



## The effects of opioid exposure during pregnancy on offspring: review article

### ARTICLE INFO

**Article Type**  
review article

#### Authors

Elham Alae<sup>1</sup>  
Hossein Azizi<sup>2\*</sup>  
Saeed Semnanian<sup>3</sup>  
Ali Rashidy-pour<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Physiological Research Center, Faculty of Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

#### \*Correspondence

Address: Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran,  
Email: azizih@modares.ac.ir

#### Article History

Received: February 23, 2021

Accepted: January 30, 2021

ePublished: December 20, 2020

### ABSTRACT

Pregnancy, as one of the crucial periods in the mother and fetus life, is extremely vulnerable to impairments such as drugs abuse. Every year, a large number of drug-addicted newborns are born due to mother's addiction. Drug abuse during pregnancy leads to appearance of several negative consequences for baby, such as an increased risk of preterm birth and congenital deficits. On the other hand, it affects the cognitive development of children like learning and memory, attention, language, problem solving skills and executive functions by causing impairments in the central nervous system learning, memory and attention of the fetus and it also leads to cognitive and behavioral disorders such as depression, hyperactivity and anxiety. Opioids are lipophilic drug, whereas the placental membrane is a lipoprotein, diffused from maternal to fetal compartments easily. Prenatal exposure to opioids delays the growth and development of the brain and neural structures in the embryonic or postnatal period. Considering the effect of maternal addiction on all aspects of health and susceptibility to addiction in later life of children, efforts to prevent, treatment and control drug abuse in pregnancy are essential. Therefore, in the present article, the effects of prenatal exposure to opioids on cognitive functions are reviewed.

**Keywords:** Pregnancy, Opioids, Prenatal exposure, Cognition

## آثار رویارویی با اوبیوئیدها در دوره بارداری بر فرزندان: مقاله مروری

الهام علائی

دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی،  
دانشگاه تربیت مدرس

حسین عزیزی\*

دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت  
مدرس

سعید سمنایان

استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت  
مدرس

علی رشیدی پور

استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم  
پزشکی سمنان

### چکیده

بارداری به عنوان دوره سرنوشت‌ساز در زندگی مادر و جنین، در مقابل آسیب‌هایی همچون سوء مصرف مواد مخدر به شدت آسیب پذیر است. سالیانه تعداد بسیار زیادی نوزاد معتاد به مواد مخدر در نتیجه اعتیاد مادر متولد می‌شود. سوء مصرف مواد مخدر در دوره بارداری، منجر به ظهور پیامدهای منفی متعددی برای نوزاد مانند افزایش احتمال تولد زودرس و نقص‌های مادرزادی می‌شود. از طرفی با آسیب به دستگاه عصبی مرکزی جنین، تکامل شناختی فرزندان مانند حافظه و یادگیری، توجه، زبان، مهارت حل مساله و فعالیت‌های اجرائی را تحت تأثیر قرار داده و باعث بروز آسیب رفتاری مانند افسردگی، بیش‌فعالی و غیره می‌شود. رویارویی با اوبیوئیدها قبل از تولد، رشد و تکامل مغز و ساختارهای عصبی در دوره جنینی یا بعد از تولد را به تأخیر می‌اندازد.

با توجه به تأثیر اعتیاد مادر بر تمام جنبه‌های سلامتی فرزندان و استعداد ابتلا به اعتیاد آنان در دوره بعدی زندگی، اهتمام بر پیشگیری، درمان و کنترل سوء مصرف مواد در مراقبت‌های بارداری، اصلی ضروری است. پس در این مقاله، آثار رویارویی قبل

از تولد با اوبیوئیدها بر عملکردهای شناختی فرزندان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** بارداری، اوبیوئیدها، رویارویی قبل از تولد، شناخت

تاریخ دریافت ۹۹/۱۰/۱۱ پذیرش ۹۹/۱۲/۵

\*نویسنده مسئول: azizih@modares.ac.ir

### مقدمه

طبق آخرین گزارش جهانی مواد مخدر در سال ۲۰۱۸ که توسط دفتر مقابله با مواد مخدر و جرم سازمان ملل متحد (United Nations Office on Drugs and Crime; UNODC) ارائه شده است، تعداد معتادان در جهان ۳۵ میلیون نفر تخمین زده شده است<sup>[۱]</sup>. به گزارش ستاد مبارزه با مواد مخدر ایران، آمار اعتیاد در کشور حدود دو میلیون و هشتصد و هشت هزار نفر در سال ۱۳۹۷ بوده است<sup>[۲]</sup>. اعتیاد به مواد مخدر نوعی بیماری مزمن عودکننده است که با ویژگی‌هایی شامل اجبار در جستجو و سوء مصرف دارو، از دست دادن کنترل در محدودیت مصرف و بروز رفتارهای ناخوشایند مانند اضطراب و تحریک‌پذیری مشخص شده است<sup>[۳]</sup>. دوره بارداری به عنوان یکی از مهم‌ترین و پرمخاطره‌ترین دوره‌های زندگی مادر و جنین، با تغییرات فیزیولوژیک فراوان همراه است و از نظر بهداشتی و اجتماعی برای فرد، خانواده و جامعه اهمیت زیادی دارد. بارداری حالتی فیزیولوژیک و طبیعی است که با تکامل جنین یا رویان درون بدن مادر همراه بوده و تغییرات مختلفی برای رشد جنین و تولد نوزادی سالم به وجود می‌آید.

دوره بارداری در انسان حدود ۹ ماه (۴۰ هفته) طول می‌کشد. شروع این دوره از آخرین دوره قاعدگی محاسبه می‌شود<sup>[۴]</sup>. در اغلب جنودگان این دوره حدود ۲۲-۱۹ روز بوده و با این وجود، جنین جنودگان با تکامل کمتری نسبت به پستانداران دیگر متولد می‌شوند<sup>[۵]</sup>. در موش‌های صحرائی، روزهای ۱۰-۱ بارداری معادل سه ماهه اول بارداری در انسان است. هم‌چنین روزهای ۲۰-۱۰ جنینی

به همراه دارد و اعتیاد مادران باردار می‌تواند زمینه ساز اعتیاد کودکان آنان در آینده و بروز انواع مشکلات رفتاری، اجتماعی، فرهنگی در جامعه باشد. در این مقاله مروری آثار رویارویی با اویپوئیدها قبل از تولد روی نمونه‌های انسانی و حیوانی بررسی می‌شود. اطلاعات این مقاله می‌تواند برای پیشگیری و کنترل سوء مصرف مواد در مراقبت‌های قبل و هنگام بارداری مفید و ضروری باشد. در ادامه مقاله، آثار رویارویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر پارامترهای مختلف به تفصیل آمده است.

**آثار رویارویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر گیرنده‌های اویپوئیدی**

سیستم اویپوئیدی درونزاد یک تنظیم کننده مرکزی در تنظیم درد، پاسخ‌های پاداشی و استرسی است. این سیستم شامل پپتیدهای اویپوئیدی (بتا اندورفین، انکفالین، دینورفین) و سه نوع گیرنده هستند<sup>[۱۶]</sup>. گیرنده‌های اویپوئیدی برای اولین بار در دهه ۷۰ قرن نوزدهم میلادی شناسایی شدند و به شکل کلی در سه دسته گیرنده های اویپوئیدی مو، کاپا و دلتا قرار می‌گیرند<sup>[۱۷]</sup>. هر سه نوع این گیرنده‌ها به پروتیین G نوع مهاری (Gi/Go) متصل هستند. فعال شدن این گیرنده‌ها سبب مهار فعالیت نورون و کاهش رهایش نوروترانسمیتر می‌شود. توزیع گسترده و در عین حال خاص در پپتیدها و گیرنده‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی وجود دارد که امکان تنظیم هنگامف گسترده‌ای از آثار رفتاری و فیزیولوژیکی مربوط به اویپوئیدها را فراهم می‌کند<sup>[۱۶]</sup>. سیستم اویپوئیدی درونزاد و گیرنده‌های اویپوئیدی، یک سیستم تعدیل عصبی را به وجود آورده که در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند کنترل درد، پاسخ به استرس، حرکت و شناخت نقش دارند<sup>[۱۸]</sup>. در موش‌های صحرایی، گیرنده‌های اویپوئیدی اولین بار در بافت‌های محیطی حدوداً در روز ۹ جنینی<sup>[۱۹]</sup> و در بافت‌های عصبی حدوداً در روز ۱۱ جنینی بیان می‌شوند<sup>[۲۰]</sup>. Wang هنگام مطالعه‌ای پی برد رویارویی با مورفین بین روزهای ۱۱ تا ۱۸ بارداری، تغییرات دائمی در هر سه نوع گیرنده اویپوئیدی در هیپوتالاموس، ناحیه پیش بصری، استریاتوم، ناحیه تگمنتوم شکمی و مخچه در زاده‌ها به وجود می‌آورد<sup>[۲۱]</sup>. به دنبال رویارویی قبل از تولد با مورفین، تراکم گیرنده مو در هسته اکومبنس (Nucleus Accumbens; NAC)، مغز میانی، هیپوکمپ، ماده سیاه، هسته زیرتالاموسی و آمیگدال افزایش

و روزهای ۱۰-۱ پس از تولد، به ترتیب معادل سه ماهه دوم و سوم در انسان است<sup>[۶]</sup>.

مشکل سوء مصرف مواد در بارداری یک معضل بزرگ بهداشت عمومی است<sup>[۷]</sup>. با افزایش تعداد مصرف کنندگان اویپوئیدها، نرخ تولد نوزادانی که در دوره جنینی با اویپوئیدها مواجه بودند نیز رو به افزایش است. طبق آمار ستاد مبارزه با مواد مخدر، سالانه ۷ هزار و ۵۰۰ نوزاد معتاد در کشور متولد می‌شود<sup>[۸]</sup>. بارداری در مادران معتاد بسیار پرخطرتر از بارداری در سایر مادران است. اعتیاد در دوره بارداری خطراتی از جمله زایمان‌های زودرس، خونریزی بعد از زایمان، وزن نوزاد کم هنگام تولد، ناهنجاری‌های مادرزادی جنین، علائم ترک نوزادان و مرگ و میر نوزادان را به همراه دارد<sup>[۷]</sup>. از طرفی در کودکان متولد شده از مادران معتاد به مورفین یا هروئین مرگ و میر و نقص در سیستم عصبی مرکزی نشان داده شده است<sup>[۹]</sup>.

نتایج نشان می‌دهد که داروهای مخدر می‌توانند آثار خود را حتی به طور بین نسلی اعمال کرده و فرزندان متولد شده از والدین معتاد را تحت تأثیر قرار دهند<sup>[۱۰]</sup>. مورفین از جفت و سد خونی-مغزی عبور کرده و هم‌چنین وارد شیر مادر می‌شود. مورفین به دلیل نفوذ پذیری سد خونی-مغزی، به طور انتخابی در بافت‌های عصبی زاده‌ها تجمع می‌یابد و تکامل سیستم عصبی مرکزی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>[۱۱]</sup>. رویارویی با مورفین در اواسط بارداری، تغییرات کوتاه مدت و بلند مدت روی مغز و رفتار زاده‌ها دارد<sup>[۱۱]</sup>. هم‌چنین در جنین موش‌های صحرایی که در دوره جنینی در معرض مورفین بوده‌اند، تکامل لوله عصبی و قشر مغز با تأخیر همراه است<sup>[۱۲]</sup>. با توجه به حضور گیرنده‌های اویپوئیدی روی عروق جفتی، ممکن است مورفین با فعالیت روی این گیرنده‌ها اثر خود را با انقباض عروق جفت و کاهش خونرسانی به مغز انجام داده و در نهایت بروز نقص و تأخیر در تکامل اندام‌های جنین افزایش می‌یابد<sup>[۱۳]</sup>. به‌علاوه پارامترهای پیکری، بی‌دردی، رفتارهای جنسی و پاسخ‌دهی به استرس و محرک‌ها در جوندگانی که قبل از تولد در معرض اویپوئیدها قرار گرفته بودند، نیز تغییر می‌کند<sup>[۱۴]</sup>.

تأثیر اولیه مصرف اویپوئیدها در دوره بارداری روی تکامل عصبی زاده‌ها مدت‌هاست مورد توجه قرار گرفته است<sup>[۱۵]</sup>. مصرف مواد مخدر در دوره بارداری، آثار سوء هم برای مادر و هم برای کودک

دریافت کرده‌اند، تحمل سریع‌تری نسبت به آثار ضد دردی مورفین در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند<sup>[۲۹]</sup>.

در افراد وابسته به یک دارو، قطع دارو و یا کاهش غلظت پلاسمائی آن باعث بروز علائم روانی و فیزیولوژیک شده که به آن سندرم محرومیت از دارو (Withdrawal syndrome) گفته می‌شود که باعث تمایل شدید فرد برای مصرف مجدد و یا دوز بیشتر دارو می‌شود. تظاهرات ناشی از محرومیت اویپات‌ها شامل احساس درد و تحریک‌پذیری، افزایش میزان تنفس، بیقراری، بیخوابی، پرخاشگری، افزایش فشار خون، تهوع، اسهال، اتساع مردمک، افزایش دمای بدن، تاکی کاردی، سختی عضلانی و برخی دیگر از علائم است<sup>[۳۰]</sup>. بسیاری از نوزادانی که در دوره جنینی با اویپوئیدها رویارویی بوده‌اند، نیز محرومیت اویپوئیدی بعد از تولد (Postnatal opioid withdrawal) را تجربه کرده که بسته به مصرف اویپوئید توسط مادر در چند ساعت اولیه یا چندین روز بعد از تولد بروز می‌کند و سندرم ترک نوزادان (Neonatal abstinence syndrome) نامیده می‌شود<sup>[۳۱]</sup>. این سندرم بیشتر با بیش فعالی سیستم عصبی خودمختار و اختلال عملکرد دستگاه گوارش و سیستم تنفسی مشخص می‌شود، و علائم آن شامل مشکلات سیستم گوارشی، عصبی و خودمختار، گریه بیش از حد، کاهش وزن چشمگیر و تشنج است<sup>[۳۲]</sup>. مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد بسته به نوع، دوز و زمان مصرف اویپوئیدها وقوع و شدت علائم این سندرم تغییر می‌کند. به علاوه در نوزادانی که قبل از تولد در معرض اویپوئیدها بوده‌اند، شانس سندرم مرگ ناگهانی نوزادان افزایش می‌یابد<sup>[۳۳]</sup>. نوزادانی که با آثار محرومیت متولد می‌شوند، شبیه به نوزادان با تجربه استرس شدید هستند. این اثر در طول زمان منجر به کاهش تعداد نورون‌ها به ویژه در ناحیه هیپوکمپ می‌شود<sup>[۳۴]</sup>. استرس مرتبط با محرومیت ممکن است در نهایت منجر به اختلال در فعالیت هیپوکمپ و به دنبال آن در حافظه اخباری شود. استرس مرتبط با محرومیت در فرزندان ممکن است با تجویز همزمان اویپوئیدها یا آرامبخش‌ها با درمان‌های غیر دارویی مانند ماساژ و مکیدن سینه مادر کاهش یابد<sup>[۳۵]</sup>.

در ایجاد رفتارهای پاداشی، سیستم‌های نوروترانسمیتری متعدد مانند سیستم‌های دوپامینرژیک، گابائرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک، آدرنرژیک و پپتیدهای اویپوئیدی درونزاد دخالت

و در استریاتوم و تالاموس کاهش می‌یابد<sup>[۲۲، ۲۳]</sup>. این امر نشان می‌دهد تراکم گیرنده اویپوئیدی در موش‌های صحرایی که قبل از تولد در معرض مورفین بوده‌اند، وابسته به ناحیه است<sup>[۲۴]</sup>. به علاوه، رویارویی قبل از تولد با مورفین باعث کاهش تراکم گیرنده‌های مو در ناحیه CA1 موش‌های صحرایی ماده و CA3 در هر دو جنس می‌شود که می‌تواند اختلال به وجود آمده در تکامل سیستم‌های عصبی و یادگیری فضایی را توجیه کند<sup>[۲۵]</sup>. رویارویی قبل از تولد با متادون تراکم گیرنده مو را در هیپوتالاموس و قشر حاشیه‌ای (Cingulate cortex) کاهش می‌دهد<sup>[۲۶]</sup>. متادون، به طور متفاوتی از مورفین با گیرنده مو واکنش داده و توانایی غیر حساس کردن گیرنده را دارد و هم‌چنین از تجمع cAMP جلوگیری می‌کند پس برای درمان افراد معتاد به مورفین استفاده می‌شود<sup>[۲۶]</sup>. در مطالعات دیگر رویارویی قبل از تولد با مورفین باعث تغییر تراکم گیرنده دلتا در چندین ناحیه مغز مانند قشر حاشیه‌ای که در حرکت، شناخت و رفتارهای پاداشی - انگیرشی نقش دارد، می‌شود اما تراکم گیرنده های مو در این نواحی تغییر نمی‌کند<sup>[۲۷]</sup>. هم‌چنین نشان داده شده است که رویارویی قبل از تولد با مورفین ویژگی‌های اتصال گیرنده-های اویپوئیدی را نیز تغییر می‌دهد<sup>[۲۸]</sup>.

### آثار رویارویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر استعداد ابتلا به سوء مصرف مواد

تحمل (Tolerance) نوعی واکنش بدن به استفاده مکرر یک دارو است که می‌تواند به صورت کاهش پاسخ‌دهی به دارو در نتیجه استعمال مکرر آن تعریف شود. در صورت بروز این حالت، برای ایجاد آثار مصرف اولین دوز دارو باید مقادیر بیشتری از دارو مصرف شود. ممکن است این پدیده به علت پاسخ‌های جبرانی برای کاهش عملکرد فارماکوکینتیک دارو باشد. نشان داده شده است که مصرف مزمن اویپوئیدها از جمله مورفین برای دوره‌های طولانی مدت سبب ایجاد پدیده تحمل در مقابل عملکرد فارماکولوژیکی این داروها می‌شود. تحمل می‌تواند بر اثر کاهش غلظت مؤثر آگونیست، کاهش تعداد گیرنده‌ها یا کاهش فعالیت مجدد آن‌ها و تغییر در واکنش ایجاد شده روی دهد<sup>[۲۸]</sup>. هم‌چنین گزارش شده است که زاده‌هایی که مادران آن‌ها در بارداری مورفین

از طرفی، نتایج انسانی نشان می‌دهد که مصرف دوزهای بالاتر از دوز درمانی بوپرنورفین در بارداری، اثر قابل ملاحظه‌ای روی مرگ و میر مادر و جنین داشته و باعث کاهش اندازه مغز و بدن نوزاد انسان می‌شود<sup>[۴۵]</sup>. آثار رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها روی پارامترهای تکامل زاده‌ها، وابسته به دارو است. این آثار متفاوت در نتیجه ماهیت فارماکولوژی متفاوت انواع اوبیوئیدها است. مصرف مورفین در بارداری روی اندازه، جنس، وزن بدن، پیدایش دندان و باز شدن چشم نوزادان تأثیری نداشته و برخلاف آن، مصرف اکسی کدون، بوپرنورفین و متادون در دوره بارداری وزن هنگام تولد نوزادان را کاهش می‌دهند. تجویز مورفین به مادر باردار می‌تواند با تأثیر مستقیم روی رشد جنین، سبب کاهش تعداد سلول‌ها در اعضای مختلف آن شود<sup>[۴۶]</sup>. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند تجویز مورفین در موش‌های صحرایی باردار منجر به کاهش وزن جنین‌ها می‌شود<sup>[۴۷]</sup>. اما این نتایج با یافته‌های Vathy و همکارانش که در مطالعه خود گزارش کردند تجویز مورفین به موش‌های صحرایی باردار سبب افزایش وزن جنین‌ها می‌شود، هم راستا نیست<sup>[۴۷]</sup>. به نظر می‌رسد دوزهای مختلف مورفین آثار متفاوتی بر وزن جنین‌ها دارد. متادون و بوپرنورفین باعث افزایش رهایش دوپامین در مغز شده که می‌تواند رشد مغز انسان در دوره تکامل را محدود کند. با مطالعات حیوانی انجام شده برای بررسی آثار متادون روی تکامل مغز، پی بردند رویارویی قبل از تولد با متادون، اندازه مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از موش‌های صحرایی که در دوره بارداری متادون دریافت می‌کردند، زاده‌هایی با مغز و مخچه کوچکتری متولد شدند<sup>[۴۸]</sup>. هم‌چنین مطالعات قبلی روی موش‌های صحرایی نشان می‌دهد مصرف مورفین به صورت خوراکی توسط مادر باردار سبب تأخیر در تکامل بطن جانبی و سلول‌های اپاندیم شبکه کروئید جنین می‌شود. از طرفی این اثر ممکن است منجر به اختلال در عملکرد طبیعی این سلول‌ها یعنی ترشح مایع مغزی-نخاعی و خون‌رسانی سلول‌های مغزی شود<sup>[۴۹]</sup>. هر گونه کاهش یا افزایش مایع مغزی نخاعی توسط سلول‌های اپاندیم شبکه کروئید موجب ایجاد ناهنجاری از جمله هیدروسفالی و بزرگ شدن بطن‌های مغزی می‌شود<sup>[۵۰]</sup>.

دارند<sup>[۳۶]</sup>. چندین ناحیه مغز نیز از جمله هسته اکومبئس، آمیگدال و هیپوکمپ، تگمنتوم شکمی (Ventral tegmental area; VTA)، قشر پیشانی، لوکوس سرلئوس (Locus Coeruleus) و ارتباطات آن‌ها با مغز میانی در بروز رفتارهای انگیزشی و یا پاداشی نقش دارند. این نواحی ساختارهای عصبی کلیدی هستند که ممکن است نقطه تنظیم سرخوشی ناشی از وابستگی به اوبیوئیدها را تغییر دهند<sup>[۳۷]</sup>. رویارویی با اوبیوئیدها در دوره جنینی، باعث افزایش اثر پاداش - تقویت (Reward and reinforcing) طولانی مدت آن‌ها می‌شود. رفتارهای مرتبط با پاداش مانند افزایش حساسیت رفتاری و ترجیح مکان شه‌هنگام به دنبال رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها تغییر می‌کند<sup>[۳۸]</sup>. اوبیوئیدها ممکن است این آثار را از طریق برهم کش اوبیوئید-دوپامین در مناطق درگیر در پاداش مانند تگمنتوم شکمی و هسته اکومبئس یا با تغییر تراکم گیرنده مو در این نواحی ایجاد کند<sup>[۳۹، ۴۰]</sup>. هم‌چنین رویارویی قبل از تولد با بوپرنورفین، تراکم گیرنده نوع یک دوپامین و تولید cAMP وابسته به دوپامین را در هسته اکومبئس افزایش داده و در نتیجه پاسخ‌های پاداشی تحت تأثیر قرار می‌گیرد<sup>[۴۰]</sup>.

### آثار رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها بر رشد و تکامل

مصرف اوبیوئیدها در دوره بارداری آثار منفی متعددی شامل تولد نارس، مرگ و میر جنین، عقب‌ماندگی رشد، کاهش وزن هنگام تولد، کاهش رشد جسمی و حرکتی و ناهنجاری کروموزومی را به همراه دارد<sup>[۴۱، ۴۲]</sup>. بر اساس نتایج پژوهش‌ها مصرف مورفین در دوران بارداری، ممکن است عوارض منفی در شاخص‌های رشدی فرزند به همراه داشته باشد، زیرا اوبیوئیدها ممکن است از طریق جفت به جنین منتقل و با اثر بر سیستم‌های عصبی مرکزی کنترل کننده سیستم غدد درون‌ریز یا از طریق تأثیر مستقیم بر آن‌ها، رشد را به طور منفی متأثر سازند<sup>[۴۲]</sup>. اطلاعات به دست آمده از نوزادانی که از مادران هروئینی متولد شده بودند، نشان می‌دهد عقب‌ماندگی رشدی آن‌ها اغلب ناشی از کاهش تعداد سلول‌ها در بسیاری از اعضای بدن آن‌ها بوده است<sup>[۴۳]</sup>. نتایج مطالعه روسن و جانسون روی کودکان ۱۸ ماهه متولد شده از مادران باردار معتاد و تحت درمان با متادون، نشان می‌دهد که دور سر نوزادان کاهش یافته و فشار خون و شیوع عفونت گوش میانی نیز در آن‌ها بالاتر است<sup>[۴۴]</sup>.

**آثار رویارویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر رفتارهای مادرانه**

رویاریویی قبل از تولد با مورفین تغییرات طولانی مدتی را القا می کند که رفتارهای مادرانه را تحت تأثیر قرار می دهد<sup>[۵۱]</sup>. در موش های صحرایی دریافت مورفین هنگام روزهای ۱۱ تا ۱۸ بارداری، رفتارهای مادرانه آن ها را کاهش می دهد<sup>[۵۲]</sup>. مطالعه دیگری روی موش های صحرایی باردار که مورفین دریافت می کردند، نشان داد که رفتارهای مادرانه و مراقبتی در آن ها کاهش و رفتارهای مراقبت از خود مانند خاراندن و بوکشیدن افزایش می یابد. این مادران فرزندان خود را با سرعت و دقت کمتری به آشیانه منتقل می کردند. این در صورتی است که ممکن است کاهش توجه مادر به فرزند، در تکامل سیستم های عصبی نوزاد اختلال ایجاد کند<sup>[۵۱]</sup>. یک احتمال ممکن است به دلیل بروز تغییر در سیستم اویپوئیدی درونزاد به دنبال رویاریویی قبل از تولد با مورفین در بعضی نواحی درگیر در رفتارهای مادرانه مانند ناحیه پیش بصری (Pre-<sup>optic</sup>، آمیگدال و هسته اکومبیس<sup>[۵۳]</sup> باشد. هم چنین ممکن است مورفین در دوره بارداری باعث بروز تغییرات در سیستم حسی - پیکری و بویایی شده و در نتیجه باعث کاهش رفتارهای مادرانه شود<sup>[۵۴، ۵۳]</sup>.

**آثار رویاریویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر رفتارهای مختلف**

مصرف اویپوئیدها در طول دوره بارداری نیز باعث بروز رفتارهای شبه افسردگی و اضطرابی در زاده ها می شود. رفتارهای شبه افسردگی از طریق تغییر در چندین پارامتر شامل افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش سطح BDNF بروز می کند<sup>[۵۵]</sup>. رویاریویی قبل از تولد با مورفین، اثر طولانی مدت روی رفتارهای اضطراب گونه در زاده ها نیز دارد<sup>[۵۶]</sup>. بدین صورت که زاده های نر که قبل از تولد در معرض مورفین قرار گرفته اند، زمان کمتری در بازوی باز ماز بعلاوه مرتفع (Elevated plus-maze) که برای سنجش رفتارهای اضطرابی است، سپری کرده اند<sup>[۵۷]</sup>. سازوکار احتمالی برای افزایش اضطراب به دنبال رویاریویی قبل از تولد با مورفین به طور کامل شناخته نشده است. با این وجود، چندین سازوکار توجیه کننده وجود دارد که چطور رویاریویی قبل از تولد با مورفین می تواند باعث بروز رفتارهای اضطراب گونه شود. در طول دوره تکامل، نوروترانسمیترها به عنوان یک سری سیگنال برای رشد و نرون زایی عمل می کنند<sup>[۵۸]</sup>. رویاریویی قبل از تولد با مورفین، یک مهار

کلی برای تکامل و رشد مغز ایجاد کرده که واکنش عصبی نامناسب به سیگنال های نوروتروفیک در طول تکامل سیستم عصبی مرکزی است. از طرفی، رویاریویی قبل از تولد با مورفین، جنبه های مرتبط با رفتارهای اضطراب گونه را با تغییر فعالیت محور سمپاتیک - آدرنال و هم چنین متابولیسم سروتونین در موش های صحرایی بالغ تحت تأثیر قرار می دهد<sup>[۵۹]</sup>. در مطالعه حیوانی نشان داده شده که تزریق مورفین هنگام نیمه دوم بارداری، باعث آتروفی غده آدرنال و کاهش فعالیت گلوکورتیکوئیدها در زاده ها در تولد و دوره اولیه بعد از تولد شده و از طرفی باعث مهار محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال در زاده ها می شود<sup>[۶۰]</sup>. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال نقش مهمی از طرفی رویاریویی قبل از تولد با مورفین، پاسخدهی هورمون های آدرنوکورتیکوتروپیک (Adrenocorticotrophic hormone; ACTH) و کورتیکوسترون (Corticosterone; CORT) را به استرس تغییر داده اما حساسیت فیدبک منفی گلوکورتیکوئیدها دستخوش تغییر نمی شود<sup>[۶۱]</sup>. از آنجا که تغییر فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال از طریق افزایش سطح کورتیکواستروئید، باعث بروز رفتارهای شبه اضطرابی می شود<sup>[۶۲-۶۴]</sup>، رویاریویی قبل از تولد با اویپوئیدها، با تغییر فعالیت این محور می تواند در بروز این رفتارها نقش داشته باشد.

**آثار رویاریویی قبل از تولد با اویپوئیدها بر عملکردهای شناختی**

عملکردهای شناختی به مجموعه ای از فعالیت ها و فرایندهای ذهنی و مغزی انسان گفته می شود که منجر به به شکل گیری آگاهی از خود و جهان اطرافش می شود. از مهم ترین فرایندهای شناختی می توان به حافظه، یادگیری، توجه، زبان، توانایی حل مساله و تصمیم گیری (Decision making) اشاره کرد<sup>[۶۵]</sup>. مطالعات انسانی نارسایی ذهنی و اجتماعی، آسیب عملکردهای شناختی و زبان به دنبال رویاریویی قبل از تولد با اویپوئیدها را گزارش کرده اند<sup>[۶۶، ۶۷]</sup>. آسیب در عملکردهای اجرائی در کودکانی که رویاریویی قبل از تولد با اویپوئیدها داشته اند، گزارش شده است. به شکلی که در تست های اجرائی، عملکردهای ضعیف تر و پاسخ های صحیح کمتری نسبت به گروه کنترل از خود نشان داده اند<sup>[۶۸، ۶۹]</sup>. کودکانی که قبل از تولد در معرض متادون و بوپرنورفین بوده اند، در فرایندهای شناختی مانند توانایی خواندن، حافظه کاری فضایی، مهارت حل مساله و

صحرایی نر و ماده مختل می‌شود<sup>[۷۹]</sup>. مطالعات نشان داد رویارویی قبل از تولد با مورفین، باعث کاهش LTP در هیپوکمپ موش‌های صحرایی بیهوش<sup>[۸۰]</sup> و در حال حرکت<sup>[۸۱]</sup> می‌شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعه Niu و همکارانش هم راستا است که نشان داد رویارویی قبل از تولد با مورفین، باعث آسیب در انعطاف‌پذیری سیناپسی ناحیه شکنج دندانه‌ای (Dentate Gyrus; DG) زاده‌ها و حافظه فضایی و کاهش نورون‌های گاباژرژیک آن‌ها شده که کاهش مهار ناشی از گابا می‌تواند توجیه‌کننده آسیب شناختی در کودکان مادرانی که در بارداری اوبیوئید مصرف کرده‌اند، باشد<sup>[۸۲]</sup>. از طرفی ممکن است این اثر با القای آپوپتوز در هیپوکمپ و تنظیم کاهشی بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) به عنوان یک تنظیم‌کننده انتقالات سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی در مناطق مختلف سیستم عصبی، صورت گیرد<sup>[۸۳]</sup>. به شکلی که در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها، منجر به کاهش پیش ساز BDNF در هیپوکمپ و به دنبال آن عملکرد ضعیف حافظه در موش‌های صحرایی نر و ماده می‌شود<sup>[۸۴]</sup>. رویارویی با مورفین قبل از تولد، ویژگی‌های کینتیک گیرنده NMDA هیپوکمپ که تأثیر مستقیمی در فرایند LTP دارد را نیز تغییر داده و از طرفی با کاهش دامنه LTD نورون‌های CA1 در هیپوکمپ باعث کاهش شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود<sup>[۸۵]</sup>. از طرفی رویارویی قبل از تولد با مورفین، می‌تواند حافظه و یادگیری را از طریق تغییر در طول دندریتی، شکل‌پذیری سیناپسی و تکثیر عصبی تحت تأثیر قرار دهد. از طرفی رویارویی قبل از تولد با مورفین یا هروئین، طول شاخه‌های دندریتی نورون‌های هرمی در لایه ۲ و ۳ قشر حسی - پیکری را کاهش می‌دهد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثر رویارویی قبل از مورفین روی یادگیری و شناخت از طریق تغییرات ساختاری و عملکردی به وجود می‌آید<sup>[۸۶]</sup>.

#### آثار رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها بر تغییر ساختارهای عصبی

کودکان ۸ تا ۱۲ ساله که قبل از تولد در معرض متادون و بوپرنورفین بوده‌اند، حجم مغز و غلاف میلین آن‌ها کاهش یافته بود<sup>[۸۷، ۸۸]</sup>. نشان داده شد که رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها باعث کاهش

حافظه بازشناختی (Recognition memory) نیز دچار آسیب بیشتری می‌شوند<sup>[۳۵]</sup>. ناحیه پیشانی و پیش پیشانی دو ناحیه مهم در تست‌های حافظه کاری و توجه<sup>[۷۰]</sup>، به دلیل تراکم بالای گیرنده‌های اوبیوئیدی در این نواحی، در مقابل آثار ناشی از رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها بسیار حساس هستند. به نظر می‌رسد آسیب عملکرد آزمون‌های شناختی در کودکانی که قبل از تولد در رویارویی با اوبیوئیدها قرار گرفته‌اند، با تغییر در فعالیت وابسته به اکسیژن خون، (Blood oxygen level dependent BOLD) مرتبط باشد<sup>[۳۸]</sup>. مطالعات fMRI روی کودکانی که قبل از تولد در معرض اوبیوئیدها بوده‌اند، نشان می‌دهد که فعالیت BOLD در قشر پیش پیشانی هنگام انجام آزمایش حافظه کاری - توجه افزایش می‌یابد. با این وجود، در گروهی از نوجوانان که قبل از تولد با هروئین رویارویی داشته‌اند، فعالیت BOLD در نواحی پیشانی کاهش یافته است<sup>[۷۱]</sup>. این یافته‌ها با نتایج مطالعات fMRI روی کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی با کمبود توجه (Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) هم راستا است<sup>[۷۲]</sup>. سطح فعالیت کاهش یافته در شبکه‌های قشر پیشانی - آهیانه در عملکردهای اجرائی به عنوان یکی از یافته‌های مهم در مطالعات روی کودکان ADHD است<sup>[۷۳]</sup>.

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که اوبیوئیدها حافظه و یادگیری را میانجی‌گری می‌کند<sup>[۷۴، ۷۵]</sup>. یادگیری به معنای تغییر در رفتار پس از اکتساب اطلاعات است. حافظه فرآیندی است که هنگام آن دانش به دست آمده، کدگذاری، ذخیره و سپس بازیابی می‌شود<sup>[۷۶]</sup>. از طرفی، آنتاگونیست اوبیوئیدها، نالوکسان، نیز عملکرد حافظه کاری را در ماز شعاعی بهبود می‌بخشد<sup>[۷۴]</sup>. رویارویی قبل از تولد با مورفین، آثار طولانی مدت روی حافظه و یادگیری زاده‌ها دارد<sup>[۷۷]</sup>. هم‌چنین مطالعات حیوانی نشان می‌دهد حافظه احترازی غیرفعال (Passive avoidance memory) توسط رویارویی قبل از تولد با مورفین، به صورت وابسته به جنس، سن و دوز دچار آسیب شده به طوری که موش‌های صحرایی ماده آسیب‌پذیرتر از نرها بوده‌اند<sup>[۷۸]</sup>.

به دنبال رویارویی جنینی با مورفین، حافظه فضایی و تقویت طولانی مدت (Long-Term Potentiation; LTP) به عنوان پایه و اساس سلولی - ملکولی یادگیری و حافظه، در هیپوکمپ موش‌های

ایجاد می‌کند که باعث تفاوت در پاسخ‌گویی به مورفین و به دنبال آن استعداد ابتلا به سوء مصرف مواد می‌شود<sup>[۳۵]</sup>. به طور کلی این یافته‌ها مشخص می‌کنند که رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها این پتانسیل را دارد که تکامل عصبی اولیه هنگام دریافت وسیعی از نورون‌ها و گلیاها را نیز تحت تأثیر قرار دهد<sup>[۱۶]</sup>.

سیستم نورآدرنژیک حین تکامل در تنظیم رشد عصبی نقش دارد که برای حفظ عملکرد طبیعی سیستم عصبی مرکزی ضروری است<sup>[۹۴]</sup>. هم‌چنین، این سیستم در بسیاری از فرآیندهای شناختی مانند توجه و حافظه کاری درگیر است. بنابراین، تغییر سطح نوراپی نفرین می‌تواند منجر به نقص در توجه شود<sup>[۹۵]</sup>. رویارویی با اوپیوئیدها در نیمه بارداری تا اواخر آن، تغییرات نوروشیمیایی طولانی مدت و وابسته به جنس را در سیستم نورآدرنژیک موش‌های صحرایی بالغ نر و ماده القا می‌کند. در موش‌های صحرایی نر، رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها محتوای نورآدرنالین و تولید و ترشح آن و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز، آنزیم کلیدی بیوسنتز کاتکول آمین‌ها را افزایش می‌دهد. در صورتی که این شاخص‌ها در حیوانات ماده کاهش می‌یابند<sup>[۴۷]</sup>. موش‌های صحرایی که قبل از تولد در معرض متادون بوده‌اند، سطح نوراپی نفرین در هیپوکمپ آن‌ها کاهش یافته<sup>[۹۶]</sup> و با توجه به نقش این ناحیه در عملکرد حافظه به ویژه حافظه اخباری (Declarative memory)، عملکرد آن در زاده‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد<sup>[۹۷]</sup>. این تغییرات طولانی مدت و وابسته به جنس، در نقل و انتقالات عصبی نورآدرنالین در مناطقی از مغز ایجاد می‌شود که در تنظیم پاسخ‌های استرسی دخیل هستند. میزان بیان ژن پروانکفالین در موش‌های صحرایی نر که قبل از تولد در معرض اوپیوئیدها قرار می‌گیرند، در ناحیه پیش بصری و در موش‌های صحرایی ماده در هسته شکمی - میانی هیپوتالاموس کاهش می‌یابد<sup>[۹۸]</sup>.

اوپیوئیدها ره‌ایش دوپامین در چندین ناحیه مغز را افزایش می‌دهد<sup>[۹۹]</sup>. در طول تکامل، دوپامین به عنوان تنظیم‌کننده رشد عمل کرده و رشد عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>[۱۰۰]</sup>. از آنجا که سیستم دوپامینرژیک در فرآیندهای شناختی مانند توجه<sup>[۱۰۱]</sup>، حافظه کاری و کنترل مهارتی درگیر است<sup>[۱۰۲]</sup>. در نتیجه کودکانی که در معرض قبل از تولد با متادون بوده‌اند، مستعد ابتلای ناهنجاری‌های توجه، رفتارهای وسواس گونه، نقص در عملکردهای اجرایی و

معناداری در ضخامت قشر پیشانی نوزادان شده و هم‌چنین کودکان ۸ تا ۱۲ ساله که قبل از تولد در معرض متادون و بوپرنورفین بوده‌اند، حجم مغز<sup>[۸۷]</sup> و غلاف میلین آن‌ها<sup>[۸۸]</sup> کاهش یافته است. از طرفی مورفین و متادون در دوره جنینی، تراکم خار دندردیتی و میلینه شدن سلول‌های عصبی را هنگام تکامل کاهش می‌دهد و در نتیجه مطالعات حیوانی حاکی از آن است که رویارویی با اوپیوئیدها در بارداری، آثار تومورزایی مانند کاهش طول و انشعاب دندردیتی نورون‌های هرمی در قشر حسی - پیکری و تخریب برخی از سیستم‌های نوروترانسمیتری در زاده‌ها را ایجاد می‌کند<sup>[۳۵]</sup>. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجویز مورفین به موش‌های صحرایی باردار، تعداد نورون‌ها را در زاده‌ها کاهش می‌دهد<sup>[۸۹]</sup>. رویارویی با اوپیوئیدها قبل از تولد باعث به تأخیر انداختن رشد و تکامل ارتباطات عصبی در دوره جنینی یا بعد از تولد می‌شود<sup>[۴۷]</sup>. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف مورفین در طول بارداری، مجموعه ای از پیامدهای عصبی - رفتاری برای زاده‌ها به همراه دارد. در جوندگان رویارویی با مورفین قبل از تولد، باعث بروز اختلال در تکامل مغز<sup>[۱۴]</sup>، تأخیر در بسته شدن لوله عصبی، کاهش حجم طناب نخاعی<sup>[۹۰]</sup> و نرخ رشد عصبی نوزادان<sup>[۹۱]</sup> می‌شود.

### آثار رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها بر سیستم‌های نوروترانسمیتر

نوروترانسمیترها نقش مهمی در تکامل جنینی، مهاجرت و تمایز عصبی و تشکیل سیناپس‌های عصبی دارند<sup>[۹۲]</sup>. در بسیاری از مطالعات، اثر رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها نشان می‌دهد که محتوای نوروترانسمیتری و فعالیت سیناپسی بعد از تولد به طور معنی‌داری تغییر کرده است<sup>[۹۳]</sup>. به دنبال رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها، تغییرات اولیه در سیستم‌های نورآدرنژیک، سروتونرژیک و دوپامینرژیک پس از تولد به وجود می‌آید<sup>[۱۶]</sup>. با تغییر سطح این نوروترانسمیترها به دنبال رویارویی قبل از تولد با اوپیوئیدها، بسیاری از فرآیندهای شناختی از قبیل توجه، حافظه، عملکردهای اجرایی و حرکتی، مهارت حل مسأله، درک و زبان دچار اختلال می‌شوند<sup>[۳۵]</sup>. در معرض بودن با مورفین در دوره جنینی، تغییرات نوروشیمیایی روی چرخه تولید و ترشح (Turnover) نوروترانسمیترها از جمله دوپامین و سروتونین را



BDNF باعث آسیب حافظه و میزان LTP شده و تزریق برونزاد BDNF می‌تواند آسیب حافظه در موش‌های تراریخته با سطح BDNF کاهش یافته را معکوس کند<sup>[۱۱۶-۱۱۸]</sup>. BDNF می‌تواند تغییرات مورفولوژیکی را ارتقا بخشد و در تأیید این امر، گزارش شده است که سطح BDNF افزایش یافته مغز در نتیجه ورزش و محیط غنی شده (Enriched Environment)، مورفولوژی عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی را تغییر می‌دهد<sup>[۱۱۳]</sup>. بنابراین، BDNF به عنوان یک فاکتور نوروتروفیک کلیدی در عملکرد حافظه و یادگیری، یک رابط بین ورزش و محیط غنی شده با بهبود عملکردهای شناختی است<sup>[۱۱۹]</sup>. به شکلی که در مطالعات رشیدی پور و همکاران نشان داده شده است محیط غنی شده، آسیب‌های رفتاری و کاهش BDNF ناشی از رویارویی قبل از تولد با مورفین را جبران تقویت می‌کند<sup>[۸۳]</sup>.

#### راه‌های درمانی برای جبران اختلالات ناشی از رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها

مطالعات بسیاری آثار مثبت محیط غنی شده و ورزش روی نوروشیمی و رفتار حیوان را گزارش کرده‌اند. محیط غنی شده به عنوان یک ترکیب پیچیده از انگیزه‌های اجتماعی تعریف شده است<sup>[۱۲۰]</sup>. برای اولین بار در سال ۱۹۴۷ دانشمندی به نام Hebb، مفهوم محیط غنی شده را مطرح کرد که به تفاوت‌های رفتاری بین حیواناتی که برای بازی کودکان به منزل منتقل شده بودند و حیواناتی که در آزمایشگاه باقی مانده بودند، اشاره می‌کند<sup>[۱۲۱]</sup>. در مطالعات نشان داده شده است قرار دادن تعداد زیادی حیوان در یک قفس بزرگ حاوی اشیاء متعدد و متنوعی که مکرراً تعویض می‌شوند، موجب تغییرات در شاخص‌های رفتاری، آناتومی، فیزیولوژی و شیمیایی در مغز موش صحرائی می‌شود<sup>[۱۲۲]</sup>. غنی سازی محیط شامل ایجاد تغییر در قفس حیوان است که فرصت برای عملکردهای حسی، حرکتی، شناختی و اجتماعی بهتری را برای آن فراهم می‌کند. به این صورت که حیوان در قفس‌های با اندازه بزرگ‌تر قرار گرفته و تعدادی وسیله مانند چرخ‌های گردان، نردبان، قطعات چوبی و چندین اسباب بازی در داخل قفس قرار داده می‌شود. در نتیجه حیوان امکان انجام فعالیت‌های جستجوگرانه و دیگر فعالیت‌های فیزیکی را داشته که این شرایط شباهت بیشتری

مهارت‌های حرکتی هستند<sup>[۳۵، ۱۰۳]</sup>. به نظر می‌رسد در بین سیستم‌های نوروترانسمیتری متعددی که در فرایند پاداش و تقویت دخالت دارند، سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک نقش مهمی ایفا می‌کند<sup>[۱۰۴]</sup>. رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها باعث تنظیم کاهشی ژن بیان‌کننده گیرنده دوپامینی در زاده‌های بالغ می‌شود<sup>[۱۰۵]</sup>. رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها مانند متادون سطح دوپامین را در قشر پیشانی و استریاتوم کاهش می‌دهد. رویارویی قبل از تولد با متادون و بوپرنورفین، محتوای دوپامینرژیک مغز را کاهش می‌دهد<sup>[۱۰۶]</sup>.

سیستم سروتونینی نقش مهمی در تکامل سیستم عصبی دارد و هم چنین تکثیر، تمایز، مهاجرت و سیناپس‌زایی عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>[۱۰۳]</sup>. مطالعه حیوانی نشان می‌دهد که رویارویی قبل از تولد با مورفین، تولید و متابولیسم سروتونین را در هیپوتالاموس در طول دوره اولیه بعد از تولد تغییر می‌دهد<sup>[۱۰۷]</sup>. در مطالعه دیگر نیز نشان داده شد که در معرض قرار گرفتن قبل از تولد با مورفین، افزایش معنی‌دار در تولید سروتونین در هیپوتالاموس موش‌های صحرائی نر بالغ القا می‌کند<sup>[۵۹]</sup>. موش‌های صحرائی که قبل از تولد در معرض متادون قرار دارند، نیز دچار اختلال در نقل و انتقالات سروتونین در قشر و هیپوکمپ بعد از تولد می‌شوند<sup>[۱۰۸]</sup>. در موش‌های صحرائی که قبل از تولد در معرض متادون بوده‌اند، سطح سروتونین در قشر آهیانه افزایش می‌یابد<sup>[۹۶]</sup>. مطالعات نشان دادند که سروتونین در کنترل مهارتی<sup>[۱۰۹]</sup>، حافظه فضایی و توجه درگیر است<sup>[۱۱۰]</sup>. بنابراین رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها، با تغییر سطح سروتونین می‌تواند توجه، مهار و حافظه را تحت تأثیر قرار دهد<sup>[۳۵]</sup>. BDNF به عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای نوروتروفیک، در شکل‌پذیری، نرون‌زایی، حافظه، یادگیری<sup>[۱۱۱]</sup> و رفتارهای اضطراب‌گونه<sup>[۱۱۲]</sup> نقش دارد. BDNF به طور عمده در هیپوکمپ بیان شده و در شکل‌پذیری عصبی برای حافظه و یادگیری درگیر است<sup>[۱۱۳]</sup>. مشاهده شده است که بسیاری از محرک‌ها سطح بیان BDNF را در مغز کاهش می‌دهد<sup>[۱۱۲]</sup>. رویارویی قبل از تولد با اوبیوئیدها باعث کاهش سطح BDNF و پیش‌ساز آن در هیپوکمپ می‌شود<sup>[۸۴، ۱۱۴]</sup>. افزایش سطح BDNF در سیستم عصبی مرکزی، ممکن است یک روش درمانی برای مقابله با اختلالات شناختی باشد<sup>[۱۱۵]</sup>. به طوری که مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کاهش

## جمع‌بندی

اعتیاد به عنوان بیماری و یک معطل بزرگ اجتماعی، مشکلات زیادی را برای جامعه به دنبال دارد؛ ولی در برخی اقشار مانند زنان باردار این مشکلات بسیار بیشتر و جدی‌تر است و عوارض بسیار ناخوشایندی برای جامعه به همراه داشته و ایمنی و سلامتی مادر و جنین را به خطر می‌اندازد. از آنجایی که مخدرها به راحتی از جفت عبور کرده و آثار مخربی بر جنین برجای می‌گذارند. پس، این امر نیازمند مطالعه در زمینه اثر اعتیاد بر زنان باردار هست. رویارویی قبل از تولد با اوپئوئیدها بر تکامل، موضوعی مهم و نگران‌کننده است برای افرادی که در زمینه درمان مصرف‌کننده‌های باردار فعالیت می‌کنند. هم‌چنین ارتباط نزدیکی بین اعتیاد مادران در دوره بارداری و اعتیاد فرزندان در زندگی آینده آن‌ها وجود دارد. این دسته از کودکان در خطر ریسک بیشتر آسیب حافظه کاری، مهارت‌های حرکتی، مهارت حل مساله، توجه، تکلم، درک، فعالیت‌های اجرائی و سایر عملکردهای شناختی قرار دارند. با توجه به یافته‌های به دست آمده، مطالعات بیشتر برای بررسی اثر رویارویی قبل از تولد با اوپئوئیدها بر تمام جنبه‌های زندگی، امری بسیار ضروری است. از طرفی، در کودکانی که قبل از تولد در معرض مورفین بوده‌اند و از مشکلات ذهنی، احساسی و اجتماعی رنج می‌برند، محیط غنی شده و ورزش می‌تواند به عنوان راهکارهای درمانی ارزشمند استفاده شده، و آثار مفیدی به همراه داشته باشند.



شکل ۱. مروری بر آثار نوروشیمیایی و رفتاری رویارویی قبل از

تولد با اوپئوئیدها

به چگونگی زندگی جوندگان در محیط‌های طبیعی دارد<sup>[۱۲۳]</sup>. گزارش شده است که محیط غنی شده باعث افزایش سیناپس‌ها و خار دندریتی نورون‌های هیپوکمپی، بهبود تقویت طولانی مدت در هیپوکمپ و افزایش عملکرد در یادگیری فضایی می‌شود<sup>[۱۲۴]</sup>.

آثار مثبت محیط غنی شده ممکن است از طریق تغییر سطح BDNF باشد<sup>[۱۱۱]</sup>. برای نمونه، محیط غنی شده باعث افزایش سطح BDNF هیپوکمپ و برطرف کردن اختلال‌های شناختی ناشی از کاهش خونرسانی مزمن مغزی در موش‌های صحرائی می‌شود<sup>[۱۲۵]</sup>. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که زندگی در محیط غنی شده وابسته به جنس است. به شکلی که نشان داده شده است که محیط غنی شده، غلظت BDNF را در موش‌های صحرائی ماده به نسبت نرها افزایش بیشتری داده است<sup>[۱۲۶]</sup>. با این وجود، بهبود عملکرد در مطالعات رفتاری از طریق افزایش غلظت BDNF نمی‌تواند به طور کامل با جنسیت مرتبط باشد. از آنجا که در برخی مطالعات موش‌های صحرائی ماده عملکرد بهتری داشته‌اند<sup>[۱۲۷، ۱۲۸]</sup>، در صورتی که در مطالعات دیگر، موش‌های صحرائی نر از عملکرد بهتری برخوردار بوده‌اند<sup>[۱۲۹-۱۳۱]</sup>.

از سویی نشان داده شده است که ورزش، بیان BDNF<sup>[۱۳۲]</sup>، تکامل فرآیندهای عصبی<sup>[۱۳۳]</sup>، نورون‌زایی در تشکیلات هیپوکمپی<sup>[۱۳۴]</sup> را واسطه‌گری می‌کند. هم‌چنین، ورزش باعث بهبود عملکرد در آزمایش ماز آبی موریس<sup>[۱۳۵]</sup>، ماز شعاعی<sup>[۱۳۶]</sup> و LTP<sup>[۱۳۴]</sup> در جوندگان می‌شود. مطالعات گزارش کردند که ورزش رفتارهای اضطراب گونه القا شده با مورفین را کاهش می‌دهد<sup>[۱۱۲]</sup>. از طرفی ورزش، نقص در حافظه فضایی به وجود آمده در مورفین را با سازوکار وابسته به BDNF بهبود بخشیده و باعث افزایش سطح آن می‌شود. ورزش تردمیل باعث کاهش آسیب‌های رفتاری در موش‌های صحرائی نوجوان که قبل از تولد با مورفین رویارویی داشته‌اند، می‌شود<sup>[۱۳۳]</sup>. برای نمونه، ورزش تردمیل نقص در حافظه اجتنابی غیرفعال به دنبال رویارویی قبل از تولد با مورفین را معکوس می‌کند. یک سازوکار محتمل این است که ورزش تردمیل از مسیرهای آپوپتوزی و افزایش سطح نوروبلاست‌های آپوپتوزی که در سیستم عصبی مرکزی به دنبال رویارویی قبل از تولد با مورفین به وجود می‌آید، جلوگیری می‌کند<sup>[۱۳۷]</sup>.

anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology*. 2005;182(4):537-44.

11. Vathy I. Effects of prenatal morphine and cocaine on postnatal behaviors and brain neurotransmitters. *NIDA research monograph*. 1995;158:88-114.
12. Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, Dashtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, et al. Effects of maternal oral administration of morphine sulfate on developing rat fetal cerebrum: a morphometrical evaluation. *Brain Research*. 2008;1245:36-40.
13. Ahmed MS, Schoof T, Zhou D-H, Quarles C. Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine release. *Life sciences*. 1989;45(25):2383-93.
14. Eriksson P, Rönnbäck L. Effects of prenatal morphine treatment of rats on mortality, bodyweight and analgesic response in the offspring. *Drug and alcohol dependence*. 1989;24(3):187-94.
15. Hutchings DE, Towey JP, Gorinson HS, Hunt HF. Methadone during pregnancy: assessment of behavioral effects in the rat offspring. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1979.
16. Byrnes EM, Vassoler FM. Modeling prenatal opioid exposure in animals: current findings and future directions. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2018;51:1-13.
17. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179(4077):1011-4.
18. Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1984. *Peptides*. 1985;6(4):769-91.
19. Zhu Y, Hsu M-S, Pintar JE. Developmental expression of the  $\mu$ ,  $\kappa$ , and  $\delta$  opioid receptor mRNAs in mouse. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(7):2538-49.
20. Loh YP, Rius RA, Eikabes S, Bern W, Coscia CJ. Prenatal Expression of Pro-Opiomelanocortin mRNA, POMC-Derived Peptides, and  $\mu$ -Opiate Receptors in the Mouse Embryo. Editors: Theresa NH Lee, Ph D Division of Preclinical Research National Institute on Drug Abuse. 1991:96.
21. Wang C, Pasulka P, Perry B, Pizzi W, Schnoll S. Effect of perinatal exposure to methadone on brain opioid and alpha 2-adrenergic receptors. *Neurobehavioral toxicology and teratology*. 1986;8(4):399-402.
22. Šlamberová R, Rimanóczy Á, Riley MA, Schindler CJ, Vathy I. Mu-opioid receptors in seizure-controlling brain structures are altered by prenatal morphine exposure and by male and female gonadal steroids in adult rats. *Brain research bulletin*. 2002;58(4):391-400.
23. Vathy I, Šlamberová R, Rimanóczy Á, Riley MA, Bar N. Autoradiographic evidence that prenatal morphine exposure sex-dependently alters  $\mu$ -opioid receptor densities in brain regions that are involved in the control of drug abuse and other motivated behaviors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(3):381-93.
24. Chiou L-C, Yeh G-C, Fan S-H, How C-H, Chuang K-C, Tao P-L. Prenatal morphine exposure decreases analgesia but not K<sup>+</sup> channel activation. *Neuroreport*. 2003;14(2):239-42.

تاییدیه اخلاقی: این مطالعه در راستای پروپوزال رساله دکتری خانم الهام علایی با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1397.022 انجام شده است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله هیچگونه تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ا.ع: طراحی و نگارش مقاله؛ ح.ع، س.س و ع.ر: طراحی، نظارت و ویرایش.

## منابع مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

## منابع

1. Merz F. United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2017. 2017. *SIRIUS-Zeitschrift für Strategische Analysen*. 2018;2(1):85-6.
2. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2468-79.
3. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997;278(5335):52-8.
4. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(2):111-20.
5. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand K. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*. 2007;28(5):931-7.
6. West JR. Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: a review. *Alcohol and drug research*. 1987;7(5-6):423-41.
7. Jansson LM, Svikis D, Lee J, Paluzzi P, Rutigliano P, Hackerman F. Pregnancy and addiction A comprehensive care model. *Journal of substance abuse treatment*. 1996;13(4):321-9.
8. Hayes MJ, Brown MS. Epidemic of prescription opiate abuse and neonatal abstinence. *Jama*. 2012;307(18):1974-5.
9. Ostrea EM, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. *Pediatrics*. 1997;100(1):79-83.
10. Byrnes EM. Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on

43. Levy M, Koren G. Obstetric and neonatal effects of drugs of abuse. *Emergency medicine clinics of North America*. 1990;8(3):633-52.
44. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate-vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *Jama*. 1999;281(11):1000-5.
45. Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D, Hauser WA. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics*. 1999;103(1):79-85.
46. Šlamberová R, Schindler CJ, Vathy I. Impact of maternal morphine and saline injections on behavioral responses to a cold water stressor in adult male and female progeny. *Physiology & behavior*. 2002;75(5):723-32.
47. Vathy I, Katay L. Effects of prenatal morphine on adult sexual behavior and brain catecholamines in rats. *Developmental brain research*. 1992;68(1):125-31.
48. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatric research*. 1993;34(5):642-5.
49. Kazemi M, Azarnia M, Sahraei H, Bahadoran H, Saeidabadi S. Oral morphine consumption delayed lateral ventricles and chroid plexus in Wistar rat embryos. *Kowsar Medical Journal*. 2009;14(2):77-82.
50. Moreno-Manzano V, Rodríguez-Jiménez FJ, García-Roselló M, Laínez S, Erceg S, Calvo MT, et al. Activated spinal cord ependymal stem cells rescue neurological function. *Stem cells*. 2009;27(3):733-43.
51. Šlamberová R, Szilágyi B, Vathy I. Repeated morphine administration during pregnancy attenuates maternal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(6):565-76.
52. Yim A, Miranda-Paiva C, Florio J, Oliveira C, Nasello A, Felicio LF. A comparative study of morphine treatment regimen prior to mating and during late pregnancy. *Brain research bulletin*. 2006;68(5):384-91.
53. Fleming AS, Walsh C. Neuropsychology of maternal behavior in the rat: c-fos expression during mother-litter interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(5-7):429-43.
54. Kinsley CH, Morse A, Zoumas C, Corl S, Billack B. Intracerebroventricular infusions of morphine, and blockade with naloxone, modify the olfactory preferences for pup odors in lactating rats. *Brain Research Bulletin*. 1995;37(1):103-7.
55. Hung C-J, Wu C-C, Chen W-Y, Chang C-Y, Kuan Y-H, Pan H-C, et al. Depression-like effect of prenatal buprenorphine exposure in rats. *PLoS One*. 2013;8(12):e82262.
56. Chen H-H, Chiang Y-C, Yuan ZF, Kuo C-C, Lai M-D, Hung T-W. Buprenorphine, methadone, and morphine treatment during pregnancy: behavioral effects on the offspring in rats. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:609.
57. Klausz B, Pintér O, Sobor M, Gyarmati Z, Fürst Z, Tímár J, et al. Changes in adaptability following perinatal morphine exposure in juvenile and adult rats. 25. Slamberová R, Rimanóczy A, Bar N, Schindler CJ, Vathy I. Density of mu-opioid receptors in the hippocampus of adult male and female rats is altered by prenatal morphine exposure and gonadal hormone treatment. *Hippocampus*. 2003;13(4):461-71.
26. Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential opioid agonist regulation of the mouse  $\mu$  opioid receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(2):782-90.
27. Rimano A, Vathy I. Prenatal exposure to morphine alters brain  $\mu$  opioid receptor characteristics in rats. *Brain research*. 1995;690(2):245-8.
28. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 1997;278(5335):58-63.
29. Chiang Y-C, Hung T-W, Lee CW-S, Yan J-Y, Ho K. Enhancement of tolerance development to morphine in rats prenatally exposed to morphine, methadone, and buprenorphine. *Journal of biomedical science*. 2010;17(1):1-10.
30. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(9):3321-5.
31. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2):e547-e61.
32. Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1975;229(3):570-81.
33. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. *Journal of addictive diseases*. 2010;29(2):259-76.
34. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Current opinion in neurobiology*. 1995;5(2):205-16.
35. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychology*. 2011;17(5):495-519.
36. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction [published erratum appears in *J Neurosci* 1992 Aug; 12 (8): following table of contents]. *Journal of Neuroscience*. 1992;12(7):2439-50.
37. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual review of neuroscience*. 1996;19(1):319-40.
38. Gagin R, Kook N, Cohen E, Shavit Y. Prenatal morphine enhances morphine-conditioned place preference in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997;58(2):525-8.
39. Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13:185-93.
40. Chiang YC, Hung TW, Ho IK. Development of sensitization to methamphetamine in offspring prenatally exposed to morphine, methadone and buprenorphine. *Addiction biology*. 2014;19(4):676-86.
41. Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ. Early growth patterns of methadone-addicted infants. *American journal of diseases of children*. 1980;134(11):1049-51.
42. Gorji HM, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Effects of morphine dependence on the performance of rats in reference and working versions of the water maze. *Physiology & behavior*. 2008;93(3):622-7.

- alters working memory-related brain activity and underlying network properties in adolescence. *Neurotoxicology and teratology*. 2015;48:69-77.
72. McCarthy H, Skokauskas N, Frodl T. Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2014;44(4):869.
  73. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(10):1038-55.
  74. Canli T, Cook RG, Miczek KA. Opiate antagonists enhance the working memory of rats in the radial maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1990;36(3):521-5.
  75. Gallagher M, Bostock E, King R. Effects of opiate antagonists on spatial memory in young and aged rats. *Behavioral and neural biology*. 1985;44(3):374-85.
  76. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157(1):163-86.
  77. Šlamberová R, Schindler CJ, Pometlová M, Urkuti C, Purow-Sokol JA, Vathy I. Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. *Physiology & behavior*. 2001;73(1-2):93-103.
  78. Nasiraei-Moghadam S, Sherafat MA, Safari M-S, Moradi F, Ahmadiani A, Dargahi L. Reversal of prenatal morphine exposure-induced memory deficit in male but not female rats. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2013;50(1):58-69.
  79. Ahmadalipour A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Samaei SA, Rashidy-Pour A. Deleterious effects of prenatal exposure to morphine on the spatial learning and hippocampal BDNF and long-term potentiation in juvenile rats: beneficial influences of postnatal treadmill exercise and enriched environment. *Neurobiology of learning and memory*. 2018;147:54-64.
  80. Sarkaki A, Assaei R, Motamedi F, Badavi M, Pajouhi N. Effect of parental morphine addiction on hippocampal long-term potentiation in rats offspring. *Behavioural brain research*. 2008;186(1):72-7.
  81. Villarreal DM, Derrick B, Vathy I. Prenatal morphine exposure attenuates the maintenance of late LTP in lateral perforant path projections to the dentate gyrus and the CA3 region in vivo. *Journal of neurophysiology*. 2008;99(3):1235-42.
  82. Niu L, Cao B, Zhu H, Mei B, Wang M, Yang Y, et al. Impaired in vivo synaptic plasticity in dentate gyrus and spatial memory in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Hippocampus*. 2009;19(7):649-57.
  83. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*. 2015;305:372-83.
  84. Schrott LM, LaTonya MF, Serrano PA. Prenatal opiate exposure impairs radial arm maze performance and reduces levels of BDNF precursor following training. *Brain research*. 2008;1198:132-40.
- European journal of pharmacology. 2011;654(2):166-72.
58. Whitaker-Azmitia PM, Lauder JM, Shemmer A, Azmitia EC. Postnatal changes in serotonin1 receptors following prenatal alterations in serotonin levels: further evidence for functional fetal serotonin1 receptors. *Developmental Brain Research*. 1987;33(2):285-9.
  59. Laborie C, Dutriez-Casteloot I, Montel V, Dickès-Coopman A, Lesage J, Vieau D. Prenatal morphine exposure affects sympathoadrenal axis activity and serotonin metabolism in adult male rats both under basal conditions and after an ether inhalation stress. *Neuroscience letters*. 2005;381(3):211-6.
  60. Lesage J, Grino M, Bernet F, Dutriez-Casteloot I, Montel V, Dupouy J. Consequences of prenatal morphine exposure on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the newborn rat: effect of maternal adrenalectomy. *Journal of neuroendocrinology*. 1998;10(5):331-42.
  61. Rimanóczy Á, Šlamberová R, Riley MA, Vathy I. Adrenocorticotropin stress response but not glucocorticoid-negative feedback is altered by prenatal morphine exposure in adult male rats. *Neuroendocrinology*. 2003;78(6):312-20.
  62. Chen F, Zhou L, Bai Y, Zhou R, Chen L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety-and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Journal of biomedical research*. 2015;29(3):250.
  63. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*. 1992;267(9):1244-52.
  64. Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual review of psychology*. 2010;61:81-109.
  65. Dronkers N, Pinker S, Damasio A. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Sciences*. New York: McGraw-Hill; 2000.
  66. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. *American Association for the Advancement of Science*; 1998.
  67. Eyler FD, Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clinics in perinatology*. 1999;26(1):107-50.
  68. Sirnes E, Griffiths ST, Aukland SM, Eide GE, Elgen IB, Gundersen H. Functional MRI in prenatally opioid-exposed children during a working memory-selective attention task. *Neurotoxicology and teratology*. 2018;66:46-54.
  69. Konijnenberg C, Melinder A. Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Child Neuropsychology*. 2015;21(5):570-85.
  70. Sheinkopf SJ, Lester BM, Sanes JN, Eliassen JC, Hutchison ER, Seifer R, et al. Functional MRI and response inhibition in children exposed to cocaine in utero. *Developmental neuroscience*. 2009;31(1-2):159-66.
  71. Schweitzer JB, Riggins T, Liang X, Gallen C, Kurup PK, Ross TJ, et al. Prenatal drug exposure to illicit drugs

100. Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biological psychiatry*. 1992;31(8):794-807.
101. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in neurobiology*. 2002;67(1):53-83.
102. Diamond A. A model system for studying the role of dopamine in the prefrontal cortex during early development in humans: Early and continuously treated phenylketonuria. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. 2001:433-72.
103. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental neurology*. 2004;190:8-21.
104. Zarrindast M-R, Rezayof A, Sahraei H, Haeri-Rohani A, Rassouli Y. Involvement of dopamine D1 receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Brain research*. 2003;965(1-2):212-21.
105. DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, et al. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological psychiatry*. 2011;70(8):763-9.
106. McGinty JF, Ford DH. Effects of prenatal methadone on rat brain catecholamines. *Developmental neuroscience*. 1980;3(4-6):224-34.
107. Lesage J, Bernet F, Montel V, Dupouy J. Effects of prenatal morphine on hypothalamic metabolism of neurotransmitters and gonadal and adrenal activities, during the early postnatal period in the rat. *Neurochemical research*. 1996;21(6):723-32.
108. De Montis GM, Devoto P, Angioi RM, Curreli V, Tagliamonte A. In utero exposure to methadone produces a stable decrease of the cortex 5-HT transport system in rats. *European journal of pharmacology*. 1983;90(1):57-63.
109. Lorden JF, Rickert EJ, Berry DW. Forebrain monoamines and associative learning: I. Latent inhibition and conditioned inhibition. *Behavioural Brain Research*. 1983;9(2):181-99.
110. Wenk G, Hughey D, Boundy V, Kim A, Walker L, Olton D. Neurotransmitters and memory: role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behavioral neuroscience*. 1987;101(3):325.
111. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in neurobiology*. 2005;76(2):99-125.
112. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Anxiety profile in morphine-dependent and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. *Physiology & behavior*. 2012;105(2):195-202.
113. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of neuroscience*. 2004;20(10):2580-90.
114. Boersma GJ, Lee RS, Cordner ZA, Ewald ER, Purcell RH, Moghadam AA, et al. Prenatal stress decreases
85. Yang SN, Huang LT, Wang CL, Chen WF, Yang CH, Lin SZ, et al. Prenatal administration of morphine decreases CREB Serine-133 phosphorylation and synaptic plasticity range mediated by glutamatergic transmission in the hippocampal CA1 area of cognitive-deficient rat offspring. *Hippocampus*. 2003;13(8):915-21.
86. Ross EJ, Graham DL, Money KM, Stanwood GD. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):61-87.
87. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Dale AM, et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage*. 2007;36(4):1331-44.
88. Sanchez ES, Bigbee JW, Fobbs W, Robinson SE, Sato-Bigbee C. Opioid addiction and pregnancy: perinatal exposure to buprenorphine affects myelination in the developing brain. *Glia*. 2008;56(9):1017-27.
89. Ricalde AA, Hammer Jr RP. Perinatal opiate treatment delays growth of cortical dendrites. *Neuroscience letters*. 1990;115(2-3):137-43.
90. Hol T, Niesink M, Van Ree J, Spruijt B. Prenatal exposure to morphine affects juvenile play behavior and adult social behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996;55(4):615-8.
91. Davis W, Lin C. Prenatal morphine effects on survival and behavior of rat offspring. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1972;3(2):205-14.
92. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003;27(1-2):3-18.
93. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(4):303-12.
94. Meier E, Hertz L, Schousboe A. Neurotransmitters as developmental signals. *Neurochemistry international*. 1991;19(1-2):1-15.
95. Arnsten AF. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part 2: Norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000.
96. Robinson SE, Maher JR, Wallace MJ, Kunko PM. Perinatal methadone exposure affects dopamine, norepinephrine, and serotonin in the weanling rat. *Neurotoxicology and teratology*. 1997;19(4):295-303.
97. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological review*. 1992;99(2):195.
98. Hnaticzuk O, Vathy I. Expression of prenekephalin mRNA in adult male and female rats treated prenatally with morphine. *Soc Neurosci Abst*. 1997;23:2148.
99. Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of neuroscience*. 1992;12(2):483-8.

128. Martínez-Cué C, Baamonde C, Lumbreras M, Paz J, Davisson MT, Schmidt C, et al. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behavioural brain research*. 2002;134(1-2):185-200.
129. Peña Y, Prunell M, Dimitsantos V, Nadal R, Escorihuela RM. Environmental enrichment effects in social investigation in rats are gender dependent. *Behavioural Brain Research*. 2006;174(1):181-7.
130. Elliott BM, Grunberg NE. Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behavioural brain research*. 2005;165(2):187-96.
131. Wagner AK, Kline AE, Sokoloski J, Zafonte RD, Capulong E, Dixon CE. Intervention with environmental enrichment after experimental brain trauma enhances cognitive recovery in male but not female rats. *Neuroscience letters*. 2002;334(3):165-8.
132. Ahmadalipour A, Rashidy-Pour A. Effects of treadmill running exercise during the adolescent period of life on behavioral deficits in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Physiology & behavior*. 2015;139:26-33.
133. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Attwood Z, Tucker BA, Mearow KM, et al. Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain research*. 2007;1150:207-16.
134. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(38):8680-5.
135. Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, van Praag H, Bussey TJ. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2010;107(5):2367-72.
136. Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiology & behavior*. 2000;70(5):425-9.
137. Nasiraei-Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, Sadooghi M, Salimi SH, Kaka GR, et al. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in Wistar rats. *Developmental Brain Research*. 2005;159(1):12-7.
- Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. *Epigenetics*. 2014;9(3):437-47.
115. Johnston AN, Rose SP. Memory consolidation in day-old chicks requires BDNF but not NGF or NT-3; an antisense study. *Molecular brain research*. 2001;88(1-2):26-36.
116. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(19):8856-60.
117. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller F-J, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(32):13594-9.
118. Olofsdotter K, Lindvall O, Aszely F. Increased synaptic inhibition in dentate gyrus of mice with reduced levels of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*. 2000;101(3):531-9.
119. Bekinschtein P, Oomen CA, Saksida LM, Bussey TJ, editors. Effects of environmental enrichment and voluntary exercise on neurogenesis, learning and memory, and pattern separation: BDNF as a critical variable? *Seminars in cell & developmental biology*; 2011: Elsevier.
120. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*. 2000;1(3):191-8.
121. Hebb DO. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American Psychologist*. 1947;2:306-7.
122. Mohammed AH, Zhu S, Darmopil S, Hjerling-Leffler J, Ernfors P, Winblad B, et al. Environmental enrichment and the brain. *Progress in brain research*. 2002;138:109-33.
123. Renner MJ, Rosenzweig MR. Enriched and impoverished environments: Effects on brain and behavior: Springer; 1987.
124. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B, Lindefors N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neuroscience letters*. 1992;138(1):153-6.
125. Sun H, Zhang J, Zhang L, Liu H, Zhu H, Yang Y. Environmental enrichment influences BDNF and NR1 levels in the hippocampus and restores cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfused rats. *Current neurovascular research*. 2010;7(4):268-80.
126. Bakos J, Hlavacova N, Rajman M, Ondicova K, Koros C, Kitraki E, et al. Enriched environment influences hormonal status and hippocampal brain derived neurotrophic factor in a sex dependent manner. *Neuroscience*. 2009;164(2):788-97.
127. Klein SL, Lambert KG, Durr D, Schaefer T, Waring RE. Influence of environmental enrichment and sex on predator stress response in rats. *Physiology & behavior*. 1994;56(2):291-7.