

مقاله مروری

اثرات مواجهه با مواد مخدر در دوره نوجوانی بر رفتار و کارکردهای شناختی در دوره بزرگسالی

فاطمه خانی^۱، نرگس حسین مردی^۲، علی پورمتعبد^۳، حسین عزیزی^{۱*}

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

پذیرش: ۷ مهر ۱۴۰۰

دریافت: ۱۲ شهریور ۱۴۰۰

چکیده

اعتیاد پدیده‌ای است که بر جنبه‌های مختلف زندگی فردی، خانوادگی و اجتماعی تأثیر گذاشته و ناهنجاری‌های زیادی را موجب می‌گردد. در جوامع کنونی نگرانی اصلی افزایش سوء مصرف مواد مخدر در میان نوجوانان است. این سوء مصرف در نوجوانان به دلیل عدم آگاهی از عواقب مصرف این مواد همراه با افزایش در دسترس بودن آن‌ها صورت گرفته است. اطلاعات زیادی در مورد اثرات طولانی مدت مصرف مواد در دوره نوجوانی وجود ندارد. بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک انسانی نوجوانان دارای سوء مصرف دارو به احتمال بیشتری در بزرگسالی دچار اعتیاد می‌شوند. اگرچه مکانیسم‌های درگیر به طور کامل شناخته شده نیستند ولی می‌توان گفت تفاوت‌های فیزیولوژیکی و رفتاری که در نوجوانان نسبت به بزرگسالان وجود دارد، عاملی برای شروع مصرف مواد مخدر در این دوره می‌باشد. مصرف مواد در دوره نوجوانی می‌تواند اثرات ماندگاری در طول زندگی داشته باشد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند مواجهه با موادی چون الکل، نیکوتین، اوپیوئیدها، کانابینوئیدها، کوکائین و مت‌آمفتامین می‌توانند اثرات ماندگار عصبی و رفتاری داشته باشند؛ به ویژه این اثرات پایدار در مناطقی از مغز که در دوره نوجوانی در حال تکامل هستند، بیشتر دیده می‌شود. در این مقاله، ما یافته‌های مربوط به تغییرات طولانی‌مدت ناشی از سوء مصرف مواد مخدر در دوره نوجوانی بر کارکردهای شناختی را در طی دوره بزرگسالی بحث خواهیم کرد.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، کارکردهای شناختی، نوجوانی، یادگیری و حافظه

مقدمه

تقسیم می‌شود که تغییرات فیزیکی، رفتاری و هورمونی مشخصی در هر فاز رخ می‌دهد [۲]. در جوندگان دوره بین روزهای ۲۸ تا ۴۲ بعد از تولد بعنوان دوره نوجوانی در نظر گرفته می‌شود [۳]. نوجوانی و بلوغ واژه‌هایی هستند که اگرچه از نظر وقوع زمانی با یکدیگر همپوشانی داشته و ممکن است به جای یکدیگر استفاده شوند، ولی مترادف نیستند. در دوره بلوغ سطح هورمون‌های غدد جنسی افزایش می‌یابد و بلوغ جنسی رخ می‌دهد. در مقابل، نوجوانی یک تغییر تدریجی از دوره کودکی است که طی آن مهارت‌های شناختی، عاطفی و اجتماعی به دست می‌آید و فرد شروع به استقلال از خانواده می‌کند [۴]. به عنوان مثال، افزایش تعاملات اجتماعی با

اعتیاد به مواد مخدر یکی از معضلات اجتماعی، اقتصادی و پزشکی در سراسر جهان می‌باشد. در طی دهه‌های گذشته تعداد نوجوانانی که از این مواد برای درمان درد یا بی‌خوابی استفاده می‌کنند، بصورت قابل توجهی افزایش یافته است. دسترسی آسان به این مواد و اطلاعات ناکافی از عواقب خطرناک مصرف این داروها منجر به سوء مصرف آن‌ها در نوجوانان شده است [۱].

نوجوانی مرحله گذر از کودکی به بزرگسالی است که از نظر تکاملی به زیر دوره‌های مختلفی تقسیم می‌شود. در انسان این دوره به سه فاز اولیه (حدود ۱۰ تا ۱۴ سالگی)، فاز میانی (۱۵ تا ۱۷ سالگی) و فاز انتهایی یا شروع بزرگسالی (۱۸ تا ۲۵ سالگی)

یادگیری ارتباطی^۴ و رفتارهای انگیزشی^۵ مرتبط باشد [۹]. علاوه بر این بیان گیرنده‌های دوپامینی در دوره نوجوانی در مناطق قشری و تحت قشری به حداکثر خود می‌رسد. همچنین، فعالیت بالای سیستم لیمبیک در دوره نوجوانی به صورت کامل توسط مکانیسم‌های قشری بالاتر کنترل نمی‌شود. این مسیرهای رشد متفاوت در بلوغ نواحی مختلف مغز ممکن است منجر به افزایش رفتارهای مخاطره‌آمیز در نوجوانان و مشارکت آن‌ها در رفتارهای اعتیادآور شود [۱۰].

از جمله سوالات حل نشده در این زمینه این است که آیا مواجهه نوجوانان با مواد مخدر منجر به تغییرات طولانی مدت در رشد و تکامل مغز آن‌ها می‌شود و آیا این تغییرات متعاقباً اثرات مخرب رفتاری در دوره بزرگسالی خواهند داشت و آسیب‌پذیری در برابر اعتیاد را بیشتر خواهند کرد. مطالعات نشان می‌دهند در انسان، تجربه سوء مصرف مواد مخدر در دوره نوجوانی با افزایش خطر اختلالات روانی و همچنین اعتیاد در بزرگسالی ارتباط دارد [۱۱]. به دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیکی و رفتاری که در نوجوانان نسبت به بزرگسالان وجود دارد، احتمال شروع مصرف مواد مخدر در این دوره بیشتر می‌باشد. همچنین مطالعات گوناگونی نشان داده‌اند که مصرف مواد (حتی به مدت محدود) در این دوره می‌تواند اثرات ماندگاری در طول زندگی داشته باشد. برای مثال مطالعاتی که روی مدل‌های حیوانی انجام شده است نشان داده‌اند مواجهه با موادی چون الکل، نیکوتین، اویپوئیدها، کانابینوئیدها و داروهای محرک^۶ مانند کوکائین و مت‌آمفتامین می‌توانند اثرات ماندگار عصبی و رفتاری داشته باشند؛ به ویژه این اثرات ماندگار در مناطقی از مغز مثل نواحی مزولیمبیک که در دوره نوجوانی در حال تکامل هستند، بیشتر دیده می‌شود [۱۲]. در این مقاله، ما یافته‌های مربوط به تغییرات طولانی مدت ناشی از سوء مصرف مواد مخدر در دوره نوجوانی بر رفتار و کارکردهای شناختی را بحث خواهیم کرد (شکل ۱). اطلاعات این مقاله می‌تواند تأکیدی بر پیشگیری و کنترل سوء مصرف مواد در دوره حساس نوجوانی باشد تا بتوان از اثرات طولانی مدت آن بر اعمال رفتاری و شناختی در بزرگسالی جلوگیری کرد. در بخش بعدی، ما تأثیر و پیامدهای احتمالی سوء مصرف مواد مخدر در بین نوجوانان را مرور می‌کنیم.

همسالان، جستجوی محیط‌های جدید، فعالیت حرکتی زیاد، بی‌ثباتی عاطفی و افزایش خطرپذیری، رفتارهایی هستند که در این مرحله از رشد بروز می‌کند [۵].

مطالعات انسانی با استفاده از روش‌های تصویربرداری مغزی از نواحی مختلف مغز و همچنین مطالعات حیوانی بر روی تغییرات ساختاری، نوروشیمیایی و عملکرد مغز در طول تکامل، منجر به مطرح شدن یک تئوری در مورد نوجوانی شده است که تحت عنوان مدل عدم تعادل تکاملی^۱ شناخته می‌شود [۶]. بر اساس این نظریه، مناطق تحت قشری درگیر در پاداش و مناطق کنترلی قشر پیش‌پیشانی در طول تکامل به طور متفاوتی تعامل برقرار می‌کنند. به طور اختصاصی‌تر می‌توان گفت که ارتباطات تحت قشری احساسی و انگیزشی زودتر از ارتباطات کنترلی قشر پیش‌پیشانی تکامل پیدا می‌کنند. این عدم تعادل تکاملی باعث می‌شود که در دوره نوجوانی تکیه‌ی بیشتری بر مناطق انگیزشی تحت قشری وجود داشته باشد تا مناطق پیش‌پیشانی. این تئوری در مقایسه با دوره بزرگسالی که این سیستم‌های مغزی به طور کامل تکامل یافته‌اند و دوره کودکی که این سیستم‌ها در حال تکامل هستند، بوجود آمده است. با افزایش سن و تجربه‌ی فردی، ارتباطات بین این مناطق مغزی تقویت شده و باعث ایجاد مکانیسم‌های تعدیلی بالا به پایین^۲ می‌شود که روی رفتارهای احساسی که از طریق مناطق تحت قشری ایجاد می‌شوند، عمل می‌کند. در نتیجه‌ی این وقایع، ظرفیت کنترل شخص روی خود افزایش می‌یابد [۷].

همان‌طور که گفته شد تغییرات نوروفیزیولوژیک گسترده‌ای در طول دوره نوجوانی اتفاق می‌افتد، برای مثال حجم ماده‌ی خاکستری در طول دوره نوجوانی کاهش می‌یابد که این فرآیند با افزایش ظرفیت عملکردهای شناختی مغز همزمان است. علاوه بر این در طول دوره نوجوانی فرآیند حذف^۳ ارتباطات اضافی نورون‌ها نیز شکل می‌گیرد. در طی همین دوره میلین‌سازی در ارتباطات ساختارهای بین مغزی افزایش پیدا می‌کند [۸].

در دوره نوجوانی تغییرات نوروشیمیایی قابل توجهی نیز در مغز رخ می‌دهد. برای مثال سیستم دوپامینرژیک مغز به شکل اساسی بازسازماندهی شده که به نظر می‌رسد این امر با

⁴Associative learning

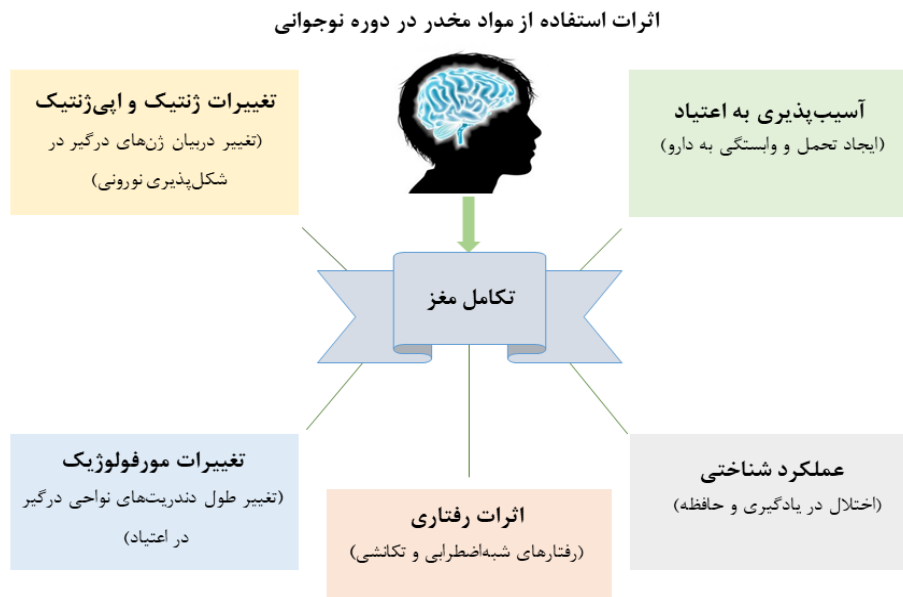
⁵Motivated behaviors

⁶Stimulant drugs

¹Imbalance model of brain development

²Top-down modulatory mechanism

³Pruning



شکل ۱- نمایش شماتیک تغییرات تکاملی در عملکردهای مغزی پس از قرارگرفتن در معرض مواد مخدر در دوره نوجوانی.

یافته‌ها

اثرات طولانی مدت مواجهه با مواد مخدر در دوره نوجوانی نیکوتین

مصرف دخانیات یکی از علل اصلی ابتلا به بیماری‌ها و مرگ و میر در دنیا به حساب می‌آید. سالانه ۵ میلیون نفر در اثر استعمال دخانیات جان خود را از دست می‌دهند و اگر این روند ادامه داشته باشد برآورد می‌شود تا سال ۲۰۲۵ این آمار به ۱۰ میلیون نفر در سال افزایش یابد [۲]. با وجود هشدارهای سلامت بر روی بسته‌های دخانیات، ممنوعیت تبلیغات و افزایش مالیات محصولات دخانی، ۱/۳ میلیارد فرد سیگاری در جهان وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهند مصرف سیگار عموماً از دوره نوجوانی آغاز می‌شود. تقریباً ۹۰ درصد افراد سیگاری در بزرگسالی قبل از ۱۸ سالگی با میانگین سنی ۱۳ سال، برای اولین بار از نیکوتین یا محصولات دخانی استفاده کرده‌اند. شروع سیگار کشیدن قبل از ۱۴ سالگی باعث می‌شود نوجوانان پنج و نیم برابر بیشتر به کشیدن سیگار در دوره بزرگسالی تمایل داشته باشند [۱۳]. این مشاهدات این مفهوم را بدنبال دارد که نوجوانی یک دوره بحرانی برای شروع سیگار کشیدن و وابستگی‌های بعدی به نیکوتین است [۱۴]. مصرف سیگار در دوره نوجوانی بعنوان یک عامل خطر برای سوق دادن نوجوانان به سوء مصرف مواد مخدر در طول زندگی است که نشان‌دهنده

تغییرات طولانی‌مدت در سیستم پاداش ناشی از سیگار کشیدن می‌باشد [۱۵]. سیگاری‌های نوجوان در مقایسه با افراد غیرسیگاری اختلالات زیادی در حافظه کاری^۷ و کلامی^۸ نشان می‌دهند که این اختلالات در دوره‌های پرهیز از سیگار نیز همچنان به قوت خود باقی می‌ماند [۱۶]. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که نیکوتین در دوره نوجوانی می‌تواند تغییرات پایداری را در نواحی مختلف مغز مانند قشر پیش‌پیشانی، هسته اکومبیس و آمیگدال ایجاد کند [۱۷]. همچنین یافته‌های بالینی و حیوانی نشان می‌دهند که استفاده از نیکوتین و دخانیات در دوره نوجوانی منجر به اختلالات شناختی، رفتاری و وابستگی شدیدتر در طول زندگی می‌شود [۱۸]. این اختلالات شامل نقص در عملکرد توجه [۱۹]، اختلال در یادگیری الگوهای سریالی^۹، اختلال در شرطی‌سازی زمینه^{۱۰}، افزایش اضطراب و رفتارهای شبه‌افسردگی در دوره بزرگسالی می‌باشند [۲۰]. به عنوان مثال، موش‌های نوجوان در یک مطالعه در مجموع به مدت ۱۲ روز در معرض نیکوتین قرار گرفتند و ۳۰ روز پس از دوره پرهیز از مواجهه با دارو، نقص در حافظه زمینه‌ای^{۱۱} وابسته به هیپوکامپ، مشاهده شد. این روش مواجهه در

⁷Working memory

⁸Verbal memory

⁹Serial pattern learning

¹⁰Context conditioning

¹¹Contextual memory

موش‌هایی که در دوره بزرگسالی تحت درمان مشابه قرار گرفتند هیچ گونه اختلالی در این نوع یادگیری و حافظه ایجاد نکرد [۲۱]. به نظر می‌رسد تداوم اختلالات یادگیری تا دوره بزرگسالی، خطر ادامه مصرف نیکوتین در بزرگسالی را افزایش می‌دهد. مطالعات دیگر نقش نیکوتین بر رشد طبیعی مغز در دوره نوجوانی را روشن کرده و شکل ثابتی از شکل‌پذیری ناشی از نیکوتین را پیشنهاد می‌کند [۲۲]. به عنوان مثال، نیکوتین در دوره نوجوانی باعث انعطاف‌پذیری در قسمت قشری هسته اکومینس می‌شود، اثری که به نظر می‌رسد وابسته به گیرنده دوپامینی D1 است [۲۳]. بر این اساس، مصرف نیکوتین در نوجوانی، سبب افزایش مصرف آن در بزرگسالی از طریق فعال-سازی مدارهای سروتونرژیک و سیستم‌های نوروترنسمیتری می‌شود [۲۴]. همچنین، مصرف نیکوتین در دوره نوجوانی، تغییر در بیان ژن‌های درگیر در شکل‌پذیری نورونی را بدنبال داشته که می‌تواند منجر به تغییرات ساختاری در نواحی درگیر در یادگیری و حافظه شود که تا بزرگسالی باقی می‌ماند. از جمله این تغییرات کاهش طول دندریته‌های رأسی ناحیه CA1 هیپوکامپ و همچنین افزایش طول کل دندریته نورون‌های خاردار پوسته هسته اکومینس و قشر پیش‌پیشانی می‌باشد [۲۵]. به طور خلاصه، مصرف نیکوتین در نوجوانان می‌تواند باعث تغییرات طولانی‌مدت در پیام‌رسانی عصبی و تغییرات شناختی و عاطفی در دوره بلوغ شود.

اپیوئیدها

استفاده نامتعارف از مواد افیونی در نوجوانان و جوانان شایع است، اما اطلاعات کمی در مورد اثرات طولانی‌مدت آن در این گروه‌های سنی وجود دارد. مطالعات رفتاری روی حیوانات نشان می‌دهد که اثرات مورفین در دوره نوجوانی بستگی به جنسیت حیوان داشته و جنس نر بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۲۶]. نتایج مطالعه‌ای نشان داده است که مصرف مورفین در موش‌های صحرایی نوجوان پس از یک دوره طولانی‌مدت پرهیز از مصرف دارو، رفتارهای شبه‌افسردگی را ایجاد می‌کند، که این امر نشان‌دهنده تعامل اثرات سوء اعتیاد به مواد افیونی و افسردگی می‌باشد. از طرفی افزایش روابط اجتماعی در موش‌های بالغی که در دوره نوجوانی مصرف مواد افیونی داشته‌اند هم مشاهده شده است [۲۷]. مواجهه با مورفین در دوره نوجوانی به طور قابل توجهی منجر به افزایش تحمل به

اثرات ضد درد مورفین شده و علائم محرومیت از مورفین را در موش‌های بالغ افزایش می‌دهد. این امر نشان می‌دهد که تغییرات سلولی ناشی از مصرف مورفین در دوره نوجوانی، در ایجاد تحمل و وابستگی به مورفین در بزرگسالی تغییراتی ایجاد می‌کند [۱۰]. همچنین مودن و همکارانش، اثر تجویز مورفین بر رفتارهای تکانشی را ۲۴ ساعت و ۲۵ روز پس از تجویز مورفین در موش‌های نوجوان بررسی کردند و شاهد افزایش رفتارهای تکانشی در بزرگسالی بودند [۲۸]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد مواجهه پدر با مورفین در دوره نوجوانی باعث تقویت علائم ترک مواد افیونی در زاده‌های نر می‌شود که تا حدی با تغییرات اپی‌ژنتیکی مدارهای مغزی مرتبط می‌باشد [۲۹]. به نظر می‌رسد که نوجوانی یک دوره حساس برای ایجاد تغییرات ناشی از مورفین در مسیر پیام‌رسانی رسپتور $TLR4^{12}$ و عملکرد سلول‌های میکروگلیال در قسمت قشری هسته اکومینس است. این تغییر در عملکرد میکروگلیال‌ها عواقب نامطلوبی در مراحل بعدی زندگی دارد، زیرا باعث ایجاد تغییرات طولانی‌مدت در مدارهای عصبی مربوط به اعتیاد و عود مصرف مورفین می‌شود [۳۰]. قرارگرفتن موش‌های صحرایی نر در معرض مورفین در دوره نوجوانی باعث تغییر ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک نورون‌های هسته‌ی لوکوس سروتونوس در زاده‌های نر می‌گردد [۳۱]. بر اساس این مطالعات، ما پیشنهاد می‌کنیم که سوء مصرف مورفین در دوره نوجوانی ممکن است از طریق مجموعه‌ای پیچیده از تغییرات باعث ایجاد اختلالات شناختی در طول زندگی فرد شود [۱۰]. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه اثرات طولانی‌مدت مصرف مورفین در دوره نوجوانی بر اعمال شناختی از جمله یادگیری و حافظه در دوره بزرگسالی انجام نشده است.

کانابینوئیدها

در حدود ۲۳ درصد از نوجوانان ۱۲ تا ۱۹ ساله به صورت نامتعارف کانابینوئید مصرف می‌کنند. تعداد زیادی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که استفاده مداوم از کانابینوئیدها در دوره نوجوانی ممکن است خطر ابتلا به نقایص شناختی، روان‌پریشی، افسردگی و تمایل به مصرف سایر داروهای مخدر را افزایش دهد [۳۲]. به عنوان مثال، تجویز آگونیست‌های کانابینوئیدی در دوره نوجوانی در موش صحرایی باعث

¹²Toll-like receptor 4

الکل

الکل یکی از رایج‌ترین مواد روانگردان است. مصرف زیاد الکل سومین علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. در میان طیف گسترده‌ای از مصرف‌کنندگان الکل، نگرانی اصلی مربوط به جمعیت نوجوان در محدوده سنی ۱۵ تا ۲۴ سال است [۴۱]. مصرف الکل در دوره نوجوانی شیوع بالایی دارد و افرادی که دارای الگوی نوشیدن بیش از حد الکل هستند، اغلب دوره پرهیز از مصرف الکل دارند. مطالعات انجام شده بر روی افراد بالغ با سابقه مصرف الکل در دوره نوجوانی، حجم کم ماده سفید و خاکستری قشر پیش‌پیشانی را در مقایسه با موارد کنترل نشان داده است [۴۲]. مصرف الکل در مراحل پایانی بلوغ مغز باعث نقص شناختی در توجه، یادگیری، مهارت‌های کلامی، غیرکلامی و عملکردهای دیداری فضایی می‌شود [۴۳]. مطابق با این مشاهدات، طبق مطالعه‌ای دیگر اختلال حافظه ایجاد شده در نتیجه مصرف الکل در موش‌های صحرایی نوجوان نسبت به موش‌های صحرایی بزرگسال بیشتر بوده است. همچنین نقص طولانی‌مدت حافظه تشخیصی در موش‌های بالغی که در دوره نوجوانی در معرض الکل با الگوی مصرفی متناوب و مزمن بوده‌اند گزارش شده است [۴۴]. بویژه، مصرف اتانول بصورت متناوب و مزمن در حیوانات نوجوان عملکرد تشخیص اشیاء و تمیز شرطی شده^{۱۴} را مختل می‌کند. قابل ذکر است که اختلالات طولانی‌مدت در تشخیص اجسام با تغییرات در فعالیت عصبی هیپوکامپ همراه است [۴۵]. اعتیاد به کوکائین به شدت با تجربه اولیه سوء مصرف اتانول در دوره نوجوانی ارتباط دارد. علاوه بر این، نوشیدن زیاد اتانول در موش‌های نوجوان، علائم ترک کوکائین را تعدیل می‌کند و باعث ایجاد تغییرات رفتاری کوتاه‌مدت و بلندمدت مانند افزایش اضطراب، علائم افسردگی و اختلالات حافظه می‌شود. یک سری مطالعات گزارش داده‌اند که مصرف مزمن اتانول در نوجوانی باعث کاهش قابل توجه حجم هیپوکامپ، قشر پیش‌پیشانی و جسم پینه‌ای در موش‌های صحرایی بالغ می‌شود [۴۶]. مطالعات دیگر تغییراتی در غلاف میلین، بازسازی سیناپسی و فعالیت قسمت قشری هسته اکومبوس و قشر پیش‌پیشانی در موش‌های صحرایی که در دوره نوجوانی به طور مزمن اتانول دریافت کرده‌اند، گزارش کرده‌اند [۴۷]. الکل در دوره نوجوانی با اختلال در نورون‌زایی در هیپوکامپ، قسمت

اختلالات شناختی در بزرگسالی می‌شود [۳۳]. مطالعه‌ای نشان می‌دهد که مواجهه طولانی‌مدت موش‌های صحرایی نوجوان با آگونیست‌های گیرنده کانابینوئیدی نوع ۱ منجر به اختلال حافظه در دوره بزرگسالی می‌شود که با ارزیابی آزمون شناخت شیء جدید^{۱۳} در این حیوانات مشخص شده است [۳۴]. اختلال حافظه در بزرگسالی ناشی از مواجهه با کانابینوئیدها در دوره نوجوانی از موضوعات بحث‌برانگیز است. بعنوان مثال، توماس رویگ و همکارانش گزارش دادند مصرف کانابینوئیدها در دوره نوجوانی باعث می‌شود حافظه فضایی و حافظه ترس شرطی شده در موش‌های صحرایی بالغ آسیب ببیند [۳۵]. همچنین، مواجهه با آگونیست‌های کانابینوئیدی در نوجوانی، اختلال در حافظه کاری فضایی در دوره بزرگسالی، که توسط آزمون‌های ماز شعاعی^{۱۴} و مکان‌یابی اجسام^{۱۵} ارزیابی شد را به-به‌همراه داشت [۳۶، ۳۷]. در مقابل، چندین مطالعه دیگر گزارش کرده‌اند که حافظه فضایی در آزمون ماز آبی موریس در موش‌های بالغی که در نوجوانی کانابینوئید مصرف کرده‌اند دچار اختلال نشده است [۳۸]. همچنین گزارش شده است که نوجوانان مصرف‌کننده کانابینوئید در آزمایش تشخیص شیء جدید و در هنگام تجویز دارو توسط آزمایش‌کننده فقط اختلال گذرای حافظه کوتاه‌مدت در دوره بزرگسالی داشته‌اند، که این اختلال حافظه در زمان پرهیز از دارو بهبود یافته است. همچنین خودتزریفی کانابینوئید در دوره نوجوانی هیچگونه اثرات حاد و مزمنی بر حافظه کوتاه‌مدت ایجاد نکرده است [۳۹]. نتیجه مطالعه کرشمن و همکارانش حاکی از آن است که مصرف دوز پایین کانابینوئید در دوره نوجوانی، چه به صورت خود تزریفی و چه بصورت تجویز دارو توسط آزمایش‌کننده، منجر به افزایش یا عدم تغییر در عملکرد حافظه کاری در موش‌های صحرایی بزرگسال می‌شود [۴۰]. مطالعات دیگر بیان می‌کنند که اثرات مواجهه با کانابینوئیدها در دوره نوجوانی بر اعمال شناختی در دوره بزرگسالی بستگی به نوع کانابینوئید، دوره زمانی قرارگرفتن در معرض دارو، دوز و نژاد حیوان مورد استفاده دارد. به طور کلی، دوزهای بالاتر و یا اولین مواجهه با دارو بر اعمال شناختی از جمله یادگیری و حافظه اثر دارد و این نوع اختلال حافظه معمولاً در مدارهای قشر پیش‌پیشانی مشاهده می‌شود [۱۰].

¹³Novel object recognition task

¹⁴Radial maze test

¹⁵Object location test

¹⁶Conditional discrimination

یادگیری محرک-پاداش^{۱۹} و کاهش نورون‌زایی در هیپوکامپ در موش صحرایی در دوره بزرگسالی می‌گردد [۵۰]. همچنین قرارگرفتن در معرض کوکائین در دوره نوجوانی منجر به افزایش ناامیدی و رفتارهای شبه‌اضطرابی در بزرگسالی همراه با تغییر در مورفولوژی نورون‌های هرمی، فعالیت آستروسیت‌ها و بیان پروتئین‌های دخیل در انتقالات سیناپسی، آپوپتوز و التهاب در هیپوکامپ می‌شود. مواجهه با کوکائین در موش‌های نوجوان منجر به اختلال در رفتارهایی از جمله پاسخ به ترس زمینه‌ای و اضطراب در دوره بزرگسالی می‌گردد که بواسطه آمیگدال تعدیل می‌شوند [۵۱]. به طور قابل توجهی، کوکائین تغییرات موقتی را در بیان ژن‌های دخیل در تنظیم ساختار دندریتی و تشکیل سیناپس در آمیگدال ایجاد می‌کند و همچنین افزایش رفتارهای پرخطر ناشی از مصرف کوکائین نیز ممکن است ناشی از افزایش انتقالات گابائریک بر روی نورون‌های هرمی در قشر پیش لمبیک و مهار پایدار در قشر پیش‌پیشانی داخلی باشد [۵۲]. از سوی دیگر، سوء مصرف کوکائین در سنین نوجوانی باعث ایجاد حساسیت متقابل به دوز حاد مت‌آمفتامین در بزرگسالی می‌شود، که نشان‌دهنده تغییرات طولانی‌مدت در مغز و اعتیاد به سایر داروها است [۵۳]. به نظر می‌رسد که تغییر در انتقال دوپامین و گلوتامات در قسمت قشری هسته اکومینس و قشر پیش‌پیشانی زمینه‌ساز این تظاهرات رفتاری است. به طور خلاصه، کوکائین در دوره نوجوانی منجر به تغییرات مورفولوژیکی و عصبی شیمیایی همزمان با تغییرات رفتاری طولانی‌مدت در بزرگسالی می‌گردد.

آمفتامین‌ها

آمفتامین‌ها از جمله داروهای روانگردان هستند که سالانه بیشتر از هرئوئین و کوکائین مورد استفاده قرار می‌گیرند. آمفتامین و مت‌آمفتامین محرک‌های روانی حرکتی هستند که بر سیستم دوپامینرژیک تأثیر می‌گذارند و منجر به اختلال در عملکردهای شناختی در بزرگسالان می‌گردند [۵۴]. مطالعات نشان می‌دهند که تعداد نوجوانانی که به دنبال مصرف آمفتامین هستند در دهه اخیر افزایش یافته است [۵۵]. مطالعات حیوانی نشان داده است که مصرف آمفتامین در دوره نوجوانی باعث اختلال در یادگیری و حافظه می‌گردد، از جمله این اختلالات

قشری هسته اکومینس و افزایش تخریب عصبی در نواحی مختلف مغزی همراه است. این اختلال در نورون‌زایی با افزایش آپوپتوز و همچنین تنظیم طولانی‌مدت TLR4، HMGB1^{۱۷} و سایر مولکول‌های پیام‌رسان همراه است [۴۴]. اگرچه مکانیسم دقیق زیربنایی این اختلالات نامشخص است، برخی شواهد این فرضیه را تأیید می‌کنند که فعال‌شدن ژن‌های ایمنی با مصرف اتانول در نوجوانان در از دست‌دادن پیش‌رونده نورون‌زایی هیپوکامپ نقش دارد. این اثرات ممکن است در ایجاد اختلال طولانی‌مدت حافظه تشخیص شیء جدید با واسطه هیپوکامپ نقش داشته باشد و نیز بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی را تقویت کند [۴۴]. علاوه بر این، مصرف الکل بصورت متناوب در نوجوانی باعث کم‌شدن غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^{۱۸} شده و استیل‌اسیون هیستون H3 را در پروموتور ژن BDNF تغییر می‌دهد، که به نوبه خود عملکرد آن را در هیپوکامپ تضعیف می‌کند. این تغییرات ممکن است بر سلول‌زایی و همچنین بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی در بزرگسالی تأثیر بگذارد. بنابراین، مصرف الکل در دوره نوجوانی باعث اختلال در عملکرد هیپوکامپ، حافظه و شکل‌پذیری سیناپسی در بزرگسالان می‌شود [۴۸]. این مطالعات نشان می‌دهد که مصرف الکل در نوجوانان می‌تواند تغییرات مولکولی، ساختاری و عملکردی در مغز ایجاد کند و از این ایده حمایت می‌کند که سوء مصرف الکل در نوجوانان می‌تواند سلامت مغز بزرگسالان را کاهش دهد و همچنین خطر تمايل به مصرف الکل در بزرگسالان و وابستگی به الکل را افزایش دهد.

کوکائین

کوکائین یک داروی محرک روانی است که دارای اثرات رفتاری و عصبی بیولوژیکی طولانی‌مدت است. کوکائین در دوره نوجوانی و متعاقب آن منجر به فعال‌شدن بیش از حد مدارهای عصبی متعدد، مانند مسیرهای دوپامینرژیک می‌شود که ممکن است منجر به تغییراتی در ساختار، فیزیولوژی و عملکرد مغز گردد و با ناهنجاری‌های رفتاری و ایجاد اختلالات روانی در بزرگسالی همراه باشد [۴۹]. به عنوان مثال قرارگرفتن در معرض کوکائین در دوره نوجوانی باعث تغییرات مداوم در

¹⁷High-Mobility Group Box1

¹⁸Brain-Derived Neurotrophic Factor

¹⁹Stimulus-reward learning

قرار گیرند. در حالی که به نظر می‌رسد اثرات مصرف مواد در سیستم‌های در حال رشد نابالغ از جمله دوره نوجوانی بصورت تغییرات پایدار و دائمی در سطح سلولی و مدارهای عصبی نمایان می‌شوند، که منجر به اختلالات در عملکرد مغز می‌شود که تا بزرگسالی ادامه می‌یابد. مناطق مغزی که در دوره نوجوانی بطور ویژه تحت تأثیر مواد مخدر قرار می‌گیرند، مناطقی هستند که در این دوره، مراحل تکاملی قابل‌توجهی را می‌گذرانند و همین امر منجر به اختلالات طولانی‌مدت در این مناطق مغزی می‌شود. از جمله این مناطق قشرهای آهیانه‌ای پستی^{۲۳} و مناطق مربوط به قشر پیش‌پیشانی پستی جانبی^{۲۴} می‌باشد که در طی دوره رشد از کودکی تا بزرگسالی، تکامل پیدا می‌کنند. چندین هسته‌ی لیمبیک و مغزی مانند نوکلئوس اکومینس، آمیگدال، هیپوکمپ، قشر پیش‌پیشانی، گلوبوس پالیدوس، تالاموس، هیپوتالاموس، VTA و لوکوس سرولئوس دارای گیرنده‌های مربوط به داروهای مختلف می‌باشند که تحت تأثیر این داروها قرار می‌گیرند [۶۲]. همچنین این مناطق مغزی جزئی از مدارهای میانجی‌کننده‌ی پاداش، درد، خلق و خو، اضطراب و پاسخ‌های احساسی بوده که می‌توانند در طیف گسترده‌ای از مطالعات برای بررسی مکانیسم‌های آسیب‌پذیری نوجوانان در برابر اثرات سوء مصرف مواد مخدر مورد بررسی قرار بگیرند، اما هنوز تصویر کاملی در این زمینه در اختیار نیست. لازم است درک عمیق‌تری از مسیرهای رشد عصبی در این سن بحرانی داشته باشیم تا حساسیت نواحی مختلف مغزی به مواد مخدر در دوره نوجوانی را به طور کامل مشخص کنیم.

سپاسگزاری

مجریان از حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مقاله با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1398.052) صورت پذیرفته است.

می‌توان به نقص در افتراق بینایی^{۲۰}، یادگیری معکوس^{۲۱} و حافظه کاری فضایی^{۲۲} در بزرگسالی اشاره کرد [۵۶، ۵۷]. علاوه بر این، قرارگرفتن در معرض آمفتامین و مت‌آمفتامین در دوره نوجوانی، تمایل به مصرف بیشتر این داروها و احتمال استفاده از داروهای مخدر دیگر را در موش‌های صحرایی بالغ افزایش می‌دهد [۵۸]. این نتایج نشان می‌دهد که حتی قرارگرفتن در معرض میزان کم مت‌آمفتامین در دوره نوجوانی ممکن است باعث اختلالات گسترده در یادگیری در دوره بزرگسالی و حساسیت طولانی‌مدت نسبت به اثرات مت‌آمفتامین شود [۵۷]. در همین راستا، مطالعه‌ای دیگر اظهار داشت قرارگرفتن متناوب در معرض آمفتامین در دوره نوجوانی باعث ایجاد تغییرات پایدار در حساسیت به دارو و عملکرد شناختی شده است [۵۹]. در مطالعه دیگری، مصرف آمفتامین در نوجوانان منجر به سازگاری در سیستم دوپامینی مزو کورتیکولیمبیک شده است که سبب افزایش پاسخ به دارو در بزرگسالی شده است [۶۰]. یک نکته جالب این است که قرارگرفتن در معرض مت‌آمفتامین در اوایل نوجوانی باعث کاهش علائم رفتاری شبه‌اضطرابی در اواخر دوره نوجوانی می‌شود [۶۱]. در مجموع، قرارگرفتن نوجوانان در معرض آمفتامین و مت‌آمفتامین، به‌عنوان داروهای محرک روان، می‌تواند با اثر بر مدارهای نورونی سیستم عصبی مرکزی و ایجاد حساسیت طولانی‌مدت در نورون‌های مغزی بر عملکرد مغز تأثیر منفی داشته باشد. همه این تغییرات ممکن است عواقب و تأثیرات نامطلوبی از نظر رفتاری و عملکردی در طول زندگی فرد داشته باشند.

بحث، نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

مطالعات مورد بررسی در اینجا نشان می‌دهد که قرارگرفتن در معرض مواد مخدر در دوره نوجوانی پیامدهای عصبی، شناختی، عاطفی و رفتاری را به همراه دارد که برای هر دارو اختصاصی می‌باشد (جدول ۱). در واقع داروهایی مانند نیکوتین، کوکائین، کانابینوئیدها، مورفین، آمفتامین و الکل در دوره نوجوانی می‌توانند اثرات طولانی‌مدت بر عملکرد مغز ایجاد کنند. نکته قابل توجه این است که سیستم‌های عصبی بالغ ممکن است پس از مصرف مواد، تحت تغییرات تعدیلی محدود

²⁰Visual discrimination

²¹Reversal learning

²²Spatial working memory

²³Dorsal parietal cortices

²⁴Dorsolateral prefrontal cortex

جدول ۱- اثرات طولانی مدت مواجهه با داروهای مختلف در دوره نوجوانی بر رفتار و عملکردهای شناختی

نوع دارو	حیوان مورد آزمایش	جنس	نوع آزمون	اثرات طولانی مدت	منبع
نیکوتین	موش صحرایی	نر و ماده	آزمون شرطی سازی زمینه‌ای	تخریب حافظه شرطی شده زمینه‌ای وابسته به هیپوکمپ	[۲۱]
اپیونید	موش صحرایی	نر	5-CSRTT	افزایش رفتارهای تکانشی	[۲۸]
کانابینوئید	موش آزمایشگاهی	نر	آزمون ماز آبی موريس و زمینه شرطی شده	اختلال در حافظه فضایی و حافظه ترس زمینه‌ای	[۳۸]
الکل	موش آزمایشگاهی	نر	آزمون شناخت شیء جدید و ماز Y	تخریب حافظه شناختی و حافظه کاری	[۴۵]
کوکائین	موش صحرایی	نر	آزمون ماز بعلاوه مرتفع	افزایش رفتار شبه اضطرابی	[۵۱]
آمفتامین	موش آزمایشگاهی	نر	آزمون ماز ۸ بازوی شعاعی	تخریب حافظه کاری و حافظه مرجع	[۵۶]

5-CSRTT: choice serial reaction time task

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.خ: طراحی و نگارش مقاله؛ ن.ج، ع.پ، و ج.ع: طراحی، نظارت و ویرایش.

فهرست منابع

- Gogtay N, Giedd J, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent III TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM, Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (2004) 8174-8179.
- Steinberg L, A dual systems model of adolescent risk-taking. *Dev Psychobiol* 52 (2010) 216-224.
- Vetter-O'Hagen CS, Spear LP, Hormonal and physical markers of puberty and their relationship to adolescent-typical novelty-directed behavior. *Dev Psychobiol* 54 (2012) 523-535.
- Varlinskaya EI, Vetter-O'Hagen CS, Spear LP, Puberty and gonadal hormones: role in adolescent-typical behavioral alterations. *Horm Behav* 64 (2013) 343-349.
- Spear LP, Neurobehavioral changes in adolescence. *Curr Dir Psychol Sci* 9 (2000) 111-114.
- Somerville LH, Casey B, Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* 20 (2010) 236-241.
- Casey BJ, Caudle K, The teenage brain: Self control. *Curr Dir Psychol Sci* 22 (2013) 82-87.
- Mills KL, Goddings AL, Herting MM, Meuwese R, Blakemore SJ, Crone EA, Dahl R-E, Güroglu B, Raznahan A, Sowell ER, Tamnes CK, Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage* 141 (2016) 273-281.
- Wahlstrom D, Collins P, White T, Luciana M, Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain Cogn* 72 (2010) 146-159.
- Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pacheneri N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T, Azizi H, Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Res Bull* 156 (2020) 105-117.
- Moss HB, Chen CM, Yi H-y, Early adolescent patterns of alcohol, cigarettes, and marijuana polysubstance use and young adult substance use outcomes in a nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend* 136 (2014) 51-62.
- Spear LP, Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: studies using rodent models. *Neurosci Biobehav Rev* 70 (2016) 228-243.
- Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, Vashchinkina E, Rajkumar R, Nutt DJ, Hyttä P, Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse. *Pharmacol Rev* 67 (2015) 872-1004.
- Kendler KS, Myers J, Damaj MI, Chen X, Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: a monozygotic co-twin control study. *Am J Psychiatry* 170 (2013) 408-413.
- Torabi M, Azizi H, Ahmadi-Soleimani SM, Rezayof A, Adolescent nicotine challenge promotes the future vulnerability to opioid addiction: Involvement of lateral paraventricular neurons. *Life Sci* 234 (2019) 116784.
- Falcone M, Wileyto EP, Ruparel K, Gerraty RT, LaPrade L, Detre JA, Gur R, Loughhead J, Lerman C, Age-related differences in working memory deficits during nicotine withdrawal. *Addict Biol* 19 (2014) 907-917.
- Levine A, Huang Y, Drisaldi B, Griffin EA, Pollak DD, Xu S, Yin D, Schaffran C, Kandel D-B, Kandel ER, Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene

- expression by cocaine. *Sci Transl Med* 3 (2011) 107-109.
- [18] Portugal GS, Wilkinson DS, Turner JR, Blendy JA, Gould TJ, Developmental effects of acute, chronic, and withdrawal from chronic nicotine on fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 97 (2012) 482-494.
- [19] Counotte DS, Spijker S, Van de Burgwal LH, Hogenboom F, Schoffeleers AN, De Vries TJ, Smit AB, Pattij T, Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology* 34 (2009) 299-306.
- [20] Spaeth AM, Barnett RC, Hunt PS, Burk JA, Adolescent nicotine exposure disrupts context conditioning in adulthood in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 96 (2010) 501-506.
- [21] Holliday ED, Gould TJ, Chronic nicotine treatment during adolescence attenuates the effects of acute nicotine in adult contextual fear learning. *Nicotine Tob Res* 19 (2016) 87-93.
- [22] Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM, Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 55 (2015) 432-43.
- [23] Ehlinger D, Bergstrom H, Burke J, Fernandez G, McDonald C, Smith R, Adolescent nicotine-induced dendrite remodeling in the nucleus accumbens is rapid, persistent, and D1-dopamine receptor dependent. *Brain Struct Funct* 221 (2016) 133-45.
- [24] Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL, Ryde IT, Tate CA, Seidler FJ, Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology* 32 (2007) 1082-1097.
- [25] McDonald C, Eppolito A, Brielmaier J, Smith L, Bergstrom H, Lawhead M, Smith R, Evidence for elevated nicotine-induced structural plasticity in nucleus accumbens of adolescent rats. *Brain Res* 1151 (2007) 211-218.
- [26] White DA, Michaels CC, Holtzman SG, Periadolescent male but not female rats have higher motor activity in response to morphine than do adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 89 (2008) 188-199.
- [27] Lutz P, Reiss D, Ouagazzal A, Kieffer B, A history of chronic morphine exposure during adolescence increases despair-like behaviour and strain-dependently promotes sociability in abstinent adult mice. *Behav Brain Res* 243 (2013) 44-52.
- [28] Moazen P, Azizi H, Salmandzadeh H, Semnani S, Adolescent morphine exposure induces immediate and long-term increases in impulsive behavior. *Psychopharmacology* 235 (2018) 3423-3434.
- [29] Azadi M, Gompf HS, Azizi H, Paternal exposure to morphine during adolescence potentiates morphine withdrawal in male offspring: Involvement of the lateral paraventricular nucleus. *J Clin Psychopharmacol* 34 (2020) 1289-1299.
- [30] Schwarz JM, Bilbo SD, Adolescent morphine exposure affects long-term microglial function and later-life relapse liability in a model of addiction. *J Neurosci Res* 33(2013) 961-971.
- [31] Pachenari N, Azizi H, Semnani S, Adolescent morphine exposure in male rats alters the electrophysiological properties of locus coeruleus neurons of the male offspring. *Neuroscience* 410 (2019) 108-117.
- [32] Otten R, Mun CJ, Dishion TJ, The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addict Behav* 73 (2017) 144-150.
- [33] Orr C, Spechler P, Cao Z, Albaugh M, Chaarani B, Mackey S, D'Souza D, Allgaier N, Banaschewski T, Bokde A, Bromberg U, Büchel C, Quinlan EB, Banaschewski T, Bokde A, Conrod P, Desrivieres S, Flor H, Frouin V, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JM, Martinot ML, Nees F, Orfanos D, Paus T, Poustka L, Millenet S, Fröhner J, Radhakrishnan R, Smolka M, Walter H, Whelan R, Schumann G, Potter A, Garavan H, Grey matter volume differences associated with extremely low levels of cannabis use in adolescence. *J Neurosci Res* 39 (2019) 1817-1827.
- [34] O'Shea M, McGregor IS, Mallet PE, Repeated cannabinoid exposure during perinatal, adolescent or early adult ages produces similar longlasting deficits in object recognition and reduced social interaction in rats. *J Psychopharmacol* 20 (2006) 611-621.
- [35] Tomas-Roig J, Benito E, Agis-Balboa R, Piscitelli F, Hoyer-Fender S, Di Marzo V, Havemann-Reinecke U, Chronic exposure to cannabinoids during adolescence causes long-lasting behavioral deficits in adult mice. *Addict Biol* 22 (2017) 1778-1789.
- [36] Rubino T, Realini N, Braidà D, Alberio T, Capurro V, Vigano D, Guidali C, Sala M, Fasano M, Parolaro D, The depressive phenotype induced in adult female rats by adolescent exposure to THC is associated with cognitive impairment and altered neuroplasticity in the prefrontal cortex. *Neurotox Res* 15 (2009) 291-302.
- [37] Renard J, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G, Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. *Psychopharmacology* 225 (2013) 781-790.
- [38] Higuera-Matas A, Boteau F, Miguens M, Del Olmo N, Borcel E, Perez-Alvarez L, García-Lecumberri C, Ambrosio E, Chronic periadolescent cannabinoid treatment enhances adult hippocampal PSA-NCAM expression in male Wistar rats but only has marginal effects on anxiety, learning and memory. *Pharmacol Biochem Behav* 93 (2009) 482-490.
- [39] Kirschmann EK, Pollock MW, Nagarajan V, Torregrossa MM, Effects of adolescent cannabinoid self-administration in rats on addiction-related behaviors and working memory. *Neuropsychopharmacology* 42 (2017) 989-1000.
- [40] Kirschmann EK, McCalley DM, Edwards CM, Torregrossa MM, Consequences of adolescent exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 on working memory in female rats. *Front Behav Neurosci* 11 (2017) 137-140.
- [41] Kirby T, Barry AE, Alcohol as a gateway drug: a study of US 12th graders. *J Sch Health* 82 (2012) 371-379.
- [42] Welch KA, Carson A, Lawrie SM, Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol* 48 (2013) 433-444.
- [43] Koskinen SM, Ahveninen J, Kujala T, Kaprio J, O'

- Donnell BF, Osipova D, Velkin RJ, Näätänen R, Rose RJ, A longitudinal twin study of effects of adolescent alcohol abuse on the neurophysiology of attention and orienting. *Alcohol Clin Exp Res* 35 (2011) 1339-1350.
- [44] Vetreno RP, Crews FT, Binge ethanol exposure during adolescence leads to a persistent loss of neurogenesis in the dorsal and ventral hippocampus that is associated with impaired adult cognitive functioning. *Front Neurosci* 92 (2015) 35.
- [45] Beaudet G, Valable S, Bourguine J, Lelong-Boulouard V, Lanfumey L, Freret T, Boulouard M, Païzanis E, Long-lasting effects of chronic intermittent alcohol exposure in adolescent mice on object recognition and hippocampal neuronal activity. *Alcohol Clin Exp Res* 40 (2016) 2591-2603.
- [46] Vetreno RP, Yaxley R, Paniagua B, Crews FT, Diffusion tensor imaging reveals adolescent binge ethanol-induced brain structural integrity alterations in adult rats that correlate with behavioral dysfunction. *Addict Biol* 21 (2016) 939-953.
- [47] Jury NJ, Pollack GA, Ward MJ, Bezek JL, Ng AJ, Pinard CR, Bergstrom HC, Holmes A, Chronic ethanol during adolescence impacts corticolimbic dendritic spines and behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 41 (2017) 1298-1308.
- [48] Swartzwelder HS, Risher ML, Miller KM, Colbran RJ, Winder DG, Wills TA, Changes in the adult GluN2B associated proteome following adolescent intermittent ethanol exposure. *PLoS One* 11 (2016) e0155951.
- [49] Wheeler AL, Lerch JP, Chakravarty MM, Friedel M, Sled JG, Fletcher PJ, Josselyn SA, Frankland PW, Adolescent cocaine exposure causes enduring macroscale changes in mouse brain structure. *J Neurosci Res* 33 (2013) 1797-1803.
- [50] García-Cabrero R, Keller B, García-Fuster M, Hippocampal cell fate regulation by chronic cocaine during periods of adolescent vulnerability: consequences of cocaine exposure during adolescence on behavioral despair in adulthood. *Neuroscience* 304 (2015) 302-315.
- [51] Sullivan SE, Black YD, Naydenov AV, Vassoler FR, Hanlin RP, Konradi C, Binge cocaine administration in adolescent rats affects amygdalar gene expression patterns and alters anxiety-related behavior in adulthood. *Biol Psychiatry* 70 (2011) 583-592.
- [52] Shi P, Nie J, Liu H, Li Y, Lu X, Shen X, Ge F, Yuan T, Guane X, Adolescent cocaine exposure enhances the GABAergic transmission in the prelimbic cortex of adult mice. *FASEB J* 33 (2019) 8614-8622.
- [53] Zhu W, Mao Z, Zhu C, Li M, Cao C, Guan Y, Yuan J, Xie G, Guan X, Adolescent exposure to cocaine increases anxiety-like behavior and induces morphologic and neurochemical changes in the hippocampus of adult rats. *Neuroscience* 313 (2016) 174-183.
- [54] McKetin R, Mattick R, Attention and memory in illicit amphetamine users: comparison with non-drug-using controls. *Drug Alcohol Depend* 50 (1998) 181-184.
- [55] Gonzales R, Ang A, McCann MJ, Rawson RA, An emerging problem: methamphetamine abuse among treatment seeking youth. *Subst Abuse* 29 (2008) 71-80.
- [56] Braren SH, Drapala D, Tulloch IK, Serrano PA, Methamphetamine-induced short-term increase and long-term decrease in spatial working memory affects protein Kinase M zeta (PKM ζ), dopamine, and glutamate receptors. *Front Behav Neurosci* 8 (2014) 438.
- [57] Ye T, Pozos H, Phillips TJ, Izquierdo A, Long-term effects of exposure to methamphetamine in adolescent rats. *Drug Alcohol Depend* 138 (2014) 17-23.
- [58] Lacy RT, Schorsch HK, Austin BP, Adolescent d-amphetamine exposure enhances the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 26 (2018) 18-24.
- [59] Sherrill LK, Stanis JJ, Gulley JM, Age-dependent effects of repeated amphetamine exposure on working memory in rats. *Behav Brain Res* 242 (2013) 84-94.
- [60] Sherrill LK, Gulley JM, Effects of amphetamine exposure during adolescence on behavior and prelimbic cortex neuron activity in adulthood. *Brain Res* 1694 (2018) 111-120.
- [61] Buck JM, Morris AS, Weber SJ, Raber J, Siegel JA, Effects of adolescent methamphetamine and nicotine exposure on behavioral performance and MAP-2 immunoreactivity in the nucleus accumbens of adolescent mice. *Behav Brain Res* 323 (2017) 78-85.
- [62] Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL, Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev* 89 (2009) 1379-1412.

Review paper

The effects of drug exposure in adolescence on behavior and cognitive functions during Adulthood

Fatemeh Khani¹, Narges Hosseinmardi², Ali Pourmotabbed³, Hossein Azizi^{1,*}¹Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran²Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran³Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 2 September 2021

Accepted: 29 September 2021

Abstract

Addiction is a phenomenon that affects various aspects of individual, family and social life and causes many abnormalities. In today's society, the main concern is the increase in drug abuse among adolescents. Substance abuse has occurred in adolescents due to lack of awareness of the consequences of using these substances along with increasing their availability. There is not much information about the long-term effects of substance abuse during adolescence. According to human epidemiological evidence, adolescents with drug abuse are more likely to become addicted during adulthood. Although the mechanisms involved are not fully understood, it can be argued that physiological and behavioral differences between adolescents and adults are factors in initiating drug abuse during this period. Substance use during adolescence can have lasting effects throughout life. Animal studies have shown that exposure to substances such as alcohol, nicotine, opioids, cannabinoids, cocaine and methamphetamine can have lasting neurological and behavioral effects; In particular, these lasting effects are more common in areas of the brain that are developing during adolescence. In this article, we will discuss the findings of long-term changes due to drug abuse in adolescence on cognitive function during adulthood.

Keywords: Addiction, Cognitive functions, Adolescence, Learning and memory

Please cite this article as follows:

Khani F, Hosseinmardi N, Pourmotabbed A, Azizi H, Effects of musclin, The effects of drug exposure in adolescence on behavior and cognitive functions during Adulthood. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 116-126.

*Corresponding author: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)