

اثرات در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی در به خاطر آوری حافظه فضایی در موش صحرایی

دکتر محمد حسین اسماعیلی^۱، دکتر عباسعلی وفایی^۲

^۱ استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

^۲ دانشیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

نشانی نویسنده مسؤول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دکتر عباسعلی وفایی

E-mail: aavaf43@yahoo.com

وصول: ۸۶/۳/۲۱، اصلاح: ۸۶/۴/۲۴، پذیرش: ۸۶/۹/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: مواد اپیوئیدی از جمله مرفین در دوران حاملگی زیاد استفاده می‌شود. این مواد احتمالاً می‌توانند باعث تغییرات روانی و رفتاری طولانی مدت (از جمله اثر بر فرایند یادگیری و حافظه) در متولدینی شوند که مادران آن‌ها این مواد را استفاده نموده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثرات در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی بر به خاطر آوری حافظه فضایی در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بوده و طی آن ۱۸ سر موش صحرایی ماده حامله در سه گروه کنترل و سالیین و مرفین مورد استفاده قرار گرفتند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکردند و گروه‌های سالیین و مرفین دو بار در روز بین روزهای ۱۱ تا ۱۸ حاملگی به ترتیب محلول سالیین (۰/۵ میلی‌لیتر به صورت زیر جلدی) و مرفین (سه روز اول ۵ و روزهای بعد ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم زیر جلدی) دریافت کردند. سپس به دنبال زایمان موش‌های معتاد، ۳۰ سر (۳ گروه ۱۰ تایی) از بچه موش‌های متولد شده ۹۰ روزه با استفاده از ماز هشت پر شعاعی تحت آموزش قرار گرفتند و میزان به خاطر آوری حافظه فضایی آن‌ها ۴۸ ساعت و یک هفته بعد از آموزش مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق مرفین در دوران حاملگی باعث اختلال شدید در به خاطر آوری حافظه فضایی فرزندان شد به طوری که تعداد پاسخ‌های صحیح در این گروه در روزهای یادآوری آزمون (۴۸ ساعت و یک هفته بعد) به طور معنی‌داری بسیار کمتر از دو گروه دیگر بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی به خاطر آوری حافظه فضایی را مختل می‌کند. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۴/ شماره ۳ / صص ۱۵۳-۱۴۷).

واژه‌های کلیدی: مرفین، جنین، به خاطر آوری، حافظه فضایی، موش صحرایی، ماز هشت پر شعاعی.

مقدمه

سازشی آغاز می‌گردد که منجر به تغییرات کوتاه مدت و نیز دراز مدت در عملکرد نورون‌ها و شبکه‌های عصبی حساس به اپیوئیدها می‌گردد (۱). امروزه نقش سیستم اپیوئیدی در روندهای عصبی به‌ویژه یادگیری و حافظه

اپیوئیدها در تسکین دردهای شدید بسیار مؤثر هستند اما شدیداً اعتیاد آور بوده و وابستگی ایجاد می‌نمایند و با تجویز مزمن داروهای اپیوئیدی، مکانیسم‌های

مورد توجه مطالعات تجربی قرار گرفته و گزارش شده است که اویپوئیدها، از جمله مرفین، تأثیرات مختلف و گاه متضادی بر روی یادگیری و حافظه دارند. در این زمینه گزارش شده است که تجویز مرفین موجب تخریب یادگیری احترازی غیر فعال می‌شود و این اثر وابسته به دوز مرفین است و آگونیست‌های اویپوئیدی هنگامی که قبل یا بلافاصله بعد از آموزش تجویز شوند، روند فراگیری را تخریب و آنتاگونیست‌های آن روند فراگیری را در مدل ماز آبی موریس تسهیل می‌کنند. همچنین دیده شده است که تجویز مرفین روند به‌خاطرآوری حافظه را در روش احترازی غیر فعال تسهیل می‌کند که این اثر از طریق گیرنده‌های مو صورت می‌گیرد (۲).

همچنین امروزه ثابت شده است که تجویز مخدرها و سایر مواد اعتیادآور به ویژه در جنس ماده حامله باعث ایجاد اثرات رفتاری و عملکرد نامناسب بدنی در فرزندان می‌شود (۳) و نشان داده شده است که در انسان تماس با مرفین طی دوره بارداری موجب عقب ماندگی کلی رشد و تکامل و اختلالاتی در تکامل سیستم عصبی مرکزی از قبیل اشکال در تطابق خود با شرایط جامعه، خشم غیر قابل کنترل، اعتماد به نفس ضعیف، پرخاشگری (۴) و اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه می‌شود (۷-۴). ضمناً نورون‌های هیپوکامپ مغز که در یادگیری فضایی نقش اساسی بازی نموده و از خود تقویت طولانی مدت (LTP یا Long Term Potentiation) نشان می‌دهد که پایه و اساس سلولی مولکولی یادگیری و حافظه می‌باشد (۸،۹). هدف‌های شناخته شده اویپوئیدها به شکل مزمن می‌باشند (۹) و در مطالعه‌ای دیده شد که مصرف مرفین توسط والدین منجر به کاهش حفظ تقویت طولانی مدت ایجاد شده در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در فرزندان می‌گردد که به نوبه خود می‌تواند موجب اختلال در روند یادگیری و حافظه شود (۱۰). در این مورد گزارشات دیگر نشان می‌دهد که تزریق مرفین به حیوان می‌تواند با گیرنده‌های NMDA (گیرنده

گلوتمات) تداخل نشان دهد که نقش مهمی در القاء LTP دارد (۱۱). همچنین مشخص شده است که در معرض مرفین قرار گرفتن طولانی در دوران جنینی، شکل پذیری طولانی مدت سیناپس‌های هیپوکامپی را به نفع تضعیف طولانی مدت (LTD یا Long Term Depression) سوق می‌دهد (۱۴-۱۲). در معرض مرفین قرار گرفتن طولانی در دوران پست ناتال، LTP القا شده به وسیله تحریک الکتریکی با شدت پایین را در سیناپس‌های هیپوکامپ نیز تقویت می‌کند که نشان می‌دهد در معرض مرفین قرار گرفتن به مدت طولانی ممکن است منجر به جابجایی القاء شده شیمیایی در آستانه LTP گردد (۱۶، ۱۵).

از طرفی مطالعات نشان داده است که برخی از ساختارهای مغز به‌طور مشهودتر و آشکارتر در تعدیل اطلاعات تازه آموخته شده و نهایتاً یادگیری و حافظه دخالت دارند. در این بین هسته‌های لکوس سرولئوس و اکومبسن و ناحیه تگمنتوم شکمی که به شدت نسبت به تزریق مرفین حساسیت نشان می‌دهند جزو ساختارهای مغزی هستند و نقش مهمی در ذخیره حافظه بر عهده دارند (۱۷-۱۹). مجموع یافته‌های فوق همراه با اثبات حضور سیستم‌های نروتروسمیتری مهم از قبیل دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک و گابارژیک (که بسیار به مرفین حساس می‌باشند) در این هسته‌ها و نواحی مغز که نقش اساسی در فرآیند یادگیری و حافظه دارند، مؤید این است که در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی می‌تواند در فرآیند اکتساب، تثبیت و به‌خاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده تأثیرگذار باشد اما کمیّت و کیفیت آن تاکنون مشخص نشده است. البته برخی مطالعات قبلی این اثرات را بر اکتساب و تثبیت یادگیری بررسی نموده‌اند (فرآیند یادگیری و حافظه در طی سه مرحله اکتساب، تثبیت و به‌خاطرآوری اتفاق می‌افتد) و در زمینه اثر مرفین بر به‌خاطرآوری مطالعات بسیار محدود است. بنابراین هدف این مطالعه ارزیابی اثرات در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی بر به‌خاطرآوری

حافظه فضایی با استفاده از ماز هشت پرشعاعی بوده است.

آب محروم شده و تشنه نگه داشته می شدند. یادگیری فضایی نوعی از یادگیری است که طی آن حیوان یاد می گیرد که با کمک اشیاء اطراف و نشانه گذاری آن ها ناحیه هدف را شناسایی کند و ماز هشت پرشعاعی هم از وسایل استاندارد تحقیقاتی است که برای ارزیابی حافظه فضایی به کار می رود (۴).

مواد و روش ها

حیوانات: این مطالعه تجربی بوده و طی آن ۱۸ سر موش ماده صحرایی حامله که هشت روز از حاملگی آن ها گذشته بود (هشت روز بعد از تشکیل پلاک واژینال) به صورت تصادفی انتخاب و به سه گروه تحت عنوان کنترل، سالی و مرفین تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. به گروه دوم سالی و به گروه سوم مرفین تزریق شد. گروه سالی دو بار در روز (ساعت ۸ صبح و ۸ شب) بین روزهای ۱۱ تا ۱۸ حاملگی محلول سالی ۰/۵ میلی لیتر زیر جلدی دریافت کردند. در گروه مرفین مشابه گروه سالی عمل شد ولی به جای محلول سالی از محلول مرفین در سه روز اول (5 mg/kg) و روزهای بعد (10 mg/kg) زیر جلدی تزریق شد.

تست ارزیابی به خاطر آوری: برای آزمون به خاطر آوری حافظه فضایی بعد از آن که ۱۰ روز آموزش یادگیری تمام شد، ابتدا ۴۸ ساعت بعد و سپس در پایان روز هفتم در حالی که موش ها به مدت ۲۴ ساعت تشنه بودند، مجدداً به مدت ۵ دقیقه درون ماز قرار داده شدند تا مشخص شود که چقدر از اطلاعات یادگرفته شده در حافظه آن ها باقی مانده است. در انتها تعداد دفعات حضور در بازوهای صحیح و غلط را که در طی آزمون به خاطر آوری حافظه بررسی می شدند، در هر سه گروه با هم مقایسه شدند. بدین منظور با استفاده از آزمون مجذور کای نمرات داده شده (به هموش) در بین سه گروه با هم مقایسه شدند. لازم به ذکر است که تمام آزمون ها در سطح معنی داری $p < 0/05$ انجام شدند.

روش آموزش: به دنبال زایمان موش های معتاد و بعد از آن که بچه موش ها (pups) ۹۰ روزه شدند (۲۰)، ۳۰ سر (۳ گروه ۱۰ تایی) از آن ها به طور تصادفی انتخاب شد و آزمایش ها به شرح زیر بر روی آن ها انجام شد: در روز اول جهت آشنایی بچه موش ها با ماز هشت پر و محیط، آن ها به مدت ۱۵ دقیقه درون ماز قرار گرفتند و از فردای آن روز بچه موش ها که از روز قبل تشنه نگه داشته شده بودند، روزی دوبار هر بار به مدت ۵ دقیقه در درون ماز هشت پر قرار می گرفتند که در انتهای بازوهای آن ظرف حاوی مقدار کمی (۳ قطره) محلول سوکروز بود. موش ها در این ۵ دقیقه فرصت داشتند با ورود به بازو ها از آب انتهای بازو ها به منظور رفع تشنگی استفاده کنند. حیوان به ازای هر بار رفتن به داخل بازو ها و دریافت آب یک نمره مثبت می گرفت. هر وقت حیوان می توانست نمره ۷/۸ را بگیرد، یادگیری کامل تلقی می شد. در طی مراحل مختلف آموزش، رژیم غذایی بچه موش ها طبیعی بود و فقط حیوانات تحت تجربه به مدت ۲۴ ساعت از

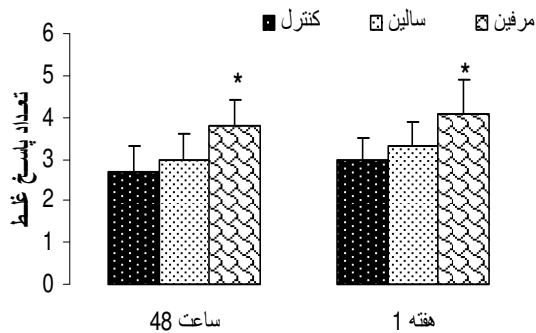
یافته ها

بر اساس یافته های این مطالعه تزریق مرفین در دوران حاملگی در گروه مرفین باعث بروز اثرات تراژونیک شدیدی شد به طوری که تزریق مرفین در این گروه باعث شد که برخی از نوزادان به طور نارس (تولد زود هنگام) متولد شوند و سقط جنین های مکرر اتفاق افتد. بنابراین از بین فرزندان که زنده ماندند موارد سالم انتخاب شده و پرورش یافتند تا به مرحله آزمایش رسیدند.

مقایسه میانگین تعداد کل پاسخ های صحیح در سه گروه (میانگین در سه گروه کنترل، سالی و مرفین به ترتیب ۴/۴، ۴/۵ و ۶/۵ بود) در طول ۱۰ روز آموزش نشان می دهد که تعداد کل پاسخ های صحیح در گروه

آن‌ها بسیار بیشتر از دو گروه دیگر بود (میانگین تعداد پاسخ غلط در سه گروه کنترل، سالین و مرفین به ترتیب ۲/۷، ۳ و ۳/۸ بود) به گونه ای که اختلاف این گروه با دو گروه کنترل و سالین در تعداد پاسخ‌های صحیح در تست آزمون حافظه کاملاً معنی‌دار بود (تصویر ۳ و ۲).

تزریق سالین در دوران حاملگی در گروه سالین تأثیری بر روی میزان حافظه فضایی فرزندان نداشت. به عبارت دیگر، بین گروه سالین و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

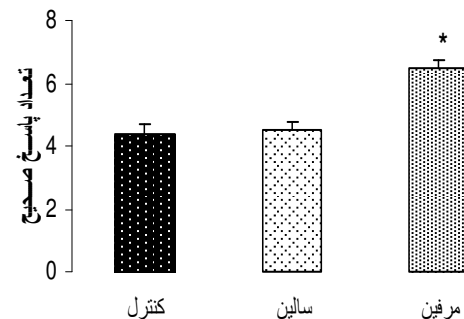


تصویر ۳: میانگین تعداد کل پاسخ‌های غلط در سه گروه کنترل، سالین و مرفین در طی ارزیابی به‌خاطرآوری حافظه (۴۸ ساعت بعد و یک هفته بعد از اتمام دوره آموزش) نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین و کنترل می‌باشد.

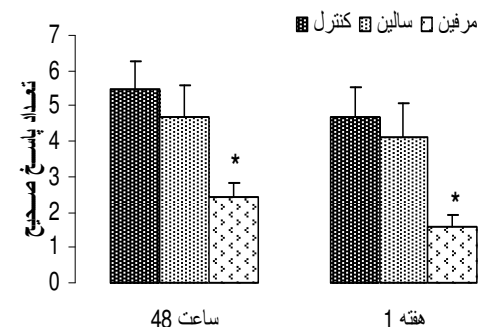
بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی بر به‌خاطرآوری حافظه فضایی با استفاده از ماز هشت پرشعاعی صورت گرفت و یافته‌های آن نشان داد که در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی باعث اختلال در به‌خاطرآوری حافظه فضایی نیز می‌شود. این یافته‌ها با یافته‌های محققینی که نشان داده‌اند تماس با مرفین طی بارداری (۴) و نیز این که تزریق مرفین به شکل مزمن به حیوان بالغ موجب اختلال در فرآیند اکتساب و تثبیت یادگیری و حافظه در نوزاد می‌شود (۲۱) و یا نشان داده‌اند که در معرض مرفین قرار گرفتن به‌طور مزمن منجر به عملکرد

مرفین به طور معنی‌داری بیشتر از دو گروه سالین و کنترل می‌باشد (تصویر ۱).



تصویر ۱: میانگین تعداد کل پاسخ‌های صحیح در سه گروه کنترل، سالین و مرفین را در طول ۱۰ روز آموزش * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین و کنترل می‌باشد.



تصویر ۲: میانگین تعداد کل پاسخ‌های صحیح در سه گروه کنترل، سالین و مرفین در طی ارزیابی به‌خاطرآوری حافظه (۴۸ ساعت بعد و یک هفته بعد از اتمام دوره آموزش) نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین و کنترل می‌باشد.

تزریق مرفین در دوران حاملگی باعث اختلال شدید در حافظه فضایی فرزندان شد به‌طوری که تعداد پاسخ‌های صحیح در این گروه در روز ارزیابی به‌خاطرآوری (۴۸ ساعت بعد و یک هفته بعد از اتمام دوره آموزش) بسیار کمتر از دو گروه دیگر بود (میانگین تعداد پاسخ صحیح در سه گروه کنترل، سالین و مرفین به ترتیب ۵/۵، ۴/۷ و ۲/۴ بود) و برعکس تعداد پاسخ‌های غلط

نرومدولاتوری باشد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که هم کاهش نوراپی نفرین و هم مهار رسپتورهای بتا آدرنژیک موجب اختلال در ایجاد تقویت طولانی مدت در نواحی CA1 و شکنج دندان‌های هیپوکامپ می‌شود (۱۰). لذا احتمال دارد در مطالعه حاضر مرفین از طریق کاهش نوراپی نفرین و مهار رسپتورهای بتا آدرنژیک موجب اختلال در به‌خاطرآوری حافظه شده باشد.

نتایج مطالعات دیگر نشان داد که اعتیاد موش‌های صحرائی ماده به مرفین طی بارداری موجب کاهش میزان گلوتامات پایه و تحریک ناحیه شکنج دندان‌های هیپوکامپ در فرزندان می‌شود و از آن‌جا که گلوتامات از نوروترانسمیترهای اساسی دخیل در فرآیند یادگیری و حافظه محسوب می‌شود، این اثر می‌تواند منجر به اختلال در اکتساب و تثبیت یادگیری و حافظه شود (۴) و احتمال دیگری که وجود دارد این است که در مطالعه حاضر هم مرفین از این مسیر موجب اختلال حافظه شده است.

در مطالعات دیگر دیده شد که نوزادان مادران معتاد خیلی فعال ولی از نظر رفتارهای حرکتی تکامل نیافته و تقریباً همیشه در حال گریه می‌باشند و دارای الگوی خواب نامنظم و به هم ریخته می‌باشند (۲۳) و یا در تحقیق دیگری که روی رفتارهای مادرانه موش‌های حامله معتاد (بعد از زایمان آن‌ها) صورت گرفت مشخص شد که در این مادران رفتارهای فعال مادرانه و مراقبتی کاهش یافته است. این‌گونه مادران فرزندان خود را با سرعت و دقت کمتری به آشیانه منتقل می‌کردند. شاید همین کاهش توجه مادر به فرزند نیز در تکامل سیستم‌های عصبی نوزاد اختلال ایجاد کند و از این طریق باعث اختلال در تکمیل فرآیند یادگیری فضایی و حافظه فضایی فرزندان شود (۲۴). در تحقیق دیگری مشخص شد که در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی باعث کاهش تراکم گیرنده‌های میو در ناحیه CA1 هیپوکامپ در موش‌های بالغ ماده می‌شود و همین امر باعث کاهش گیرنده‌های مرفینی در ناحیه CA3 هیپوکامپ در هر دو جنس می‌شود.

ضعیف حافظه موش‌ها می‌شود (۷) هم‌خوانی دارد. همچنین نتایج ما با نتایج محققینی که نشان داده‌اند در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی باعث کاهش شکل‌پذیری سیناپسی از طریق کاهش دامنه LTD نوروهای هیپوکامپ شده و همچنین باعث تضعیف LTP هیپوکامپ می‌شود، هم‌خوانی دارد (۱۶). در این‌که چگونه دریافت مرفین در دوران جنینی باعث اختلال به‌خاطرآوری حافظه فضایی می‌شود تئوری‌های مختلفی قابل طرح می‌باشد که به چهار مورد از آن‌ها اشاره می‌گردد:

۱) شاید مرفین از طریق کاهش پلاستیسیته سیناپسی باعث اختلال در تکمیل فرآیند یادگیری فضایی و حافظه فضایی شده است (۲۲).

۲) شاید مرفین از طریق تداخل در فرآیندهای فیزیولوژیکی همچون LTP و LTD باعث اختلال در حافظه فضایی شده است (۷,۲۲).

۳) شاید مرفین از طریق پدیده‌هایی عصبی همچون تنظیم افزایشی و یا تنظیم کاهش‌ی در گیرنده‌های مرتبط به نوروترانسمیترها توانسته است حافظه فضایی حیوان را مختل کند.

۴) شاید مکانیسم‌های ناشناخته دیگری نیز در امر حافظه و یادگیری دخالت داشته باشند که مرفین از طریق آن‌ها بر یادگیری و حافظه فضایی اثر گذاشته و آن را مختل کرده است.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف مرفین در طی بارداری موجب کاهش دانسیته نوروها و زوائد عصبی، تغییر در سیستم‌های نوروترانسمیتری دخیل در فرآیند یادگیری و حافظه نظیر مونوآمین‌ها استیل‌کولین، نوراپی نفرین و سیستم اوبیوئیدی در بسیاری از مناطق مغز و کاهش یادگیری و حافظه شود. بنابراین اثرات تضعیفی تجویز مرفین در دوران بارداری بر به‌خاطرآوری حافظه در فرزندان ممکن است ناشی از عملکرد این مواد روی نوروترانسمیترهای مختلف و سیستم‌های

فضایی را مختل می‌کند که برای پی بردن به مکانیسم‌های دخیل در آن نیاز به مطالعات بیشتری احساس می‌گردد.

شاید همین کاهش گیرنده‌های مرفینی در تکامل سیستم‌های عصبی نوزاد اختلال ایجاد کند و از این طریق باعث اختلال در تکمیل فرآیند یادگیری فضایی و حافظه فضایی فرزندان می‌شود (۲۰).

تشکر و قدردانی

از کلیه همکارانی که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها در کنار ما بودند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

به‌طور کلی مطالعه ما نشان می‌دهد در معرض مرفین قرار گرفتن در دوران جنینی به‌خاطرآوری حافظه

References

- Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev.* 2001;81(1):299-343
- پورمتعبد علی، طهماسبیان مسعود، شاهی مریم، کرمی دارابخانی حسین، فتح الهی یعقوب. اثر وابستگی به مرفین بر یادگیری و حافظه فضایی در موش صحرائی نر. *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی*، ۱۳۸۴؛ سال ۹، شماره ۲، صفحات ۱۳۷-۱۲۷.
- محمودیان علیرضا، بروشکی محمد طاهر، ملکی زاده فاطمه. تعیین و بررسی برخی عوارض حاصل از اعتیاد به مرفین موش‌های نر در فرزندان نسل اول این موش‌ها. *مجله علوم پایه پزشکی ایران*، ۱۳۸۵؛ سال ۹، شماره ۱، صفحات ۵۵-۵۰.
- عصایی راحله، سرکاکی علیرضا، بدوی محمد، پژوهی ناصر. اثر اعتیاد به مرفین والدین بر غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندان‌های هیپوکامپ فرزندان موش صحرائی. *مجله علمی پژوهشی یافته*، ۱۳۸۲؛ سال ۵، شماره ۱۸، صفحات ۳۲-۲۵.
- Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates *J Neurosci.* 2002;22(5):1914-21
- Sala M, Braidà D, Leone MP, Calcaterra P, Frattola D, Gori E. Chronic morphine affects working memory during treatment and withdrawal in rats: possible residual long term impairment. *Behav Pharmacol.* 1994;5(6):570-580
- Spain JW, Newsom GC. Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y maze choice escape. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;105(1):101-6.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361(6407):31-9
- Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation – a decade of progress *Science.* 1999;285(5435):1870-4
- سرکاکی علیرضا، عصایی راحله، معتمدی فرشته، پژوهی ناصر، بدوی محمد. اثر اعتیاد والدین به مرفین بر ایجاد و حفظ تقویت طولانی مدت در مسیر نفوذی به ناحیه شکنج دندان‌های هیپوکامپ در فرزندان موش صحرائی. *مجله علمی پژوهشی یافته*، ۱۳۸۵؛ سال ۸، شماره ۴، صفحات ۵۷-۴۹.
- Ahmad I, Pleuvry BJ. Interactions between opioid drugs and propofol in laboratory models of seizures. *Br J Anaesth.* 1995;74(3):311-4.
- Behnke M, Eylar FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *Int J Addict.* 1993;28(13):1341-91
- Ostrea EM Jr, Brady M, Gause S, Raymundo AL, Stevens M. Drug screening of newborns by meconium analysis: a large-scale, epidemiologic study. *Pediatrics.* 1992;89(1):107-13
- Slamberova R. Drugs during pregnancy--effects on the mother and next generation. *Cesk Fysiol.* 2003; 52(1): 15-21.
- Mansouri FA, Motamedi F, Fathollahi Y, Atapour N, Semnani S. Augmentation of LTP induced by primed-burst tetanic stimulation in hippocampal CA1 area of morphine dependent rats. *Brain Res.* 1997;769(1):119-24

16. Velíšek L, Stanton PK, Moshé SL, Vathy I. Prenatal morphine exposure enhances seizure susceptibility but suppresses long-term potentiation in the limbic system of adult male rats. *Brain Res.* 2000;869(1-2):186-93.
17. Lorenzini CA, Baldi E, Bucherelli C, Tassoni G. Time dependent deficits of rats memory consolidation by TTX injection into the Putamen, Nucleus Accumbens, globus pallidus. *Neurobiol Learn Mem.* 1995;63(1):87-93
18. McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(24):13508-14
19. Parent MB, McGaugh JL. Posttraining infusion into the amygdala basolateral complex impairs retention of inhibitory avoidance training. *Brain Res.* 1994;661(1-2):97-103
20. Slamberova R, Rimanoczy 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.
21. Slamberová R, Velíšek L, Vathy I. Prenatal morphine exposure alters N-methyl-D-aspartate and Kainate – induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 ;65(1):39-42
22. 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.
23. Slamberova R, Szilagyi B, Vathy I. Some effects of maternal drug addiction on the neonate. *Int J Addict.* 1982; 17(5): 887-96.
24. Slamberova R, Rimanoczy A, Bar N, Schindler CJ, Vathy I. Repeated morphine administration during pregnancy attenuates maternal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(6): 565-76.