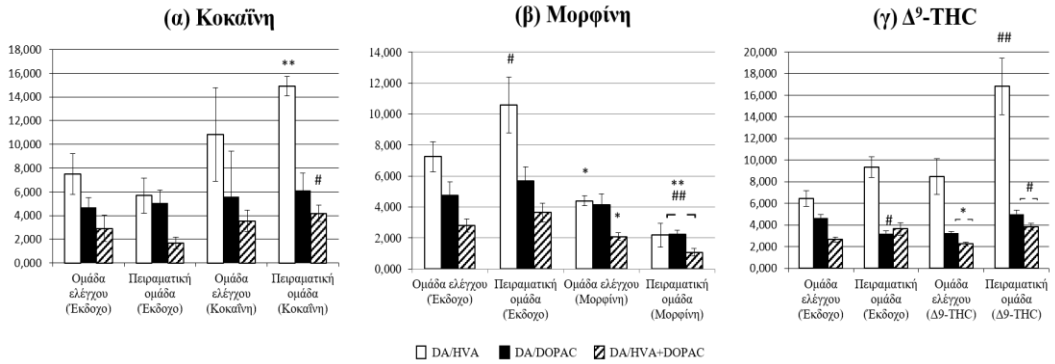
Σε ό,τι αφορά το ρυθμό βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 5α), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DA/HVA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(1,13)=1.753$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=0.250$, $p>0.05$] ενώ η κύρια επίδραση της κοκαΐνης εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική [$F(1,13)=7.900$, $p<0.05$]. Η μονή ανάλυση διακύμανσης για την κοκαΐνη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του λόγου στην πειραματική ομάδα έπειτα από χορήγηση κοκαΐνης [$F(1,16)=7.345$, $p<0.01$]. Επιπλέον, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DA/DOPAC δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(1,13)=0.002$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=0.050$, $p>0.05$] ή της κοκαΐνης [$F(1,13)=0.221$, $p>0.05$]. Τέλος, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DA/HVA+DOPAC δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(1,14)=1.233$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,14)=0.127$, $p>0.05$], ενώ εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική η κύρια επίδραση της κοκαΐνης [$F(1,14)=3.452$, $p<0.05$]. Η μονή ανάλυση διακύμανσης για την κοκαΐνη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του λόγου στην πειραματική ομάδα έπειτα από χορήγηση κοκαΐνης [$F(1,17)=3.174$, $p<0.05$].

Σε ό,τι αφορά το ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 5β), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο HVA/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [$F(1,14)=5.910$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για το έκδοχο έδειξε αυξημένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,17)=3.450$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη μορφίνη έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα

συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [F(1,17)=4.444, p<0.01]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την ομάδα ελέγχου έδειξε μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)=6.187, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την πειραματική ομάδα έδειξε μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)=7.895, p<0.01]. Η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DOPAC/DA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [F(1,14)=0.246, p<0.05], ενώ έδειξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,14)= 5.087, p<0.05] και κύρια επίδραση της μορφίνης [F(1,14)=4.031, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την άσκηση έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)=8.035, p<0.01]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη μορφίνη έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)=3.091, p<0.01]. Η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο (DOPAC+HVA)/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [F(1,14)=4.639, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη μορφίνη έδειξε σημαντικά μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [F(1,17)= 6.703, p<0.01]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την ομάδα ελέγχου έδειξε σημαντικά μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)= 5.356, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την πειραματική ομάδα έδειξε σημαντικά μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης [F(1,17)= 7.917, p<0.01].

Σε ό,τι αφορά το ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 5γ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο HVA/DA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη Δ^9-THC [F(1,14)=0.568, p>0.05], ούτε κύρια επίδραση της Δ^9-THC [F(1,14)=2.090, p>0.05], ενώ εντοπίστηκε σημαντική η κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,14)=4.743, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την άσκηση έδειξε αυξημένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC [F(1,17)=5.362, p<0.01]. Επιπλέον, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DOPAC/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης και της Δ^9-THC [F(1,14)=5.980, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την ομάδα ελέγχου

έδειξε μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC [F(1,17)=6.711, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την άσκηση έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, έπειτα από τη χορήγηση τόσο εκδόχου [F(1,17)=5.355, p<0.05], όσο και Δ^9-THC [F(1,17)=4.313, p<0.05] Τέλος, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο (DOPAC+HVA)/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη Δ^9-THC [F(1,14)=6.483, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την ομάδα ελέγχου έδειξε μειωμένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC [F(1,17)=4.232, p<0.05]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη Δ^9-THC έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [F(1,17)=5.355, p<0.05].



Εικόνα 5: Ο ***ρυθμός βιοσύνθεσης*** της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (α), μορφίνης (β) και Δ9-THC (γ) ή του εκδόχου τους. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά ένα στατιστικά σημαντικό εύρημα συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα εκδόχου, *p<0.05, **p<0.01. Η δίεση (#) αναπαριστά ένα στατιστικά σημαντικό εύρημα συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου, #p<0.05, ##p<0.01.

Ανακύκληση ντοπαμίνης (DA turnover)

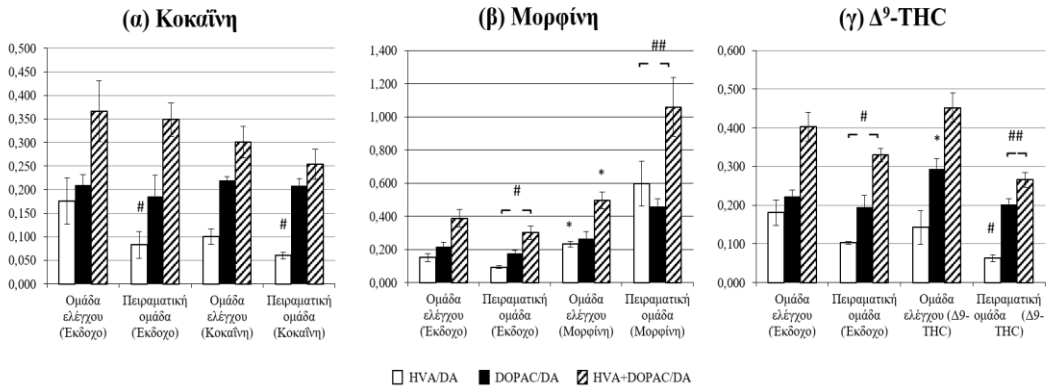
Σε ό,τι αφορά το ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Εικόνα 6α), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο HVA/DA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [F(1,13)=0.848, p>0.05], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της κοκαΐνης [F(1,13)=2.926, p>0.05], ενώ έδειξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [F(1,13)=5.401, p<0.05].

Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την άσκηση έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου τόσο έπειτα από τη χορήγηση εκδόχου [$F(1,17)=5.112$, $p<0.05$], όσο και έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης [$F(1,17)=4.222$, $p<0.05$]. Επιπλέον, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DOPAC/DA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(1,13)=0.061$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=0.466$, $p>0.05$] ή της κοκαΐνης [$F(1,13)=0.452$, $p>0.05$]. Τέλος, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο (DOPAC+HVA)/DA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της άσκησης με την κοκαΐνη [$F(1,13)=0.099$, $p>0.05$], ούτε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=0.468$, $p>0.05$] ή της κοκαΐνης [$F(1,13)=2.968$, $p>0.05$].

Σε ό,τι αφορά το ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης (Εικόνα 6β), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο HVA/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [$F(1,18)=9.546$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για το έκδοχο έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,11)=3.107$, $p<0.05$]. Αντίθετα, η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη μορφίνη δεν έδειξε κάποια στατιστική σημαντικότητα [$F(1,11)=0.187$, $p>0.05$]. Η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DOPAC/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [$F(1,16)= 8.599$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) για το έκδοχο έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,11)=11.883$, $p<0.05$]. Επιπλέον, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) για τη μορφίνη έδειξε σημαντικά αυξημένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,11)= 9.835$, $p<0.05$]. Η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο (DOPAC+HVA)/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης με τη μορφίνη [$F(1,16)= 7.007$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) για το έκδοχο έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,11)=5.345$, $p<0.05$]. Επιπλέον, η απλή ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) για τη μορφίνη έδειξε

σημαντικά αυξημένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,11)= 5.703$, $p<0.05$].

Σε ό,τι αφορά το ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση Δ^9-THC (Εικόνα 6γ), η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance-ANOVA) για το λόγο HVA/DA έδειξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=10.711$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για το έκδοχο έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,17)=5.779$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη Δ^9-THC έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,17)=6.008$, $p<0.05$]. Επιπλέον, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο DOPAC/DA έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της άσκησης και της Δ^9-THC [$F(1,14)=7.822$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για την ομάδα ελέγχου έδειξε αυξημένο λόγο έπειτα από τη χορήγηση της Δ^9-THC [$F(1,17)=4.146$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για το έκδοχο έδειξε σημαντικά μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,17)=7.333$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη Δ^9-THC έδειξε σημαντικά μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,17)=6.112$, $p<0.05$]. Τέλος, η διπλή ανάλυση διακύμανσης (two-way Analysis of Variance- ANOVA) για το λόγο (DOPAC+HVA)/DA έδειξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της άσκησης [$F(1,13)=19.287$, $p<0.01$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για το έκδοχο έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,15)=7.185$, $p<0.05$]. Η απλή ανάλυση διακύμανσης για τη Δ^9-THC έδειξε μειωμένο λόγο στην πειραματική ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [$F(1,15)=17.437$, $p<0.01$].



Εικόνα 5: Ο ***ρυθμός ανακύκλησης*** της ντοπαμίνης έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (α), μορφίνης (β) και Δ9-THC (γ) ή του εκδόχου τους. Ο αστερίσκος (*) αναπαριστά ένα στατιστικά σημαντικό εύρημα συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα εκδόχου, *$p<0.05$. Η δίεση (#) αναπαριστά ένα στατιστικά σημαντικό εύρημα συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου, #$p<0.05$, ##$p<0.01$.

4.4. <u>Μελέτη τέταρτη:</u> Επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού.

Το t-test για ανεξάρτητα δείγματα δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων στην περιοχή του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου ($p>0.05$), του επικλινή πυρήνα ($p>0.05$) ή του προμετωπιαίου φλοιού ($p>0.05$).

5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Μελέτη πρώτη

Μια σειρά ερευνητικών δεδομένων υποδεικνύει πως η άσκηση ασκεί αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές επιδράσεις ενώ δρα ως εναλλακτικός, μη φαρμακολογικός ενισχυτής (Swenson et al., 2020). Στα τρωκτικά, η άσκηση σε ρόδες εμφανίζεται ως μία αυθόρμητη συμπεριφορά και δύναται να προκαλέσει εξαρτημένη προτίμηση θέσης (Lett et al., 2000). Τα παραπάνω υποδεικνύουν πως η άσκηση έχει ενισχυτικές ιδιότητες. Καθώς το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα είναι αυτό που εμπλέκεται τόσο στην παθοφυσιολογία του άγχους και της κατάθλιψης όσο και στην κατάχρηση ουσιών (Baik, 2020; Clay, Allen & Parran, 2008; Gryz, Lehner, Wislowska-Stanek & Plaznik, 2018), στόχος της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής ήταν να μελετήσει συμπεριφορικές και νευροχημικές αλληλεπιδράσεις της άσκησης με το συγκεκριμένο κύκλωμα.

Πείραμα 5.1.1: ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην ενίσχυση του εγκεφαλικού ερεθισμού***

Κατά τη διαδικασία εκμάθησης της συμπεριφοράς πίεσης του μοχλού στο πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού βρήκαμε πως τα πειραματόζωα της άσκησης χρειάστηκαν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό αρχικών ερεθισμάτων (priming), περισσότερο χρόνο και υψηλότερη συχνότητα ούτως ώστε να εκδηλώσουν την επιθυμητή συμπεριφορά (πίεση μοχλού). Επιπλέον, μετά το πέρας την εκμάθησης και της εκπαίδευσης στη συμπεριφορά ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, τα πειραματόζωα αυτά σταθεροποιήθηκαν σε σημαντικά υψηλότερο βασικό ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (baseline).

Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν μια διαφοροποίηση στην ενισχυτική δράση του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού μεταξύ των δύο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, στα πειραματόζωα της άσκησης, η ηλεκτρική διέγερση του έξω υποθαλάμου εμφανίστηκε λιγότερο ενισχυτική-ηδονική. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει τόσο τη δική μας υπόθεση πως η άσκηση τροποποιεί τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής, όσο και προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα που αναφέρουν πως η εκμάθηση της αυτο-χορήγησης της κοκαΐνης σε πειραματόζωα που

ακολούθησαν ένα πρόγραμμα χρόνιας άσκησης καθυστέρησε σημαντικά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Smith & Pitts, 2011).

Μία εναλλακτική εξήγηση των ευρημάτων αυτών θα μπορούσε να αφορά στις διεργασίες της μάθησης καθώς είναι γνωστό πως οι διεργασίες αυτές σχετίζονται άμεσα με το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (Garcia Pardo, Roger Sanchez, De la Rubia Orti & Aguilar Calpe, 2017). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία υψηλή θετική συσχέτιση μεταξύ της διαδικασίας της μάθησης και της ανταμοιβής. Πιο συγκεκριμένα, η προσδοκία μιας υψηλής ανταμοιβής βελτιώνει τη μάθηση και την παγίωση της (Rigoli, Chew, Dayan & Dolan, 2018). Συνεπώς, η δυσκολία στην εκμάθηση της συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού δύναται να αντικατοπτρίζει μία δυσκολία μάθησης λόγω της μειωμένης αποτελεσματικότητας του ηδονικού ερεθίσματος.

Τέλος, μία άλλη πιθανή εξήγηση των ευρημάτων αυτών είναι η μειωμένη εξερευνητική συμπεριφορά των πειραματοζώων της άσκησης. Η έκθεση σε νέο περιβάλλον, η έντονη εξερευνητική συμπεριφορά και η διαρκής αναζήτηση νέων ερεθισμάτων αποτελούν συμπεριφορές οι οποίες έχουν συσχετιστεί με δυσλειτουργία του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος και αυξημένη ευαλωτότητα στην εκδήλωση συμπεριφορών κατάχρησης ουσιών και εθισμού (Nawarawong & Olsen, 2020; Wingo, Nesil, Choi & Li, 2016). Η δυσκολία στην εκμάθηση της συμπεριφοράς αυτοερεθισμού δύναται να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης επιθυμίας εξερεύνησης του νέου περιβάλλοντος με αποτέλεσμα να μειώνεται και η πιθανότητα να ασκηθεί πίεση στο μοχλό και κατ’ επέκταση να βιωθεί το ηδονικό ερέθισμα.

Καθώς η ασύμπτωτος του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των πειραματοζώων, το παραπάνω εύρημα αποτέλεσε το έναυσμα για να μελετήσουμε την αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον (ανοιχτό πεδίο), η οποία και θα παρουσιαστεί παρακάτω.

<u>Πείραμα 5.1.2:</u> Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την κοκαΐνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.

Είναι γνωστό πως οι εξαρτησιογόνες ουσίες αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, μειώνοντας τον ουδό του. Η επίδραση αυτή αποτυπώνεται στη μετατόπιση της καμπύλης ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού προς τα αριστερά (Negus & Miller, 2014; Wise, 1996; Wise & Rompre, 1989). Όπως ήταν αναμενόμενο, η χορήγηση κοκαΐνης σε δόσεις πάνω από τον φαρμακολογικό ουδό (5 και 10mg/kg) μείωσαν τον ουδό ενδοκρανικού αυτοερεθισμού αποδεικνύοντας την ενισχυτική της δράση, εύρημα που είναι σύμφωνο και με προηγούμενη μελέτη μας (Katsidoni, Apazoglou & Panagis, 2011). Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι στα πειραματόζωα της άσκησης η ενισχυτική αυτή δράση μειώθηκε σημαντικά. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα τα οποία αναφέρουν πως η άσκηση μειώνει τόσο την αυτο-χορήγηση κοκαΐνης όσο και την εξαρτημένη προτίμηση θέσης η οποία επάγεται από την χορήγηση κοκαΐνης. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση αναστέλλει την εκμάθηση στην αυτο-χορήγηση κοκαΐνης (Smith & Pitts, 2011). Η αυτο-χορήγηση κοκαΐνης εμφανίζεται μειωμένη τόσο σε θηλυκά όσο και σε αρσενικά πειραματόζωα (Cosgrove, Hunter & Carroll, 2002; Lacy, Strickland, Brophy, Witte & Smith, 2014). Επιπρόσθετα, η μείωση της αυτο-χορήγησης φαίνεται να εξαρτάται από τη διάρκεια της άσκησης και την απόδοση του πειραματοζώου σε αυτήν (Smith, Fronk, Zhang, Magee & Robinson, 2016) ενώ η επίδραση της άσκησης εμφανίζεται πιο ισχυρή σε πειραματόζωα που βρίσκονται στην εφηβεία, συγκριτικά με τα ενήλικα πειραματόζωα (Zlebnik, Anker & Carroll, 2012). Η πρόσβαση, για μία ημέρα, σε ρόδες μειώνει την αυτο-χορήγηση της d-μεθαμφεταμίνης και του MDMA σε επίμυς (Aarde et al., 2015), ενώ η μειωμένη αυτο-χορήγηση εμφανίζεται ακόμα περισσότερο εάν η πρόσβαση σε ρόδες και στη μεθαμφεταμίνη συμβαίνει ταυτόχρονα (Miller et al., 2012). Όσον αφορά την εξαρτημένη προτίμηση θέσης η οποία επάγεται από τη χορήγηση κοκαΐνης, αυτή φαίνεται να μειώνεται έπειτα από άσκηση τόσο σε αρσενικούς μυς (Mustroph, Pinardo, Merritt & Rhodes, 2016), όσο και σε έφηβους επίμυς (Thanos et al., 2010). Επιπλέον, η εξαναγκασμένη άσκηση για 8 εβδομάδες φαίνεται να μειώνει την εξαρτημένη προτίμηση θέσης που επάγεται από ένα άλλο ψυχοδιεγερτικό, την αμφεταμίνη (Fontes-Ribeiro et al., 2011). Η έκθεση σε χρόνια

εξαναγκασμένη άσκηση μειώνει επίσης την επαγόμενη από το MDMA εξαρτημένη προτίμηση θέσης σε μυς (H. I. Chen et al., 2008). Φαίνεται λοιπόν πως η χρόνια άσκηση μπορεί να τροποποιεί τα κυκλώματα ανταμοιβής με τρόπο ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα μία προστατευτική δράση έναντι των ενισχυτικών και προφανώς ευφοριογόνων επιδράσεων των ψυχοδιεγερτικών ουσιών.

<u>Πείραμα 5.1.3:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την μορφίνη προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού.***

Η ενισχυτική δράση της μορφίνης ήταν εμφανής και στις δύο ομάδες των πειραματοζώων καθώς οι δόσεις πάνω από τον φαρμακολογικό ουδό (5 και 10 mg/kg) μείωσαν σημαντικά τον ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Σε αντίθεση με την υπόθεση μας, η ενισχυτική δράση της μορφίνης εμφανίστηκε ακόμα μεγαλύτερη στα πειραματόζωα της άσκησης. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν πως η χρόνια άσκηση μειώνει την αυτο-χορήγηση μορφίνης και την εξαρτημένη προτίμηση θέσης από τη μορφίνη. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια εξαναγκασμένη άσκηση μείωσε την αυτο-χορήγηση της μορφίνης (Ahmadi, Radahmadi, Alaei & Ramshini, 2018; Alizadeh, Zahedi-Khorasani & Miladi-Gorji, 2018; Hosseini et al., 2009) καθώς και της ηρωίνης (Lacy et al., 2014; Smith et al., 2018). Στις παραπάνω έρευνες, το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε αφορούσε την εξαναγκασμένη άσκηση, σε ενήλικους επίμυς για σύντομα χρονικά διαστήματα. Επιπλέον, κατά τη φάση εκπαίδευσης της άσκησης, τα πειραματόζωα που εμφανίζονταν να αποκρίνονται λιγότερο ενεργά στην άσκηση, αποκλείονταν από την έρευνα. Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μελέτης που χρησιμοποίησε ένα πειραματικό πρωτόκολλο εκούσιας άσκησης σε ρόδες, η άσκηση μειώνει την αυτο-χορήγηση ηρωίνης (Smith & Pitts, 2012). Ωστόσο, στην εν λόγω έρευνα η εκπαίδευση των πειραματοζώων στην αυτο-χορήγηση, ξεκίνησε με τη χορήγηση κοκαΐνης λόγω της άμεσης απόκρισης των πειραματοζώων σε αυτήν. Σε μία άλλη έρευνα βρέθηκε πως τα πειραματόζωα της άσκησης εμφάνισαν μειωμένη απόκριση στην αυτο-χορήγηση ηρωίνης έπειτα από την απόσβεση της χορήγησης του φαρμάκου (Smethells, Greer, Dougen & Carroll, 2020). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια τη συστηματικής αυτο-χορήγησης -πριν την απόσυρση της ηρωίνης και την απόσβεση της συμπεριφοράς-, δεν εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα,

στους κλωβούς διαβίωσης των πειραματοζώων της ομάδας ελέγχου, υπήρχαν "κλειδωμένες" ρόδες. Όσον αφορά την εξαρτημένη προτίμηση θέσης, η εκούσια άσκηση δεν προκάλεσε κάποια σημαντική αλλαγή στα πειραματόζωα της άσκησης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, υποδεικνύοντας την εμφάνιση διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της άσκησης και της μορφίνης (Lett, Grant, Koh & Flynn, 2002). Ωστόσο, μία έρευνα στην οποία βρέθηκε πως η άσκηση αυξάνει την εξαρτημένη προτίμηση θέσης στον κλωβό που έχει συνεξαρτηθεί με τη χορήγηση μορφίνης, ερμηνεύει τα ευρήματα της συσχετίζοντάς τα περισσότερο με τις διεργασίες της συνειρμικής μάθησης, καθώς η άσκηση αύξησε και τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στην περιοχή του ιππόκαμπου (Eisenstein & Holmes, 2007).

Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα ενδεχομένως να σχετίζονται με τα διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω. Η χρόνια εκούσια άσκηση διαφέρει σημαντικά από την εξαναγκασμένη άσκηση ή τις σύντομες περιόδους άσκησης. Στην πρώτη περίπτωση οι επιδράσεις εντοπίζονται μακροπρόθεσμα εμπλέκοντας μηχανισμούς οι οποίοι φαίνεται να διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της άσκησης. Αντιθέτως, οι σύντομες περίοδοι άσκησης ενεργοποιούν πιο βραχύχρονους μηχανισμούς νευροπροσαρμοστικών αλλαγών, οι οποίοι ίσως να μη συντηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρά τα πλεονεκτήματα της εξαναγκασμένης άσκησης, βασικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός πως στις επιδράσεις της εμπλέκονται και οι μηχανισμοί απόκρισης του οργανισμού στο στρες. Το γεγονός αυτό δεν καθιστά σαφές εάν τα αποτελέσματα αφορούν αποκλειστικά την επίδραση της άσκησης ή περιλαμβάνουν και άλλες λειτουργίες, όπως για παράδειγμα την έκκριση των ορμονών του στρες. Ως εκ τούτου, το πρότυπο της χρόνιας εκούσιας άσκησης φαίνεται πιο αντιπροσωπευτική μέθοδος μελέτης των επιδράσεων που επάγονται από την άσκηση.

Ένας επιπλέον παράγοντας που ενδεχομένως ευθύνεται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι και η ηλικία κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιείται η άσκηση. Στην περίπτωση της μελέτης μας, συνέβη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης – από τον απογαλακτισμό έως την ενηλικίωση-, μία περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιούνται καθοριστικές λειτουργικές και μορφολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Αντιθέτως, ο μορφολογικά και λειτουργικά ώριμος εγκέφαλος ενός ενηλίκου επηρεάζεται ως επί το πλείστον βραχύχρονα και σε μικρότερο βαθμό.

Συνεπώς, η χρόνια εκούσια άσκηση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης είναι λογικό να εμφανίζει διαφορετικές επιδράσεις από τις σύντομες περιόδους εξαναγκασμένης ή μη άσκησης σε ένα ενήλικο άτομο.

Τέλος, η παρουσία "κλειδωμένης" ρόδας στους κλωβούς διαβίωσης της ομάδας ελέγχου, ενδεχομένως να αποτελεί μιας μορφής εμπλουτισμένο περιβάλλον, υπονομεύοντας με αυτόν τον τρόπο την ακριβή δράση της άσκησης.

Αναφορικά με την ασύμπτωτο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού, οι μικρές δόσεις της μορφίνης δεν προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ η δόση των 10mg/kg οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ασυμπτώτου στην ομάδα ελέγχου. Το εύρημα αυτό αντικατοπτρίζει μεταβολή στην απόδοση των πειραματοζώων και κατ' επέκταση πιθανή μεταβολή της κινητικής τους δραστηριότητας. Η κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων μελετήθηκε εκτενέστερα σε μελέτες ανοιχτού πεδίου, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω.

<u>Πείραμα 5.1.4:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην από την Δ^9-THC προκαλούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού***

Σε προηγούμενη μελέτη μας δείξαμε πως η Δ^9-THC εμφανίζει διφασικές επιδράσεις αναφορικά με την ανταμοιβή στο πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (Katsidoni, Kastellakis & Panagis, 2013). Πιο συγκεκριμένα, μία μικρή δόση (0.1mg/kg) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ουδού ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού ενώ μία μεγαλύτερη δόση (1mg/kg) ασκεί ανηδονική επίδραση αυξάνοντας τον ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε αυτήν τη μελέτη. Επιπλέον, σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι στα ζώα της άσκησης η ενισχυτική δράση της μικρής δόσης δεν εμφανίστηκε, ενώ η μεγάλη δόση είχε ακόμα μεγαλύτερη ανηδονική δράση. Φαίνεται λοιπόν πως η άσκηση λειτούργησε προστατευτικά έναντι των ενισχυτικών δράσεων της Δ^9-THC, τις οποίες και παρεμπόδισε.

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη έρευνα μας, η δοσοεξαρτώμενη διφασική δράση της Δ^9-THC φαίνεται να μεσολαβείται από τους CB_1 υποδοχείς των κανναβινοειδών, οι οποίοι σχετίζονται άμεσα με τις διεργασίες ανταμοιβής και την

κινητοποίηση για τη λήψη της ανταμοιβής, ενώ η αναστολή τους μειώνει τις συμπεριφορές αναζήτησης και λήψης εξαρτησιογόνων ουσιών.

Παρά το γεγονός πως τα ερευνητικά δεδομένα για την επίδραση της άσκησης στις ενισχυτικές δράσεις της Δ^9-THC είναι περιορισμένα, ωστόσο, μία αλληλεπίδραση μεταξύ τους είναι εμφανής στη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, η ποσότητα της άσκησης σε μυς αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για τα επίπεδα ανανταμίδιου στο πλάσμα των πειραματοζώων, ενώ επιλεγμένα στελέχη (selective breeding) μυών τα οποία επιδεικνύουν αυξημένο ρυθμό άσκησης (high runners) εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα ανανταμίδιου, υποδεικνύοντας πως η άσκηση τροποποιεί τα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών. Επιπλέον, η εκλεκτική αναπαραγωγή στελεχών για υψηλό ρυθμό άσκησης σχετίζεται με εξελικτικές / φυλογενετικές αλλαγές στο σύστημα των ενδοκανναβινοειδών (Thompson, Argueta, Garland & DiPatrizio, 2017). Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι η χορήγηση ριμοναμπάντης (ανταγωνιστής των CB_1 υποδοχέων) μειώνει τη συμπεριφορά αναζήτησης της άσκησης τόσο σε μυς όσο και σε επίμυς (Keeney et al., 2008; Rasmussen & Hillman, 2011). Επίσης, η προκαλούμενη από την άσκηση αγχόλυση και ευφορία σε μυς απαιτεί την παρουσία CB_1 υποδοχέων σε GABAεργικούς νευρώνες του πρόσθιου εγκεφάλου (Fuss et al., 2015). Η απουσία CB_1 υποδοχέων μειώνει τη συμπεριφορά άσκησης σε ρόδες (Dubreucq, Koehl, Abrous, Marsicano & Chaouloff, 2010), ενώ η ενεργοποίηση των CB_1 υποδοχέων φαίνεται να αυξάνει τις ενισχυτικές δράσεις της άσκησης (Dubreucq et al., 2013). Παράλληλα, η άσκηση αποδεικνύεται ότι αυξάνει την ευαισθησία των CB_1 υποδοχέων στην περιοχή του ραβδωτού. Η αυξημένη αυτή ευαισθησία φαίνεται να προστατεύει από τις επιδράσεις και της κοκαΐνης (De Chiara et al., 2010), γεγονός που ενδεχομένως ερμηνεύει και τα ευρήματα της παρούσας έρευνας τόσο αναφορικά με την Δ^9-THC όσο και με την κοκαΐνη.

5.2. <u>Μελέτη δεύτερη:</u> Πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας.

<u>Πείραμα 5.2.1:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον.***

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αυξημένη εξερευνητική συμπεριφορά και η συμπεριφορά έντονης αναζήτησης νέων εμπειριών αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση διαταραχής χρήσης ουσιών (Nawarawong & Olsen, 2020; Wingo et al., 2016). Σε μοντέλα ζώων, η συμπεριφορά αυτή καταγράφεται σε μελέτες ανοιχτού πεδίου έπειτα από έκθεση για πρώτη φορά στο νέο αυτό περιβάλλον. Είναι γνωστό ότι πειραματόζωα που εμφανίζουν αυξημένη κινητική δραστηριότητα ως απόκριση σε νέο περιβάλλον είναι περισσότερο ευαίσθητα στις ψυχοδιεγερτικές και εθιστικές δράσεις εξαρτησιογόνων ουσιών (π.χ. εμφανίζουν μεγαλύτερη ψυχοκινητική ευαισθητοποίηση, παρορμητικότητα και αναζήτηση εθιστικών ουσιών) από τα πειραματόζωα που εμφανίζουν μειωμένη απόκριση σε νέο περιβάλλον (Z. Zhou et al., 2019). Στα πειράματα που πραγματοποιήσαμε, τα πειραματόζωα της άσκησης έδειξαν σημαντικά μειωμένη κινητική δραστηριότητα έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον, υποδεικνύοντας για ακόμα μία φορά τις προστατευτικές δράσεις που φαίνεται να έχει η άσκηση έναντι του φαινοτύπου του εθισμού, μειώνοντας την ευαλωτότητα του ατόμου για την εκδήλωση του. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με ερευνητικά δεδομένα προηγούμενων μελετών (Antoniou et al., 2004; Garcia et al., 2017; Klebaur & Bardo, 1999). Μάλιστα, η αυξημένη εξερευνητική συμπεριφορά και η παρορμητικότητα έχουν συσχετιστεί με τα επίπεδα του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) (Adinolfi et al., 2018). Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα συμπεριφορικά ευρήματα μας οδήγησαν στην μελέτη των επιπέδων της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού καθώς και των D_2 υποδοχέων της.

<u>Πείραμα 5.2.2:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης.***

Η χορήγηση κοκαΐνης αύξησε την κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων στη δόση των 10mg/kg. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα που αναφέρουν πως η χορήγηση κοκαΐνης αυξάνει την ψυχοκινητική δραστηριότητα του ατόμου (Asser & Taba, 2015).

Ωστόσο, τα πειραματόζωα της άσκησης εμφάνισαν αυξημένη κινητική δραστηριότητα και σε μικρότερη δόση (5mg/kg), ενώ στη δόση 10mg/kg η υπερκινητικότητα ήταν ακόμα μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Το αποτέλεσμα αυτό αντικρούει ερευνητικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν πως η άσκηση δύναται να δράσει προστατευτικά έναντι της επαγόμενης από κοκαΐνη ή μεθαμφεταμίνη ψυχοκινητικής υπερδιέγερσης (G. Becker et al., 2022; Jung et al., 2021; Lespine & Tirelli, 2018; Renteria Diaz, Siontas, Mendoza & Arvanitogiannis, 2013). Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα ερευνητικά δεδομένα χρησιμοποιούν ένα μοντέλο χρόνιας χορήγησης της ψυχοτρόπου ουσίας με στόχο να μελετήσουν την ευαισθητοποίηση που αυτή προκαλεί. Σε μία έρευνα, επιλεγμένα στελέχη επίμυων για χαμηλό ρυθμό εκούσιας άσκησης εμφάνισαν αυξημένη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης συγκριτικά με τα επιλεγμένα στελέχη για αυξημένο ρυθμό άσκησης (J. D. Brown, Green, Arthur, Booth & Miller, 2015). Σε θηλυκούς επίμυς που πραγματοποιούσαν εκούσια σωματική άσκηση, η επίδραση της κοκαΐνης στην κινητική τους δραστηριότητα εμφανίστηκε μειωμένη (Smith & Witte, 2012). Ωστόσο, στην εν λόγω μελέτη, τα πειραματόζωα λάμβαναν κοκαΐνη για τρεις συνεχόμενες μέρες ενώ η κινητική τους δραστηριότητα καταγράφηκε μόνο την τρίτη ημέρα. Οι επιδράσεις της κοκαΐνης στην κινητική δραστηριότητα έχουν σχετιστεί κατά κύριο λόγο με τη ντοπαμίνη στην περιοχή του ραβδωτού (Kharkwal, Radl, Lewis & Borrelli, 2016; Minogianis et al., 2019). Είναι λογικό, ωστόσο, η χρόνια χορήγηση κοκαΐνης να οδηγεί σε νευροπροσαρμοστικές αλλαγές και να εμπλέκει διαφορετικούς μηχανισμούς συγκριτικά με την οξεία χορήγηση. Σύμφωνα με μία μελέτη όπου καταγράφηκε η κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων έπειτα από αποχή μετά από χρόνια χορήγηση κοκαΐνης και κατά τη διάρκεια της υποτροπής (reinstatement), η άσκηση φαίνεται να δρα διαφορετικά στην κινητική δραστηριότητα πειραματοζώων τα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης (Thanos et al., 2013), γεγονός που ερμηνεύει και το διαφορετικό αποτέλεσμα στα πειράματα μας. Ένας επιπλέον παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τις επιδράσεις της άσκησης στην επαγόμενη από την κοκαΐνη ευαισθητοποίηση είναι και η ηλικία, καθώς η άσκηση κατά τη διάρκεια της εφηβείας μειώνει την εκδήλωση της ευαισθητοποίησης κατά την ενήλικη ζωή σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυς, συγκριτικά με αυτούς που ασκήθηκαν κατά την ενήλικη ζωή (Lespine & Tirelli, 2018). Τέλος, μία επιπλέον συνιστώσα φαίνεται να είναι η χρονική στιγμή χορήγησης

του φαρμάκου σε σχέση με τη χρονική στιγμή κατά την οποία πραγματοποιείται η άσκηση. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση πριν από τη χορήγηση μεθαμφεταμίνης σε μυς δεν κατάφερε να τροποποιήσει την συνεξαρτημένη υπερκινητικότητα, ενώ η άσκηση μετά από χορήγηση μεθαμφεταμίνης είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της απόσβεσής της (Rauhut, Warnick & Stasior, 2020). Συνεπώς, σύμφωνα με τους παραπάνω λόγους, τα διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα ενδεχομένως να είναι υπεύθυνα για τα διαφορετικά ευρήματα στην περίπτωση της μελέτης μας.

<u>Πείραμα 5.2.3:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης.***

Η χορήγηση μορφίνης τόσο στη δόση των 2.5 mg/kg όσο και στη δόση των 5 mg/kg προκάλεσε αύξηση στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων. Ωστόσο, η επίδραση αυτή εμφανίστηκε μειωμένη στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα μας, η εξαναγκασμένη άσκηση δε φαίνεται να έχει κάποια επίδραση σε πειράματα ευαισθητοποίησης έπειτα από χρόνια χορήγηση μορφίνης και την πρόκληση ευαισθητοποίησης με μεθαδόνη (Alizadeh, Zahedi-Khorasani, Bandegi et al., 2018). Είναι γνωστό πως η άσκηση επάγει την παραγωγή των ενδογενών οπιοειδών (Da Silva Santos & Galdino, 2018; Schoenfeld & Swanson, 2021). Ερευνητικά δεδομένα στη βιβλιογραφία αναφέρουν πως η χρόνια άσκηση και συνεπώς η χρόνια έκκριση ενδογενών οπιοειδών οδηγεί σε διασταυρούμενη αντοχή με οπιούχα/οπιοειδή, όπως η μορφίνη, η λεβορφανόλη και η βουπρενορφίνη (Smith & Yancey, 2003). Αυτή η αντοχή προσομοιάζει με αυτή της χρόνιας χορήγησης οπιούχων/οπιοειδών. Η δράση αυτή μεσολαβείται κατά κύριο λόγο από τους μ υποδοχείς των οπιοειδών εμπλέκοντας διάφορους νευροπροσαρμοστικούς μηχανισμούς (Smith & Lyle, 2006; Smith & Yancey, 2003). Όπως έχει γίνει σαφές από τη βιβλιογραφία, οι μ υποδοχείς μεσολαβούν για την επαγόμενη από τα οπιούχα/οπιοειδή υπερκινητικότητα, καθώς η χορήγηση αγωνιστών των εν λόγω υποδοχέων, όπως μορφίνη και βουπρενορφίνη, προκαλεί αύξηση στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών, όπως η ναλτρεξόνη, την αναστέλει (Smith, Greene-Naples, Lyle, Iordanou & Felder, 2009). Επιπλέον, σε μυς που έχουν αδρανοποιηθεί τα γονίδια που εκφράζουν τους μ υποδοχείς (knock out), δεν επάγεται η προκαλούμενη από τη μορφίνη ευαισθητοποίηση (J. H. Yoo et al., 2003). Συνεπώς, η μειωμένη επίδραση

της μορφίνης στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων ενδεχομένως να οφείλεται σε αυτή τη διασταυρούμενη αντοχή.

<u>Πείραμα 5.2.4:</u> ***Μελέτη των επιδράσεων της άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα έπειτα από χορήγηση Δ^9-THC.***

Σε συμφωνία με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης μας, η μικρή δόση της Δ^9-THC (0.1mg/kg) προκάλεσε υπερκινητικότητα ενώ η μεγάλη δόση της Δ^9-THC (1mg/kg) προκάλεσε υποκινητικότητα (Katsidoni et al., 2013). Αντίστοιχα, η χορήγηση αγωνιστή των CB_1 υποδοχέων (WIN 55,212-2) σε μικρή (0.1mg/kg) και μεγάλη δόση (1mg/kg) εμφανίζει την ίδια διφασική δράση (Polissidis et al., 2013). Σύμφωνα, όμως, με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης τα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης εμφάνισαν μειωμένη τόσο υπερκινητικότητα όσο και υποκινητικότητα μετά την χορήγηση των δύο διαφορετικών δόσεων. Η άσκηση λοιπόν, περιόρισε τις επιδράσεις της Δ^9-THC στην κινητικότητα των πειραματοζώων. Τόσο η υποκινητικότητα όσο και η υπερκινητικότητα και η καταληψία που επάγεται από την Δ^9-THC φαίνεται να μεσολαβείται από τους CB_1 υποδοχείς (De Giacomo, Ruehle, Lutz, Haring & Remmers, 2020; Vlachou, Stamatopoulou, Nomikos & Panagis, 2008). Πιο συγκεκριμένα, η υποκινητικότητα που προκαλείται από τις μεγάλες δόσεις της Δ^9-THC δεν εμφανίζεται σε knock out μυς για τους CB_1 υποδοχείς (Monory et al., 2007; Zimmer, Zimmer, Hohmann, Herkenham & Bonner, 1999). Επιπρόσθετα, ερευνητικά ευρήματα αναφέρουν πως η επαγόμενη από την Δ9-THC υποκινητικότητα μεσολαβείται από τους CB_1 υποδοχείς που εκφράζονται στους γλουταμινεργικούς νευρώνες των βασικών γαγγλίων, ενώ η υπερκινητικότητα από τους CB_1 υποδοχείς που εκφράζονται στους GABAεργικούς νευρώνες των βασικών γαγγλίων (Calabresi, Picconi, Tozzi, Ghiglieri & Di Filippo, 2014; Monory et al., 2007; Sanudo-Pena, Romero, Seale, Fernandez-Ruiz & Walker, 2000). Καθώς δεν υπάρχουν άλλα ευρήματα στη βιβλιογραφία για την επίδραση της άσκησης στις προκαλούμενες από την Δ^9-THC επιδράσεις στην κινητική δραστηριότητα, μία πιθανή εξήγηση και σε αυτή τη δράση αποτελεί η τροποποίηση του διαβίβασης των κανναβινοειδών που επάγεται από τη χρόνια άσκηση.

5.3. <u>Μελέτη τρίτη:</u> Επιδράσεις της άσκησης και των εξαρτησιογόνων ουσιών στα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της.

Τα επίπεδα της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού έχουν σχετιστεί σε μεγάλο βαθμό με τις διεργασίες της ανταμοιβής. Σύμφωνα μάλιστα με τα πιο πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, η ντοπαμίνη κωδικεύει κυρίως τις διεργασίες μάθησης και πρόβλεψης της ανταμοιβής (Solinas, Belujon, Fernagut, Jaber & Thiriet, 2019; Volkow, Wise, & Baler, 2017). Η παρούσα μελέτη έδειξε πως τα πειραματόζωα της άσκησης εμφανίζουν μειωμένο ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε εξαρτησιογόνου ουσίας. Τα μειωμένα αυτά επίπεδα πιθανώς ερμηνεύουν και τη δυσκολία που εμφάνισαν τα πειραματόζωα της άσκησης στην εκμάθηση της συμπεριφοράς ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (και ως εκ τούτου τη συμπεριφορά εκμάθησης με στόχο τη λήψη της ανταμοιβής). Επιπλέον, έρευνες έχουν συσχετίσει τα επίπεδα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό με την εξερευνητική συμπεριφορά έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα του μεταφορέα της ντοπαμίνης εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με την εν λόγω συμπεριφορά (Adinolfi et al., 2018; Belles et al., 2021; V. D. Costa, Tran, Turchi & Averbeck, 2014). Συνεπώς, τα μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης που βρήκαμε, ερμηνεύουν και τη μειωμένη εξερευνητική συμπεριφορά των πειραματοζώων στις μελέτες ανοιχτού πεδίου.

5.3.1. Επιδράσεις κοκαΐνης

Η χορήγηση κοκαΐνης οδήγησε σε μειωμένο ρυθμό ανακύκλησης και αυξημένο ρυθμό βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού στα πειραματόζωα της άσκησης. Το εύρημα αυτό μπορεί να ερμηνεύσει τη μειωμένη ενισχυτική δράση που είχε η κοκαΐνη στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό στην ομάδα των πειραματοζώων της άσκησης. Τα αποτελέσματα αυτά δε συνάδουν ωστόσο με την αυξημένη υπερκινητικότητα των πειραματοζώων έπειτα από τη χορήγηση της κοκαΐνης. Ωστόσο, ο αυξημένος ρυθμός βιοσύνθεσης αντανακλά μία αυξημένη παραγωγή ντοπαμίνης εντός των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών νευρώνων, η οποία ωστόσο δεν έχει απελευθερωθεί. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός πως εμφανίζεται μία τάση για αυξημένο ρυθμό βιοσύνθεσης έπειτα από τη χορήγηση κοκαΐνης στην ομάδα ελέγχου –χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικώς σημαντική-

ενδεχομένως να υποδηλώνουν πως η χρονική στιγμή στην οποία έγινε η λήψη των ιστών έπειτα από την χορήγηση του φαρμάκου, να ήταν πρώιμη. Είναι γνωστό πως η χορήγηση ψυχοδιεγερτικών ουσιών αυξάνει τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού (Baik, 2013; Valjent, Biever, Gangarossa & Puighermanal, 2019). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών μας, εντοπίζεται μία τάση για μεταβολή στην ντοπαμινεργική δραστηριότητα, η οποία ενδεχομένως να ήταν σημαντικότερη σε κάποια χρονική στιγμή πέραν των 30 λεπτών. Είναι επίσης γνωστό πως η επαγόμενη από ψυχοδιεγερτικά υπερκινητικότητα μεσολαβείται σε μεγάλο βαθμό από τη ντοπαμίνη στο ραβδωτό. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δε συνάδουν με την προστατευτική δράση που εμφανίστηκε να έχει η άσκηση στις ενισχυτικές επιδράσεις της κοκαΐνης, όπως αποτυπώνεται από τις μελέτες με το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού. Αναμφισβήτητα θα είχε ενδιαφέρον μελλοντικά η μέτρηση των επιπέδων της ντοπαμίνης σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

5.3.2. Επιδράσεις μορφίνης

Έπειτα από τη χορήγηση μορφίνης, τα επίπεδα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό αυξήθηκαν σημαντικά περισσότερο στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, ο ρυθμός ανακύκλησης της ντοπαμίνης βρέθηκε μειωμένος στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης υποδεικνύοντας αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα έπειτα από τη χορήγηση της μορφίνης. Το εύρημα αυτό ερμηνεύει την μεγαλύτερη ενισχυτική δράση της μορφίνης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό στα ζώα της πειραματικής ομάδας. Ωστόσο, δεν εξηγεί τη μειωμένη υπερκινητικότητα των πειραματοζώων αυτών. Το εύρημα αυτό ενδεχομένως να εξηγείται από το γεγονός πως βάσει βιβλιογραφίας, οι μηχανισμοί που εμπλέκουν την επαγόμενη από οπιούχα/οπιοειδή ανταμοιβή και την ψυχοκινητική υπερδιέγερση είναι διαφορετικοί. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει πως η υπερκινητικότητα που προκαλείται από τη μορφίνη δε σχετίζεται άμεσα με τη ντοπαμινεργική απελευθέρωση (Bohn et al., 2003; Maldonado et al., 1997; L. Zhang, Feng, Ji, Liu & Liu, 2017). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την διασταυρούμενη αντοχή που έχει προταθεί πως προκαλείται μεταξύ των ενδογενών

οπιοειδών και των οπιούχων/οπιοειδών έπειτα από χρόνια άσκηση, ενδεχομένως μπορεί να εξηγεί και τα παραπάνω αντικρουόμενα αποτελέσματα.

5.3.3. Επιδράσεις Δ^9-THC

Η χορήγηση της δόσης 0.1mg/kg Δ^9-THC οδήγησε σε μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης, όπως υποδεικνύεται από τον μειωμένο ρυθμό ανακύκλησης της ντοπαμίνης. Επιπλέον, ο ρυθμός βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης εμφανίστηκε αυξημένος στα πειραματόζωα της άσκησης. Το εύρημα αυτό ερμηνεύει τη μειωμένη ενισχυτική δράση που εμφάνισαν τα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό μετά τη χορήγηση της μικρής δόσης Δ^9-THC. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η Δ^9-THC εμφάνισε μία διφασική, δοσοεξαρτώμενη δράση στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, ενώ η κινητική υπερδιέγερση μειώθηκε. Η επίδραση της άσκησης στις προκαλούμενες από την Δ^9-THC συμπεριφορικές δράσεις φαίνεται να μεσολαβείται κυρίως από τους CB_1 υποδοχείς (Vlachou et al., 2008). Στην περιοχή του ραβδωτού, οι CB_1 υποδοχείς συνεντοπίζονται σε νευρώνες που εκφράζουν D_1 και D_2 υποδοχείς της ντοπαμίνης, ασκώντας έναν ρυθμιστικό –και ανασταλτικό κατά κύριο λόγο- ρόλο (Martin et al., 2008). Η μεταξύ τους αλληλεπίδραση δύναται να ερμηνεύσει και το γεγονός πως η άσκηση φαίνεται να ανέστρεψε τις επιδράσεις της Δ^9-THC τόσο στα πειράματα του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού όσο και στα πειράματα καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας.

5.4. <u>Μελέτη τέταρτη:</u> Επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού.

Οι μελέτες αυτοραδιογραφίας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα ή του προμετωπιαίου φλοιού. Τα ευρήματα αυτά δε συμφωνούν με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα τα οποία δείχνουν μία τάση για αύξηση στα επίπεδα των εν λόγω υποδοχέων (Robison et al., 2018). Οι διαφορές αυτές μπορεί να

οφείλονται στα διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα. Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα του Robison και των συνεργατών του πραγματοποιήθηκε σε επίμυς Lewis, οι οποίοι ως γνωστόν είναι γενετικά ευάλωτοι στις δράσεις εθιστικών ουσιών και στον εθισμό, ενώ επίσης χρησιμοποίησαν ένα πειραματικό πρωτόκολλο εξαναγκασμένης άσκησης.

5.5. Γενική συζήτηση - Συμπεράσματα

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή χρησιμοποίησε ένα μοντέλο χρόνιας εκούσιας άσκησης από τον απογαλακτισμό μέχρι την ενηλικίωση, το οποίο προσομοιάζει περισσότερο στην ανθρώπινη συμπεριφορά, με στόχο να μελετήσει μακροχρόνιες νευροπροσαρμοστικές αλλαγές στα κυκλώματα ανταμοιβής καθώς και τις συμπεριφορικές επιδράσεις στην ανταμοιβή και την κινητικότητα τριών βασικών εξαρτησιογόνων ουσιών: της κοκαΐνης, της μορφίνης και της Δ^9-THC.

Τα ευρήματα των μελετών μας έδειξαν πως η άσκηση μείωσε την ευαισθησία των νευρωνικών κυκλωμάτων ανταμοιβής στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης καθώς επίσης και την εξερευνητική συμπεριφορά τους σε νέο περιβάλλον, μια συμπεριφορά που ως γνωστόν έχει σχετιστεί με αυξημένη αναζήτηση χρήσης ουσιών. Η επίδραση αυτή ερμηνεύεται από τη μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού, όπως φάνηκε από τις νευροχημικές μελέτες. Τα παραπάνω συμφωνούν με το εύρημα ότι η αυξημένη εξερευνητική συμπεριφορά έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT), που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης (Adinolfi et al., 2018; Antoniou et al., 2008; Garcia et al., 2017; Klebaur & Bardo, 1999).

Αναφορικά με τα ψυχοδιεγερτικά φάρμακα, η άσκηση περιόρισε τις ενισχυτικές δράσεις της κοκαΐνης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, εύρημα που είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά συμπεριφορικά πρότυπα, όπως της αυτο-χορήγησης φαρμάκων και της εξαρτημένης προτίμησης θέσης. Αντίθετα, δεν περιόρισε τις επιδράσεις της κοκαΐνης στην κινητική δραστηριότητα των πειραματοζώων. Η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού των πειραματοζώων της ομάδας της άσκησης μπορεί να ερμηνεύσει την προστατευτική δράση της στην ενισχυτική δράση

της κοκαΐνης, χωρίς ωστόσο να εξηγεί την αυξημένη υπερκινητικότητα που παρατηρήθηκε. Πιθανότατα, στην ψυχοκινητική επίδραση των ψυχοδιεγερτικών να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί τους οποίους η άσκηση δεν κατάφερε να αναστείλει. Είναι γνωστό πως τα ψυχοδιεγερτικά ασκούν τις ενισχυτικές και ψυχοκινητικές τους επιδράσεις μέσω της αύξησης των επιπέδων της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού (Baik, 2013; Gross et al., 2018). Ωστόσο, στις επιδράσεις αυτές σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και το σεροτονινεργικό σύστημα καθώς η κοκαΐνη φαίνεται να αναστέλλει τη δράση των μεταφορέων τόσο της ντοπαμίνης όσο και της σεροτονίνης (Hall et al., 2009). Ωστόσο, ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν την εμπλοκή του σεροτονινεργικού συστήματος στις ψυχοκινητικές επιδράσεις της κοκαΐνης –υπερκινητικότητα–, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού (Devroye et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση ανταγωνιστών για τους 5-HT_{2B} υποδοχείς της σεροτονίνης σε επίμυς κατέστειλε την επαγόμενη από την κοκαΐνη υπερκινητικότητα χωρίς ωστόσο να προκαλέσει αλλαγές στην εκροή της ντοπαμίνης σε υποφλοιικές περιοχές όπως το ραβδωτό, μία επίδραση στην οποία ρυθμιστικό ρόλο φαίνεται να ασκεί ο προμετωπιαίος φλοιός. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αμφεταμίνης σε μυς στους οποίους έχει αδρανοποιηθεί το γονίδιο που εκφράζει τον μεταφορέα της σεροτονίνης (knock out) προκάλεσε υψηλότερη υπερκινητικότητα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Τα παραπάνω υποδεικνύουν πως ενώ μία μεταβολή στη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού επηρεάζει άμεσα τις ενισχυτικές δράσεις της κοκαΐνης, δε συμβαίνει το ίδιο και με τις ψυχοκινητικές δράσεις, στις οποίες ενδεχομένως να μεσολαβούν και μηχανισμοί ανεξάρτητοι των ντοπαμινεργικών. Τα παραπάνω, ενδεχομένως να ερμηνεύουν και τα δικά μας ευρήματα, όπου η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη ενισχυτική δράση της κοκαΐνης, ενώ στην αυξημένη υπερκινητικότητα πιθανότατα εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί.

Αναφορικά με τα οπιούχα, η άσκηση, σε αντίθεση με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα, αύξησε την ενισχυτική δράση της μορφίνης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, ενώ μείωσε την κινητική δραστηριότητα που προκαλεί. Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύονται από την αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού, στα πειραματόζωα της ομάδας της άσκησης. Είναι γνωστό πως η άσκηση επάγει την παραγωγή των ενδογενών οπιοειδών, γεγονός που ενδεχομένως να

δημιουργεί διασταυρούμενη αντοχή με τα οπιούχα, ερμηνεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο και τα αποτελέσματα στη μελέτη της κινητικής δραστηριότητας. Στην περίπτωση της ενισχυτικής δράσης, φαίνεται να εμπλέκονται έμμεσοι μηχανισμοί, αλληλεπιδρώντας με το ντοπαμινεργικό σύστημα και οδηγώντας σε μία περαιτέρω «ευαισθητοποίηση» των νευρωνικών κυκλωμάτων ανταμοιβής και σε μεγαλύτερη ευαισθησία των πειραματοζώων στις ενισχυτικές δράσεις του εν λόγω φαρμάκου.

Αναφορικά με τα κανναβινοειδή, η άσκηση κατάφερε να αναστείλει τόσο τις διφασικές επιδράσεις της Δ^9-THC στην ανταμοιβή (ενισχυτική στη μικρή δόση και ανηδονική στη μεγάλη δόση), όσο και την επίδραση της στην κινητική δραστηριότητα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η αναστολή που προκάλεσε η άσκηση στις διφασικές επιδράσεις της Δ^9-THC ήταν πλήρης. Επιπλέον, μετά από τη χορήγηση της μικρής δόσης της Δ^9-THC, εμφανίστηκε μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, εύρημα που μπορεί να ερμηνεύσει την αναστολή της ενισχυτικής δράσης και της υπερκινητικότητας σε συμπεριφορικό επίπεδο. Η παρουσία των CB_1 υποδοχέων των κανναβινοειδών θεωρείται απαραίτητη για την εκδήλωση της συμπεριφοράς άσκησης σε ρόδες, ενώ η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών φαίνεται να αυξάνει τις ενισχυτικές επιδράσεις της άσκησης (Hurel, Muguruza, Redon, Marsicano & Chaouloff, 2021). Επιπλέον, η άσκηση επάγει την αυξορρύθμιση της διαβίβασης των κανναβινοειδών. Είναι γνωστό πως στην περιοχή του ραβδωτού, οι CB_1 υποδοχείς εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στα τελικά κομβία των GABAεργικών νευρώνων ενώ εμφανίζονται σε μεγάλη συγκέντρωση σε GABAεργικους διάμεσους νευρώνες που προβάλλουν στο ραβδωτό. Ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν πως η χρόνια άσκηση μεταβάλλει την ευαισθησία των CB_1 υποδοχέων στην περιοχή του ραβδωτού, οι οποίοι ελέγχουν την GABAεργική διαβίβαση ασκώντας κατ' αυτόν τον τρόπο έναν προστατευτικό ρόλο στις ψυχοκινητικές επιδράσεις του στρες και της χορήγησης κοκαΐνης (De Chiara et al., 2010). Οι προστατευτικές αυτές επιδράσεις της άσκησης αναστρέφονται έπειτα από φαρμακολογική αναστολή των CB_1 υποδοχέων (De Chiara et al., 2010).

Οι CB_1 υποδοχείς συνεντοπίζονται με τους D_1 και D_2 υποδοχείς σε νευρώνες του ραβδωτού ασκώντας έναν ρυθμιστικό και κυρίως ανασταλτικό ρόλο. Τα ενδογενή κανναβινοειδή, μέσω των CB_1 υποδοχέων, μειώνουν την ντοπαμινεργική δραστηριότητα καθώς και την κινητική δραστηριότητα με τις συνεπακόλουθες

κινητικές συμπεριφορές, όπως η συμπεριφορά αυτοπεριποίησης και οι στερεοτυπικές κινήσεις (Martin et al., 2008).

Σε ενίσχυση των παραπάνω, η χορήγηση αγωνιστή των CB_1 υποδοχέων μειώνει την επαγόμενη από την αμφεταμίνη υπερκινητικότητα και αναστέλλει την αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού (Polissidis et al., 2014).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτοραδιογραφίας που πραγματοποιήσαμε, τα επίπεδα των D_2 υποδοχέων δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Είναι γνωστή η εμπλοκή των D_2 υποδοχέων στην παθοφυσιολογία του εθισμού. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι εν λόγω υποδοχείς στο ραβδωτό, σχετίζονται περισσότερο με την αναστολή των αποστροφικών αποκρίσεων και όχι με την ενίσχυση αυτή καθεαυτή. Αντίθετα, οι D_1 υποδοχείς έχουν σχετιστεί άμεσα με την ενίσχυση-ανταμοιβή. Σύμφωνα μάλιστα με ερευνητικά δεδομένα, έχει παρατηρηθεί μεταβολή στο επίπεδο των D_1 υποδοχέων του ραβδωτού σε πειραματόζωα έπειτα από άσκηση (Robison et al., 2018; Toval et al., 2021). Συνεπώς, οι μεταβολές στην ντοπαμινεργική δραστηριότητα που παρατηρήσαμε ενδεχομένως να οφείλονται σε αλλαγή των επιπέδων των D_1 και όχι των D_2 υποδοχέων ή σε ενδιάμεσους μηχανισμούς όπως έμμεσες επιδράσεις του σεροτονινεργικού συστήματος ή του συστήματος των κανναβινοειδών.

Όσον αφορά τις επιδράσεις της άσκησης στον άνθρωπο, οι περισσότερες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στη μείωση των εθιστικών συμπεριφορών, ενώ κάποια ερευνητικά δεδομένα τονίζουν και την επίδρασή της στην πρόληψη του εθισμού. Για παράδειγμα, άτομα που αθλούνται συστηματικά με σταθερή και υψηλή συχνότητα εμφανίζουν μειωμένη εξάρτηση από το αλκοόλ (Terry-McElrath, O'Malley & Johnston, 2011). Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν το εύρημα αυτό οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στην άσκηση ή στη συμμετοχή και διαφόρων άλλων ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Σε εφήβους με μικρή συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες εντοπίζεται υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ (Pate, Heath, Dowda & Trost, 1996), ενώ εμφανίζεται μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της σωματικής άσκησης και της εξάρτησης από τη νικοτίνη (Rodriguez Garcia, Lopez Villalba, Lopez Minarro & Garcia Canto, 2014). Υψηλότερη κατανάλωση κάνναβης έχει παρατηρηθεί σε εφήβους που δεν αθλούνται (Kulig, Brener & McManus, 2003),

ενώ, η αυξημένη συχνότητα άσκησης στην ηλικία αυτή οδηγεί σε σημαντικά μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ και νικοτίνης (Collingwood, Sunderlin, Reynolds & Kohl, 2000). Πέραν της μειωμένης αναζήτησης και λήψης εξαρτησιογόνων ουσιών στους εφήβους που αθλούνται, η άσκηση σε αυτή την ηλικία φαίνεται να προλαμβάνει τη χρήση και την κατάχρηση ουσιών και στην ενήλικη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, η περιορισμένη άθληση στους εφήβους αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για την κατάχρηση παράνομων ουσιών κατά τη διάρκεια της πρώιμης ενηλικίωσης (Korhonen, Kujala, Rose & Kaprio, 2009). Αντίθετα, η άθληση μειώνει την πιθανότητα για εκδήλωση διαταραχής χρήσης ουσιών (Werch, Moore, DiClemente, Bledsoe & Jobli, 2005). Σε νέους ενήλικες, σύντομες περίοδοι άσκησης μείωσαν σημαντικά την ακαταμάχητη επιθυμία για κατανάλωση αλκοόλ, βελτίωσαν τη διάθεση και μείωσαν τα αγχώδη συμπτώματα (Gawor, Hogervorst & Wilcockson, 2021).

Η άσκηση φαίνεται να δρα ευεγερτικά και σε ανθρώπους με διαγνωσμένο εθισμό σε ουσίες. Στην περίπτωση αυτή, η άσκηση συμβάλλει θετικά στη διακοπή της χρήσης και στη μείωση των συμπτωμάτων της απόσυρσης. Γι’ αυτό και η σωματική άσκηση χρησιμοποιείται ευρέως ως συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική στη μείωση των δυσφορικών επιδράσεων κατά τη διάρκεια της διακοπής της χρήσης μιας εξαρτησιογόνου ουσίας (Zhang & Yuan, 2019). Ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν πως η άσκηση μειώνει τα συμπτώματα απόσυρσης από την ηρωίνη, όπως το άγχος και ενισχύει την πιθανότητα απεξάρτησης (Li, Chen & Mo, 2002). Παρόμοια είναι τα ευρήματα και στην περίπτωση της κοκαΐνης, όπου εμφανίζονται λιγότερα καταθλιπτικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της απόσυρσης (Smelson et al., 2013), αλλά και στο αλκοόλ (Cabe, Laniepce & Pitel, 2021), όπου επιπρόσθετα η άσκηση αυξάνει τη διάρκεια της αποχής (Burling, Seidner, Robbins-Sisco, Krinsky & Hanser, 1992; Moriarty, Bourbeau & Zuhl, 2020). Επιπρόσθετα, η άθληση αυξάνει το ποσοστό επιτυχίας της διακοπής του καπνίσματος (Allen et al., 2018; Linke, Rutledge & Myers, 2012). Δύο μήνες άσκησης σε χρήστες διαφόρων ουσιών, με κύρια ουσία χρήσης την κάνναβη, οδήγησαν σε μειωμένη ακαταμάχητη επιθυμία για λήψη της ουσίας, μειωμένη αίσθηση απώλειας ελέγχου αναφορικά με την ουσία, μειωμένη αντοχή στην ουσία και λιγότερα καταθλιπτικά συμπτώματα (Roessler, 2010). Επιπλέον, δέκα ημέρες εντατικής αερόβιας άσκησης για 30 λεπτά

σε χρήστες κάνναβης, οδήγησε σε σημαντικά μειωμένη ακαταμάχητη επιθυμία για λήψη και χρήση της ουσίας (Buchowski et al., 2011).

Συμπερασματικά, κατά γενική ομολογία, η σωματική άσκηση συσχετίζεται με μειωμένη χρήση και κατάχρηση ουσιών, μειωμένα στερητικά συμπτώματα, βελτιωμένη διάθεση και αυξημένη πιθανότητα για μακρόχρονη αποχή από τις ουσίες (Brellenthin & Koltyn, 2016; Gimenez-Meseguer, Tortosa-Martinez & Cortell-Tormo, 2020; Linke & Ussher, 2015; Lynch et al., 2013; D. Wang et al., 2014; Zschucke, Heinz & Strohle, 2012).

Από όσα αναφέρθηκαν φαίνεται ότι η επίδραση της άσκησης ως θεραπευτικό μέσο για τη διακοπή της χρήσης ουσιών έχει συγκεντρώσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον από τους ερευνητές. Η παρούσα διδακτορική διατριβή προσφέρει νέα ερευνητικά δεδομένα σε προκλινικό επίπεδο, τα οποία ενισχύουν την άποψη πως η σωματική άσκηση δύναται να δράσει σε επίπεδο πρόληψης της χρήσης και της κατάχρησης εξαρτησιογόνων ουσιών, τροποποιώντας τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και ιδιαίτερα μάλιστα της εφηβείας. Άλλωστε η εφηβεία είναι αποδεκτό ότι αποτελεί μια ιδιαίτερη αναπτυξιακή περίοδο η οποία έχει σχετιστεί με τον πειραματισμό και την έναρξη χρήσης εθιστικών ουσιών. Η χρόνια αερόβια και εκούσια άσκηση κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου φαίνεται πως δρα προστατευτικά στις επιδράσεις των ψυχοδιεγερτικών και των κανναβινοειδών. Ωστόσο, στην περίπτωση των οπιούχων, τα αποτελέσματα εμφανίζονται πιο περίπλοκα, τόσο στη βιβλιογραφία όσο και στην παρούσα διδακτορική διατριβή. Όπως επιβεβαιώνουν και τα δικά μας ερευνητικά ευρήματα, κομβικό ρόλο στις παραπάνω επιδράσεις φαίνεται να κατέχει η ντοπαμίνη στην περιοχή του ραβδωτού.

Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν σε βάθος τους μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκούνται οι δράσεις των οπιούχων/οπιοειδών μετά από χρόνια εκούσια άσκηση καθώς και να εξετάσουν τη συμμετοχή των ενδογενών οπιοειδών και την διασταυρούμενη αντοχή που ενδεχομένως αναπτύσσεται σε αυτές τις περιπτώσεις. Επιπρόσθετα ο ρόλος των CB_1 υποδοχέων στη μεσολάβηση των επιδράσεων της άσκησης, αναφορικά με τις ενισχυτικές δράσεις των κανναβινοειδών, καθώς επίσης, και ο ρόλος των D_1 υποδοχέων της ντοπαμίνης του μεσομεταιχμιακού συστήματος, στις επιδράσεις της άσκησης, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Εν κατακλείδι, η παρούσα διδακτορική διατριβή επιβεβαιώνει την προστατευτική επίδραση της χρόνιας εκούσιας σωματικής άσκησης κατά την ανάπτυξη στις ευφοριογόνες δράσεις των ψυχοδιεγερτικών και των κανναβινοειδών, συσχετίζοντας την με τα επίπεδα της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού.

6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Aarde, S. M., Miller, M. L., Creehan, K. M., Vandewater, S. A., & Taffe, M. A. (2015). One day access to a running wheel reduces self-administration of D-methamphetamine, MDMA and methylone. *Drug and Alcohol Dependence, 151*, 151-158. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.016

Abrantes, A. M., Battle, C. L., Strong, D. R., Ing, E., Dubreuil, M. E., Gordon, A., & Brown, R. A. (2011). Exercise preferences of patients in substance abuse treatment. *Mental Health and Physical Activity, 4*(2), 79-87. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.mhpa.2011.08.002

Adinolfi, A., Carbone, C., Leo, D., Gainetdinov, R. R., Laviola, G., & Adriani, W. (2018). Novelty-related behavior of young and adult dopamine transporter knockout rats: Implication for cognitive and emotional phenotypic patterns. *Genes, Brain and Behavior, 17*(4), e12463. http:/dx.doi.org/ 10.1111/gbb.12463

Aguiar, A. S., Jr., Castro, A. A., Moreira, E. L., Glaser, V., Santos, A. R., Tasca, C. I., . . . & Prediger, R. D. (2011). Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mechanisms of Ageing and Development, 132*(11-12), 560-567. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.mad.2011.09.005

Ahmadi, S., Radahmadi, M., Alaei, H., & Ramshini, E. (2018). Effect of aerobic Exercise on morphine self-administration and pain modulation in rats. *Advanced Biomedical Research, 7*, 70. http:/dx.doi.org/ 10.4103/abr.abr_181_17

Ahmed, S. H. (2012). The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience, 211*, 107-125. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2011.08.014

Alizadeh, M., Zahedi-Khorasani, M., Bandegi, A. R., Yousefi, B., Rashidy-Pour, A., Sameni, H. R., & Miladi-Gorji, H. (2018). Effects of treadmill exercise on methadone withdrawal-induced locomotor sensitization and the ventral pallidum and ventral tegmental area BDNF levels in morphine withdrawn rats

receiving methadone maintenance treatment. *Neuroscience Letters, 683*, 33-37. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neulet.2018.06.037

Alizadeh, M., Zahedi-Khorasani, M., & Miladi-Gorji, H. (2018). Treadmill exercise attenuates the severity of physical dependence, anxiety, depressive-like behavior and voluntary morphine consumption in morphine withdrawn rats receiving methadone maintenance treatment. *Neuroscience Letters, 681*, 73-77. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neulet.2018.05.044

Allen, A. M., Abdelwahab, N. M., Carlson, S., Bosch, T. A., Eberly, L. E., & Okuyemi, K. (2018). Effect of brief exercise on urges to smoke in men and women smokers. *Addictive Behaviors, 77*, 34-37. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.addbeh.2017.09.009

Andersen, S. L., Dumont, N. L., & Teicher, M. H. (1997). Developmental differences in dopamine synthesis inhibition by (+/-)-7-OH-DPAT. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 356*(2), 173-181. http:/dx.doi.org/ 10.1007/pl00005038

Anker, J. J., & Carroll, M. E. (2011). Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 8*, 73-96. http:/dx.doi.org/ 10.1007/7854_2010_93

Antoniou, K., Papathanasiou, G., Panagis, G., Nomikos, G. G., Hyphantis, T., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2004). Individual responses to novelty predict qualitative differences in d-amphetamine-induced open field but not reward-related behaviors in rats. *Neuroscience, 123*(3), 613-623. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2003.10.009

Antoniou, K., Papathanasiou, G., Papalexi, E., Hyphantis, T., Nomikos, G. G., Spyraki, C., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2008). Individual responses to novelty are associated with differences in behavioral and neurochemical profiles. *Behavioural Brain Research, 187*(2), 462-472. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2007.10.010

Archer, T., Badgaiyan, R. D., & Blum, K. (2017). Physical exercise interventions for drug addictive disorders. *Journal of Reward Deficiency Syndrome and Addiction Science, 3*(1), 17-20.

Ardoy, D. N., Fernandez-Rodriguez, J. M., Jimenez-Pavon, D., Castillo, R., Ruiz, J. R., & Ortega, F. B. (2014). A physical education trial improves adolescents' cognitive performance and academic achievement: the EDUFIT study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 24*(1), e52-61. http:/dx.doi.org/ 10.1111/sms.12093

Asser, A., & Taba, P. (2015). Psychostimulants and movement disorders. *Frontiers in Neurology, 6*, 75. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fneur.2015.00075

Aultman, J. M., & Moghaddam, B. (2001). Distinct contributions of glutamate and dopamine receptors to temporal aspects of rodent working memory using a clinically relevant task. *Psychopharmacology, 153*(3), 353-364. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s002130000590

Babyak, M., Blumenthal, J. A., Herman, S., Khatri, P., Doraiswamy, M., Moore, K., . . . & Krishnan, K. R. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine, 62*(5), 633-638. http:/dx.doi.org/ 10.1097/00006842-200009000-00006

Baek, S. S. (2016). Role of exercise on the brain. *Journal of Exercise Rehabilitation, 12*(5), 380-385. http:/dx.doi.org/ 10.12965/jer.1632808.404

Baik, J. H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits, 7*, 152. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fncir.2013.00152

Baik, J. H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & Molecular Medicine, 52*(12), 1879-1890. http:/dx.doi.org/ 10.1038/s12276-020-00532-4

Balci, S. S., & Pepe, H. (2012). Effects of gender, endurance training and acute exhaustive exercise on oxidative stress in the heart and skeletal muscle of the rat. *The Chinese Journal of Physiology, 55*(4), 236-244. http:/dx.doi.org/ 10.4077/CJP.2012.BAA021

Bardo, M. T. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Critical Reviews in Neurobiology, 12*(1-2), 37-67. http:/dx.doi.org/ 10.1615/critrevneurobiol.v12.i1-2.30

Bardo, M. T., Bowling, S. L., Rowlett, J. K., Manderscheid, P., Buxton, S. T., & Dwoskin, L. P. (1995). Environmental enrichment attenuates locomotor sensitization, but not in vitro dopamine release, induced by amphetamine.

Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 51(2-3), 397-405. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0091-3057(94)00413-d

Bardo, M. T., Valone, J. M., Robinet, P. M., Shaw, W. B., Dwoskin, L. P. (1999). Environmental enrichment enhances the stimulant effect of intravenous amphetamine: search for a cellular mechanism in the nucleus accumbens. *Psychobiology*, *27*(2), 292–9

Barha, C. K., Davis, J. C., Falck, R. S., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Frontiers in Neuroendocrinology, 46*, 71-85. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yfrne.2017.04.002

Barker, J. M., Taylor, J. R., De Vries, T. J., & Peters, J. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and addiction: Pathological versus therapeutic effects on drug seeking. *Brain Research, 1628*(Pt A), 68-81. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.brainres.2014.10.058

Bartra, O., McGuire, J. T., & Kable, J. W. (2013). The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage, 76*, 412-427. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroimage.2013.02.063

Bava, S., Jacobus, J., Thayer, R. E., & Tapert, S. F. (2013). Longitudinal changes in white matter integrity among adolescent substance users. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 37*(Suppl 1), E181-189. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1530-0277.2012.01920.x

Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews, 63*(1), 182-217. http:/dx.doi.org/ 10.1124/pr.110.002642

Becker, G., Lespine, L. F., Bahri, M. A., Serrano, M. E., Lemaire, C., Luxen, A., . . . & Plenevaux, A. (2022). Exercise against cocaine sensitization in mice: a [(18)F]fallypride micro-PET study. *Brain Communications, 4*(1), fcab294. http:/dx.doi.org/ 10.1093/braincomms/fcab294

Becker, J. B., & Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology, 29*(1), 36-47. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yfrne.2007.07.003

Beierle, I., Meibohm, B., & Derendorf, H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 37*(11), 529-547.

Belke, T. W. (1997). Running and responding reinforced by the opportunity to run: effect of reinforcer duration. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 67*(3), 337-351. http:/dx.doi.org/ 10.1901/jeab.1997.67-337

Belke, T. W. (2000a). Studies of wheel-running reinforcement: parameters of Herrnstein's (1970) response-strength equation vary with schedule order. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 73*(3), 319-331. http:/dx.doi.org/ 10.1901/jeab.2000.73-319

Belke, T. W. (2000b). Varying wheel-running reinforcer duration within a session: effect on the revolution-postreinforcement pause relation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 73*(2), 225-239. http:/dx.doi.org/ 10.1901/jeab.2000.73-225

Belke, T. W., & Wagner, J. P. (2005). The reinforcing property and the rewarding aftereffect of wheel running in rats: a combination of two paradigms. *Behavioural Processes, 68*(2), 165-172. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.beproc.2004.12.006

Belles, L., Dimiziani, A., Tsartsalis, S., Millet, P., Herrmann, F. R., & Ginovart, N. (2021). Dopamine D2/3 receptor availabilities and evoked dopamine release in striatum differentially predict impulsivity and novelty preference in Roman high- and low-Avoidance rats. *International Journal of Neuropsychopharmacoly, 24*(3), 239-251. http:/dx.doi.org/ 10.1093/ijnp/pyaa084

Belzung, C., & Griebel, G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behavioural Brain Research, 125*(1-2), 141-149. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0166-4328(01)00291-1

Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2017). Acute aerobic exercise helps overcome emotion regulation deficits. *Cognition & Emotion, 31*(4), 834-843. http:/dx.doi.org/ 10.1080/02699931.2016.1168284

Bezard, E., Dovero, S., Belin, D., Duconger, S., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S., . . . & Jaber, M. (2003). Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors. *Journal of Neuroscience, 23*(35), 10999-11007.

Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of Aging Research, 2013*, 657508. http:/dx.doi.org/ 10.1155/2013/657508

Biazus-Sehn, L. F., Schuch, F. B., Firth, J., & Stigger, F. S. (2020). Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 89,* 104048. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.archger.2020.104048

Bilbao, A., Neuhofer, D., Sepers, M., Wei, S. P., Eisenhardt, M., Hertle, S., . . . & Spanagel, R. (2020). Endocannabinoid LTD in accumbal D1 neurons mediates reward-seeking behavior. *iScience, 23*(3), 100951. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.isci.2020.100951

Bjorklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences, 30*(5), 194-202. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.tins.2007.03.006

Bloom, E. L., Minami, H., Brown, R. A., Strong, D. R., Riebe, D., & Abrantes, A. M. (2017). Quality of life after quitting smoking and initiating aerobic exercise. *Psychology, Health & Medicine, 22*(9), 1127-1135. http:/dx.doi.org/ 10.1080/13548506.2017.1282159

Bobzean, S. A., DeNobrega, A. K., & Perrotti, L. I. (2014). Sex differences in the neurobiology of drug addiction. *Experimental Neurology, 259*, 64-74. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.expneurol.2014.01.022

Bohn, L. M., Gainetdinov, R. R., Sotnikova, T. D., Medvedev, I. O., Lefkowitz, R. J., Dykstra, L. A., & Caron, M. G. (2003). Enhanced rewarding properties of morphine, but not cocaine, in beta(arrestin)-2 knock-out mice. *Journal of Neuroscience, 23*(32), 10265-10273.

Bortz, W. M., 2nd, Angwin, P., Mefford, I. N., Boarder, M. R., Noyce, N., & Barchas, J. D. (1981). Catecholamines, dopamine, and endorphin levels during extreme exercise. *The New England Journal of Medicine, 305*(8), 466-467.

Bowling, S. L., & Bardo, M. T. (1994). Locomotor and rewarding effects of amphetamine in enriched, social, and isolate reared rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 48*(2), 459-464. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0091-3057(94)90553-3

Bowling, S. L., Rowlett, J. K., & Bardo, M. T. (1993). The effect of environmental enrichment on amphetamine-stimulated locomotor activity, dopamine synthesis and dopamine release. *Neuropharmacology, 32*(9), 885-893. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0028-3908(93)90144-r

Brancato, A., Castelli, V., Lavanco, G., & Cannizzaro, C. (2020). Environmental enrichment during adolescence mitigates cognitive deficits and alcohol vulnerability due to continuous and intermittent perinatal alcohol exposure in adult rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 14*, 583122. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fnbeh.2020.583122

Branstetter, S. A., Low, S., & Furman, W. (2011). The influence of parents and friends on adolescent substance use: A multidimensional approach. *Journal of Substance Use, 16*(2), 150-160. http:/dx.doi.org/ 10.3109/14659891.2010.519421

Brellenthin, A. G., & Koltyn, K. F. (2016). Exercise as an adjunctive treatment for cannabis use disorder. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 42*(5), 481-489. http:/dx.doi.org/ 10.1080/00952990.2016.1185434

Brene, S., Bjornebekk, A., Aberg, E., Mathe, A. A., Olson, L., & Werme, M. (2007). Running is rewarding and antidepressive. *Physiology & Behavior, 92*(1-2), 136-140. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2007.05.015

Brocardo, P. S., Boehme, F., Patten, A., Cox, A., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2012). Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology, 62*(4), 1607-1618. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2011.10.006

Brown, D. A., Johnson, M. S., Armstrong, C. J., Lynch, J. M., Caruso, N. M., Ehlers, L. B., . . . & Moore, R. L. (2007). Short-term treadmill running in the rat: what

kind of stressor is it? *Journal of Applied Physiology, 103*(6), 1979-1985. http:/dx.doi.org/ 10.1152/japplphysiol.00706.2007

Brown, J. D., Green, C. L., Arthur, I. M., Booth, F. W., & Miller, D. K. (2015). Cocaine-induced locomotor activity in rats selectively bred for low and high voluntary running behavior. *Psychopharmacology, 232*(4), 673-681. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-014-3698-8

Brumback, T. Y., Worley, M., Nguyen-Louie, T. T., Squeglia, L. M., Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2016). Neural predictors of alcohol use and psychopathology symptoms in adolescents. *Development and Psychopathology, 28*(4pt1), 1209-1216. http:/dx.doi.org/ 10.1017/S0954579416000766

Buchowski, M. S., Meade, N. N., Charboneau, E., Park, S., Dietrich, M. S., Cowan, R. L., & Martin, P. R. (2011). Aerobic exercise training reduces cannabis craving and use in non-treatment seeking cannabis-dependent adults. *PloS One, 6*(3), e17465. http:/dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0017465

Budiono, B. P., See Hoe, L. E., Peart, J. N., Vider, J., Ashton, K. J., Jacques, A., . . . & Headrick, J. P. (2021). Effects of voluntary exercise duration on myocardial ischaemic tolerance, kinase signaling and gene expression. *Life Sciences, 274*, 119253. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.lfs.2021.119253

Burdzovic Andreas, J., & Bretteville-Jensen, A. L. (2017). Ready, willing, and able: the role of cannabis use opportunities in understanding adolescent cannabis use. *Addiction, 112*(11), 1973-1982. http:/dx.doi.org/ 10.1111/add.13901

Burghardt, P. R., Fulk, L. J., Hand, G. A., & Wilson, M. A. (2004). The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Research, 1019*(1-2), 84-96. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.brainres.2004.05.086

Burling, T. A., Seidner, A. L., Robbins-Sisco, D., Krinsky, A., & Hanser, S. B. (1992). Batter up! Relapse prevention for homeless veteran substance abusers via softball team participation. *Journal of Substance Abuse, 4*(4), 407-413. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0899-3289(92)90047-2

Cabe, N., Laniepce, A., & Pitel, A. L. (2021). Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. *Addictive Behaviors, 113*, 106667. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.addbeh.2020.106667

Caine, S. B., Negus, S. S., Mello, N. K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., . . . & Borrelli, E. (2002). Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-

administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *Journal of Neuroscience, 22*(7), 2977-2988. http:/dx.doi.org/ 20026264

Caine, S. B., Thomsen, M., Gabriel, K. I., Berkowitz, J. S., Gold, L. H., Koob, G. F., . . . & Xu, M. (2007). Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *Journal of Neuroscience, 27*(48), 13140-13150. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.2284-07.2007

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience, 17*(8), 1022-1030. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nn.3743

Cammisuli, D. M., Innocenti, A., Franzoni, F., & Pruneti, C. (2017). Aerobic exercise effects upon cognition in Mild Cognitive Impairment: A systematic review of randomized controlled trials. *Archives Italiennes de Biologie, 155*(1-2), 54-62. http:/dx.doi.org/ 10.12871/000398292017126

Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature, 180*(4596), 1200. http:/dx.doi.org/ 10.1038/1801200a0

Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *Journal of Neuroscience, 20*(8), 2926-2933.

Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review: DR, 28*(1), 62-77. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.dr.2007.08.003

Chaouloff, F. (1989). Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiologica Scandinavica, 137*(1), 1-13. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08715.x

Chaouloff, F. (1994). Influence of physical exercise on 5-HT1A receptor- and anxiety-related behaviours. *Neuroscience Letters, 176*(2), 226-230. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0304-3940(94)90088-4

Cheer, J. F., Wassum, K. M., Heien, M. L., Phillips, P. E., & Wightman, R. M. (2004). Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *Journal of Neuroscience, 24*(18), 4393-4400. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.0529-04.2004

Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J., Yucel, M., & Lubman, D. I. (2017). Orbitofrontal cortex volume and effortful control as prospective risk factors for substance use disorder in adolescence. *European Addiction Research, 23*(1), 37-44. http:/dx.doi.org/ 10.1159/000452159

Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J. G., Yucel, M., & Lubman, D. I. (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biological Psychiatry, 71*(8), 684-692. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2011.10.029

Chen, H. I., Kuo, Y. M., Liao, C. H., Jen, C. J., Huang, A. M., Cherng, C. G., . . . & Yu, L. (2008). Long-term compulsive exercise reduces the rewarding efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Behavioural Brain Research, 187*(1), 185-189. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2007.09.014

Chen, J. P., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J., & Gardner, E. L. (1990). Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology, 102*(2), 156-162. http:/dx.doi.org/ 10.1007/BF02245916

Cholewa, J., Guimaraes-Ferreira, L., da Silva Teixeira, T., Naimo, M. A., Zhi, X., de Sa, R. B., . . . & Zanchi, N. E. (2014). Basic models modeling resistance training: an update for basic scientists interested in study skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Cellular Physiology, 229*(9), 1148-1156. http:/dx.doi.org/ 10.1002/jcp.24542

Chu, J. A. (1992). The revictimization of adult women with histories of childhood abuse. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research, 1*(3), 259-269.

Churchill, L., Klitenick, M. A., & Kalivas, P. W. (1998). Dopamine depletion reorganizes projections from the nucleus accumbens and ventral pallidum that mediate opioid-induced motor activity. *Journal of Neuroscience, 18*(19), 8074-8085.

Clay, S. W., Allen, J., & Parran, T. (2008). A review of addiction. *Postgraduate Medical Journal, 120*(2), E01-07. http:/dx.doi.org/ 10.3810/pgm.2008.07.1802

Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin, 98*(2), 310-357.

Cohn, L. D., Westenberg, P. M., & Cohn, L. D. (2004). Intelligence and maturity: meta-analytic evidence for the incremental and discriminant validity of Loevinger's measure of ego development. *Journal of Personality and Social Psychology, 86*(5), 760-772. http:/dx.doi.org/ 10.1037/0022-3514.86.5.760

Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., . . . & Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*(9), 3316-3321. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.0400266101

Collingwood, T. R., Sunderlin, J., Reynolds, R., & Kohl, H. W., 3rd. (2000). Physical training as a substance abuse prevention intervention for youth. *Journal of Drug Education, 30*(4), 435-451. http:/dx.doi.org/ 10.2190/RVUE-9XW7-TYRQ-EJR8

Comery, T. A., Stamoudis, C. X., Irwin, S. A., & Greenough, W. T. (1996). Increased density of multiple-head dendritic spines on medium-sized spiny neurons of the striatum in rats reared in a complex environment. *Neurobiology of Learning and Memory, 66*(2), 93-96. http:/dx.doi.org/ 10.1006/nlme.1996.0049

Cordier, J. M., Aguggia, J. P., Danelon, V., Mir, F. R., Rivarola, M. A., & Masco, D. (2021). Postweaning Enriched Environment Enhances Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in the Hippocampus in Maternally Separated Rats. *Neuroscience, 453*, 138-147. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2020.09.058

Cosgrove, K. P., Hunter, R. G., & Carroll, M. E. (2002). Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats: sex differences. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 73*(3), 663-671. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(02)00853-5

Costa, K. G., Cabral, D. A., Hohl, R., & Fontes, E. B. (2019). Rewiring the addicted brain through a psychobiological model of physical exercise. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 600. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fpsyt.2019.00600

Costa, V. D., Tran, V. L., Turchi, J., & Averbeck, B. B. (2014). Dopamine modulates novelty seeking behavior during decision making. *Behavioral Neuroscience, 128*(5), 556-566. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0037128

Cousijn, J., Wiers, R. W., Ridderinkhof, K. R., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Goudriaan, A. E. (2014). Effect of baseline cannabis use and working-memory network function on changes in cannabis use in heavy cannabis users: a prospective fMRI study. *Human Brain Mapping, 35*(5), 2470-2482. http:/dx.doi.org/ 10.1002/hbm.22342

Craft, R. M., Marusich, J. A., & Wiley, J. L. (2013). Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? *Life Sciences, 92*(8-9), 476-481. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.lfs.2012.06.009

Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews. Neuroscience, 13*(9), 636-650. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nrn3313

D'Ascola, A., Bruschetta, G., Zanghi, G., Campo, S., Medica, P., Campana, S., . . . & Ferlazzo, A. M. (2018). Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise. *Research in Veterinary Science, 118*, 184-190. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.rvsc.2018.02.012

Da Silva Santos, R., & Galdino, G. (2018). Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *Journal of Physiology and Pharmacology, 69*(1), 3-13. http:/dx.doi.org/ 10.26402/jpp.2018.1.01

Dalrymple-Alford, J. C., & Benton, D. (1984). Preoperative differential housing and dorsal hippocampal lesions in rats. *Behavioral Neuroscience, 98*(1), 23-34. http:/dx.doi.org/ 10.1037//0735-7044.98.1.23

Dautan, D., Huerta-Ocampo, I., Witten, I. B., Deisseroth, K., Bolam, J. P., Gerdjikov, T., & Mena-Segovia, J. (2014). A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *Journal of Neuroscience, 34*(13), 4509-4518. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.5071-13.2014

Davis, C. L., Tomporowski, P. D., McDowell, J. E., Austin, B. P., Miller, P. H., Yanasak, N. E., . . . & Naglieri, J. A. (2011). Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: a randomized, controlled trial. *Health Psychology, 30*(1), 91-98. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0021766

De Bono, J. P., Adlam, D., Paterson, D. J., & Channon, K. M. (2006). Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. *American*

Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 290(4), R926-934. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpregu.00694.2005

De Chiara, V., Errico, F., Musella, A., Rossi, S., Mataluni, G., Sacchetti, L., . . . & Centonze, D. (2010). Voluntary exercise and sucrose consumption enhance cannabinoid CB1 receptor sensitivity in the striatum. *Neuropsychopharmacology, 35*(2), 374-387. http:/dx.doi.org/ 10.1038/npp.2009.141

De Giacomo, V., Ruehle, S., Lutz, B., Haring, M., & Remmers, F. (2020). Differential glutamatergic and GABAergic contributions to the tetrad effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol revealed by cell-type-specific reconstitution of the CB1 receptor. *Neuropharmacology, 179*, 108287. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2020.108287

Deak, T., Nguyen, K. T., Fleshner, M., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1999). Acute stress may facilitate recovery from a subcutaneous bacterial challenge. *Neuroimmunomodulation, 6*(5), 344-354. http:/dx.doi.org/ 10.1159/000026394

Deehan, G. A., Jr., Cain, M. E., & Kiefer, S. W. (2007). Differential rearing conditions alter operant responding for ethanol in outbred rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 31*(10), 1692-1698. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1530-0277.2007.00466.x

Defoe, I. N., Dubas, J. S., Figner, B., & van Aken, M. A. (2015). A meta-analysis on age differences in risky decision making: adolescents versus children and adults. *Psychological Bulletin, 141*(1), 48-84. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0038088

del Rosario Capriles, N., & Cancela, L. M. (2002). Motivational effects mu- and kappa-opioid agonists following acute and chronic restraint stress: involvement of dopamine D(1) and D(2) receptors. *Behavioural Brain Research, 132*(2), 159-169. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0166-4328(01)00414-4

Deroche-Gamonet, V., Sillaber, I., Aouizerate, B., Izawa, R., Jaber, M., Ghozland, S., . . . & Piazza, P. V. (2003). The glucocorticoid receptor as a potential target to reduce cocaine abuse. *Journal of Neuroscience, 23*(11), 4785-4790.

Deroche, V., Marinelli, M., Le Moal, M., & Piazza, P. V. (1997). Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. II: cocaine intravenous self-

administration and reinstatement depend on glucocorticoid levels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 281*(3), 1401-1407.

Devroye, C., Cathala, A., Di Marco, B., Caraci, F., Drago, F., Piazza, P. V., & Spampinato, U. (2015). Central serotonin(2B) receptor blockade inhibits cocaine-induced hyperlocomotion independently of changes of subcortical dopamine outflow. *Neuropharmacology, 97,* 329-337. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2015.06.012

Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research, 137*(1-2), 75-114. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0166-4328(02)00286-3

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 85*(14), 5274-5278. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.85.14.5274

Diamond, M. C. (2001). Response of the brain to enrichment. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 73*(2), 211-220. http:/dx.doi.org/ 10.1590/s0001-37652001000200006

Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). The Effects of an Enriched Environment on the Histology of the Rat Cerebral Cortex. *The Journal of Comparative Neurology, 123,* 111-120. http:/dx.doi.org/ 10.1002/cne.901230110

Dietrich, A., & McDaniel, W. F. (2004). Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine, 38*(5), 536-541. http:/dx.doi.org/ 10.1136/bjsm.2004.011718

DiNieri, J. A., Wang, X., Szutorisz, H., Spano, S. M., Kaur, J., Casaccia, P., . . . & Hurd, Y. L. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological Psychiatry, 70*(8), 763-769. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2011.06.027

Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., & Lanctot, K. L. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *European Journal of Neuroscience, 46*(1), 1635-1646. http:/dx.doi.org/ 10.1111/ejn.13603

Dishion, T. J., & Tipsord, J. M. (2011). Peer contagion in child and adolescent social and emotional development. *Annual Review of Psychology, 62*, 189-214. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev.psych.093008.100412

Dishman, R. K. (1997). Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: animal models. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 29*(1), 63-74. http:/dx.doi.org/ 10.1097/00005768-199701000-00010

Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., . . . & Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity, 14*(3), 345-356. http:/dx.doi.org/ 10.1038/oby.2006.46

Dreher, J. K., & Jackson, D. M. (1989). Role of D1 and D2 dopamine receptors in mediating locomotor activity elicited from the nucleus accumbens of rats. *Brain Research, 487*(2), 267-277. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0006-8993(89)90831-7

Droste, S. K., Schweizer, M. C., Ulbricht, S., & Reul, J. M. (2006). Long-term voluntary exercise and the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: impact of concurrent treatment with the antidepressant drug tianeptine. *Journal of Neuroendocrinology, 18*(12), 915-925. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1365-2826.2006.01489.x

Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics, 111*(3), 564-572. http:/dx.doi.org/ 10.1542/peds.111.3.564

Dubreucq, S., Durand, A., Matias, I., Benard, G., Richard, E., Soria-Gomez, E., . . . & Chaouloff, F. (2013). Ventral tegmental area cannabinoid type-1 receptors control voluntary exercise performance. *Biological Psychiatry, 73*(9), 895-903. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2012.10.025

Dubreucq, S., Koehl, M., Abrous, D. N., Marsicano, G., & Chaouloff, F. (2010). CB1 receptor deficiency decreases wheel-running activity: consequences on emotional behaviours and hippocampal neurogenesis. *Experimental Neurology, 224*(1), 106-113. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.expneurol.2010.01.017

Dunn, A. L., Reigle, T. G., Youngstedt, S. D., Armstrong, R. B., & Dishman, R. K. (1996). Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and

wheel running in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 28*(2), 204-209. http:/dx.doi.org/ 10.1097/00005768-199602000-00008

Ehrich, J. M., Phillips, P. E., & Chavkin, C. (2014). Kappa opioid receptor activation potentiates the cocaine-induced increase in evoked dopamine release recorded in vivo in the mouse nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology, 39*(13), 3036-3048. http:/dx.doi.org/ 10.1038/npp.2014.157

Ehringer, M. A., Hoft, N. R., & Zunhammer, M. (2009). Reduced alcohol consumption in mice with access to a running wheel. *Alcohol, 43*(6), 443-452. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.alcohol.2009.06.003

Eisenstein, S. A., & Holmes, P. V. (2007). Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 86*(4), 607-615. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2007.02.002

Eitan, S., Emery, M. A., Bates, M. L. S., & Horrax, C. (2017). Opioid addiction: Who are your real friends? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 83*, 697-712. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2017.05.017

Engelmann, A. J., Aparicio, M. B., Kim, A., Sobieraj, J. C., Yuan, C. J., Grant, Y., & Mandyam, C. D. (2014). Chronic wheel running reduces maladaptive patterns of methamphetamine intake: regulation by attenuation of methamphetamine-induced neuronal nitric oxide synthase. *Brain Structure & Function, 219*(2), 657-672. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00429-013-0525-7

Engineer, N. D., Percaccio, C. R., Pandya, P. K., Moucha, R., Rathbun, D. L., & Kilgard, M. P. (2004). Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. *Journal of Neurophysiology, 92*(1), 73-82. http:/dx.doi.org/ 10.1152/jn.00059.2004

Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., . . . & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus, 19*(10), 1030-1039. http:/dx.doi.org/ 10.1002/hipo.20547

Ermalinski, R., Hanson, P. G., Lubin, B., Thornby, J. I., & Nahormek, P. A. (1997). Impact of a body-mind treatment component on alcoholic inpatients. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services, 35*(7), 39-45. http:/dx.doi.org/10.3928/0279-3695-19970701-23.

Ernst, M., & Luciana, M. (2015). Neuroimaging of the dopamine/reward system in adolescent drug use. *CNS Spectrums, 20*(4), 427-441. http:/dx.doi.org/ 10.1017/S1092852915000395

Ernst, M., Romeo, R. D., & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 93*(3), 199-211. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2008.12.013

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37*(9 Pt A), 1946-1954. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2013.02.010

Falkenberg, T., Mohammed, A. K., Henriksson, B., Persson, H., Winblad, B., & Lindefors, N. (1992). Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neuroscience Letters, 138*(1), 153-156. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0304-3940(92)90494-r

Fan, Y., Wang, Y., Ji, W., Liu, K., & Wu, H. (2021). Exercise preconditioning ameliorates cognitive impairment and anxiety-like behavior via regulation of dopamine in ischemia rats. *Physiology & Behavior, 233*, 113353. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2021.113353

Fattore, L., Spano, M. S., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *British Journal of Pharmacology, 160*(3), 724-735. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1476-5381.2010.00734.x

Feltenstein, M. W., & See, R. E. (2007). Plasma progesterone levels and cocaine-seeking in freely cycling female rats across the estrous cycle. *Drug and Alcohol Dependence, 89*(2-3), 183-189. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2006.12.017

Ferrari, P. F., Palanza, P., Parmigiani, S., & Rodgers, R. J. (1998). Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiology & Behavior, 63*(5), 821-827. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0031-9384(97)00544-1

Filip, M., & Frankowska, M. (2008). GABA(B) receptors in drug addiction. *Pharmacological Reports, 60*(6), 755-770.

Fleshner, M., Nguyen, K. T., Cotter, C. S., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1998). Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity. *The American Journal of Physiology, 275*(3), R870-878. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpregu.1998.275.3.R870

Foley, T. E., & Fleshner, M. (2008). Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Medicine, 10*(2), 67-80. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s12017-008-8032-3

Fontes-Ribeiro, C. A., Marques, E., Pereira, F. C., Silva, A. P., & Macedo, T. R. (2011). May exercise prevent addiction? *Current Neuropharmacology, 9*(1), 45-48. http:/dx.doi.org/ 10.2174/157015911795017380

Fordyce, D. E., & Farrar, R. P. (1991). Physical activity effects on hippocampal and parietal cortical cholinergic function and spatial learning in F344 rats. *Behavioural Brain Research, 43*(2), 115-123. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0166-4328(05)80061-0

Forlano, P. M., & Woolley, C. S. (2010). Quantitative analysis of pre- and postsynaptic sex differences in the nucleus accumbens. *The Journal of Comparative Neurology, 518*(8), 1330-1348. http:/dx.doi.org/ 10.1002/cne.22279

Fouyssac, M., Puaud, M., Ducret, E., Marti-Prats, L., Vanhille, N., Ansquer, S., . . . & Belin, D. (2021). Environment-dependent behavioral traits and experiential factors shape addiction vulnerability. *European Journal of Neuroscience, 53*(6), 1794-1808. http:/dx.doi.org/ 10.1111/ejn.15087

Fowler, S. C., Johnson, J. S., Kallman, M. J., Liou, J. R., Wilson, M. C., & Hikal, A. H. (1993). In a drug discrimination procedure isolation-reared rats generalize to lower doses of cocaine and amphetamine than rats reared in an enriched environment. *Psychopharmacology, 110*(1-2), 115-118. http:/dx.doi.org/ 10.1007/BF02246959

Fox, H. C., & Sinha, R. (2009). Sex differences in drug-related stress-system changes: implications for treatment in substance-abusing women. *Harvard Review of Psychiatry, 17*(2), 103-119. http:/dx.doi.org/ 10.1080/10673220902899680

Frankowska, M., Miszkiel, J., Pomierny-Chamiolo, L., Pomierny, B., Giannotti, G., Suder, A., & Filip, M. (2019). Alternation in dopamine D2-like and metabotropic glutamate type 5 receptor density caused by differing housing conditions during abstinence from cocaine self-administration in rats. *Journal of Psychopharmacology, 33*(3), 372-382. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0269881118821113

Frodl, T., Strehl, K., Carballedo, A., Tozzi, L., Doyle, M., Amico, F., . . . & O'Keane, V. (2020). Aerobic exercise increases hippocampal subfield volumes in younger adults and prevents volume decline in the elderly. *Brain Imaging and Behavior, 14*(5), 1577-1587. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11682-019-00088-6

Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in Cognitive Sciences, 19*(10), 558-566. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.tics.2015.07.008

Fuss, J., Steinle, J., Bindila, L., Auer, M. K., Kirchherr, H., Lutz, B., & Gass, P. (2015). A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112*(42), 13105-13108. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.1514996112

Galaj, E., Barrera, E. D., & Ranaldi, R. (2020). Therapeutic efficacy of environmental enrichment for substance use disorders. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 188*, 172829. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2019.172829

Galaj, E., Manuszak, M., & Ranaldi, R. (2016). Environmental enrichment as a potential intervention for heroin seeking. *Drug and Alcohol Dependence, 163*, 195-201. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2016.04.016

Galea, L. A., Wainwright, S. R., Roes, M. M., Duarte-Guterman, P., Chow, C., & Hamson, D. K. (2013). Sex, hormones and neurogenesis in the hippocampus: hormonal modulation of neurogenesis and potential functional implications. *Journal of Neuroendocrinology, 25*(11), 1039-1061. http:/dx.doi.org/ 10.1111/jne.12070

Gallop, R. J., Crits-Christoph, P., Ten Have, T. R., Barber, J. P., Frank, A., Griffin, M. L., & Thase, M. E. (2007). Differential transitions between cocaine use and abstinence for men and women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 75*(1), 95-103. http:/dx.doi.org/ 10.1037/0022-006X.75.1.95

Garavan, H., & Weierstall, K. (2012). The neurobiology of reward and cognitive control systems and their role in incentivizing health behavior. *Preventive Medicine, 55*(Suppl), S17-S23. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.ypmed.2012.05.018

Garcia-Huidobro, D., Doty, J. L., Davis, L., Borowsky, I. W., & Allen, M. L. (2018). For whom do parenting interventions to prevent adolescent substance use work? *Preventive Medicine. 19*(4), 570-578. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11121-017-0853-6

Garcia, E. J., & Cain, M. E. (2020). Environmental enrichment and a selective metabotropic glutamate receptor2/3 (mGluR2/3) agonist suppress amphetamine self-administration: Characterizing baseline differences. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 192*, 172907. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2020.172907

Garcia, E. J., Haddon, T. N., Saucier, D. A., & Cain, M. E. (2017). Differential housing and novelty response: Protection and risk from locomotor sensitization. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 154*, 20-30. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2017.01.004

Garcia Pardo, M. P., Roger Sanchez, C., De la Rubia Orti, J. E., & Aguilar Calpe, M. A. (2017). Animal models of drug addiction. *Adicciones, 29*(4), 278-292. http:/dx.doi.org/ 10.20882/adicciones.862

Gawor, A., Hogervorst, E., & Wilcockson, T. (2021). Does an acute bout of moderate exercise reduce alcohol craving in university students? *Addictive Behaviors, 123*, 107071. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.addbeh.2021.107071

Gelbard, H. A., Teicher, M. H., Faedda, G., & Baldessarini, R. J. (1989). Postnatal development of dopamine D1 and D2 receptor sites in rat striatum. *Brain Research. Developmental Brain Research, 49*(1), 123-130. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0165-3806(89)90065-5

Gentile, A. M., Beheshti, Z., & Held, J. M. (1987). Enrichment versus exercise effects on motor impairments following cortical removals in rats. *Behavioral and Neural Biology, 47*(3), 321-332. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0163-1047(87)90435-3

Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., Jr., & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene

expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science, 250*(4986), 1429-1432. http:/dx.doi.org/ 10.1126/science.2147780

Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience, 34*, 441-466. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev-neuro-061010-113641

Gianoulakis, C. (2009). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry, 9*(11), 999-1015. http:/dx.doi.org/ 10.2174/156802609789630956

Gimenez-Meseguer, J., Tortosa-Martinez, J., & Cortell-Tormo, J. M. (2020). The benefits of physical exercise on mental disorders and quality of life in uubstance use disorders patients. Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 17*(10). http:/dx.doi.org/ 10.3390/ijerph17103680

Giorgi, O., De Montis, G., Porceddu, M. L., Mele, S., Calderini, G., Toffano, G., & Biggio, G. (1987). Developmental and age-related changes in D1-dopamine receptors and dopamine content in the rat striatum. *Brain Research, 432*(2), 283-290. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0165-3806(87)90053-8

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., . . . & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*(21), 8174-8179. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.0402680101

Goh, J., & Ladiges, W. (2015). Voluntary Wheel Running in Mice. *Current Protocols in Mouse Biology, 5*(4), 283-290. http:/dx.doi.org/ 10.1002/9780470942390.mo140295

Goh, J., & Ladiges, W. C. (2013). A novel long term short interval physical activity regime improves body composition in mice. *BMC Research Notes, 6*, 66. http:/dx.doi.org/ 10.1186/1756-0500-6-66

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry, 159*(10), 1642-1652. http:/dx.doi.org/ 10.1176/appi.ajp.159.10.1642

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience, 12*(11), 652-669. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nrn3119

Gomez-Pinilla, F., Dao, L., & So, V. (1997). Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Research, 764*(1-2), 1-8. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0006-8993(97)00375-2

Gomez-Pinilla, F., So, V., & Kesslak, J. P. (1998). Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience, 85*(1), 53-61. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0306-4522(97)00576-9

Gorzalka, B. B., & Dang, S. S. (2012). Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: bidirectional interactions in physiology and behavior. *Endocrinology, 153*(3), 1016-1024. http:/dx.doi.org/ 10.1210/en.2011-1643

Goto, Y., & Grace, A. A. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nature Neuroscience, 8*(6), 805-812. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nn1471

Goto, Y., Otani, S., & Grace, A. A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology, 53*(5), 583-587. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2007.07.007

Gowing, L. R., Ali, R. L., Allsop, S., Marsden, J., Turf, E. E., West, R., & Witton, J. (2015). Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction, 110*(6), 904-919. http:/dx.doi.org/ 10.1111/add.12899

Green, T. A., Cain, M. E., Thompson, M., & Bardo, M. T. (2003). Environmental enrichment decreases nicotine-induced hyperactivity in rats. *Psychopharmacology, 170*(3), 235-241. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-003-1538-3

Green, T. A., Gehrke, B. J., & Bardo, M. T. (2002). Environmental enrichment decreases intravenous amphetamine self-administration in rats: dose-response functions for fixed- and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology, 162*(4), 373-378. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-002-1134-y

Greenwood, B. N., Foley, T. E., Le, T. V., Strong, P. V., Loughridge, A. B., Day, H. E., & Fleshner, M. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding

and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research, 217*(2), 354-362. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2010.11.005

Groman, S. M., Lee, B., Seu, E., James, A. S., Feiler, K., Mandelkern, M. A., . . . & Jentsch, J. D. (2012). Dysregulation of D(2)-mediated dopamine transmission in monkeys after chronic escalating methamphetamine exposure. *Journal of Neuroscience, 32*(17), 5843-5852. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.0029-12.2012

Gross, J. D., Kaski, S. W., Schroer, A. B., Wix, K. A., Siderovski, D. P., & Setola, V. (2018). Regulator of G protein signaling-12 modulates the dopamine transporter in ventral striatum and locomotor responses to psychostimulants. *Journal of Psychopharmacology, 32*(2), 191-203. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0269881117742100

Gryz, M., Lehner, M., Wislowska-Stanek, A., & Plaznik, A. (2018). Dopaminergic system activity under stress condition - seeking individual differences, preclinical studies. *Psychiatria Polska, 52*(3), 459-470. http:/dx.doi.org/ 10.12740/PP/80500

Gyollai, A., Griffiths, M. D., Barta, C., Vereczkei, A., Urban, R., Kun, B., . . . & Demetrovics, Z. (2014). The genetics of problem and pathological gambling: a systematic review. *Current Pharmaceutical Design, 20*(25), 3993-3999. http:/dx.doi.org/ 10.2174/13816128113199990626

Haasova, M., Warren, F. C., Ussher, M., Janse Van Rensburg, K., Faulkner, G., Cropley, M., . . . & Taylor, A. H. (2013). The acute effects of physical activity on cigarette cravings: systematic review and meta-analysis with individual participant data. *Addiction, 108*(1), 26-37. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1360-0443.2012.04034.x

Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience, 20*(6), 2369-2382.

Halfon, N., Larson, K., Lu, M., Tullis, E., & Russ, S. (2014). Lifecourse health development: past, present and future. *Maternal and Child Health Journal, 18*(2), 344-365. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s10995-013-1346-2

Hall, F. S., Li, X. F., Randall-Thompson, J., Sora, I., Murphy, D. L., Lesch, K. P., . . . & Uhl, G. R. (2009). Cocaine-conditioned locomotion in dopamine

transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. *Neuroscience, 162*(4), 870-880. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2009.05.058

Hall, F. S., Wilkinson, L. S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D. A., Marsden, C. A., & Robbins, T. W. (1998). Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 59*(4), 859-872. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(97)00510-8

Harris, R. Z., Benet, L. Z., & Schwartz, J. B. (1995). Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs, 50*(2), 222-239. http:/dx.doi.org/ 10.2165/00003495-199550020-00003

Hawkins, M., Tobias, D. K., Alessa, H. B., Chomistek, A. K., Barnett, J. B., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2019). Objective and self-reported measures of physical activity and sex hormones: women's lifestyle validation study. *Journal of Physical Activity & Health, 16*(5), 355-361. http:/dx.doi.org/ 10.1123/jpah.2018-0241

Hawrylak, N., & Greenough, W. T. (1995). Monocular deprivation alters the morphology of glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytes in the rat visual cortex. *Brain Research, 683*(2), 187-199. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0006-8993(95)00374-y

Heather, N. (1998). A conceptual framework for explaining drug addiction. *Journal of Psychopharmacology, 12*(1), 3-7. http:/dx.doi.org/ 10.1177/026988119801200101

Heilig, M., MacKillop, J., Martinez, D., Rehm, J., Leggio, L., & Vanderschuren, L. (2021). Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience. *Neuropsychopharmacology, 46*(10), 1715–1723. http:/dx.doi.org/ 10.1038/s41386-020-00950-y

Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience, 11*(2), 563-583.

Hernandez-Avila, C. A., Rounsaville, B. J., & Kranzler, H. R. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to

substance abuse treatment. *Drug and Alcohol Dependence, 74*(3), 265-272. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2004.02.001

Herrera, J. J., Fedynska, S., Ghasem, P. R., Wieman, T., Clark, P. J., Gray, N., . . . & Greenwood, B. N. (2016). Neurochemical and behavioural indices of exercise reward are independent of exercise controllability. *European Journal of Neuroscience, 43*(9), 1190-1202. http:/dx.doi.org/ 10.1111/ejn.13193

Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron, 66*(6), 896-907. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuron.2010.05.011

Hipolito, L., Sanchez-Catalan, M. J., Zanolini, I., Polache, A., & Granero, L. (2008). Shell/core differences in mu- and delta-opioid receptor modulation of dopamine efflux in nucleus accumbens. *Neuropharmacology, 55*(2), 183-189. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2008.05.012

Hofford, R. S., Darna, M., Wilmouth, C. E., Dwoskin, L. P., & Bardo, M. T. (2014). Environmental enrichment reduces methamphetamine cue-induced reinstatement but does not alter methamphetamine reward or VMAT2 function. *Behavioural Brain Research, 270*, 151-158. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2014.05.007

Hosseini, M., Alaei, H. A., Naderi, A., Sharifi, M. R., & Zahed, R. (2009). Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology, 16*(1), 3-7. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pathophys.2008.11.001

Howes, S. R., Dalley, J. W., Morrison, C. H., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Leftward shift in the acquisition of cocaine self-administration in isolation-reared rats: relationship to extracellular levels of dopamine, serotonin and glutamate in the nucleus accumbens and amygdala-striatal FOS expression. *Psychopharmacology, 151*(1), 55-63. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s002130000451

Hu, M., & Becker, J. B. (2003). Effects of sex and estrogen on behavioral sensitization to cocaine in rats. *Journal of Neuroscience, 23*(2), 693-699.

Hurel, I., Muguruza, C., Redon, B., Marsicano, G., & Chaouloff, F. (2021). Cannabis and exercise: Effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on preference and

motivation for wheel-running in mice. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 105*, 110117. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pnpbp.2020.110117

Hyman, S. E. (2007). The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. *The American Journal of Bioethics: AJOB, 7*(1), 8-11. http:/dx.doi.org/ 10.1080/15265160601063969

Jacobus, J., Castro, N., Squeglia, L. M., Meloy, M. J., Brumback, T., Huestis, M. A., & Tapert, S. F. (2016). Adolescent cortical thickness pre- and post marijuana and alcohol initiation. *Neurotoxicology and Teratology, 57*, 20-29. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.ntt.2016.09.005

Jacobus, J., Squeglia, L. M., Meruelo, A. D., Castro, N., Brumback, T., Giedd, J. N., & Tapert, S. F. (2015). Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: A three-year prospective study from adolescence to young adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience, 16*, 101-109. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.dcn.2015.04.006

Jennings, J. H., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Ung, R. L., Pleil, K. E., Kash, T. L., & Stuber, G. D. (2013). Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature, 496*(7444), 224-228. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nature12041

Jia, J. M., Zhao, J., Hu, Z., Lindberg, D., & Li, Z. (2013). Age-dependent regulation of synaptic connections by dopamine D2 receptors. *Nature Neuroscience, 16*(11), 1627-1636. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nn.3542

Jung, S., Kim, Y., Kim, M., Seo, M., Kim, S., Kim, S., & Lee, S. (2021). Exercise Pills for Drug Addiction: Forced Moderate Endurance Exercise Inhibits Methamphetamine-Induced Hyperactivity through the Striatal Glutamatergic Signaling Pathway in Male Sprague Dawley Rats. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(15). http:/dx.doi.org/ 10.3390/ijms22158203

Justice, A. J., & de Wit, H. (2000). Acute effects of estradiol pretreatment on the response to d-amphetamine in women. *Neuroendocrinology, 71*(1), 51-59. http:/dx.doi.org/ 10.1159/000054520

Justinova, Z., Panlilio, L. V., & Goldberg, S. R. (2009). Drug addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 1*, 309-346. http:/dx.doi.org/ 10.1007/978-3-540-88955-7_13

Kandola, A., Vancampfort, D., Herring, M., Rebar, A., Hallgren, M., Firth, J., & Stubbs, B. (2018). Moving to beat anxiety: epidemiology and therapeutic issues with physical activity for anxiety. *Current Psychiatry Reports, 20*(8), 63. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11920-018-0923-x

Karssemeijer, E. G. A., Aaronson, J. A., Bossers, W. J., Smits, T., Olde Rikkert, M. G. M., & Kessels, R. P. C. (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews, 40*, 75-83. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.arr.2017.09.003

Katsidoni, V., Apazoglou, K., & Panagis, G. (2011). Role of serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors on brain stimulation reward and the reward-facilitating effect of cocaine. *Psychopharmacology, 213*(2-3), 337-354. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-010-1887-7

Katsidoni, V., Kastellakis, A., & Panagis, G. (2013). Biphasic effects of Delta9-tetrahydrocannabinol on brain stimulation reward and motor activity. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 16*(10), 2273-2284. http:/dx.doi.org/ 10.1017/S1461145713000709

Ke, L., & Lukas, R. J. (1996). Effects of steroid exposure on ligand binding and functional activities of diverse nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Journal of Neurochemistry, 67*(3), 1100-1112. http:/dx.doi.org/ 10.1046/j.1471-4159.1996.67031100.x

Keeney, B. K., Raichlen, D. A., Meek, T. H., Wijeratne, R. S., Middleton, K. M., Gerdeman, G. L., & Garland, T., Jr. (2008). Differential response to a selective cannabinoid receptor antagonist (SR141716: rimonabant) in female mice from lines selectively bred for high voluntary wheel-running behaviour. *Behavioural Pharmacology, 19*(8), 812-820. http:/dx.doi.org/ 10.1097/FBP.0b013e32831c3b6b

Kelley, A. E., Schiltz, C. A., & Landry, C. F. (2005). Neural systems recruited by drug- and food-related cues: studies of gene activation in corticolimbic regions. *Physiology & Behavior, 86*(1-2), 11-14. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2005.06.018

Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature, 386*(6624), 493-495. http:/dx.doi.org/ 10.1038/386493a0

Kern, K. L., Storer, T. W., & Schon, K. (2021). Cardiorespiratory fitness, hippocampal subfield volumes, and mnemonic discrimination task performance in aging. *Human Brain Mapping, 42*(4), 871-892. http:/dx.doi.org/ 10.1002/hbm.25259

Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustun, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry, 20*(4), 359-364. http:/dx.doi.org/ 10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c

Khalaji, S., Bigdeli, I., Ghorbani, R., & Miladi-Gorji, H. (2018). Environmental enrichment attenuates morphine-induced conditioned place preference and locomotor sensitization in maternally separated rat pups. *Basic and Clinical Neuroscience, 9*(4), 241-250. http:/dx.doi.org/ 10.32598/bcn.9.4.241

Kharkwal, G., Radl, D., Lewis, R., & Borrelli, E. (2016). Dopamine D2 receptors in striatal output neurons enable the psychomotor effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113*(41), 11609-11614. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.1608362113

Kiecolt-Glaser, J. K., Dura, J. R., Speicher, C. E., Trask, O. J., & Glaser, R. (1991). Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosomatic Medicine, 53*(4), 345-362. http:/dx.doi.org/ 10.1097/00006842-199107000-00001

Kita, H. (1993). GABAergic circuits of the striatum. *Progress in brain research, 99*, 51-72. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0079-6123(08)61338-2

Klebaur, J. E., & Bardo, M. T. (1999). Individual differences in novelty seeking on the playground maze predict amphetamine conditioned place preference. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 63*(1), 131-136. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(98)00258-5

Knoll, L. J., Magis-Weinberg, L., Speekenbrink, M., & Blakemore, S. J. (2015). Social influence on risk perception during adolescence. *Psychological Science, 26*(5), 583-592. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0956797615569578

Kolb, B., Forgie, M., Gibb, R., Gorny, G., & Rowntree, S. (1998). Age, experience and the changing brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 22*(2), 143-159. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0149-7634(97)00008-0

Kolb, B., Gorny, G., Soderpalm, A. H., & Robinson, T. E. (2003). Environmental complexity has different effects on the structure of neurons in the prefrontal cortex versus the parietal cortex or nucleus accumbens. *Synapse, 48*(3), 149-153. http:/dx.doi.org/ 10.1002/syn.10196

Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1998). Brain plasticity and behavior. *Annual Review of Psychology, 49*, 43-64. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev.psych.49.1.43

Konhilas, J. P., Maass, A. H., Luckey, S. W., Stauffer, B. L., Olson, E. N., & Leinwand, L. A. (2004). Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 287*(6), H2768-2776. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpheart.00292.2004

Koo, J. W., Mazei-Robison, M. S., Chaudhury, D., Juarez, B., LaPlant, Q., Ferguson, D., . . . & Nestler, E. J. (2012). BDNF is a negative modulator of morphine action. *Science, 338*(6103), 124-128. http:/dx.doi.org/ 10.1126/science.1222265

Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., . . . & George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology, 76*(Pt B), 370-382. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2013.05.024

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 217-238. http:/dx.doi.org/ 10.1038/npp.2009.110

Korhonen, T., Kujala, U. M., Rose, R. J., & Kaprio, J. (2009). Physical activity in adolescence as a predictor of alcohol and illicit drug use in early adulthood: a longitudinal population-based twin study. *Twin Research and Human Genetics, 12*(3), 261-268. http:/dx.doi.org/ 10.1375/twin.12.3.261

Koss, W. A., Haertel, J. M., Philippi, S. M., & Frick, K. M. (2018). Sex differences in the rapid cell signaling mechanisms underlying the memory-enhancing effects of 17beta-estradiol. *eNeuro, 5*(5). http:/dx.doi.org/ 10.1523/ENEURO.0267-18.2018

Kravitz, A. V., Tye, L. D., & Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience, 15*(6), 816-818. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nn.3100

Kufahl, P. R., Zavala, A. R., Singh, A., Thiel, K. J., Dickey, E. D., Joyce, J. N., & Neisewander, J. L. (2009). c-Fos expression associated with reinstatement of cocaine-seeking behavior by response-contingent conditioned cues. *Synapse, 63*(10), 823-835. http:/dx.doi.org/ 10.1002/syn.20666

Kujala, U. M., Kaprio, J., & Rose, R. J. (2007). Physical activity in adolescence and smoking in young adulthood: a prospective twin cohort study. *Addiction, 102*(7), 1151-1157. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1360-0443.2007.01858.x

Kulig, K., Brener, N. D., & McManus, T. (2003). Sexual activity and substance use among adolescents by category of physical activity plus team sports participation. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 157*(9), 905-912. http:/dx.doi.org/ 10.1001/archpedi.157.9.905

Lacy, R. T., Strickland, J. C., Brophy, M. K., Witte, M. A., & Smith, M. A. (2014). Exercise decreases speedball self-administration. *Life Sciences, 114*(2), 86-92. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.lfs.2014.08.005

Lafragette, A., Bardo, M. T., Lardeux, V., Solinas, M., & Thiriet, N. (2017). Reduction of cocaine-induced locomotor effects by enriched environment is associated with cell-specific accumulation of DeltaFosB in striatal and cortical subregions. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 20*(3), 237-246. http:/dx.doi.org/ 10.1093/ijnp/pyw097

Lalo, U., Bogdanov, A., Moss, G. W., & Pankratov, Y. (2020). Astroglia-derived BDNF and MSK-1 mediate experience- and diet-dependent synaptic plasticity. *Brain Sciences, 10*(7). http:/dx.doi.org/ 10.3390/brainsci10070462

Lambert, B. L., & Bauer, C. R. (2012). Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *Journal of Perinatology, 32*(11), 819-828. http:/dx.doi.org/ 10.1038/jp.2012.90

Lapmanee, S., Charoenphandhu, J., & Charoenphandhu, N. (2013). Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. *Behavioural Brain Research, 250*, 316-325. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2013.05.018

Le Merrer, J., Becker, J. A., Befort, K., & Kieffer, B. L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews, 89*(4), 1379-1412. http:/dx.doi.org/ 10.1152/physrev.00005.2009

Leasure, J. L., & Jones, M. (2008). Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience, 156*(3), 456-465. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2008.07.041

Leslie, C. A., Robertson, M. W., Cutler, A. J., & Bennett, J. P., Jr. (1991). Postnatal development of D1 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex, striatum and nucleus accumbens of normal and neonatal 6-hydroxydopamine treated rats: a quantitative autoradiographic analysis. *Brain Research. Developmental Brain Research, 62*(1), 109-114. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0165-3806(91)90195-o

Lespine, L. F., & Tirelli, E. (2018). Evidence for a long-term protection of wheel-running exercise against cocaine psychomotor sensitization in adolescent but not in adult mice. *Behavioural Brain Research, 349*, 63-72. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2018.04.054

Lett, B. T., Grant, V. L., Byrne, M. J., & Koh, M. T. (2000). Pairings of a distinctive chamber with the aftereffect of wheel running produce conditioned place preference. *Appetite, 34*(1), 87-94. http:/dx.doi.org/ 10.1006/appe.1999.0274

Lett, B. T., Grant, V. L., Koh, M. T., & Flynn, G. (2002). Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 72*(1-2), 101-105. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(01)00722-5

Levy, A., Gauer, E., Ben-Nathan, D., de Kloet, E. R. (1998). *New frontiers in stress research: Modulation of brain function*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.

Li, M., Chen, K., & Mo, Z. (2002). Use of qigong therapy in the detoxification of heroin addicts. *Alternative Therapies in Health and Medicine, 8*(1), 50-54, 56-59.

Lightfoot, J. T. (2008). Sex hormones' regulation of rodent physical activity: a review. *International Journal of Biological Sciences, 4*(3), 126-132. http:/dx.doi.org/ 10.7150/ijbs.4.126

Ligresti, A., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2016). From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiological Reviews, 96*(4), 1593-1659. http:/dx.doi.org/ 10.1152/physrev.00002.2016

Lima, A. P., Silva, K., Padovan, C. M., Almeida, S. S., & Fukuda, M. T. (2014). Memory, learning, and participation of the cholinergic system in young rats exposed to environmental enrichment. *Behavioural Brain Research, 259*, 247-252. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2013.10.046

Linke, S. E., Rutledge, T., & Myers, M. G. (2012). Intermittent exercise in response to cigarette cravings in the context of an Internet-based smoking cessation program. *Mental Health and Physical Activity, 5*(1), 85-92. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.mhpa.2012.02.001

Linke, S. E., & Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: evidence, theory, and practicality. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 41*(1), 7-15. http:/dx.doi.org/ 10.3109/00952990.2014.976708

Liu, J., Lester, B. M., Neyzi, N., Sheinkopf, S. J., Gracia, L., Kekatpure, M., & Kosofsky, B. E. (2013). Regional brain morphometry and impulsivity in adolescents following prenatal exposure to cocaine and tobacco. *JAMA Pediatrics, 167*(4), 348-354. http:/dx.doi.org/ 10.1001/jamapediatrics.2013.550

Liu, J., Somera-Molina, K. C., Hudson, R. L., & Dubocovich, M. L. (2013). Melatonin potentiates running wheel-induced neurogenesis in the dentate gyrus of adult C3H/HeN mice hippocampus. *Journal of Pineal Research, 54*(2), 222-231. http:/dx.doi.org/ 10.1111/jpi.12023

Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(5), 1219-1236. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2010.12.012

Liu, Y., Jean-Richard-Dit-Bressel, P., Yau, J. O., Willing, A., Prasad, A. A., Power, J. M., . . . & McNally, G. P. (2020). The Mesolimbic Dopamine Activity Signatures of Relapse to Alcohol-Seeking. *Journal of Neuroscience, 40*(33), 6409-6427. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.0724-20.2020

Lobo, M. K., & Nestler, E. J. (2011). The striatal balancing act in drug addiction: distinct roles of direct and indirect pathway medium spiny neurons. *Frontiers in Neuroanatomy, 5*, 41. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fnana.2011.00041

Loweth, J. A., Tseng, K. Y., & Wolf, M. E. (2013). Using metabotropic glutamate receptors to modulate cocaine's synaptic and behavioral effects: mGluR1 finds a niche. *Current Opinion in Neurobiology, 23*(4), 500-506. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.conb.2013.01.009

Luciana, M., Wahlstrom, D., Porter, J. N., & Collins, P. F. (2012). Dopaminergic modulation of incentive motivation in adolescence: age-related changes in signaling, individual differences, and implications for the development of self-regulation. *Developmental Psychology, 48*(3), 844-861. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0027432

Luo, Z., Volkow, N. D., Heintz, N., Pan, Y., & Du, C. (2011). Acute cocaine induces fast activation of D1 receptor and progressive deactivation of D2 receptor striatal neurons: in vivo optical microprobe [Ca2+]i imaging. *Journal of Neuroscience, 31*(37), 13180-13190. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.2369-11.2011

Lupien, S. J., Juster, R. P., Raymond, C., & Marin, M. F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology, 49*, 91-105. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yfrne.2018.02.001

Luscher, C., & Malenka, R. C. (2011). Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron, 69*(4), 650-663. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuron.2011.01.017

Lustyk, M. K., Widman, L., Paschane, A. A., & Olson, K. C. (2004). Physical activity and quality of life: assessing the influence of activity frequency, intensity, volume, and motives. *Behavioral Medicine, 30*(3), 124-131. http:/dx.doi.org/ 10.3200/BMED.30.3.124-132

Lynch, W. J., Kiraly, D. D., Caldarone, B. J., Picciotto, M. R., & Taylor, J. R. (2007). Effect of cocaine self-administration on striatal PKA-regulated signaling in male and female rats. *Psychopharmacology, 191*(2), 263-271. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-006-0656-0

Lynch, W. J., Peterson, A. B., Sanchez, V., Abel, J., & Smith, M. A. (2013). Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37*(8), 1622-1644. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2013.06.011

Lynch, W. J., Piehl, K. B., Acosta, G., Peterson, A. B., & Hemby, S. E. (2010). Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. *Biological Psychiatry, 68*(8), 774-777. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2010.06.022

Lynch, W. J., Roth, M. E., Mickelberg, J. L., & Carroll, M. E. (2001). Role of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered cocaine in female rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 68*(4), 641-646. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(01)00455-5

Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S. D., & Bharath Kumar, V. (2020). Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(16). http:/dx.doi.org/ 10.3390/ijms21165895

Maier, S. F. (1984). Learned helplessness and animal models of depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 8*(3), 435-446.

Maier, S. F., Watkins, L. R., & Fleshner, M. (1994). Psychoneuroimmunology. The interface between behavior, brain, and immunity. *The American Psychologist, 49*(12), 1004-1017. http:/dx.doi.org/ 10.1037//0003-066x.49.12.1004

Maisonneuve, I. M., Keller, R. W., Jr., & Glick, S. D. (1991). Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: an in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology, 199*(1), 35-42. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0014-2999(91)90634-3

Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T. A., Roques, B. P., & Borrelli, E. (1997). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature, 388*(6642), 586-589. http:/dx.doi.org/ 10.1038/41567

Maldonado, R., Valverde, O., & Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neurosciences, 29*(4), 225-232. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.tins.2006.01.008

Mandyam, C. D., Wee, S., Eisch, A. J., Richardson, H. N., & Koob, G. F. (2007). Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing

effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. *Journal of Neuroscience,, 27*(42), 11442-11450. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.2505-07.2007

Manzanares, G., Brito-da-Silva, G., & Gandra, P. G. (2018). Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas, 52*(1), e7830. http:/dx.doi.org/ 10.1590/1414-431X20187830

Marcellino, D., Ferre, S., Casado, V., Cortes, A., Le Foll, B., Mazzola, C., . . . & Franco, R. (2008). Identification of dopamine D1-D3 receptor heteromers. Indications for a role of synergistic D1-D3 receptor interactions in the striatum. *Journal of Biological Chemistry, 283*(38), 26016-26025. http:/dx.doi.org/ 10.1074/jbc.M710349200

Margolis, E. B., Hjelmstad, G. O., Fujita, W., & Fields, H. L. (2014). Direct bidirectional mu-opioid control of midbrain dopamine neurons. *Journal of Neuroscience, 34*(44), 14707-14716. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.2144-14.2014

Marques, E., Vasconcelos, F., Rolo, M. R., Pereira, F. C., Silva, A. P., Macedo, T. R., & Ribeiro, C. F. (2008). Influence of chronic exercise on the amphetamine-induced dopamine release and neurodegeneration in the striatum of the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1139*, 222-231. http:/dx.doi.org/ 10.1196/annals.1432.041

Martin, A. B., Fernandez-Espejo, E., Ferrer, B., Gorriti, M. A., Bilbao, A., Navarro, M., . . . & Moratalla, R. (2008). Expression and function of CB1 receptor in the rat striatum: localization and effects on D1 and D2 dopamine receptor-mediated motor behaviors. *Neuropsychopharmacology, 33*(7), 1667-1679. http:/dx.doi.org/ 10.1038/sj.npp.1301558

Martinez, D., Saccone, P. A., Liu, F., Slifstein, M., Orlowska, D., Grassetti, A., . . . & Comer, S. D. (2012). Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biological Psychiatry, 71*(3), 192-198. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2011.08.024

Martinsen, M., & Sundgot-Borgen, J. (2014). Adolescent elite athletes' cigarette smoking, use of snus, and alcohol. *Scandinavian Journal of Medicine &*

Science in Sports, 24(2), 439-446. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1600-0838.2012.01505.x

Mathes, W. F., Nehrenberg, D. L., Gordon, R., Hua, K., Garland, T., Jr., & Pomp, D. (2010). Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. *Behavioural Brain Research, 210*(2), 155-163. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2010.02.016

Matta Mello Portugal, E., Cevada, T., Sobral Monteiro-Junior, R., Teixeira Guimaraes, T., da Cruz Rubini, E., Lattari, E., . . . & Camaz Deslandes, A. (2013). Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology, 68*(1), 1-14. http:/dx.doi.org/ 10.1159/000350946

Mayes, L., Snyder, P. J., Langlois, E., & Hunter, N. (2007). Visuospatial working memory in school-aged children exposed in utero to cocaine. *Child Neuropsychology, 13*(3), 205-218. http:/dx.doi.org/ 10.1080/09297040600888753

Maynard, M. E., & Leasure, J. L. (2013). Exercise enhances hippocampal recovery following binge ethanol exposure. *PloS One, 8*(9), e76644. http:/dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0076644

Mazzeo, R. S. (1991). Catecholamine responses to acute and chronic exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 23*(7), 839-845.

Mc Elroy, S., & Hevey, D. (2014). Relationship between adverse early experiences, stressors, psychosocial resources and wellbeing. *Child Abuse & Neglect, 38*(1), 65-75. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.chiabu.2013.07.017

McCreary, J. K., & Metz, G. A. S. (2016). Environmental enrichment as an intervention for adverse health outcomes of prenatal stress. *Environmental Epigenetics, 2*(3), dvw013. http:/dx.doi.org/ 10.1093/eep/dvw013

McFarland, K., Lapish, C. C., & Kalivas, P. W. (2003). Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience, 23*(8), 3531-3537.

Meijer, J. H., & Robbers, Y. (2014). Wheel running in the wild. *Proceedings. Biological Sciences, 281*(1786). http:/dx.doi.org/ 10.1098/rspb.2014.0210

Melendez, R. I., Gregory, M. L., Bardo, M. T., & Kalivas, P. W. (2004). Impoverished rearing environment alters metabotropic glutamate receptor

expression and function in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology, 29*(11), 1980-1987. http:/dx.doi.org/ 10.1038/sj.npp.1300507

Melis, M., Spiga, S., & Diana, M. (2005). The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *International Review of Neurobiology, 63*, 101-154. http:/dx.doi.org/ 10.1016/S0074-7742(05)63005-X

Menendez-Delmestre, R., & Segarra, A. C. (2011). Testosterone is essential for cocaine sensitization in male rats. *Physiology & Behavior, 102*(1), 96-104. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2010.09.025

Meredith, G. E., Baldo, B. A., Andrezjewski, M. E., & Kelley, A. E. (2008). The structural basis for mapping behavior onto the ventral striatum and its subdivisions. *Brain Structure & Function, 213*(1-2), 17-27. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00429-008-0175-3

Meyer, A. C., & Bardo, M. T. (2015). Amphetamine self-administration and dopamine function: assessment of gene x environment interactions in Lewis and Fischer 344 rats. *Psychopharmacology, 232*(13), 2275-2285. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-014-3854-1

Miller, M. L., Vaillancourt, B. D., Wright, M. J., Jr., Aarde, S. M., Vandewater, S. A., Creehan, K. M., & Taffe, M. A. (2012). Reciprocal inhibitory effects of intravenous d-methamphetamine self-administration and wheel activity in rats. *Drug and Alcohol Dependence, 121*(1-2), 90-96. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2011.08.013

Minogianis, E. A., Shams, W. M., Mabrouk, O. S., Wong, J. T., Brake, W. G., Kennedy, R. T., . . . & Samaha, A. N. (2019). Varying the rate of intravenous cocaine infusion influences the temporal dynamics of both drug and dopamine concentrations in the striatum. *European Journal of Neuroscience, 50*(3), 2054-2064. http:/dx.doi.org/ 10.1111/ejn.13941

Mohammed, A. H., Henriksson, B. G., Soderstrom, S., Ebendal, T., Olsson, T., & Seckl, J. R. (1993). Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. *Behavioural Brain Research, 57*(2), 183-191. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0166-4328(93)90134-c

Moller, F., Hoffmann, U., Dalecki, M., Drager, T., Doppelmayr, M., & Steinberg, F. (2021). Physical exercise intensity during submersion selectively affects

executive functions. *Human Factors, 63*(2), 227-239. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0018720819879313

Monory, K., Blaudzun, H., Massa, F., Kaiser, N., Lemberger, T., Schutz, G., . . . & Marsicano, G. (2007). Genetic dissection of behavioural and autonomic effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *PLoS Biology, 5*(10), e269. http:/dx.doi.org/ 10.1371/journal.pbio.0050269

Monroe, S. M., & Hadjiyannakis H. (2002). The social environment and depression: Focusing on severe life stress. In I. H. Gotlib, & C. L. Hammen (Eds.). *Handbook of depression* (pp. 314-340). New York: Guilford Press.

Moore, H., West, A. R., & Grace, A. A. (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biological Psychiatry, 46*(1), 40-55. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0006-3223(99)00078-5

Moraska, A., Deak, T., Spencer, R. L., Roth, D., & Fleshner, M. (2000). Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 279*(4), R1321-1329. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1321

Moriarty, T., Bourbeau, K., & Zuhl, M. (2020). Exercise and neural adaptations: designing a novel treatment for alcohol addiction. *Alternative Therapies in Health and Medicine, 26*(3), 48-57.

Mueller, P. J. (2007). Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 34*(4), 377-384. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1440-1681.2007.04590.x

Muller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research, 277*, 146-192. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2014.04.007

Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature, 365*(6441), 61-65. http:/dx.doi.org/ 10.1038/365061a0

Murphy, N. P. (2015). Dynamic measurement of extracellular opioid activity: status quo, challenges, and significance in rewarded behaviors. *ACS Chemical Neuroscience, 6*(1), 94-107. http:/dx.doi.org/ 10.1021/cn500295q

Mustroph, M. L., Pinardo, H., Merritt, J. R., & Rhodes, J. S. (2016). Parameters for abolishing conditioned place preference for cocaine from running and environmental enrichment in male C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research, 312*, 366-373. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2016.06.049

Nabkasorn, C., Miyai, N., Sootmongkol, A., Junprasert, S., Yamamoto, H., Arita, M., & Miyashita, K. (2006). Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *European Journal of Public Health, 16*(2), 179-184. http:/dx.doi.org/ 10.1093/eurpub/cki159

Nawarawong, N. N., & Olsen, C. M. (2020). Within-animal comparisons of novelty and cocaine neuronal ensemble overlap in the nucleus accumbens and prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research, 379*, 112275. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2019.112275

Nawaz, A., Batool, Z., Ahmed, S., Tabassum, S., Khaliq, S., Mehdi, B. J., . . . & Haider, S. (2017). Enriched environment palliates nicotine-induced addiction and associated neurobehavioral deficits in rats. *Pakistan Journal of Pharmeutical Sciences, 30*(6Supplementary), 2375-2381.

Neale, J., Nettleton, S., & Pickering, L. (2012). Heroin users' views and experiences of physical activity, sport and exercise. *The International Journal on Drug Policy, 23*(2), 120-127. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugpo.2011.06.004

Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature, 373*(6510), 109. http:/dx.doi.org/ 10.1038/373109a0

Negus, S. S., & Miller, L. L. (2014). Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacological Reviews, 66*(3), 869-917. http:/dx.doi.org/ 10.1124/pr.112.007419

Nemoda, Z., Szekely, A., & Sasvari-Szekely, M. (2011). Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35*(8), 1665-1686. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2011.04.002

Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews. Neuroscience, 2*(2), 119-128. http:/dx.doi.org/ 10.1038/35053570

Nestler, E. J. (2013). Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 15*(4), 431-443.

Nguyen, V. T., Chong, S., Tieng, Q. M., Mardon, K., Galloway, G. J., & Kurniawan, N. D. (2017). Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. *Magnetic Resonance Imaging, 43*, 10-26. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.mri.2017.06.012

Noble, E. G., Moraska, A., Mazzeo, R. S., Roth, D. A., Olsson, M. C., Moore, R. L., & Fleshner, M. (1999). Differential expression of stress proteins in rat myocardium after free wheel or treadmill run training. *Journal of Applied Physiology, 86*(5), 1696-1701. http:/dx.doi.org/ 10.1152/jappl.1999.86.5.1696

Nock, N. L., Minnes, S., & Alberts, J. L. (2017). Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth Defects Research, 109*(20), 1711-1729. http:/dx.doi.org/ 10.1002/bdr2.1182

O'Brien, C. P., Volkow, N., & Li, T. K. (2006). What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *The American Journal of Psychiatry, 163*(5), 764-765. http:/dx.doi.org/ 10.1176/ajp.2006.163.5.764

O'Dell, S. J., Galvez, B. A., Ball, A. J., & Marshall, J. F. (2012). Running wheel exercise ameliorates methamphetamine-induced damage to dopamine and serotonin terminals. *Synapse, 66*(1), 71-80. http:/dx.doi.org/ 10.1002/syn.20989

Ong, J. M., Simsolo, R. B., Saghizadeh, M., Goers, J. W., & Kern, P. A. (1995). Effects of exercise training and feeding on lipoprotein lipase gene expression in adipose tissue, heart, and skeletal muscle of the rat. *Metabolism: Clinical and Experimental, 44*(12), 1596-1605. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0026-0495(95)90081-0

Owesson-White, C. A., Ariansen, J., Stuber, G. D., Cleaveland, N. A., Cheer, J. F., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2009). Neural encoding of cocaine-seeking behavior is coincident with phasic dopamine release in the accumbens

core and shell. *European Journal of Neuroscience, 30*(6), 1117-1127. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1460-9568.2009.06916.x

Pacak, K., Palkovits, M., Yadid, G., Kvetnansky, R., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (1998). Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *The American Journal of Physiology, 275*(4), R1247-1255. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpregu.1998.275.4.R1247

Παναγής, Γ. (1998). Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού. *Ψυχολογία, 5,* 71-83.

Παναγής, Γ. (2002). Βιοψυχολογία της ενίσχυσης: Μελέτες ενδοκρανιακού αυτό-ερεθισμού και ο ρόλος της ντοπαμίνης, *Ψυχολογία, 9,* 92-115.

Panagis, G., Mackey, B., & Vlachou, S. (2014). Cannabinoid regulation of brain reward processing with an emphasis on the role of CB1 receptors: A step Back into the future. *Frontiers in Psychiatry, 5*, 92. http:/dx.doi.org/ 10.3389/fpsyt.2014.00092

Parrott, A. C. (2006). MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *Journal of Psychopharmacology, 20*(2), 147-163. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0269881106063268

Pate, R. R., Heath, G. W., Dowda, M., & Trost, S. G. (1996). Associations between physical activity and other health behaviors in a representative sample of US adolescents. *American Journal of Public Health, 86*(11), 1577-1581. http:/dx.doi.org/ 10.2105/ajph.86.11.1577

Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences, 9*(2), 60-68. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.tics.2004.12.008

Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Amsterdam: Elsevier.

Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., . . . & Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction, 113*(10), 1905-1926. http:/dx.doi.org/ 10.1111/add.14234

Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 25*(Suppl 3), 1-72. http:/dx.doi.org/ 10.1111/sms.12581

Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology, 200*(1), 1-26. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-008-1173-0

Perry, J. L., Morgan, A. D., Anker, J. J., Dess, N. K., & Carroll, M. E. (2006). Escalation of i.v. cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats bred for high and low saccharin intake. *Psychopharmacology, 186*(2), 235-245. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-006-0371-x

Peters, K. Z., Oleson, E. B., & Cheer, J. F. (2021). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking and addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 11*(1). http:/dx.doi.org/ 10.1101/cshperspect.a039305

Peters, S., Peper, J. S., Van Duijvenvoorde, A. C. K., Braams, B. R., & Crone, E. A. (2017). Amygdala-orbitofrontal connectivity predicts alcohol use two years later: a longitudinal neuroimaging study on alcohol use in adolescence. *Developmental Science, 20*(4). http:/dx.doi.org/ 10.1111/desc.12448

Peterson, A. B., Hivick, D. P., & Lynch, W. J. (2014). Dose-dependent effectiveness of wheel running to attenuate cocaine-seeking: impact of sex and estrous cycle in rats. *Psychopharmacology, 231*(13), 2661-2670. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-014-3437-1

Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Dundon, W. D. (2013). Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *The American Journal of Psychiatry, 170*(1), 23-30. http:/dx.doi.org/ 10.1176/appi.ajp.2012.12010112

Pham, T. M., Ickes, B., Albeck, D., Soderstrom, S., Granholm, A. C., & Mohammed, A. H. (1999). Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience, 94*(1), 279-286. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0306-4522(99)00316-4

Phillips, P. E., Stuber, G. D., Heien, M. L., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature, 422*(6932), 614-618. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nature01476

Phillipson, O. T., & Griffiths, A. C. (1985). The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience, 16*(2), 275-296. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0306-4522(85)90002-8

Piazza, P. V., & Deroche-Gamonet, V. (2013). A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology, 229*(3), 387-413. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-013-3224-4

Pichard, C., Gorwood, P. A., Hamon, M., & Cohen-Salmon, C. (2009). Differential effects of free versus imposed motor activity on alcohol consumption in C57BL/6J versus DBA/2J mice. *Alcohol, 43*(8), 593-601. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.alcohol.2009.10.007

Piepmeier, A. T., Etnier, J. L., Wideman, L., Berry, N. T., Kincaid, Z., & Weaver, M. A. (2020). A preliminary investigation of acute exercise intensity on memory and BDNF isoform concentrations. *European Journal of Sport Science, 20*(6), 819-830. http:/dx.doi.org/ 10.1080/17461391.2019.1660726

Pietropaolo, S., Feldon, J., Alleva, E., Cirulli, F., & Yee, B. K. (2006). The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behavioral Neuroscience, 120*(4), 787-803. http:/dx.doi.org/ 10.1037/0735-7044.120.4.787

Pitchers, K. K., Vialou, V., Nestler, E. J., Laviolette, S. R., Lehman, M. N., & Coolen, L. M. (2013). Natural and drug rewards act on common neural plasticity mechanisms with DeltaFosB as a key mediator. *Journal of Neuroscience, 33*(8), 3434-3442. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.4881-12.2013

Polissidis, A., Chouliara, O., Galanopoulos, A., Naxakis, G., Papahatjis, D., Papadopoulou-Daifoti, Z., & Antoniou, K. (2014). Cannabinoids negatively modulate striatal glutamate and dopamine release and behavioural output of acute D-amphetamine. *Behavioural Brain Research, 270*, 261-269. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2014.05.029

Polissidis, A., Galanopoulos, A., Naxakis, G., Papahatjis, D., Papadopoulou-Daifoti, Z., & Antoniou, K. (2013). The cannabinoid CB1 receptor biphasically modulates motor activity and regulates dopamine and glutamate release region

dependently. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 16*(2), 393-403. http:/dx.doi.org/ 10.1017/S1461145712000156

Por, S. B., Bennett, E. L., & Bondy, S. C. (1982). Environmental enrichment and neurotransmitter receptors. *Behavioral and Neural Biology, 34*(2), 132-140. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0163-1047(82)91514-x

Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American Journal of Psychiatry, 149*(8), 999-1010. http:/dx.doi.org/ 10.1176/ajp.149.8.999

Puang, S. J., Elanggovan, B., Ching, T., & Sng, J. C. G. (2020). MEF2C and HDAC5 regulate Egr1 and Arc genes to increase dendritic spine density and complexity in early enriched environment. *Neuronal Signal, 4*(3), NS20190147. http:/dx.doi.org/ 10.1042/NS20190147

Quello, S. B., Brady, K. T., & Sonne, S. C. (2005). Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. *Science & Practice Perspectives, 3*(1), 13-21. http:/dx.doi.org/ 10.1151/spp053113

Radley, J. J., Arias, C. M., & Sawchenko, P. E. (2006). Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *Journal of Neuroscience, 26*(50), 12967-12976. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006

Rahman, S., & Bardo, M. T. (2008). Environmental enrichment increases amphetamine-induced glutamate neurotransmission in the nucleus accumbens: a neurochemical study. *Brain Research, 1197*, 40-46. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.brainres.2007.12.052

Ramage, A. E., Lin, A. L., Olvera, R. L., Fox, P. T., & Williamson, D. E. (2015). Resting-state regional cerebral blood flow during adolescence: associations with initiation of substance use and prediction of future use disorders. *Drug and Alcohol Dependence, 149*, 40-48. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2015.01.012

Rao, P. A., Molinoff, P. B., & Joyce, J. N. (1991). Ontogeny of dopamine D1 and D2 receptor subtypes in rat basal ganglia: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research. Developmental Brain Research, 60*(2), 161-177. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0165-3806(91)90045-k

Rasmuson, S., Olsson, T., Henriksson, B. G., Kelly, P. A., Holmes, M. C., Seckl, J. R., & Mohammed, A. H. (1998). Environmental enrichment selectively increases 5-HT1A receptor mRNA expression and binding in the rat hippocampus. *Brain Research. Molecular Brain Research, 53*(1-2), 285-290. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0169-328x(97)00317-3

Rasmussen, E. B., & Hillman, C. (2011). Naloxone and rimonabant reduce the reinforcing properties of exercise in rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 19*(6), 389-400. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0024142

Rauhut, A. S., Warnick, J. A., & Stasior, A. L. (2020). Differential effects of voluntary exercise on development and expression of methamphetamine conditioned hyperactivity and sensitization in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 193*, 172934. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2020.172934

Renteria Diaz, L., Siontas, D., Mendoza, J., & Arvanitogiannis, A. (2013). High levels of wheel running protect against behavioral sensitization to cocaine. *Behavioural Brain Research, 237*, 82-85. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2012.09.014

Rezende, E. L., Kelly, S. A., Gomes, F. R., Chappell, M. A., & Garland, T., Jr. (2006). Effects of size, sex, and voluntary running speeds on costs of locomotion in lines of laboratory mice selectively bred for high wheel-running activity. *Physiological and Biochemical Zoology: PBZ, 79*(1), 83-99. http:/dx.doi.org/ 10.1086/498187

Richardson, K. A., Hester, A. K., & McLemore, G. L. (2016). Prenatal cannabis exposure - The "first hit" to the endocannabinoid system. *Neurotoxicology and Teratology, 58*, 5-14. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.ntt.2016.08.003

Rigoli, F., Chew, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2018). Learning contextual reward expectations for value adaptation. *Journal of Cognitive Neuroscience, 30*(1), 50-69. http:/dx.doi.org/ 10.1162/jocn_a_01191

Robbe, D., Alonso, G., Duchamp, F., Bockaert, J., & Manzoni, O. J. (2001). Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience, 21*(1), 109-116.

Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(2), 228-236. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0959-4388(96)80077-8

Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology, 3*(1), 1-58. http:/dx.doi.org/ 10.1002/cphy.c110062

Roberts, M. D., Company, J. M., Brown, J. D., Toedebusch, R. G., Padilla, J., Jenkins, N. T., . . . & Booth, F. W. (2012). Potential clinical translation of juvenile rodent inactivity models to study the onset of childhood obesity. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 303*(3), R247-258. http:/dx.doi.org/ 10.1152/ajpregu.00167.2012

Robison, L. S., Swenson, S., Hamilton, J., & Thanos, P. K. (2018). Exercise reduces dopamine D1R and increases D2R in rats: implications for addiction. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 50*(8), 1596-1602. http:/dx.doi.org/ 10.1249/MSS.0000000000001627

Rodriguez, D., & Audrain-McGovern, J. (2004). Team sport participation and smoking: analysis with general growth mixture modeling. *Journal of Pediatric Psychology, 29*(4), 299-308. http:/dx.doi.org/ 10.1093/jpepsy/jsh031

Rodriguez Garcia, P. L., Lopez Villalba, F. J., Lopez Minarro, P. A., & Garcia Canto, E. (2014). Physical exercise, energy expenditure and tobacco consumption in adolescents from Murcia (Spain). *Archivos Argentinos de Pediatria, 112*(1), 12-18. http:/dx.doi.org/ 10.5546/aap.2014.eng.12

Roessler, K. K. (2010). Exercise treatment for drug abuse--a Danish pilot study. *Scandinavian Journal of Public Health, 38*(6), 664-669. http:/dx.doi.org/ 10.1177/1403494810371249

Romero, J., Garcia-Palomero, E., Castro, J. G., Garcia-Gil, L., Ramos, J. A., & Fernandez-Ruiz, J. J. (1997). Effects of chronic exposure to delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Research. Molecular Brain Research, 46*(1-2), 100-108. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0169-328x(96)00277-x

Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research, 78*(1), 57-65. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0166-4328(95)00216-2

Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M., & Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Research, 153*(3), 563-576. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0006-8993(78)90340-2

Roth, M. E., Casimir, A. G., & Carroll, M. E. (2002). Influence of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered heroin in female rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 72*(1-2), 313-318. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(01)00777-8

Saleh, M. C., Connell, B. J., & Saleh, T. M. (2013). Resveratrol induced neuroprotection is mediated via both estrogen receptor subtypes, ER(alpha) and ER(beta). *Neuroscience Letters, 548*, 217-221. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neulet.2013.05.057

Salmon, P. (2001). Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical Psychology Review, 21*(1), 33-61. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0272-7358(99)00032-x

Sanudo-Pena, M. C., Romero, J., Seale, G. E., Fernandez-Ruiz, J. J., & Walker, J. M. (2000). Activational role of cannabinoids on movement. *European Journal of Pharmacology, 391*(3), 269-274. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0014-2999(00)00044-3

Schlauch, R. C., Breiner, M. J., Stasiewicz, P. R., Christensen, R. L., & Lang, A. R. (2013). Women inmate substance abusers' reactivity to visual alcohol, cigarette, marijuana, and crack-cocaine cues: approach and avoidance as separate dimensions of reactivity. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 35*(1), 45-56. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s10862-012-9313-6

Schoenfeld, T. J., & Swanson, C. (2021). A runner's high for new neurons? Potential role for endorphins in exercise effects on adult neurogenesis. *Biomolecules, 11*(8). http:/dx.doi.org/ 10.3390/biom11081077

Schramm-Sapyta, N. L., Walker, Q. D., Caster, J. M., Levin, E. D., & Kuhn, C. M. (2009). Are adolescents more vulnerable to drug addiction than adults? Evidence from animal models. *Psychopharmacology, 206*(1), 1-21. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-009-1585-5

Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron, 36*(2), 241-263. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0896-6273(02)00967-4

Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and Brain Functions: BBF, 6*, 24. http:/dx.doi.org/ 10.1186/1744-9081-6-24

Schultz, W. (2016a). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 18*(1), 23-32.

Schultz, W. (2016b). Reward functions of the basal ganglia. *Journal Neural Transmission (Vienna), 123*(7), 679-693. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00702-016-1510-0

Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science, 275*(5306), 1593-1599. http:/dx.doi.org/ 10.1126/science.275.5306.1593

See, R. E., Elliott, J. C., & Feltenstein, M. W. (2007). The role of dorsal vs ventral striatal pathways in cocaine-seeking behavior after prolonged abstinence in rats. *Psychopharmacology, 194*(3), 321-331. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-007-0850-8

Seedall, R. B., & Anthony, J. C. (2013). Risk estimates for starting tobacco, alcohol, and other drug use in the United States: male-female differences and the possibility that 'limiting time with friends' is protective. *Drug and Alcohol Dependence, 133*(2), 751-753. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2013.06.035

Segarra, A. C., Torres-Diaz, Y. M., Silva, R. D., Puig-Ramos, A., Menendez-Delmestre, R., Rivera-Bermudez, J. G., . . . & Agosto-Rivera, J. L. (2014). Estrogen receptors mediate estradiol's effect on sensitization and CPP to cocaine in female rats: role of contextual cues. *Hormones and Behavior, 65*(2), 77-87. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yhbeh.2013.12.007

Sellami, M., Dhahbi, W., Hayes, L. D., Kuvacic, G., Milic, M., & Padulo, J. (2018). The effect of acute and chronic exercise on steroid hormone fluctuations in young and middle-aged men. *Steroids, 132*, 18-24. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.steroids.2018.01.011

Seney, M. L., & Sibille, E. (2014). Sex differences in mood disorders: perspectives from humans and rodent models. *Biology of Sex Differences, 5*(1), 17. http:/dx.doi.org/ 10.1186/s13293-014-0017-3

Seo, D. Y., Lee, S., Kim, N., Ko, K. S., Rhee, B. D., Park, B. J., & Han, J. (2013). Morning and evening exercise. *Integrative Medicine Research, 2*(4), 139-144. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.imr.2013.10.003

Sescousse, G., Caldu, X., Segura, B., & Dreher, J. C. (2013). Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37*(4), 681-696. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2013.02.002

Sevy, S., Hassoun, Y., Bechara, A., Yechiam, E., Napolitano, B., Burdick, K., . . . & Malhotra, A. (2006). Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology, 188*(2), 228-235. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-006-0450-z

Sewright, K. A., Hubal, M. J., Kearns, A., Holbrook, M. T., & Clarkson, P. M. (2008). Sex differences in response to maximal eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 40*(2), 242-251. http:/dx.doi.org/ 10.1249/mss.0b013e31815aedda

Seyle, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature, 138*, 32.

Seyle, H. (1976). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill

Sforzo, G. A., Seeger, T. F., Pert, C. B., Pert, A., & Dotson, C. O. (1986). In vivo opioid receptor occupation in the rat brain following exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 18*(4), 380-384.

Sharrett-Field, L., Butler, T. R., Reynolds, A. R., Berry, J. N., & Prendergast, M. A. (2013). Sex differences in neuroadaptation to alcohol and withdrawal neurotoxicity. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology, 465*(5), 643-654. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00424-013-1266-4

Sheel, A. W. (2016). Sex differences in the physiology of exercise: an integrative perspective. *Experimental Physiology, 101*(2), 211-212. http:/dx.doi.org/ 10.1113/EP085371

Shulman, E. P., Smith, A. R., Silva, K., Icenogle, G., Duell, N., Chein, J., & Steinberg, L. (2016). The dual systems model: Review, reappraisal, and

reaffirmation. *Developmental Cognitive Neuroscience, 17*, 103-117. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.dcn.2015.12.010

Siedlik, J. A., Benedict, S. H., Landes, E. J., Weir, J. P., Vardiman, J. P., & Gallagher, P. M. (2016). Acute bouts of exercise induce a suppressive effect on lymphocyte proliferation in human subjects: A meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity, 56*, 343-351. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbi.2016.04.008

Silverman, M. H., Jedd, K., & Luciana, M. (2015). Neural networks involved in adolescent reward processing: An activation likelihood estimation meta-analysis of functional neuroimaging studies. *NeuroImage, 122*, 427-439. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroimage.2015.07.083

Simons-Morton, B., Lerner, N., & Singer, J. (2005). The observed effects of teenage passengers on the risky driving behavior of teenage drivers. *Accident Analysis and Prevention, 37*(6), 973-982. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.aap.2005.04.014

Singer, B., Friedman, E., Seeman, T., Fava, G. A., & Ryff, C. D. (2005). Protective environments and health status: cross-talk between human and animal studies. *Neurobiology of Aging, 26*(Suppl 1), 113-118. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.020

Singhal, G., Morgan, J., Jawahar, M. C., Corrigan, F., Jaehne, E. J., Toben, C., . . . & Baune, B. T. (2019). The effects of short-term and long-term environmental enrichment on locomotion, mood-like behavior, cognition and hippocampal gene expression. *Behavioural Brain Research, 368*, 111917. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2019.111917

Sisti, H. M., & Lewis, M. J. (2001). Naloxone suppression and morphine enhancement of voluntary wheel-running activity in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 70*(2-3), 359-365. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(01)00624-4

Smail, M. A., Smith, B. L., Nawreen, N., & Herman, J. P. (2020). Differential impact of stress and environmental enrichment on corticolimbic circuits. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 197*, 172993. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2020.172993

Smelson, D., Chen, K. W., Ziedonis, D., Andes, K., Lennox, A., Callahan, L., . . . & Eisenberg, D. (2013). A pilot study of Qigong for reducing cocaine craving

early in recovery. *Journal of Alternative and Complementary Medicine, 19*(2), 97-101. http:/dx.doi.org/ 10.1089/acm.2012.0052

Smethells, J. R., Greer, A., Dougen, B., & Carroll, M. E. (2020). Effects of voluntary exercise and sex on multiply-triggered heroin reinstatement in male and female rats. *Psychopharmacology, 237*(2), 453-463. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-019-05381-2

Smith, M. A., Bryant, P. A., & McClean, J. M. (2003). Social and environmental enrichment enhances sensitivity to the effects of kappa opioids: studies on antinociception, diuresis and conditioned place preference. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 76*(1), 93-101. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0091-3057(03)00189-8

Smith, M. A., Chisholm, K. A., Bryant, P. A., Greene, J. L., McClean, J. M., Stoops, W. W., & Yancey, D. L. (2005). Social and environmental influences on opioid sensitivity in rats: importance of an opioid's relative efficacy at the mu-receptor. *Psychopharmacology, 181*(1), 27-37. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-005-2218-2

Smith, M. A., Fronk, G. E., Abel, J. M., Lacy, R. T., Bills, S. E., & Lynch, W. J. (2018). Resistance exercise decreases heroin self-administration and alters gene expression in the nucleus accumbens of heroin-exposed rats. *Psychopharmacology, 235*(4), 1245-1255. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-018-4840-9

Smith, M. A., Fronk, G. E., Zhang, H., Magee, C. P., & Robinson, A. M. (2016). Acute bouts of wheel running decrease cocaine self-administration: Influence of exercise output. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 150-151*, 94-99. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2016.10.001

Smith, M. A., Greene-Naples, J. L., Lyle, M. A., Iordanou, J. C., & Felder, J. N. (2009). The effects of repeated opioid administration on locomotor activity: I. Opposing actions of mu and kappa receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 330*(2), 468-475. http:/dx.doi.org/ 10.1124/jpet.108.150011

Smith, M. A., & Lyle, M. A. (2006). Chronic exercise decreases sensitivity to mu opioids in female rats: correlation with exercise output. *Pharmacology,*

Biochemistry, and Behavior, 85(1), 12-22. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2006.06.020

Smith, M. A., Pennock, M. M., Walker, K. L., & Lang, K. C. (2012). Access to a running wheel decreases cocaine-primed and cue-induced reinstatement in male and female rats. *Drug and Alcohol Dependence, 121*(1-2), 54-61. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2011.08.006

Smith, M. A., & Pitts, E. G. (2011). Access to a running wheel inhibits the acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 100*(2), 237-243. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2011.08.025

Smith, M. A., & Pitts, E. G. (2012). Wheel running decreases the positive reinforcing effects of heroin. *Pharmacological Reports, 64*(4), 960-964. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s1734-1140(12)70891-5

Smith, M. A., Schmidt, K. T., Iordanou, J. C., & Mustroph, M. L. (2008). Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug and Alcohol Dependence, 98*(1-2), 129-135. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2008.05.006

Smith, M. A., Walker, K. L., Cole, K. T., & Lang, K. C. (2011). The effects of aerobic exercise on cocaine self-administration in male and female rats. *Psychopharmacology, 218*(2), 357-369. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-011-2321-5

Smith, M. A., & Witte, M. A. (2012). The effects of exercise on cocaine self-administration, food-maintained responding, and locomotor activity in female rats: importance of the temporal relationship between physical activity and initial drug exposure. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 20*(6), 437-446. http:/dx.doi.org/ 10.1037/a0029724

Smith, M. A., & Yancey, D. L. (2003). Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: mu-opioid tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology, 168*(4), 426-434. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-003-1471-5

Snyder, M. A., Smejkalova, T., Forlano, P. M., & Woolley, C. S. (2010). Multiple ERbeta antisera label in ERbeta knockout and null mouse tissues. *Journal of Neuroscience Methods, 188*(2), 226-234. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.jneumeth.2010.02.012

Soares, J., Holmes, P. V., Renner, K. J., Edwards, G. L., Bunnell, B. N., & Dishman, R. K. (1999). Brain noradrenergic responses to footshock after chronic activity-wheel running. *Behavioral Neuroscience, 113*(3), 558-566. http:/dx.doi.org/ 10.1037//0735-7044.113.3.558

Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1994). Effects of dopamine depletions in the medial prefrontal cortex on DRL performance and motor activity in the rat. *Brain Research, 642*(1-2), 20-28. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0006-8993(94)90901-6

Solinas, M., Belujon, P., Fernagut, P. O., Jaber, M., & Thiriet, N. (2019). Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *Journal of Neural Transmission (Vienna), 126*(4), 481-516. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00702-018-1957-2

Solinas, M., Chauvet, C., Thiriet, N., El Rawas, R., & Jaber, M. (2008). Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(44), 17145-17150. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.0806889105

Somani, S. M., & Rybak, L. P. (1996). Comparative effects of exercise training on transcription of antioxidant enzyme and the activity in old rat heart. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 40*(3), 205-212.

Spanagel, R. (2020). Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 22*(3), 241-250. http:/dx.doi.org/ 10.31887/DCNS.2020.22.3/rspanagel

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24*(4), 417-463. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0149-7634(00)00014-2

Spencer, S., Scofield, M., & Kalivas, P. W. (2016). The good and bad news about glutamate in drug addiction. *Journal of Psychopharmacology, 30*(11), 1095-1098. http:/dx.doi.org/ 10.1177/0269881116655248

Springer, K. W., Sheridan, J., Kuo, D., & Carnes, M. (2007). Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse & Neglect, 31*(5), 517-530. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.chiabu.2007.01.003

Stairs, D. J., & Bardo, M. T. (2009). Neurobehavioral effects of environmental enrichment and drug abuse vulnerability. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 92*(3), 377-382. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2009.01.016

Stefanik, M. T., Kupchik, Y. M., Brown, R. M., & Kalivas, P. W. (2013). Optogenetic evidence that pallidal projections, not nigral projections, from the nucleus accumbens core are necessary for reinstating cocaine seeking. *Journal of Neuroscience, 33*(34), 13654-13662. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.1570-13.2013

Steinberg, E. E., Boivin, J. R., Saunders, B. T., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2014). Positive reinforcement mediated by midbrain dopamine neurons requires D1 and D2 receptor activation in the nucleus accumbens. *PloS One, 9*(4), e94771. http:/dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0094771

Stice, E., Ragan, J., & Randall, P. (2004). Prospective relations between social support and depression: differential direction of effects for parent and peer support? *Journal of Abnormal Psychology, 113*(1), 155-159. http:/dx.doi.org/ 10.1037/0021-843X.113.1.155

Stuber, G. D., Roitman, M. F., Phillips, P. E., Carelli, R. M., & Wightman, R. M. (2005). Rapid dopamine signaling in the nucleus accumbens during contingent and noncontingent cocaine administration. *Neuropsychopharmacology, 30*(5), 853-863. http:/dx.doi.org/ 10.1038/sj.npp.1300619

Stummer, W., Baethmann, A., Murr, R., Schurer, L., & Kempski, O. S. (1995). Cerebral protection against ischemia by locomotor activity in gerbils. Underlying mechanisms. *Stroke, 26*(8), 1423-1429; discussion 1430. http:/dx.doi.org/ 10.1161/01.str.26.8.1423

Stummer, W., Weber, K., Tranmer, B., Baethmann, A., & Kempski, O. (1994). Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke, 25*(9), 1862-1869. http:/dx.doi.org/ 10.1161/01.str.25.9.1862

Su, F., Wang, F., Zu, R., & Li, H. (2009). Determination of 5-hydroxytryptamine, norephrine, dopamine and their metabolites in rat brain tissue by LS-EMI-MS-MS., *Chromatographia, 69,* 207-213. https:/dx.doi.org/10.1365/s10337-008-0879-9.

Svobodova Burianova, J., & Syka, J. (2020). Postnatal exposure to an acoustically enriched environment alters the morphology of neurons in the adult rat auditory system. *Brain Structure & Function, 225*(7), 1979-1995. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00429-020-02104-8

Swanson, C. J., & Kalivas, P. W. (2000). Regulation of locomotor activity by metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens and ventral tegmental area. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 292*(1), 406-414.

Swanson, L. W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Research Bulletin, 9*(1-6), 321-353. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0361-9230(82)90145-9

Swenson, S., Blum, K., McLaughlin, T., Gold, M. S., & Thanos, P. K. (2020). The therapeutic potential of exercise for neuropsychiatric diseases: A review. *Journal of the Neurological Sciences, 412*, 116763. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.jns.2020.116763

Szabo, B., & Schlicker, E. (2005). Effects of cannabinoids on neurotransmission. *Handbook of Experimental Pharmacology,* (168), 327-365. http:/dx.doi.org/ 10.1007/3-540-26573-2_11

Tarazi, F. I., Tomasini, E. C., & Baldessarini, R. J. (1998). Postnatal development of dopamine D4-like receptors in rat forebrain regions: comparison with D2-like receptors. *Brain Research. Developmental Brain Research, 110*(2), 227-233. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0165-3806(98)00111-4

Tarazi, F. I., Tomasini, E. C., & Baldessarini, R. J. (1999). Postnatal development of dopamine D1-like receptors in rat cortical and striatolimbic brain regions: An autoradiographic study. *Developmental Neuroscience, 21*(1), 43-49. http:/dx.doi.org/ 10.1159/000017365

Teicher, M. H., Andersen, S. L., & Hostetter, J. C., Jr. (1995). Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Brain Research. Developmental Brain Research, 89*(2), 167-172. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0165-3806(95)00109-q

Tejeda, H. A., Natividad, L. A., Orfila, J. E., Torres, O. V., & O'Dell, L. E. (2012). Dysregulation of kappa-opioid receptor systems by chronic nicotine modulate

the nicotine withdrawal syndrome in an age-dependent manner. *Psychopharmacology, 224*(2), 289-301. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-012-2752-7

Telzer, E. H., Ichien, N. T., & Qu, Y. (2015). Mothers know best: redirecting adolescent reward sensitivity toward safe behavior during risk taking. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 10*(10), 1383-1391. http:/dx.doi.org/ 10.1093/scan/nsv026

Terry-McElrath, Y. M., O'Malley, P. M., & Johnston, L. D. (2011). Exercise and substance use among American youth, 1991-2009. *American Journal of Preventive Medicine, 40*(5), 530-540. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.amepre.2010.12.021

Thanos, P. K., Stamos, J., Robison, L. S., Heyman, G., Tucci, A., Wang, G. J., . . . & Volkow, N. D. (2013). Daily treadmill exercise attenuates cocaine cue-induced reinstatement and cocaine induced locomotor response but increases cocaine-primed reinstatement. *Behavioural Brain Research, 239*, 8-14. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2012.10.035

Thanos, P. K., Tucci, A., Stamos, J., Robison, L., Wang, G. J., Anderson, B. J., & Volkow, N. D. (2010). Chronic forced exercise during adolescence decreases cocaine conditioned place preference in Lewis rats. *Behavioural Brain Research, 215*(1), 77-82. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2010.06.033

Thiriet, N., Gennequin, B., Lardeux, V., Chauvet, C., Decressac, M., Janet, T., . . . & Solinas, M. (2011). Environmental enrichment does not reduce the rewarding and neurotoxic effects of methamphetamine. *Neurotoxicity Research, 19*(1), 172-182. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s12640-010-9158-2

Thompson, Z., Argueta, D., Garland, T., Jr., & DiPatrizio, N. (2017). Circulating levels of endocannabinoids respond acutely to voluntary exercise, are altered in mice selectively bred for high voluntary wheel running, and differ between the sexes. *Physiology & Behavior, 170*, 141-150. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2016.11.041

Thu, V. T., Kim, H. K., & Han, J. (2017). Acute and chronic exercise in animal models. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 999*, 55-71. http:/dx.doi.org/ 10.1007/978-981-10-4307-9_4

Titterness, A. K., Wiebe, E., Kwasnica, A., Keyes, G., & Christie, B. R. (2011). Voluntary exercise does not enhance long-term potentiation in the adolescent female dentate gyrus. *Neuroscience, 183*, 25-31. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2011.03.050

Torregrossa, M. M., & Kalivas, P. W. (2008). Microdialysis and the neurochemistry of addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 90*(2), 261-272. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.pbb.2007.09.001

Toval, A., Garrigos, D., Kutsenko, Y., Popovic, M., Do-Couto, B. R., Morales-Delgado, N., . . . & Ferran, J. L. (2021). Dopaminergic modulation of forced running performance in adolescent rats: role of striatal D1 and extra-striatal D2 dopamine receptors. *Molecular Neurobiology, 58*(4), 1782-1791. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s12035-020-02252-2

Tseng, A., Nguyen, K., Hamid, A., Garg, M., Marquez, P., & Lutfy, K. (2013). The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward. *Neuropharmacology, 73*, 290-300. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2013.06.001

Tseng, K. Y., & O'Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *Journal of Neuroscience, 24*(22), 5131-5139. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.1021-04.2004

Valjent, E., Biever, A., Gangarossa, G., & Puighermanal, E. (2019). Dopamine signaling in the striatum. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 116*, 375-396. http:/dx.doi.org/ 10.1016/bs.apcsb.2019.01.004

van Duijvenvoorde, A. C., Jansen, B. R., Visser, I., & Huizenga, H. M. (2010). Affective and cognitive decision-making in adolescents. *Developmental Neuropsychology, 35*(5), 539-554. http:/dx.doi.org/ 10.1080/87565641.2010.494749

van Etten, M. L., & Anthony, J. C. (2001). Male-female differences in transitions from first drug opportunity to first use: searching for subgroup variation by age, race, region, and urban status. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine, 10*(8), 797-804. http:/dx.doi.org/ 10.1089/15246090152636550

van Heeringen, K., & Dwivedi, Y. (2012). Stress diathesis model in suicidal behavior. In Y. Dwivedi (Ed.), *The Neurobiological Basis of Suicide* (chapt. 6). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.

van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96*(23), 13427-13431. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.96.23.13427

van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews. Neuroscience, 1*(3), 191-198. http:/dx.doi.org/ 10.1038/35044558

Vander Weele, C. M., Porter-Stransky, K. A., Mabrouk, O. S., Lovic, V., Singer, B. F., Kennedy, R. T., & Aragona, B. J. (2014). Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: dramatic difference between morphine and oxycodone delivery. *European Journal of Neuroscience, 40*(7), 3041-3054. http:/dx.doi.org/ 10.1111/ejn.12709

Vargas, L. S., Ramires Lima, K., Piaia Ramborger, B., Roehrs, R., Izquierdo, I., & Mello-Carpes, P. B. (2020). Catecholaminergic hippocampal activation is necessary for object recognition memory persistence induced by one-single physical exercise session. *Behavioural Brain Research, 379*, 112356. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2019.112356

Vaughan, G., Kompanijec, K., Malik, S., & Bechard, A. R. (2021). Childhood trauma and post-trauma environment affect fear memory and alcohol use differently in male and female mice. *Drug and Alcohol Dependence, 219*, 108471. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.drugalcdep.2020.108471

Venniro, M., Zhang, M., Caprioli, D., Hoots, J. K., Golden, S. A., Heins, C., . . . & Shaham, Y. (2018). Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models. *Nature Neuroscience, 21*(11), 1520-1529. http:/dx.doi.org/ 10.1038/s41593-018-0246-6

Verkooijen, K. T., Nielsen, G. A., & Kremers, S. P. (2008). The Association between leisure time physical activity and smoking in adolescence: an examination of potential mediating and moderating factors. *International Journal of Behavioral Medicine, 15*(2), 157-163. http:/dx.doi.org/ 10.1080/10705500801929833

Vetreno, R. P., Bohnsack, J. P., Kusumo, H., Liu, W., Pandey, S. C., & Crews, F. T. (2020). Neuroimmune and epigenetic involvement in adolescent binge ethanol-induced loss of basal forebrain cholinergic neurons: Restoration with voluntary exercise. *Addiction Biology, 25*(2), e12731. http:/dx.doi.org/ 10.1111/adb.12731

Visanji, N. P., Mitchell, S. N., O'Neill, M. J., & Duty, S. (2006). Chronic pre-treatment with nicotine enhances nicotine-evoked striatal dopamine release and alpha6 and beta3 nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNA in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuropharmacology, 50*(1), 36-46. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2005.07.013

Vlachou, S., Stamatopoulou, F., Nomikos, G. G., & Panagis, G. (2008). Enhancement of endocannabinoid neurotransmission through CB1 cannabinoid receptors counteracts the reinforcing and psychostimulant effects of cocaine. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 11*(7), 905-923. http:/dx.doi.org/ 10.1017/S1461145708008717

Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation, 111*(10), 1444-1451. http:/dx.doi.org/ 10.1172/JCI18533

Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine, 374*(4), 363-371. http:/dx.doi.org/ 10.1056/NEJMra1511480

Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell, 162*(4), 712-725. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.cell.2015.07.046

Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Reviews. Neuroscience, 18*(12), 741-752. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nrn.2017.130

Vrinda, M., Sasidharan, A., Aparna, S., Srikumar, B. N., Kutty, B. M., & Shankaranarayana Rao, B. S. (2017). Enriched environment attenuates behavioral seizures and depression in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia, 58*(7), 1148-1158. http:/dx.doi.org/ 10.1111/epi.13767

Wahlstrom, D., White, T., & Luciana, M. (2010). Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neuroscience and*

Biobehavioral Reviews, 34(5), 631-648. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2009.12.007

Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1975). Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes. *Psychological Bulletin, 82*(6), 986-1000.

Wang, D., Wang, Y., Wang, Y., Li, R., & Zhou, C. (2014). Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PloS One, 9*(10), e110728. http:/dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0110728

Wang, D., Zhou, C., & Chang, Y. K. (2015). Acute exercise ameliorates craving and inhibitory deficits in methamphetamine: An ERP study. *Physiology & Behavior, 147*, 38-46. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.physbeh.2015.04.008

Wang, H., Xu, X., Xu, X., Gao, J., & Zhang, T. (2020). Enriched environment and social isolation affect cognition ability via altering excitatory and inhibitory synaptic density in mice hippocampus. *Neurochemical Research, 45*(10), 2417-2432. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11064-020-03102-2

Wang, X., Meng, Z., Wang, J., Zhou, H., Wu, Y., & Wu, J. (2018). Enriched environment improves working memory impairment of mice with traumatic brain injury by enhancing histone acetylation in the prefrontal cortex. *PeerJ, 6*, e6113. http:/dx.doi.org/ 10.7717/peerj.6113

Wang, Y., Wisloff, U., & Kemi, O. J. (2010). Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiological Research, 59*(5), 633-644. http:/dx.doi.org/ 10.33549/physiolres.931928

Werch, C. C., Moore, M. J., DiClemente, C. C., Bledsoe, R., & Jobli, E. (2005). A multihealth behavior intervention integrating physical activity and substance use prevention for adolescents. *Prevention Science, 6*(3), 213-226. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11121-005-0012-3

Werme, M., Messer, C., Olson, L., Gilden, L., Thoren, P., Nestler, E. J., & Brene, S. (2002). DeltaFosB regulates wheel running. *Journal of Neuroscience, 22*(18), 8133-8138.

Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology, 230*(4), 663-671. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-013-3198-2

Widenfalk, J., Olson, L., & Thoren, P. (1999). Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neuroscience Research, 34*(3), 125-132. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0168-0102(99)00051-6

Willoughby, T., Good, M., Adachi, P. J., Hamza, C., & Tavernier, R. (2013). Examining the link between adolescent brain development and risk taking from a social-developmental perspective. *Brain and Cognition, 83*(3), 315-323. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.bandc.2013.09.008

Willuhn, I., Burgeno, L. M., Everitt, B. J., & Phillips, P. E. (2012). Hierarchical recruitment of phasic dopamine signaling in the striatum during the progression of cocaine use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109*(50), 20703-20708. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.1213460109

Willuhn, I., Burgeno, L. M., Groblewski, P. A., & Phillips, P. E. (2014). Excessive cocaine use results from decreased phasic dopamine signaling in the striatum. *Nature Neuroscience, 17*(5), 704-709. http:/dx.doi.org/ 10.1038/nn.3694

Wingo, T., Nesil, T., Choi, J. S., & Li, M. D. (2016). Novelty seeking and drug addiction in humans and animals: From behavior to molecules. *Journal of Neuroimmune Pharmacology, 11*(3), 456-470. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s11481-015-9636-7

Winsauer, P. J., Daniel, J. M., Filipeanu, C. M., Leonard, S. T., Hulst, J. L., Rodgers, S. P., . . . & Sutton, J. L. (2011). Long-term behavioral and pharmacodynamic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in female rats depend on ovarian hormone status. *Addiction Biology, 16*(1), 64-81. http:/dx.doi.org/ 10.1111/j.1369-1600.2010.00227.x

Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience, 19*, 319-340. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev.ne.19.030196.001535

Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research, 14*(2-3), 169-183. http:/dx.doi.org/ 10.1007/BF03033808

Wise, R. A., & Robble, M. A. (2020). Dopamine and Addiction. *Annual Review of Psychology, 71*, 79-106. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev-psych-010418-103337

Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology, 40*, 191-225. http:/dx.doi.org/ 10.1146/annurev.ps.40.020189.001203

Wissman, A. M., McCollum, A. F., Huang, G. Z., Nikrodhanond, A. A., & Woolley, C. S. (2011). Sex differences and effects of cocaine on excitatory synapses in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology, 61*(1-2), 217-227. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuropharm.2011.04.002

Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M., & Ferguson, S. M. (2015). The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience, 301*, 529-541. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033

Yancey, S. L., & Overton, J. M. (1993). Cardiovascular responses to voluntary and treadmill exercise in rats. *Journal of Applied Physiology, 75*(3), 1334-1340. http:/dx.doi.org/ 10.1152/jappl.1993.75.3.1334

Yang, X., He, Z., Zhang, Q., Wu, Y., Hu, Y., Wang, X., . . . & Jia, J. (2012). Pre-ischemic treadmill training for prevention of ischemic brain injury via regulation of glutamate and its transporter GLT-1. *International Journal of Molecular Sciences, 13*(8), 9447-9459. http:/dx.doi.org/ 10.3390/ijms13089447

Yap, M. B., & Devilly, G. J. (2004). The role of perceived social support in crime victimization. *Clinical Psychology Review, 24*(1), 1-14. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.cpr.2003.09.007

Yoo, H. S., Bunnell, B. N., Crabbe, J. B., Kalish, L. R., & Dishman, R. K. (2000). Failure of neonatal clomipramine treatment to alter forced swim immobility: chronic treadmill or activity-wheel running and imipramine. *Physiology & Behavior, 70*(3-4), 407-411. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0031-9384(00)00261-4

Yoo, J. H., Yang, E. M., Lee, S. Y., Loh, H. H., Ho, I. K., & Jang, C. G. (2003). Differential effects of morphine and cocaine on locomotor activity and sensitization in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuroscience Letters, 344*(1), 37-40. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0304-3940(03)00410-5

Yoshimoto, K., McBride, W. J., Lumeng, L., & Li, T. K. (1992). Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol, 9*(1), 17-22. http:/dx.doi.org/ 10.1016/0741-8329(92)90004-t

Young, D., Lawlor, P. A., Leone, P., Dragunow, M., & During, M. J. (1999). Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nature Medicine, 5*(4), 448-453. http:/dx.doi.org/ 10.1038/7449

Yu, K., Kuang, S., Wang, C., Wang, Y., Liu, G., Xie, H., . . . & Wu, Y. (2020). Changes in mitochondria-associated protein expression and mitochondrial function in response to 2 weeks of enriched environment training after cerebral ischaemia-reperfusion injury. *Journal of Molecular Neuroscience, 70*(3), 413-421. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s12031-019-01428-3

Yu, K. W., Wang, C. J., Wu, Y., Wang, Y. Y., Wang, N. H., Kuang, S. Y., . . . & Wu, J. F. (2020). An enriched environment increases the expression of fibronectin type III domain-containing protein 5 and brain-derived neurotrophic factor in the cerebral cortex of the ischemic mouse brain. *Neural Regeneration Research, 15*(9), 1671-1677. http:/dx.doi.org/ 10.4103/1673-5374.276339

Zhang, J., & Yen, S. T. (2015). Physical activity, gender difference, and depressive symptoms. *Health Services Research, 50*(5), 1550-1573. http:/dx.doi.org/ 10.1111/1475-6773.12285

Zhang, L., Feng, Y., Ji, W., Liu, J., & Liu, K. (2017). Effect of Voluntary Wheel Running on striatal dopamine level and neurocognitive behaviors after Molar loss in rats. *Behavioural Neurology, 2017*, 6137071. http:/dx.doi.org/ 10.1155/2017/6137071

Zhao, J. L., Jiang, W. T., Wang, X., Cai, Z. D., Liu, Z. H., & Liu, G. R. (2020). Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neuroscience and Therapeutic, 26*(9), 885-895. http:/dx.doi.org/ 10.1111/cns.13385

Zhao, W., & Becker, J. B. (2010). Sensitization enhances acquisition of cocaine self-administration in female rats: estradiol further enhances cocaine intake after acquisition. *Hormones and Behavior, 58*(1), 8-12. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yhbeh.2009.09.005

Zhou, Y., Zhao, M., Zhou, C., & Li, R. (2016). Sex differences in drug addiction and response to exercise intervention: From human to animal studies. *Frontiers in Neuroendocrinology, 40*, 24-41. http:/dx.doi.org/ 10.1016/j.yfrne.2015.07.001

Zhou, Z., Blandino, P., Yuan, Q., Shen, P. H., Hodgkinson, C. A., Virkkunen, M., . . . & Goldman, D. (2019). Exploratory locomotion, a predictor of addiction

vulnerability, is oligogenic in rats selected for this phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 116*(26), 13107-13115. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.1820410116

Zhu, J., Green, T., Bardo, M. T., & Dwoskin, L. P. (2004). Environmental enrichment enhances sensitization to GBR 12935-induced activity and decreases dopamine transporter function in the medial prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research, 148*(1-2), 107-117. http:/dx.doi.org/ 10.1016/s0166-4328(03)00190-6

Zimmer, A., Zimmer, A. M., Hohmann, A. G., Herkenham, M., & Bonner, T. I. (1999). Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96*(10), 5780-5785. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.96.10.5780

Zlebnik, N. E., Anker, J. J., & Carroll, M. E. (2012). Exercise to reduce the escalation of cocaine self-administration in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology, 224*(3), 387-400. http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00213-012-2760-7

Zlebnik, N. E., & Cheer, J. F. (2016). Drug-induced alterations of endocannabinoid-mediated plasticity in brain reward regions. *Journal of Neuroscience, 36*(40), 10230-10238. http:/dx.doi.org/ 10.1523/JNEUROSCI.1712-16.2016

Zou, Z., Wang, H., Uquillas, F., Wang, Z., Ding, J., & Chen, H. (2017). Definition of substance and non-substance addiction. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 1010*, 21–41. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1_2

Zschucke, E., Heinz, A., & Ströhle, A. (2012). Exercise and physical activity in the therapy of substance use disorders. *The Scientific World Journal, 2012*, 901741. http:/dx.doi.org/ 10.1100/2012/901741

Zweifel, L. S., Parker, J. G., Lobb, C. J., Rainwater, A., Wall, V. Z., Fadok, J. P., . . . & Palmiter, R. D. (2009). Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(18), 7281-7288. http:/dx.doi.org/ 10.1073/pnas.0813415106

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με το μοντέλο προδιάθεσης-στρες, τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα τροφοδοτούν την προϋπάρχουσα γενετική ευαλωτότητα, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών, στις οποίες περιλαμβάνεται και ο εθισμός σε ουσίες, ο οποίος ορίζεται ως μία διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από ακαταμάχητη επιθυμία για λήψη μιας ουσίας και απώλεια ελέγχου παρά τις αρνητικές επιπτώσεις που έχει η χρήση. Κυρίαρχο ρόλο στον εθισμό παίζει το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Η εφηβεία θεωρείται μία περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας συμβαίνουν στον εγκέφαλο του ατόμου ποικίλες δομικές και λειτουργικές αλλαγές, ενώ η δυσλειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου σε αυτή την ηλικία δύναται να αποτελέσει παράγοντα επικινδυνότητας για την υιοθέτηση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, όπως η χρήση και η κατάχρηση ουσιών. Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη φυσιολογία του ατόμου και την εγκεφαλική λειτουργία, ενεργοποιώντας ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως π.χ. η σωματική άσκηση, φαίνεται να προάγουν περισσότερο την υγεία και ευεξία του ατόμου. Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η σωματική άσκηση αποτελεί έναν φυσικό ενισχυτή με αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές ιδιότητες, οι οποίες κατά γενική ομολογία έχουν σχετιστεί αρνητικά με τη χρήση εθιστικών ψυχοτρόπων ουσιών. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί στη μελέτη της άσκησης, ως μέσο πρόληψης ή θεραπείας σε άτομα που έχουν εξαρτηθεί, ωστόσο λίγα είναι γνωστά για το πώς η σωματική άσκηση επιδρά στα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής, ιδιαίτερα μάλιστα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Με δεδομένο πως κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ο ανθρώπινος εγκέφαλος βρίσκεται ακόμα σε διαδικασία ωρίμανσης, οι επιπτώσεις της οποιασδήποτε παγιωμένης συμπεριφοράς, εμφανίζονται πολύ πιο ισχυρές. Σε προκλινικό επίπεδο, τα πρότυπα άσκησης που χρησιμοποιούνται σε μελέτες ζώων εργαστηρίου περιλαμβάνουν την εξαναγκασμένη άσκηση και την εκούσια άσκηση σε κινούμενες ρόδες. Η χρόνια εκούσια σωματική άσκηση, αποδεδειγμένα πλησιάζει περισσότερο στην ανθρώπινη συμπεριφορά, ενώ αναπάντητο παραμένει το ερώτημα εάν μπορεί να τροποποιήσει τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, μέσω πιο μακροχρόνιων και μόνιμων νευροπροσαρμοστικών αλλαγών, συμβάλλοντας

καθοριστικά στην πρόληψη της χρήσης ουσιών. Ως εκ τούτου, στόχος της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής ήταν να μελετήσει τις επιδράσεις της χρόνιας εκούσιας σωματικής άσκησης, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (από τον απογαλακτισμό έως την ενηλικίωση) στην ευαισθησία του νευρωνικού συστήματος ανταμοιβής. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη μελέτη αξιοποιώντας το πειραματικό πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού συγκρίναμε την ευαισθησία του συστήματος ανταμοιβής του έξω υποθαλάμου στην πειραματική ομάδα (άσκηση) και την ομάδα ελέγχου (όχι άσκηση) με βάση τις εξής παραμέτρους: α) χρόνος που απαιτείται για την εκμάθηση του μοχλού, β) ελάχιστη συχνότητα ρεύματος που απαιτείται για την έκλυση αυτοερεθισμού, γ) συνολικός αριθμός προειδοποιητικών ερεθισμάτων (priming) από τον πειραματιστή μέχρι την έκλυση αυτοερεθισμού, δ) ουδός και ασύμπτωτος μετά τη σταθεροποίηση της συμπεριφοράς αυτοερεθισμού. Στη συνέχεια εξετάσαμε την επίδραση διαφορετικών δόσεων κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC στην αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης του εγκεφαλικού ερεθισμού. Στη δεύτερη μελέτη εξετάσαμε την επίδραση της εκούσιας σωματικής άσκησης στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα των ζώων εργαστηρίου, έπειτα από έκθεση σε νέο περιβάλλον, μια συμπεριφορά που έχει συσχετιστεί με αυξημένη ευαλωτότητα αναζήτησης εθιστικών ουσιών σε ζώα εργαστηρίου. Ακολούθως, εξετάσαμε την επίδραση διαφορετικών δόσεων κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC στην αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα. Στην τρίτη μελέτη εξετάσαμε πώς η χρόνια εκούσια σωματική άσκηση επηρεάζει τα βασικά επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στην περιοχή του ραβδωτού, μια δομή κομβικής σημασίας στις διεργασίες της ανταμοιβής και του εθισμού. Επιπλέον συγκρίναμε τα επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της στις δύο ομάδες μετά από τη χορήγηση κοκαΐνης, μορφίνης και Δ^9-THC. Τέλος, στην τέταρτη και τελευταία μελέτη εξετάσαμε στις δύο ομάδες τα επίπεδα των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης σε περιοχές των κυκλωμάτων ανταμοιβής και ειδικότερα στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, τον επικλινή πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό. Τα ευρήματα των μελετών μας έδειξαν πως η άσκηση έκανε λιγότερο ευαίσθητα τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής στα ζώα εργαστηρίου της ομάδας της άσκησης όπως επίσης μείωσε και την εξερευνητική συμπεριφορά τους σε νέο περιβάλλον. Η επίδραση αυτή ερμηνεύεται από τη μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού, όπως φάνηκε από τις νευροχημικές μελέτες. Αναφορικά με τα ψυχοδιεγερτικά φάρμακα, η άσκηση περιόρισε τις ενισχυτικές δράσεις της κοκαΐνης

στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό χωρίς ωστόσο να περιορίσει τις επιδράσεις της κοκαΐνης στην κινητική δραστηριότητα των ζώων εργαστηρίου. Η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού των ζώων εργαστηρίου της ομάδας της άσκησης μπορεί να ερμηνεύσει την προστατευτική δράση της στην ενισχυτική δράση της κοκαΐνης, χωρίς ωστόσο να εξηγεί την αυξημένη υπερκινητικότητα που παρατηρήθηκε. Αναφορικά με τα οπιούχα, η άσκηση αύξησε την ενισχυτική δράση της μορφίνης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, ενώ μείωσε την κινητική δραστηριότητα που αυτή προκαλεί. Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύονται από την αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού, στα ζώα εργαστηρίου της ομάδας της άσκησης. Αναφορικά με τα κανναβινοειδή, η άσκηση κατάφερε να αναστείλει τόσο τις διφασικές επιδράσεις της Δ^9-THC στην ανταμοιβή (ενισχυτική στη μικρή δόση και ανηδονική στη μεγάλη δόση), όσο και την επίδραση της στην κινητική δραστηριότητα. Επιπλέον, μετά από τη χορήγηση της μικρής δόσης της Δ^9-THC, εμφανίστηκε μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, εύρημα που μπορεί να ερμηνεύσει την αναστολή της ενισχυτικής δράσης και της υπερκινητικότητας σε συμπεριφορικό επίπεδο. Η μελέτη αυτοραδιογραφίας δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των D_2 υποδοχέων στις περιοχές του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, του επικλινή πυρήνα ή του προμετωπιαίου φλοιού. Η παρούσα διδακτορική διατριβή προσφέρει νέα ερευνητικά δεδομένα σε προκλινικό επίπεδο, τα οποία ενισχύουν την άποψη πως η σωματική άσκηση δύναται να δράσει σε επίπεδο πρόληψης της χρήσης και της κατάχρησης εξαρτησιογόνων ουσιών, τροποποιώντας τα νευρωνικά κυκλώματα ανταμοιβής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και ιδιαίτερα μάλιστα της εφηβείας Επιπρόσθετα, επιβεβαιώνει την προστατευτική επίδραση της χρόνιας εκούσιας σωματικής άσκησης κατά την ανάπτυξη στις ευφοριογόνες δράσεις των ψυχοδιεγερτικών και των κανναβινοειδών, συσχετίζοντας την με τα επίπεδα της ντοπαμίνης στην περιοχή του ραβδωτού.

8. ABSTRACT

According to the diathesis-stress model, environmental stimuli interact with genetic predisposition resulting in the development of a psychiatric disorder, including addiction, which is defined as a brain disorder characterized by craving and loss of control despite the negative effects. It is well-known that the mesolimbic dopaminergic system plays the main role in addiction. Adolescence is considered as a period during which a majority of structural and functional changes are taking place, while the dysfunctional brain development is associated with increased risk of adopting high risk behaviors such as drug use and abuse. It seems that interventions targeting an individual's physiology by activating the central nervous system, i.e physical activity, mostly promote health and wellness. Research data indicate that physical activity is a natural reinforcer that exerts antidepressant and anxiolytic effects which have been negatively associated with the use of addictive, psychotropic substances. Recently, researchers have focused their attention on the effects of physical activity on the prevention or treatment of addicted individuals. However, little is known about the effects of exercise on neural reward circuit, specifically during adolescence. Given that human brain is not fully mature during adolescence, the effects of any entrenched behavior appear more robust. At the preclinical level, animal models for exercise include treadmill and voluntary wheel-running. It has been proven that chronic voluntary exercise simulates human behavior. A question that still remains unanswered is whether exercise may modify neural reward circuits, during brain development, via long-term and permanent neuroadaptive changes and subsequently contribute decisively to the substance use. Therefore, the purpose of the present PhD thesis was to study the effects of chronic voluntary exercise during development (from weaning until early adulthood), and on the sensitivity of neural reward system. Four studies were performed. In our first study we used the intracranial self-stimulation (ICSS) paradigm in order to compare the sensitivity of reward system of lateral hypothalamus between exercised and sedentary group according to the following parameters: (a) the time required for the acquisition of the lever- pressing, (b) the minimum frequency required for the acquisition of the self-stimulation behavior, (c) total number of primings until the acquisition of the self-

stimulation behavior, (d) the ICSS threshold and asymptote after the stabilization of the self- stimulation behavior. Subsequently, we examined the effect of different doses of cocaine, morphine and Δ^9-THC on the efficacy of brain stimulation reward. In our second study, we examined the effect of chronic voluntary exercise on spontaneous locomotor activity of laboratory rats, after the exposition to a novel environment, which is positively associated with increased vulnerability in drug-seeking behavior. Afterwards, we examined the effect of different doses of cocaine, morphine and Δ^9-THC on locomotor activity. In our third study, we examined the effect of chronic voluntary exercise on the basal levels of dopamine and its metabolites in the striatum, a structure that is known for its implication on the reward and addiction processes. Moreover, we compared the levels of dopamine and its metabolites between exercised and sedentary group after the injection of cocaine, morphine and Δ^9-THC. Lastly, in our fourth study, we examined the levels of D_2 receptors in the brain reward regions of VTA, nucleus accumbens and prefrontal cortex. Our findings showed that chronic voluntary exercise decreased the sensitivity of neural reward circuits in laboratory animals as well as the exploratory behavior on a novel environment. As shown in the neurochemical study, these effects could be explained by the decreased dopaminergic activity in the striatum. Regarding the psychostimulants, exercise decreased the reward- facilitating effect of cocaine in the ICSS procedure; however, it did not diminish the effect of cocaine on locomotion. The decreased dopaminergic activity in the striatum of exercised rats may explain the protective effect on the rewarding effect of cocaine, although it does not explain the increased hyperlocomotion. Regarding the opioids, exercise increased the reward-facilitating effect of morphine in the ICSS procedure, while it decreased the locomotor activity. The increased dopaminergic activity in the striatum of exercised rats may explain the above-mentioned results. Regarding the cannabinoids, exercise inhibited the biphasic effects of Δ^9-THC on the reward (hedonic effect at the low dose and anhedonic effect at the high dose), as well as the effect on the locomotor activity. Furthermore, the dopaminergic activity in the striatum was attenuated after the injection of the low dose of Δ^9-THC. This finding could explain the inhibition of the rewarding effect and the hyperlocomotion at the behavioral level. The autoradiography study did not show statistically significant differences of D_2 receptor levels in the region of VTA, nucleus accumbens or prefrontal cortex. The present PhD

thesis offers new insights, at the preclinical level, that reinforce the idea that physical exercise could prevent drug use and abuse by modifying the neural reward circuits during development and especially during adolescence. Moreover, our results confirm the protective effect of chronic voluntary exercise on the euphoric effects of psychostimulants and cannabinoids by association with striatal dopaminergic levels.