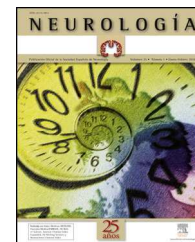




# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## REVISIÓN

## Efectos de la morfina en la plasticidad cerebral



V. Beltrán-Campos<sup>a</sup>, M. Silva-Vera<sup>a</sup>, M.L. García-Campos<sup>a</sup> y S. Díaz-Cintra<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, Celaya, Guanajuato, México

<sup>b</sup> Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-Juriquilla, Juriquilla, Querétaro, México

Recibido el 7 de julio de 2014; aceptado el 8 de agosto de 2014

Accesible en línea el 11 de noviembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Morfina;  
Espinas dendríticas;  
Plasticidad cerebral;  
Receptores opiáceos

### Resumen

**Introducción:** La morfina, como otros opiáceos y las drogas de abuso, tiene la capacidad de modificar la plasticidad cerebral de las áreas que regulan la morfología neuronal de las dendritas y espinas, que son el sitio primario de sinapsis excitatorias en regiones cerebrales que regulan funciones de incentivo motivación, recompensa y aprendizaje.

**Objetivo:** En la presente revisión se analizan aspectos del impacto del uso de la morfina durante los periodos prenatales del desarrollo cerebral y las consecuencias a largo plazo en murinos, para relacionar estos efectos que ocurren en el humano neonato y adulto.

**Desarrollo:** La exposición repetida a la morfina en el tratamiento del dolor en enfermos terminales produce cambios a largo plazo en la densidad postsináptica de sitios (dendritas y espinas) en áreas sensibles del cerebro, como la corteza prefrontal y el sistema límbico (hipocampo, amígdala), así como en los núcleos caudado y accumbens. Este artículo revisa los mecanismos celulares implicados, principalmente de los receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos, así como la plasticidad sináptica lograda por los cambios en las dendritas y espinas en esta área.

**Conclusiones:** Las acciones de la morfina durante el desarrollo del cerebro y también en el cerebro adulto producen alteraciones en la plasticidad de sitios excitatorios postsinápticos, áreas del cerebro que están implicadas en las funciones del sistema límbico (la recompensa y el aprendizaje). Se necesitan más estudios sobre la plasticidad en las dendritas y espinas en sus moléculas de señalización, tales como el calcio, con el fin de mejorar el tratamiento de la adicción.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [yoldi@servidor.unam.mx](mailto:yoldi@servidor.unam.mx), [sofiayolandadiaz@yahoo.com](mailto:sofiayolandadiaz@yahoo.com) (S. Díaz-Cintra).

**KEYWORDS**

Morphine;  
Dendritic spines;  
Brain plasticity;  
Opiate receptors

**Effects of morphine on brain plasticity****Abstract**

*Introduction:* Morphine shares with other opiates and drugs of abuse the ability to modify the plasticity of brain areas that regulate the morphology of dendrites and spines, which are the primary sites of excitatory synapses in regions of the brain involved in incentive motivation, rewards, and learning.

*Objective:* In this review we discuss the impact of morphine use during the prenatal period of brain development and its long-term consequences in murines, and then link those consequences to similar effects occurring in human neonates and adults.

*Development:* Repeated exposure to morphine as treatment for pain in terminally ill patients produces long-term changes in the density of postsynaptic sites (dendrites and spines) in sensitive areas of the brain, such as the prefrontal cortex, the limbic system (hippocampus, amygdala), and caudate nuclei and nucleus accumbens. This article reviews the cellular mechanisms and receptors involved, primarily dopaminergic and glutamatergic receptors, as well as synaptic plasticity brought about by changes in dendritic spines in these areas.

*Conclusions:* The actions of morphine on both developing and adult brains produce alterations in the plasticity of excitatory postsynaptic sites of the brain areas involved in limbic system functions (reward and learning). Doctors need further studies on plasticity in dendrites and spines and on signaling molecules, such as calcium, in order to improve treatments for addiction. © 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El uso de analgésicos opioides (morfina, codeína y análogos) tiene una larga historia en la clínica para tratar el dolor crónico, y actualmente los opioides endógenos se han localizado en neuronas de las regiones cerebrales de respuesta nociceptiva. Pero utilizados por sus efectos placenteros, afectan el comportamiento y tienden a consumirse en exceso, constituyendo un problema social grave extendido en todo el mundo. Los opioides activan a 3 tipos de receptores (mu, delta y kappa) en el sistema dopaminérgico, principalmente al núcleo accumbens (NAc), en donde la densidad de las espinas dendríticas (sitios postsinápticos en donde se localizan los receptores) se altera. También hay una relación con la plasticidad de las espinas dendríticas durante el desarrollo del sistema nervioso que es clave en el adulto para la captación de los efectos adictivos y otros comportamientos como el miedo o la toma de decisiones.

**Desarrollo**

Son varias las teorías del porqué una persona llega al estado de adicción. Para el filósofo francés Deleuze, las adicciones son procesos de situaciones y de interacción, que cambian y alteran el cuerpo; a la vez, provocan un cambio en la producción del deseo y de la vida misma<sup>1</sup>. Otras proporcionan un enfoque neurobiológico, que evidencian cambios a largo plazo por la exposición a las drogas en los diferentes sistemas neurales<sup>2</sup>. La teoría de la sensibilización al incentivo intuye que la exposición a una sustancia potencia la señalización de los circuitos de recompensa, pareándola con el comportamiento<sup>3</sup>, y puede ser dependiente de la vía de administración de la droga<sup>2</sup>.

Entre las drogas más empleadas se encuentran opiáceos como la morfina, cuyo abuso se ha extendido en los Estados Unidos<sup>4</sup> y México<sup>5</sup>, entre otros países. La adicción a la morfina se expresa como un trastorno crónico, que afecta al comportamiento, donde las asociaciones aprendidas que se desarrollan entre el sustrato consumido y el medio ambiente en el que se consume evocan la sensibilización a la sustancia, y al parecer, es provocada a través de los procesos de comportamiento condicionados<sup>6</sup>. Back et al. (2009)<sup>7</sup> reportan diferencias de género en el uso de fármacos opioides, siendo los hombres a quienes se les prescriben con mayor frecuencia (91,7 vs. 77,8%), pero además los usan en combinación con el alcohol. Aunque las mujeres son más propensas a acumular medicamentos no prescritos con la finalidad de mejorar su eficacia contra el dolor (38,8 vs. 20,0%), también su consumo se asocia a alteraciones de la conducta. Los opioides han sido empleados en el tratamiento de diversos signos y síntomas, como el dolor, la diarrea y la tos. También han sido utilizados debido a sus efectos subjetivos, los mismos que han contribuido al abuso de estas sustancias, constituyendo un problema social en extremo grave extendido por todo el mundo. Los efectos terapéuticos y subjetivos de los opiáceos evidencian la activación de un sistema endógeno y sus receptores específicos a estos elementos, los cuales se distribuyen en el sistema nervioso central y periférico<sup>8</sup>.

**Estructura y receptores opiáceos**

La estructura química de la morfina (alcaloide fenantreno del opio) y sus derivados metabólicos se encuentra relacionada con los efectos observados a nivel clínico (analgesia y efectos secundarios) y con la capacidad de atravesar

la barrera hematoencefálica. Sus derivados principales, la morfina-6-glucuronido y la morfina-3-glucuronido, son altamente hidrófilos, sin embargo, la morfina-6-glucuronido es la única que puede penetrar la barrera hematoencefálica, siendo su efecto analgésico más potente que el del fármaco original y la morfina-3-glucuronido<sup>9</sup>. Mayer y Liebeskind (1974)<sup>10</sup> observaron que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periventricular y central del cerebro de la rata, así como de las partes del cerebro medio, provoca analgesia profunda, la cual podía ser bloqueada por la naloxona (antagonista opioide). Esta respuesta de la sensibilidad a la naloxona implica la liberación de derivados opioides (encefalinas y endorfinas) endógenos en el cerebro<sup>11</sup>. Se reconocen 3 familias de receptores a opioides: mu, delta y kappa; de estos, los mu son importantes clínicamente, ya que se encuentran relacionados con la acción de la morfina<sup>12</sup>. Mu pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G, receptores que en humanos se han asociado a varios efectos secundarios del consumo de opiáceos, como alteraciones en el sistema respiratorio y la adicción a este tipo de sustancias<sup>13,14</sup>. Perez-Aguilar et al. (2013)<sup>15</sup> presentan un diseño computacional de la expresión y caracterización de una variante soluble en agua de los receptores acoplados a proteína G, del receptor opioide mu, implicado en el dolor y la adicción. Estos investigadores utilizan la comparación atomizada de la estructura del dominio transmembranal de los receptores acoplados a proteína G conocidos. Encuentran que la variante comparte características estructurales y funcionales relacionadas con el receptor mu humano nativo, incluyendo la estructura secundaria helicoidal y su afinidad comparable a la naltrexona. Los receptores opiáceos tienen una implicación importante de neuroprotección y cardioprotección del receptor delta<sup>16</sup>. La regulación positiva de la expresión y activación del receptor aumenta la tolerancia al estrés neuronal mediada por hipoxia/isquemia<sup>17,18</sup>. La actividad de la señal delta-delta es dependiente de la duración y la severidad del estrés<sup>19</sup>, mediante diferentes mecanismos y niveles, para preservar la supervivencia neuronal, la estabilización de la homeostasis<sup>17,20</sup>, el aumento de la señalización de supervivencia de las proteínas que regulan la apoptosis (PKC, ERK, Bcl-2) y su capacidad antioxidante<sup>21</sup>. No sucede así en las neuronas del hipocampo<sup>22</sup> debido a la baja distribución de este tipo de receptores<sup>23</sup>.

### Efectos de la morfina sobre la plasticidad cerebral neonatal

La exposición prenatal temprana a la morfina conlleva alteraciones funcionales y estructurales del sistema nervioso<sup>24-26</sup>. Si es administrada en los primeros 7 días posnatales, en la rata acelera el proceso de neuronas apoptóticas en regiones para el procesamiento sensorial (corteza) y para la memoria emocional (amígdala). Aunque regiones implicadas en las funciones de aprendizaje y el procesamiento autónomo y nociceptivo: hipocampo, hipotálamo y sustancia gris periacueductal, respectivamente, no se afectan<sup>27</sup>. Otros estudios contradicen el efecto de la administración repetida de morfina sobre diversas áreas cerebrales, donde se observan cambios en la plasticidad de las espinas dendríticas<sup>28</sup>; o en los factores que modulan el

proceso de la plasticidad cerebral<sup>29-31</sup>. El factor neurotrófico derivado del cerebro es uno de estos elementos que se encuentran involucrados en la plasticidad cerebral de diversas áreas cerebrales como el hipocampo y los núcleos caudado-putamen y NAc, cuyos cambios están relacionados con la conducta del consumo de drogas, como la morfina<sup>29</sup>. Tal parece que la homeostasis del glutamato (Glu) es un punto central en la dinámica de los niveles sinápticos y extrasinápticos, cuyo impacto se centra en los circuitos de la corteza prefrontal y el NAc, en donde posterior al uso repetido de drogas se presenta un incremento en la liberación de Glu<sup>32</sup>. También se ha reportado un cambio significativo en la expresión de proteínas postsinápticas<sup>33</sup>, asociadas a los cambios en la densidad de espinas y filopodia de las dendritas de la corteza frontal y del NAc en ratones machos (*BALB/c*) sometidos a administración crónica (2 meses) de morfina<sup>34</sup>. Solo cuando las dosis de morfina son mínimas y agudas (1 o 10 mg/kg) durante los periodos posnatal de crecimiento sináptico acelerado (P7, P15, P20) en la rata albina no inducen apoptosis ni cambios en la densidad de las espinas dendríticas de las células piramidales de la capa 5 cortical<sup>35</sup>. Aunque estos datos no prueban directamente apoptosis neuronal en los niños expuestos a los opioides, se requieren nuevas investigaciones sobre las vías de señalización implicadas en este tipo de sujetos en el tratamiento del dolor<sup>36,37</sup>. En el presente, las observaciones hechas con roedores argumentan sobre los efectos neurotóxicos de la exposición prolongada de morfina durante el periodo de crecimiento cerebral.

### Efectos de la morfina sobre la plasticidad cerebral en el adulto

Si bien la morfina se utiliza en el tratamiento del síndrome doloroso, sobre todo en los pacientes de cáncer avanzado con dolor crónico de moderado a severo, y debido a su amplia disponibilidad, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, su bajo costo de producción y su evidente efectividad, su administración repetida ocasiona dependencia y tolerancia. En el cerebro del adicto ocurren cambios que provocan la pérdida de control sobre su conducta de consumo incluso cuando experimenta las consecuencias físicas y psicosociales. Cuando la exposición a la morfina es en el periodo prenatal, puede aumentar la vulnerabilidad al miedo relacionada con la memoria de reconocimiento espacial y trastornos neuropsiquiátricos en la edad adulta debido a alteraciones en la plasticidad sináptica del hipocampo<sup>38</sup>. La morfina aumenta las proteínas involucradas en la apoptosis, la proapoptótica caspasa-3, Bax y antiapoptótica (Bcl-2) en la corteza y en el NAc<sup>36</sup>, así como la reorganización de las conexiones sinápticas (plasticidad estructural) en los circuitos cerebrales de recompensa (amígdala basolateral, área tegmental ventral y NAc). Pero también se reducen la arborización dendrítica y la densidad de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la corteza visual en ratas expuestas crónicamente a la morfina<sup>39</sup>. Estos cambios en la conectividad también regulan la dinámica espacial y temporal de la transmisión excitatoria glutamatérgica, la cual se ve involucrada en diversas condiciones fisiológicas y patológicas como el aprendizaje, la

memoria, la plasticidad neuronal, las emociones y la mediación de la conducta adictiva<sup>40</sup>. Aunque todas las drogas adictivas provocan aumentos de dopamina (DA) en el cuerpo estriado, los primeros cambios neuroadaptativos se detectan en 2 de sus receptores (D1R y D2R) que se expresan en las neuronas espinosas. Los D2R se consideran inhibidores, ya que limitan la liberación de DA, y además explica que la disminución de D2R se deba a una reducción de los efectos placenteros de la droga. El equilibrio de D1R y D2R posibilita el funcionamiento correcto de la vía DA, por lo tanto, la activación de D1R es crítica en las modificaciones fisiológicas neuronales, ya que su hiperestimulación, inducida por el consumo de la droga, da origen a las conductas adaptativas propias de la adicción<sup>41</sup>. Ambos receptores (D1R y D2R) son coexpresados con los receptores de Glu en las espinas dendríticas. La interacción indirecta de ambos tipos de receptores (receptor de Glu y D1-2R) son la base molecular por la cual la DA modula la transmisión del Glu y controla la plasticidad del cuerpo estriado y el comportamiento inducido por las drogas de abuso<sup>42</sup>. Hay evidencias de que la modulación recíproca de ambas vías (Glu y DA) puede incrementar la complejidad en el entendimiento de la señalización sináptica del sistema estriado y el sistema límbico, lo que permite reconocer la importancia para la inducción de señales inducidas por las drogas, la plasticidad y la conducta, por la alteración que produce la morfina en la plasticidad sináptica (dendritas y espinas dendríticas) de regiones del cerebro implicadas en incentivo motivación y recompensa (NAC)<sup>43</sup>. La importancia de esta alteración es debida a que la mayoría de las espinas reciben información excitatoria en donde se localiza la densidad postsináptica, que incluye a los receptores, los canales de señalización y las moléculas para la actividad y plasticidad sináptica. Las espinas ofrecen un compartimento cerrado que permite un rápido cambio en las concentraciones de las moléculas de señalización, tales como el calcio, y por lo tanto, hacer posibles respuestas eficientes. Así, la exposición prolongada a las drogas, incluyendo la morfina, altera la morfología de las dendritas y espinas de las neuronas en regiones del cerebro asociadas con incentivo motivación, recompensa y aprendizaje. Además, inducida por drogas, la plasticidad estructural se altera a largo plazo incluso después de la suspensión del tratamiento, lo que evidencia que las drogas de abuso producen una persistente reorganización de patrones de conexiones sinápticas en estas regiones del cerebro<sup>43</sup>.

## Conclusiones

El sistema nervioso central en general, y el límbico en particular, se habitúan rápidamente a la presencia de opiáceos; el exceso en su consumo produce alteración de la neuroplasticidad sináptica, en particular de los sitios postsinápticos, las espinas dendríticas, que modifican su densidad. Esta alteración durante el desarrollo cerebral del sistema límbico, en especial del sistema dopaminérgico, tendrá un efecto persistente en la reorganización de los patrones de conexiones sinápticas en las áreas cerebrales que regulan funciones de incentivo motivación, recompensa y aprendizaje en la vida adulta. Por lo tanto, serán necesarios experimentos diseñados para mitigar la capacidad negativa de la droga para recuperar la plasticidad en las sinapsis.

## Financiación

UNAM-PAPIIT-IN201613 y CONACyT CB/2013/178841.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Dra. D. Pless por la revisión del Abstract.

## Bibliografía

- Oksanen A. Deleuze and the theory of addiction. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45:57–67.
- LeBlanc KH, Maidment NT, Ostlund SB. Repeated cocaine exposure facilitates the expression of incentive motivation and induces habitual control in rats. *PLoS One*. 2013;8:e61355.
- Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: Some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363:3137–46.
- Dasgupta N, Kramer ED, Zalman MA, Carino S, Smith MY, Had-dox JD, et al. Association between non-medical and prescriptive usage of opioids. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82:135–42.
- Brownstein JS, Green TC, Cassidy TA, Butler SF. Geographic information systems and pharmacoepidemiology: Using spatial cluster detection to monitor local patterns of prescription opioid abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:627–37.
- Morón JA, Gullapalli S, Taylor C, Gupta A, Gomes I, Devi LA. Modulation of opiate-related signaling molecules in morphine-dependent conditioned behavior: Conditioned place preference to morphine induces CREB phosphorylation. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:955–66.
- Back SE, Payne RA, Waldrop AE, Smith A, Reeves S, Brady KT. Prescription opioid aberrant behaviors: A pilot study of sex differences. *Clin J Pain*. 2009;25:477–84.
- Terenius L. From opiate pharmacology to opioid peptide physiology. *Ups J Med Sci*. 2000;105:1–15.
- De Gregori S, de Gregori M, Ranzani GN, Allegri M, Minella C, Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab Brain Dis*. 2012;27:1–5.
- Mayer DJ, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Res*. 1974;68:73–93.
- Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature*. 1977;267:495–9.
- Dreborg S, Sundström G, Larsson TA, Larhammar D. Evolution of vertebrate opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:15487–92.
- Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 Suppl):S3–13.
- Volkow ND, McLellan TA, Cotto JH, Karithanom M, Weiss SR. Characteristics of opioid prescriptions in 2009. *JAMA*. 2011;305:1299–301.
- Perez-Aguilar JM, Xi J, Matsunaga F, Cui X, Selling B, Saven JG, et al. A computationally designed water-soluble variant of a G-protein-coupled receptor: The human mu opioid receptor. *PLoS One*. 2013;8:e66009.
- He X, Sandhu HK, Yang Y, Hua F, Belser N, Kim DH, et al. Neuroprotection against hypoxia/ischemia:  $\delta$ -opioid

- receptor-mediated cellular/molecular events. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:2291–303.
17. Chao D, Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: Can opioid receptors subside it? *Prog Neurobiol*. 2010;90:439–70.
  18. Feng Y, He X, Yang Y, Chen J, Yin K, Xia Y. Effect of delta-opioid receptor over-expression on cortical expression of GABAA receptor alpha1-subunit in hypoxia. *Chin J Physiol*. 2011;54:118–23.
  19. Zhu M, Li M, Tian X, Ou X, Zhu C, Guo J. Neuroprotective role of delta-opioid receptors against mitochondrial respiratory chain injury. *Brain Res*. 2009;1252:183–91.
  20. Ma MC, Qian H, Ghassemi F, Zhao P, Xia Y. Oxygen-sensitive {delta}-opioid receptor-regulated survival and death signals: Novel insights into neuronal preconditioning and protection. *J Biol Chem*. 2005;280:16208–18.
  21. Yang Y, Xia X, Zhang Y, Wang Q, Li L, Luo G, et al.  $\delta$ -Opioid receptor activation attenuates oxidative injury in the ischemic rat brain. *BMC Biol*. 2009;7:55.
  22. Iwai T, Niwa M, Nakashima M, Kambara T, Yamada H, Tsurumi K, et al. Effect of opioids on delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Life Sci*. 1992;50:PL239–44.
  23. Xia Y, Haddad GG. Major difference in the expression of delta- and mu-opioid receptors between turtle and rat brain. *J Comp Neurol*. 2001;436:202–10.
  24. Nasiraei-Moghadam S, Sherafat MA, Safari MS, Moradi F, Ahmadiani A, Dargahi L. Reversal of prenatal morphine exposure-induced memory deficit in male but not female rats. *J Mol Neurosci*. 2013;50:58–69.
  25. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJ. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: Effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2012;34:47–55.
  26. De Graaf J, van Lingen RA, Simons SH, Anand KJ, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152:1391–7.
  27. Bajic D, Commons KG, Soriano SG. Morphine-enhanced apoptosis in selective brain regions of neonatal rats. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31:258–66.
  28. Miller EC, Zhang L, Dummer BW, Cariveau DR, Loh H, Law PY, et al. Differential modulation of drug-induced structural and functional plasticity of dendritic spines. *Mol Pharmacol*. 2012;82:333–43.
  29. Meng M, Zhao X, Dang Y, Ma J, Li L, Gu S. Region-specific expression of brain-derived neurotrophic factor splice variants in morphine conditioned place preference in mice. *Brain Res*. 2013;1519:53–62.
  30. Wu X, Shi M, Wei C, Yang M, Liu Y, Liu Z, et al. Potentiation of synaptic strength and intrinsic excitability in the nucleus accumbens after 10 days of morphine withdrawal. *J Neurosci Res*. 2012;90:1270–83.
  31. Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi SI. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plast*. 2012;2012:823285.
  32. Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry*. 2011;16:974–86.
  33. Sheng M. Molecular organization of the postsynaptic specialization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:7058–61.
  34. Pal A, Das S. Chronic morphine exposure and its abstinence alters dendritic spine morphology and upregulates Shank1. *Neurochem Int*. 2013;62:956–64.
  35. Massa H, Laco CM, Vutskits L. Effects of morphine on the differentiation and survival of developing pyramidal neurons during the brain growth spurt. *Toxicol Sci*. 2012;130:168–79.
  36. Katebi SN, Razavi Y, Zeighamy Alamdary S, Khodaghali F, Haghparast A. Morphine could increase apoptotic factors in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of rat brain's reward circuitry. *Brain Res*. 2013;1540:1–8.
  37. Attarian S, Tran L, Moore A, Stanton G, Meyer E, Moore R. The neurodevelopmental impact of neonatal morphine administration. *Brain Sci*. 2014;4:321–34.
  38. Tan JW, Duan TT, Zhou QX, Ding ZY, Jing L, Cao J, et al. Impaired contextual fear extinction and hippocampal synaptic plasticity in adult rats induced by prenatal morphine exposure. *Addict Biol*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12158>.
  39. Li Y, Wang H, Niu L, Zhou Y. Chronic morphine exposure alters the dendritic morphology of pyramidal neurons in visual cortex of rats. *Neurosci Lett*. 2007;418:227–31.
  40. Pomierny-Chamiolo L, Rup K, Pomierny B, Niedzielska E, Kalivas PW, Filip M. Metabotropic glutamatergic receptors and their ligands in drug addiction. *Pharmacol Ther*. 2014;142:281–305.
  41. Money KM, Stanwood GD. Developmental origins of brain disorders: Roles for dopamine. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:260.
  42. Cahill E, Salery M, Vanhoutte P, Caboche J. Convergence of dopamine and glutamate signaling onto striatal ERK activation in response to drugs of abuse. *Front Pharmacol*. 2014;4:172.
  43. Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*. 2004;47(Suppl 1):33–46.