

Mozek a prostředí tvoří kontinuum: environmentální enrichment jako východisko změny v léčbě (nejen) závislosti

MUDr. Jiří Dvořáček

Psychiatrická léčebna Červený Dvůr

V poslední době se intenzivně diskutuje potřeba změn prostředí v psychiatrii – nejen prostředí, ve kterém pacient přechodně žije (zde je myšlen zejména ubytovací standard v psychiatrických nemocnicích), ale i prostředí, ve kterém terapie probíhá (myšleny nejen parametry prostoru, ale celková atmosféra a podoba vztahů a také postavení člověka v tomto prostředí). V našem článku se budeme věnovat specificky léčbě závislosti, byť základní teze a závěry lze přenést na celou psychiatrii.

Klíčová slova: environmentální enrichment, léčba závislosti, závislost, transformace psychiatrie, distres.

Brain and environment form a continuum: environmental enrichment as a starting point for change in (not only) addiction treatment

In recent years, one of the important topics of neurobiological research is environmental enrichment. A positive and inspiring environment with sensory and motor inspirations and increasing well-being of the organism can significantly repair mental disorders and improve the condition of the brain. In addition to the obviously effective therapeutic moments, our traditional addiction treatment programs have contained „stenizing“ elements and elements that are completely opposite to the concept of environmental enrichment. Eliminating these distressing elements and consistently working with environmental enrichment could make our inpatient treatment programs more effective.

Key words: environmental enrichment, addiction treatment, addiction, transformation of psychiatry, distress.

Úvod

V Čechách se dlouhodobě stále traduje, že léčba závislosti musí být přísná a „tvrdá“. Programy jsou pevně a paušálně strukturované a jsou vybaveny přísnými pravidly se sankcemi za jejich porušení. Kontakt s vnějším světem je všeličjak omezován, personál si usurpuje v různé míře kontrolu nad rozhodováním pacienta o osobních věcech, někdy až do bizarních podob (jako je třeba zakazování mobilních telefonů u dobrovolně léčených pacientů nebo zasahování do vztahů pacienta). V českém prostředí tyto postupy byly upevněny dvěma myšlenkovými pilíři – v ústavní léčbě idejemi apolinářského

léčebného modelu (1) a v terapeutických komunitách přejatou idejí „tough love“. Ani jeden myšlenkový zdroj není podpořen evidence-based argumentací a lze se jen těžko ubránit představě, že do sebe zavzal morální model závislosti (závislost je v tomto modelu chápána jako morální provinění či defekt a terapie jako zasloužený trest – v kanonických knihách apolinářského modelu dokonce tyto formulace lze přímo nalézt) (1). V posledních letech ovšem řada těchto programů podstupuje důležité proměny a zbavuje se stenizujících a omezujících prvků.

K odvrhnutí podobných přísných přístupů a omezujícího prostředí by mohl stačit i aspekt

etický. Pacient je samostatná nezávislá bytost ve stejné míře, v jaké je samostatnou a nezávislou bytostí terapeut. Případná omezení či přebírání kontroly v terapeutických programech musí být nepochybně odborně zdůvodněna jako jediné možné řešení a měla by mít podobné zpětnovazebné a ochranné instrumenty jako třeba použití omezovacích prostředků. A i tehdy tento terapeutický utilitarismus („dobré je to, co vede k dobrému výsledku“) je nebezpečný jako celý utilitarismus sám: při absenci vnější etického rámce je snadno zneužitelný.

Jsem přesvědčený, že po čase se na tento „tvrdý“ přístup budeme dívat jako na velkou chybu

(2). Když nestačí aspekt etický, nabízím nyní aspekt neurobiologický v podobě environmentálního enrichmentu. Koncept environmentálního enrichmentu (dále jen EE) nabízí ucelený evidence-based soubor informací dostatečných k podstatné změně terapeutických programů (nejen) pro závislé. Celé toto slovní spojení nebudeme překládat do češtiny, protože v odborné literatuře vystupuje jako zavedený pojem (environmental enrichment) – v češtině můžeme využívat dvou významových poloh tohoto pojmu: obohacení prostředím a obohacené prostředí. Základní teze je, že pozitivní životní podmínky zásadně zlepšují kvalitu mozku a reparují případné mozkové („hardwarové“) škody. Pozitivní prostředí je jednak účinná prevence psychických poruch, ale také vzniklé psychické škody výrazně reparuje. Kouzlo konceptu je, že vzešel z laboratorních experimentů, z experimentů na laboratorních modelech (hlodavci, savci) a posléze i z neurobiologických výzkumů lidských. Není tedy ideologickým či aktivistickým modelem vzešlým „jen“ od stolu.

Předpokládám ovšem, že ambice důslednosti, přísnosti a tvrdosti se budou v průběhu doby u některých terapeutů rodit vždy a znovu, bez ohledu na jakékoli evidence-based informace, a budou odpovídat spíše jedinečným osobnostním nastavením nositelů těchto postupů nebo celospolečenské atmosféře či frustraci.

Definice environmentálního enrichmentu

Pozitivní vliv prostředí na duši (mozek) člověka není revoluční, ani překvapující věc, je diskutován od starověku. Nová je hloubka a šířka pochopení neurobiologických mechanismů vlivu prostředí na mozek. Ranou historií můžeme datovat k Darwinovi (3), který si všiml, že králíci žijící divoce mají větší mozky než králíci žijící v kleci. Z dalších raných experimentů vybíráme jen dva: Hebb (4) zdokumentoval, že krysy volně běhající po domě měly lepší výsledky výkonnostních testů než krysy z klece, a autorský kolektiv Bennet et al. (5) doložili, že EE zlepšuje „exploratory behavior“ a paměťový výkon a mění mozkovou anatomii a biochemii. Výzkumy se zintenzivnily na přelomu 20. a 21. století, zejména po zaznamenání překvapujících efektů obohaceného prostředí na mozek člověka. Různí autoři se snažili popsat, které parametry prostředí jsou pro efekt EE ty podstatné, a snažili se je promítnout do definic EE.

Rosenzweig et al. (6) definovali EE jako „kombinaci komplexních neživých a sociálních stimulací“. Ve své práci také popsali, že po 30 dnech expozice obohaceným životním podmínkám se cortex dospělých potkanů ve srovnání se standardně odchovanými zvířaty výrazně zvětšil. Tyto změny nastaly v celé dorzální kůře, včetně frontální, parietální a týlní, ale byly výraznější ve vizuální a hippokampální oblasti.

Baumans (7) zdůraznil jako podstatný parametr fyzickou a psychickou pohodu (EE jako „jakákoli úprava prostředí zvířat v zajetí, která se snaží zlepšit jejich fyzickou a psychickou pohodu poskytováním podnětů splňujících druhově specifické potřeby zvířat“). National Research Council (8) popisuje EE jako metodu, jak „zlepšit well-being zvířat poskytnutím smyslové a motorické stimulace prostřednictvím struktury a zdrojů, které usnadňují vyjádření chování typického pro daný druh a podporují psychickou pohodu fyzickým cvičením, manipulacími aktivitami a kognitivními výzvami podle druhově specifických vlastností“. Bayne (9) nahradil pojem EE lepším pojmem „beneficial enrichment“, neboť „EE obsahuje cíl zlepšení welfare zvířat prostřednictvím promyšleného začlenění sociálních a nesociálních rysů do prostředí“.

Komplexní definici se zdůrazněním podstatných prvků obohaceného prostředí nabídl autorský kolektiv Sale et al. (10): klíčovými prvky obohaceného prostředí by měla být možnost, aby se každý jednotlivec dobrovolně zapojil do kognitivních, včetně percepčních a motorických aktivit, které jsou předmětem zájmu, přítomnost nových prvků vyvolávajících zvědavost a zkoumání a zejména u velmi mladých subjektů přítomnost adekvátní sociální interakce a fyzický kontakt. V případě člověka je nutné doplnit ještě další dva parametry: kontrolu a možnost volby nad vlastním sociálním a prostorovým prostředím a bezpečnou a nehostilnou atmosféru (11, 12). Všechny zmíněné definice se snaží vystihnout univerzální principy EE, respektive takové znaky prostředí, které výrazně pozitivně působí na mozek (překvapivě podobně u octomilek jako u člověka) se zdůrazněním druhové a individuální specifčnosti a také toho, že od určité míry komplexnosti prostředí může jít o stres s přesně opačným působením.

Efekty environmentálního enrichmentu na mozek

EE u modelových zvířat má na mozek komplexní efekty, zejména v oblastech spojených s kognitivními funkcemi a s libostí (mimo jiné hlavně proto, že tyto dvě funkční oblasti jsou studované nejvíce). U člověka je hlavním studovaným efektem zlepšené učení a paměť – zkoumání této oblasti je inspirováno snahou o nalezení efektivní nefarmakologické intervence u jednoho z hlavních strašáků dnešní doby: u demencí. V kognitivních oblastech může obohacené prostředí působit překvapivé efekty: EE zvyšuje počet neuronů v gyrus dentatus (neurogeneze v dospělém věku je u člověka překvapujícím momentem!), zvyšuje přežití neuronů, podporuje gliogenezi, synaptogenezi, angiogenezi, zvyšuje arborizaci neuronů, zlepšuje kvalitu a počet synapsí (synapse-to-neuron ratio, synaptic disc diameter, sub-synaptic-plates perforations, větší počet dendritických trnů), zvyšuje hladiny růstových faktorů v mozku (zvyšuje genovou expresi NGF, BDNF, GDNF). Je popisována zvýšená velikost a hmotnost mozku (10, 13). Zvláště pak vyzdvihneme jeden z nečekaných efektů: harmonizaci hladin neurotransmiterů – neurotransmiterový switching (14).

Neurotransmiterový switching je forma mozkové plasticity, při které environmentální stimulus způsobí, že neuron nahradí jeden neurotransmiter druhým s odpovídající změnou chování. Například počet dopaminergních neuronů v substantia nigra není fixní, ale pravidelně se zvyšuje/snižuje v odpovědi na environmentální stimuly (u myši – 15, u lidí – 16). U neurotransmiterového switchingu se chvíli zdržme. Ze školy odcházíme s představou, že neurony v mozku mají svou jasnou identitu danou konkrétním neurotransmiterem a tato identita že je v dospělosti neměnná. Funkční architekturu mozku známe přes tyto neurotransmiterové identity, odvozujeme z nich etiopatogenezi psychiatrických poruch, popisujeme jimi působení psychofarmak. Literatura zná tento koncept pod pojmem Dalův princip (17).

Dnes na mozek pohlížíme daleko dynamičtějším a flexibilnějším způsobem. Každá část mozku, respektive každý prvek neuronální sítě může být předmětem plasticity. „Klíčové molekulární procesy se zdají být v konstantní proměnlivosti působené environmentálními podněty a podmínkami“ (18). Stejně tak obsah

neurotransmitterů v konkrétním neuronu může být předmětem plasticity. Neurony jsou za určitých podmínek schopny změnit svůj neurotransmitter (ostatně genetickou výbavu mají všechny neurony pro všechny neurotransmitery daného živočišného druhu) a nabízejí tak větší možnosti dynamické odpovědi na současný životní kontext organismu. Změna v neurotransmitteru vyvolá samozřejmě změny v expresi postsynaptických receptorů a často vede ke změně funkce nebo i chování (19). Neurony za daných životních okolností exprimují takové molekulární a neurochemické komponenty, které síť aktuálně optimálně potřebuje ke své funkci – autorský kolektiv Spitzer et al. (20) mluví o konceptu homeostatické regulace sítě respecifikací neuronů.

Neurotransmitterový switching je reakcí na dlouhodobější změny neuronální aktivity nebo dlouhodobější změny faktorů prostředí, ale přesto některé z výše uvedených změn v síťové architektuře mohou být velmi rychlé. Sale et al. (10) například uvádí, že expozice EE jen na 3 hodiny vyvolává déletrvající změny v neuronální struktuře, synaptické plasticitě a transmisi, v neuronální excitabilitě a v kapacitě učení a paměti.

Kontinuum mozek–prostředí

Z uvedených efektů EE na mozek lze vyvodit mimořádnou důležitost prostředí a životního kontextu pro fungování mozku. Ukazuje mimořádnou flexibilitu a plasticitu nervových sítí, ruší ideu statického mozku nezávislého na prostředí a zavádí ideu funkčního kontinua mozek – prostředí. Bez velké nadsázky lze říci, že mozek se pružně mění podle životního kontextu. Z toho lze vyvodit i několik obecných a teoretických závěrů (uplatnitelných jako další inspirace pro přemýšlení nejen v terapii, ale i v běžném životě):

- Kvalita prostředí je extrémně důležitá pro kvalitní mozek.
- Stres je protikladem EE a je dobrý (jestli vůbec) jen jako akutní řešení ohrožující situace – stres mozek k vyšší kvalitě nedovede. Zvláštní otázkou k přesnějšímu zkoumání je, zda tuto tezi lze říci o všech formách stresu či zda skutečně existuje „dobrý“ stres – eustres je často definován tak, že odpovídá více jiným neurobiologickým systémům než stresovým. Hranice mezi EE a stresem není pravděpodobně kategoriální, ale dimenzionální. Nad určitou hranicí se může EE stát stresem a naopak: pod touto hranicí

by někteří kolegové mluvili o eustresu, který v některých polohách této škály a v některých svých projevech může být totéž, co EE.

- A dotaženo do extrému: kdo se chce dožít vyššího věku „nedementní“, měl by zcela eliminovat (di)stres (včetně nadbytku struktury, informací a rolí) a obklopit se životem s parametry EE.

Environmentální enrichment a závislosti

Pozitivní účinky EE u závislostí jsou v literatuře dobře popsány (21–24). Popisují se podobné efekty, jaké byly zmíněny u obecného působení: změny v neurotransmiterech systému, zvýšení arborizace dendritických trnů, zlepšení synaptické plasticity, vliv na transkripční faktory, neurotrofiny, změna exprese genů atd., mnoho efektu prostředí je působeno epigenetickými mechanismy. EE má u závislostí efekt nejen preventivní, ale i léčebný. U člověka i u zvířecích modelů je popisována eliminace již vytvořeného závislostního chování, snížení rizika relapsu, facilitace abstinence, obnova předchozího nezávislého hedonického a emocionálního stavu a modulace kompulzivní či úzkostnosti.

Budeme-li brát vážně možnosti tohoto působení prostředí, mělo by být naší ambicí uzpůsobovat prostředí tak, aby ideálně obsahovalo důležité parametry pro efekt EE nebo alespoň minimálně aby nemělo parametry opačné (efekt EE ruší či přímo stres vyvolává). Připomeňme podstatné parametry EE: a) prostředí zvyšuje well-being a snižuje stres, b) hry, cvičení, aktivity jsou dobrovolné, c) bohatá kognitivní a percepční stimulace, d) důležité místo má motorická stimulace – pohyb, e) aktivity jsou předmětem zájmu a tedy dobrovolné volby, f) aktivity vyvolávají zvědavost, g) u velmi mladých subjektů přítomnost adekvátní sociální interakce a fyzický kontakt a h) kontrola nad vlastním prostředím a možnost volby. A jaké jsou parametry našich tradičních systémů pro léčbu závislostí? Samy sebe popisují jako stenizující (či tough love) a mají tyto prvky: důsledný režim, paušální struktura programu (bez volby a výjimky), nadměrná pravidla a sankce za jejich porušení, hierarchie rolí, direktivita terapeuta (přímá či expertská), omezení kontaktu s vnějším světem, odebrání kompetencí a zodpovědností pacienta, konfrontace, přesvědčování, práce s indoktrinací. Tedy parametry přesně opačné k EE.

Bereme-li vážně koncept EE, pak prostředí tradičních terapeutických programů pro závislé je s ním ve výrazném nesouladu. Je dokonce vysoce pravděpodobné, že obsahuje některé podle mého názoru zbytečné prvky, které lidem škodí. Jak tedy zavést koncept EE do práce se závislými? Je nutné začít dávat mimořádný důraz na kvalitu prostředí, nejen samotného prostoru, ale i lidských vztahů v tomto prostoru, postavení člověka v tomto prostoru a pocit člověka v tomto prostoru. Koncept EE nabízí jednoznačné parametry, podle kterých lze celý prostor (v širším slova smyslu) formovat.

Působení EE lze rozdělit na obecné (pasivní) a individuální (aktivní). Obecným (pasivním) působením lze označit ty části EE, u kterých je předpoklad, že působí na většinu lidí podobně, a které lze tedy institucionálně naorganizovat a nabídnout pacientovi jako základní parametry prostředí, které tedy podstupuje pasivně (neboť jsou připraveny zařízením). Individuální (aktivní) jsou jedinečné pro každého člověka a člověk si je musí vytvářet/udržovat aktivně sám, instituce může inspirovat či napomoci v jejich organizaci.

Jako obecné EE v organizaci léčby závislých se nabízí následující momenty (současně jsou důležitými momenty pro změnu stávajících přístupů k léčeným pacientům):

- pěkné, opravené, přiměřeně čisté prostředí,
- bezpečné a klidné prostředí – beze stresu ze sankcí, režimu, vyhození,
- žádné tresty, žádné sankce,
- pacient má značnou kontrolu nad podobou programu – program není paušální a vše je dobrovolné,
- klidný terapeut bez mocenských/spasitelských spádů,
- terapeut nemá nad pacientem žádnou moc,
- komunita nemá nad pacientem žádnou moc,
- chování mezi lidmi je přátelské a společenské (= terapeut se chová k pacientovi mile a společensky),
- programová nabídka je pestrá, nejdůležitější jsou inspirativní, zájem a zvědavost budící aktivity – které jsou dobrovolné,
- pohyb je zásadní – je-li dobrovolný,
- sociální interakce a vztahy jsou maximálně podporované (čím mladší či starší pacient, tím víc),
- léčba není stres, ani boj, vše zvyšuje well-being.

S individuálním EE by se mohlo pracovat následovně: 1) nejprve se možnosti individuální EE analyzují (Co budí zájem pacienta? Co ho inspiruje? a naopak: Co jsou hlavní stresory?), 2) usnadnění přístupu k individuálním zdrojům EE v terapii, 3) podpora jejich zavedení v běžném životě po léčbě. Aktivní EE by měly být nabídnuty jako volitelná, nikoliv povinná aktivita, a spíše jako ukázka možností, pobídky, inspirace. Prvky EE by svým spektrem a intenzitou neměly budit stres. Vzhledem k důležitosti prvku zvědavosti v EE bude pravděpodobně efektivnější, když nepůjde o rigidní strukturu, ale o věci měnící se.

Závěr

Málokdy se stane, že by nám svět neurobiologických experimentů nabídnul tak zřetelná data pro formování terapeutického prostoru. Byla by velká škoda koncept environmentálního enrichmentu ignorovat. O to víc, že může být zásadně přínosný pro změny v našich vlastních

životech nebo že dává velký prostor pro pronikání lidskosti, vlídnosti a barevnosti do chladně vystavěného světa institucí a roboticky profesionálních přístupů. Diskuze o změně prostředí pacientů nebo o změně přístupu k člověku pacientovi nemusí stát jen na lidsko-právních či aktivistických tezích, ale mohou se opírat o stále pevnější evidence-based základy.

Možnosti zde představeného konceptu EE v prostředí ústavních/rezidenčních programů pro závislé nemají být kritikou těchto zavedených a dále se rozvíjejících programů jako celku, ale nabídnutím možné inspirace pro rozvoj těchto programů – pro zamýšlení se nad faktory skutečně účinnými či jen jako účinně tradovanými a pro případné nahrazení prvků neúčinných či eticky komplikovaně přijatelných za prvky nové. Autor si nadále myslí, že léčebná společenství našich programů pro závislé mají velký potenciál a dokonce že jsou ideálním prostředím pro aplikaci prvků EE, zde

v kombinaci s pozitivně formovanou lidskou skupinou či komunitou.

Jsem si také vědom, že otázka stresu je daleko složitější, ale mimo možnosti tohoto článku. Nicméně, chtěl jsem se zde vymezit vůči obecné akceptaci vysoké míry stresu v našich životech a vůči jejich využívání/zneužívání v terapii. Samotné rozdělení stresu na „dobrý“ a „zlý“ může být jen jazykovou pastí: použití slova „dobrý“ nebo předpony „eu“ nás může automaticky uklidňovat a se situací se smířovat. Stresové funkce jsou bezesporu pro přežití klíčové – naznačují jen, že takové přežití může mít svou negativní cenu.

Koncept EE je relativně nový, jeho výzkum nabírá na síle a zcela jistě přinese i zkušenosti s některými omezeními a úskalími v jeho aplikaci. Tvrdím ovšem, že máme již dostatek informací k tomu, abychom se pokusili (nejen v adiktologických programech) přemýšlet o kombinaci dvou nosných směrů: pozitivního efektu EE a pozitivního efektu zdravého lidského společenství.

LITERATURA

- Skála J. Ochrana společnosti před alkoholismem a jinými toxikomaniemi. Praha: Avicenum. Zdrav Aktual. 1982;200:1-161.
- Dvořák J. Proměny léčby závislosti – terapie bez moci (bezmoci). Psychiatr. praxi. 2020;21(2):100-104. doi: 10.36290/psy.2020.018.
- Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London, Murray J. 1859.
- Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity. Am Psychol 2. 1947;306-307.
- Bennet EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and anatomical plasticity brain. Science. 1964;146(3644):610-9. doi: 10.1126/science.146.3644.610.
- Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. Brain Res. 1978;153(3):563-76. doi: 10.1016/0006-8993(78)90340-2.
- Baumans V. Environmental enrichment: a right of rodents! In: Balls, M., van Zeller AM, Halder ME, eds. Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000; 1251-1255.
- National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC: National Academies Press. 2011.
- Bayne K. Environmental enrichment and mouse models: current perspectives. Animal Model Exp Med 1. 2018;1(2):82-90. doi: 10.1002/ame2.12015. eCollection 2018 Jun.
- Sale A, Berardi N, Maffei L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy. Physiol Rev. 2014;94(1):189-234. doi:10.1152/physrev.00036.2012.
- Baumans V. Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits: requirements of rodents, rabbits and research. 2005;46(2):162-70. doi: 10.1093/ilar.46.2.162.
- Hutchinson E, Avery A, Vandewoude S. Environmental enrichment for laboratory rodents. ILAR J. 2005;46(2):148-61. doi: 10.1093/ilar.46.2.148.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. Nat Rev Neurosci. 2000;1(3):191-8. doi: 10.1038/35044558.
- Spitzer NC. Neurotransmitter switching? No surprise. Neuron. 2015;86(5):1131-44. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.028.
- Aumann TD, Tomas D, Horne MK. Environmental and behavioral modulation of the number of substantia nigra dopamine neurons in adult mice. Brain and Behavior 3. 2013;617-625.
- Aumann et al. Differences in number of midbrain dopamine neurons associated with summer and winter photo-periods in humans. 2016;11(7):e0158847. doi: 10.1371/journal.pone.0158847.
- Eccles JC, Fatt P, Landgren S, Winsbury GJ. Spinal cord potentials generated by volleys in the large muscle afferent fibres. Journal of Physiology 125. 1954;125(3):590-606. doi: 10.1113/jphysiol.1954.sp005183.
- Black IB, Adler JE, Dreyfus CF, et al. Biochemistry of information storage in the nervous system. 1987;236(4806):1263-8. doi: 10.1126/science.2884727.
- Li H, Pratelli M, Godavarthi S, Zambetti S, Spitzer NC. Decoding neurotransmitter switching: the road forward. J Neurosci. 2020;40(21):4078-4089. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0005-20.2020.
- Spitzer NC, Borodinsky LN, Root CM. Homeostatic activity-dependent paradigm for neurotransmitter specification. Cell Calcium. 2005;37(5):417-23. doi: 10.1016/j.ceca.2005.01.021.
- Solinas M, Chauvet C, Thiriet N, et al. Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17145-50. doi: 10.1073/pnas.0806889105. Epub 2008 Oct 27.
- Solinas M, Thiriet N, Chauvet C, Jaber M. Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. Prog Neurobiol. 2010; 92(4):572-92. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.08.002. Epub 2010 Aug 14.
- Rodríguez-Ortega E, Cubero I. Environmental enrichment modulates drug addiction and binge-like consumption of highly rewarding substances: a role for anxiety and compulsivity brain systems? Front Behav Neurosci. 2018;12:295. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00295. eCollection 2018.
- Imperio CG, et al. Exposure to environmental enrichment attenuates addiction-like behavior and alters molecular effects of heroin self-administration in rats. Neuropharmacology. 2018;139:26-40. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.06.037. Epub 2018 Jun 28.