

# 11

## Conséquences d'une exposition précoce : approche neurobiologique

De nombreuses études étiologiques et épidémiologiques montrent l'importance des événements de vie précoces dans l'installation de troubles des comportements et des psychopathologies à l'âge adulte. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des comportements addictifs, pour lesquels l'exposition à des substances psychotropes pendant une période où la plasticité cérébrale est élevée et le cerveau soumis à de nombreuses réorganisations, peut constituer un facteur de risque important de dépendance à l'âge adulte.

Les données rapportées en clinique sont en grande partie retrouvées dans les études menées chez l'animal. Néanmoins, et malgré les efforts développés en recherche pour élucider les mécanismes neurobiologiques à l'origine des conduites addictives, peu d'études précliniques se sont intéressées spécifiquement aux conséquences comportementales et aux adaptations neurochimiques de l'exposition précoce à des médicaments psychotropes. Parmi ces études, on peut distinguer celles qui considèrent les effets neurobiologiques et comportementaux d'une exposition néonatale (vie fœtale et période d'allaitement) aux médicaments psychotropes, de celles qui étudient l'impact des traitements effectués pendant la période assimilée à l'adolescence qui se situe chez le rongeur entre 4 et 6 semaines d'âge postnatal.

### Effets neurobiologiques et comportementaux d'une exposition néonatale aux médicaments psychotropes

Les études précliniques ont essentiellement porté sur quatre familles de molécules psychotropes qui ont été administrées pendant la période néonatale chez le rongeur : les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS), les benzodiazépines, les psychostimulants, ou encore les opioïdes.

## Antidépresseurs

Les antidépresseurs de type ISRS ont comme cible primaire le transporteur de la sérotonine (figure 11.1).

La fluoxétine (Prozac®), ISRS de référence, a été administrée chez des rates gestantes durant une phase correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse chez la femme, période qui coïncide avec la maturation des projections et des récepteurs du système sérotoninergique, cible principale des ISRS. Si les rats nés de ces mères ne présentent pas, à l'âge adulte, de modifications comportementales liées à l'anxiété, certaines données montrent qu'en revanche ils manifestent une sensibilité accrue aux effets renforçants de la cocaïne (Forcelli et Heinrichs, 2008). Les résultats d'une autre étude indiquent que la fluoxétine administrée à des souris pendant la période d'allaitement n'influence pas l'expression de leur anxiété à l'âge adulte, mais altère leurs capacités à réguler certains comportements émotionnels comme pendant la suppression néophobique du comportement alimentaire lié à la nouveauté (Ansorge et coll., 2004). Ainsi, l'hypofonctionnalité du site de recapture de la sérotonine suite à son blocage par un ISRS à un âge critique du développement, pourrait influencer sur la maturation des circuits qui modulent les réponses émotionnelles liées à la nouveauté et au stress.

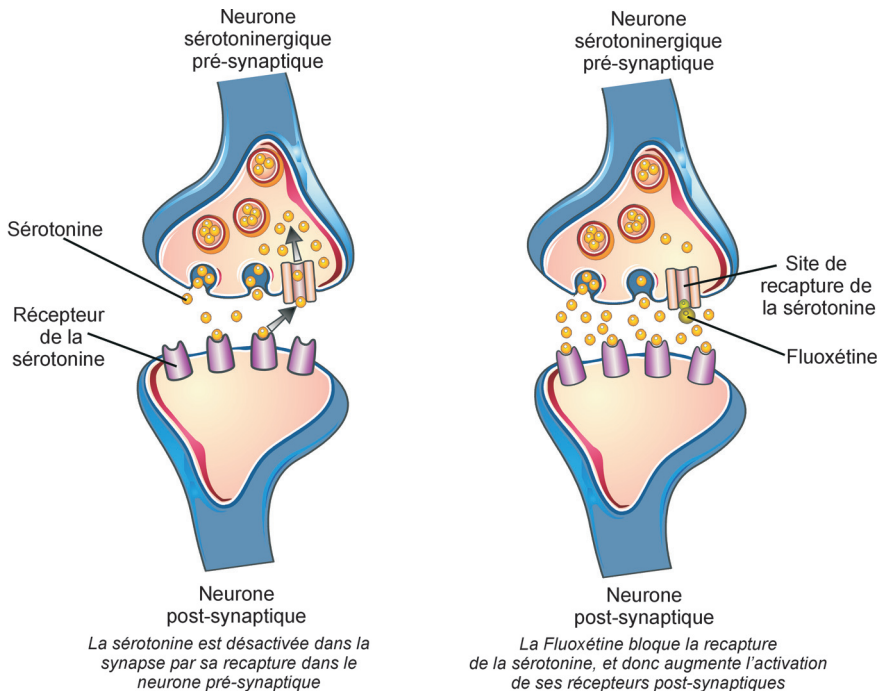


Figure 11.1 : Exemple de blocage du site de recapture de la sérotonine par la fluoxétine (Prozac®)

D'autres données ont par ailleurs été publiées quant à l'influence précoce des ISRS sur l'activité locomotrice mais elles sont contradictoires : les capacités d'exploration sont rapportées diminuées chez des souris adultes exposées aux ISRS entre les jours postnatals PN4 et PN21 (Ansorge et coll., 2004) alors qu'elles sont augmentées chez des rats ayant reçu un traitement similaire entre PN8 et PN21 (Maciag et coll., 2006).

De l'ensemble des travaux cités ci-dessus, il apparaît que les effets des ISRS sont variables d'une espèce à l'autre (rat *versus* souris) et qu'ils n'affectent que de façon discrète les comportements émotionnels de l'animal quand celui-ci est placé dans une situation de stress ou de nouveauté. Leur potentialité à développer un comportement addictif vis-à-vis de la cocaïne chez l'adulte n'est étayée que par une étude (Forcelli et Heinrichs, 2008) qui nécessiterait d'être confortée par d'autres avant de tirer des conclusions définitives.

## Benzodiazépines

Bien que très largement utilisées dans la population générale, peu d'études se sont intéressées aux effets à long terme d'une exposition fœtale et/ou postnatale aux benzodiazépines chez le rongeur.

Les benzodiazépines se lient sur un site spécifique des récepteurs pentamériques au GABA de type A (GABA<sub>A</sub>) et sont des modulateurs allostériques positifs de l'action du GABA : l'occupation du site des benzodiazépines facilite l'effet du GABA sur le canal chlore.

En outre, la liaison des benzodiazépines sur le site mitochondrial leur permet d'exercer une influence indirecte sur le récepteur GABA<sub>A</sub> via la synthèse de neurostéroïdes (Kellogg et coll., 2006). En effet, le récepteur des benzodiazépines dit « périphérique » est localisé dans la membrane externe des mitochondries. Il constitue un site de liaison différent de celui présent au niveau du récepteur GABA<sub>A</sub>. Dans le cerveau, ce récepteur est impliqué dans plusieurs fonctions comme le transport mitochondrial du cholestérol<sup>138</sup> nécessaire à la synthèse de neurostéroïdes qui, en se fixant eux-mêmes sur un des nombreux sites du récepteur GABA<sub>A</sub> stimulent la fonction GABAergique.

Chez le rat, l'exposition fœtale au diazépam, benzodiazépine de référence, peut influencer le niveau des neurostéroïdes (en particulier la progestérone (P), la dihydroprogestérone (DHP), la *3α-hydroxy-5α-pregnan-20-one* (3α,5α-THP), la testostérone (T), la dihydrotestostérone, ou encore la *5α-androstan-3α,17β diol*) mais cet effet reste discret et dépendant de la région cérébrale étudiée, les structures corticales étant plus sensibles aux effets du diazépam que les structures diencéphaliques (Kellogg et coll., 2006). Ce traitement ne modifie pas les caractéristiques fonctionnelles des récepteurs GABA<sub>A</sub> au

138. En raison de cette fonction, le récepteur périphérique des benzodiazépines est actuellement dénommé *translocator protein* ou TSPO.

niveau cortical estimées par la mesure de recapture de chlore (Kellogg et coll., 2006), bien qu'il affecte l'expression de ces récepteurs, composés de plusieurs isoformes (alpha 1-6, bêta 1-4, gamma 1-3). Le diazépam modifie en effet l'expression de la sous-unité  $\gamma 2S$  dont la synthèse est augmentée dans le télencéphale et diminuée dans l'hypothalamus des rats exposés pendant la gestation (Roberts et coll., 2001).

Peu d'études ont été consacrées à l'impact fonctionnel d'un traitement précoce par les benzodiazépines. Seuls quelques groupes (dont Schroeder et coll., 1997 ; Kellogg, 1999) ont mis en évidence des conséquences comportementales, en particulier sexe- et stress-dépendantes. Ces groupes s'accordent pour conclure à des perturbations d'ordre mnésique et dans la réactivité émotionnelle relativement modestes en conséquence d'un tel traitement. Cependant, ces résultats doivent être confirmés afin de conclure définitivement à la dangerosité ou au contraire à l'innocuité d'un tel traitement.

Les anesthésiques ont également été abordés dans différentes études afin de connaître l'effet à long terme de ces composés administrés pendant une période de construction cérébrale. Injecté à l'âge de 10 ou 20 jours postnatals chez le rongeur (ce qui correspond à la période de la petite enfance chez l'Homme), le midazolam n'a induit aucun impact à long terme, que ce soit sur l'activité locomotrice ou sur les fonctions cognitives du rat adulte. Des effets aigus et transitoires ont été observés sur l'activité locomotrice, mais n'ont pas été retrouvés à distance du traitement. Quant aux facultés mnésiques des rongeurs, celles-ci ne semblent être affectées ni à court terme ni à long terme par l'administration de cette benzodiazépine (Xu et coll., 2009). Ces effets sont corroborés par une étude de Tan et coll. (2009) qui montre que le midazolam administré entre 8 et 12 jours postanats, période de synaptogenèse, n'altère que de façon transitoire les épines dendritiques au niveau de la couche CA1 de la Corne d'Ammon de l'hippocampe, région très impliquée dans la régulation de la fonction mnésique. En effet, la diminution de la densité des épines dendritiques et l'accroissement de leur taille observés 24 h après l'administration de midazolam disparaissent à l'âge d'un mois postnatal chez la souris.

## **Psychostimulants**

Les psychostimulants ciblent essentiellement les transporteurs de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline.

Parmi eux, la méthamphétamine administrée pendant la gestation altère le développement postnatal de la descendance et induit des effets qui persistent chez le rat adulte, aussi bien au niveau comportemental qu'au niveau de la neurotransmission dopaminergique. En effet, l'exposition prénatale pendant la durée entière de la gestation altère le développement sensorimoteur (Rokyta et coll., 2008), et augmente les taux de dopamine et de ses métabolites chez les rats exposés. Cet effet est accompagné par des modifications de

l'activité locomotrice mesurée dans un *open field*, les rats exposés ayant des scores d'immobilité significativement plus faibles que les rats témoins. De plus, ces animaux sont davantage réactifs à l'injection aiguë de méthamphétamine, indiquant ainsi une sensibilisation potentielle aux psychostimulants (Bubenikova-Valesova et coll., 2009).

En ce qui concerne le méthylphénidate, rares sont les études qui se sont consacrées aux effets d'un traitement prénatal chez le rongeur. Une étude rapporte une diminution d'anxiété et une augmentation du comportement exploratoire chez les souris dont la mère est traitée pendant la gestation avec du méthylphénidate (McFadyen et coll., 2004).

## Opioides

Les opiacés ont comme cibles les récepteurs aux opiacés au nombre de quatre : mu, delta, kappa et ORL-1 (*Opioid-Like Receptor 1*).

Des études qui se sont penchées sur l'effet de la morphine et des opiacés administrés pendant la période prénatale, il ressort clairement que l'exposition à la morphine se traduit par une détérioration de la plasticité synaptique hippocampique et une altération de la mémoire spatiale. Ces effets sont en outre accompagnés par une diminution de la neurotransmission GABAergique (Niu et coll., 2009). En ce qui concerne le développement éventuel d'une préférence ultérieure aux substances d'abus, Malanga et Kosofsky (2003) rapportent que l'exposition prénatale à la morphine est associée à une augmentation aussi bien d'auto-administration de cocaïne et d'héroïne que de préférence de place conditionnée pour la morphine chez l'adulte. Par ailleurs, Schrott et coll. (2008) ont montré que le dérivé à demi-vie longue de la méthadone, le L-alpha-acétyl-méthadol (LAAM), administré pendant la gestation, altérerait les performances cognitives, particulièrement la mémoire de travail chez les rats adultes issus de mère traitée. Ces effets cognitifs étaient accompagnés d'une diminution significative de l'expression du précurseur du facteur neurotrophique le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) au niveau de l'hippocampe. De même, l'exposition prénatale à la méthadone est associée à une augmentation de l'auto-administration de morphine et de l'activité locomotrice spontanée (Malanga et Kosofsky, 2003).

## Impacts neurochimique et comportemental des médicaments psychotropes administrés pendant la période juvénile chez le rongeur

Bien que la plupart des études portant sur la prise de psychotropes chez le rongeur juvénile soient consacrées aux effets des divers composés d'abus (substances illicites, alcool, tabac...), un certain nombre de recherches se sont

intéressées aux effets des médicaments psychotropes administrés à cette période de la vie. L'essentiel d'entre elles portent sur les effets de la prise de méthylphénidate pendant la période pubertaire, soit chez l'animal adulte sain, soit dans un modèle d'hyperactivité chez le rat.

### Méthylphénidate

Dans leur grande majorité, les études montrent que, chez l'animal adulte sain, le méthylphénidate administré pendant la période juvénile ne modifie pas la sensibilité à des drogues d'abus. Ainsi, des souris traitées par le méthylphénidate entre 15 et 28 jours d'âge postnatal (période définie comme « préadolescente » chez la souris) ne montrent pas de sensibilisation ultérieure accrue à la cocaïne (Guerrero et coll., 2006). Ce traitement semble néanmoins induire des adaptations neurobiologiques à long terme puisqu'il augmente la sensibilité aux effets aversifs de la cocaïne et, chez les rats traités, l'expression du facteur de transcription CREB augmente fortement dans le noyau accumbens, région associée au circuit de la récompense (Andersen et coll., 2002). Or, CREB active des gènes codant pour des protéines qui inhibent le système de récompense, induisant alors un phénomène de tolérance.

Dans leur ensemble, les travaux montrent qu'administré à un âge précoce (mais pas à l'âge adulte), le méthylphénidate induit une aversion pour la cocaïne (Brenhouse et coll., 2009), ou encore réduit les niveaux de son auto-administration (Thanos et coll., 2007). Une autre étude rapporte que ce même traitement est sans conséquence sur le comportement ultérieur vis-à-vis de la cocaïne et sur la préférence au sucre quel que soit le sexe de l'animal traité (Ferguson et Boctor, 2010). De même, le méthylphénidate délivré pendant le développement ne modifie pas la prise d'alcool chez le rat adulte (Soeters et coll., 2008).

Plus généralement, l'exposition au méthylphénidate pendant la période juvénile diminue la sensibilité à différents types de récompense (préférence de place pour la cocaïne, effets récompensants du saccharose, ou encore comportement sexuel) suggérant, là encore, un dysfonctionnement du système de récompense suite à ce traitement précoce (Mague et coll., 2005). Néanmoins, l'étude de Boeck et coll. (2009) rapporte que, chez le rat, la prise de caféine pendant l'adolescence peut induire une sensibilisation à l'effet hyperlocomoteur du méthylphénidate administré à l'âge adulte, probablement via la voie de transduction DARPP-32 (*dopamine and cAMP-regulated phosphoproteins of 32 kDa*) qui participe à l'effet comportemental de plusieurs psychostimulants.

Toutefois, quelques études montrent que l'exposition précoce au méthylphénidate pourrait augmenter la motivation pour des composés dits « renforçants » à faible dose, ce qui pourrait démontrer un risque ultérieur à développer une appétence pour la cocaïne (Brandon et coll., 2001). Mais ces études sont rares et ne reflètent pas les données généralement rapportées dans la littérature.

Dans un modèle d'hyperkinésie induite par une injection de méthamphétamine chez le rongeur à 14 jours postnatals, les données montrent une amélioration de paramètres fonctionnels, comme l'attention ou la mémoire de travail sous méthylphénidate (Grund et coll., 2006), accompagnée d'une réduction des taux tissulaires de monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) (Ruocco et coll., 2010). Par ailleurs, chez des rats spontanément hypertendus et décrits comme modèle d'hyperactivité (Sagvolden et coll., 2005), le méthylphénidate administré pendant la période pubertaire est rapporté comme diminuant les propriétés motivationnelles de la cocaïne, sans néanmoins altérer les réponses des systèmes dopaminergiques à l'injection aiguë de cette dernière (Augustyniak et coll., 2006).

L'ensemble de ces données suggère qu'un traitement néopubertaire par le méthylphénidate ne semble pas induire de risque majoré de développer une appétence ultérieure à des psychostimulants chez l'animal sain, tout comme dans des modèles précliniques d'hyperactivité. Néanmoins, il semble que ce traitement altère de façon durable le système de récompense comme décrit plus haut (altération des taux de monoamines, de la préférence pour des composés à forte valeur motivationnelle...).

### Antidépresseurs

Des travaux récents se sont intéressés à l'effet des antidépresseurs de type ISRS chez le rongeur jeune adulte et ont comparé leurs effets à ceux observés chez l'adulte (Karanges et coll., 2011). L'utilisation de cette famille d'antidépresseurs a été en effet associée à un risque accru d'idéations suicidaires chez les adolescents, entraînant une diminution drastique de leur utilisation en clinique humaine (Olfson et coll., 2008). Néanmoins, les bases pharmacologiques de ces effets restent ignorées. L'étude de Karanges et coll. (2011) montre que le traitement avec la paroxétine chez le jeune rat induit des effets comportementaux de type antidépresseur – comme par exemple la diminution du comportement de désespoir dans le test de la nage forcée – moins marqués que ceux observés chez l'adulte. Au niveau neurochimique, le système sérotoninergique, directement impliqué dans la régulation de l'impulsivité, est affecté de la même façon par la paroxétine, quel que soit l'âge de traitement. En revanche, le système dopaminergique (*turn-over* et expression du transporteur) est affecté seulement chez le rat adulte. Bien que, chez le rongeur, le traitement semble affecter différenciellement les adolescents et les adultes, ces données ne sont pas en faveur d'une altération du système de récompense par un traitement antidépresseur chez l'adolescent. Là encore, d'autres travaux sont nécessaires afin d'analyser les effets de cette classe d'antidépresseurs chez le jeune adulte.



**En conclusion**, l'exposition précoce à des médicaments psychotropes peut induire à l'âge adulte des modifications dans la régulation des comportements émotionnels et/ou des conduites addictives, probablement sous-tendues par l'altération de circuits neurochimiques impliqués dans la régulation cognitive et émotionnelle. Ces effets sont néanmoins dépendants de la substance administrée. Alors que, chez les rongeurs, la prise prénatale d'antidépresseurs peut modifier de façon durable les comportements d'ordre émotionnel, la présence de benzodiazépine dans un cerveau en développement provoque des effets transitoires qui disparaissent rapidement avec l'âge. En outre, les psychostimulants (méthamphétamine) et les opioïdes (morphine) peuvent induire le développement d'une vulnérabilité aux comportements addictifs à l'âge adulte. Pendant l'adolescence, les effets chez les rongeurs d'une exposition aux médicaments psychotropes ne sont que peu renseignés. Outre les données sur le méthylphénidate qui sont relativement bien établies et qui montrent que ce médicament ne semble pas induire un risque accru de développer une addiction ultérieure, les effets des psychotropes pendant la phase tardive du développement doivent impérativement être confortés par d'autres études.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN SL, ARVANITOGIANNIS A, PLIAKAS AM, LEBLANC C, CARLEZON WA, JR. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 13-14
- ANSORGE MS, ZHOU M, LIRA A, HEN R, GINGRICH JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 2004, **306** : 879-881
- AUGUSTYNIAK PN, KOURRICH S, REZAZADEH SM, STEWART J, ARVANITOGIANNIS A. Differential behavioral and neurochemical effects of cocaine after early exposure to methylphenidate in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research* 2006, **167** : 379-382
- BOECK CR, MARQUES VB, VALVASSORI SS, CONSTANTINO LC, ROSA DV, et coll. Early long-term exposure with caffeine induces cross-sensitization to methylphenidate with involvement of DARPP-32 in adulthood of rats. *Neurochem Int* 2009, **55** : 318-322
- BRANDON CL, MARINELLI M, BAKER LK, WHITE FJ. Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 2001, **25** : 651-661
- BRENHOUSE HC, NAPIERATA L, KUSSMAUL L, LEUSSIS M, ANDERSEN SL. Juvenile methylphenidate exposure and factors that influence incentive processing. *Dev Neurosci* 2009, **31** : 95-106
- BUBENIKOVA-VALESOVA V, KACER P, SYSLOVA K, RAMBOUSEK L, JANOVSKY M, et coll. Prenatal methamphetamine exposure affects the mesolimbic dopaminergic system and behavior in adult offspring. *Int J Dev Neurosci* 2009, **27** : 525-530
- FERGUSON SA, BOCTOR SY. Cocaine responsiveness or anhedonia in rats treated with methylphenidate during adolescence. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 432-442



FORCELLI PA, HEINRICH SC. Teratogenic effects of maternal antidepressant exposure on neural substrates of drug-seeking behavior in offspring. *Addict Biol* 2008, **13** : 52-62

GRUND T, LEHMANN K, BOCK N, ROTHENBERGER A, TEUCHERT-NOODT G. Influence of methylphenidate on brain development-an update of recent animal experiments. *Behav Brain Funct* 2006, **2** : 2

GUERRIERO RM, HAYES MM, DHALIWAL SK, REN JQ, KOSOFKY BE. Preadolescent methylphenidate versus cocaine treatment differ in the expression of cocaine-induced locomotor Sensitization during adolescence and adulthood. *Biological Psychiatry* 2006, **60** : 1171-1180

KARANGES E, LI KM, MOTBEY C, CALLAGHAN PD, KATSIFIS A, MCGREGOR IS. Differential behavioural and neurochemical outcomes from chronic paroxetine treatment in adolescent and adult rats: a model of adverse antidepressant effects in human adolescents? *Int J Neuropsychopharmacol* 2011, **14** : 491-504. Epub 2011 Feb 18

KELLOGG CK. Sex differences in long-term consequences of prenatal diazepam exposure: possible underlying mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 673-680

KELLOGG CK, KENJARSKI TP, PLEGER GL, FRYE CA. Region-, age-, and sex-specific effects of fetal diazepam exposure on the postnatal development of neurosteroids. *Brain Res* 2006, **1067** : 115-125

MACIAG D, SIMPSON KL, COPPINGER D, LU Y, WANG Y, LIN RC, PAUL IA. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology* 2006, **31** : 47-57

MAGUE SD, ANDERSEN SL, CARLEZON WA. Early developmental exposure to methylphenidate reduces cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward in rats. *Biological Psychiatry* 2005, **57** : 120-125

MALANGA CJ, KOSOFKY BE. Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. *Brain Res Dev Brain Res* 2003, **147** : 47-57

MCFADYEN-LEUSSIS MP, LEWIS SF, BOND TL, CARREY N, BROWN RE. Prenatal exposure to methylphenidate hydrochloride decreases anxiety and increases exploration in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, **77** : 491-500

NIU L, CAO B, ZHU H, MEI B, WANG M, et coll. Impaired in vivo synaptic plasticity in dentate gyrus and spatial memory in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Hippocampus* 2009, **19** : 649-657

OLFSON M, MARCUS SC, DRUSS BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 94-101

ROBERTS AA, PLEGER GL, KELLOGG CK. Effect of prenatal exposure to diazepam on brain GABA(A) receptor mRNA levels in rats examined at late fetal or adult ages. *Dev Neurosci* 2001, **23** : 135-144

ROKYTA R, YAMAMOTOVA A, SLAMBEROVA R, FRANEK M, VACULIN S, et coll. Prenatal and perinatal factors influencing nociception, addiction and behavior during ontogenetic development. *Physiol Res* 2008, **57** (Suppl 3) : S79-S88

RUOCCO LA, CARNEVALE UA, TRENO C, SADILE AG, MELISI D, et coll. Prepubertal sub-chronic methylphenidate and atomoxetine induce different long-term effects on

adult behaviour and forebrain dopamine, norepinephrine and serotonin in Naples high-excitability rats. *Behav Brain Res* 2010, **210** : 99-106

SAGVOLDEN T, RUSSELL VA, AASE H, JOHANSEN EB, FARSHBAF M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005, **57** : 1239-1247

SCHROEDER H, HUMBERT AC, DESOR D, NEHLIG A. Long-term consequences of neonatal exposure to diazepam on cerebral glucose utilization, learning, memory and anxiety. *Brain Res* 1997, **766** : 142-152

SCHROTT LM, FRANKLIN LM, SERRANO PA. Prenatal opiate exposure impairs radial arm maze performance and reduces levels of BDNF precursor following training. *Brain Res* 2008, **1198** : 132-140

SOETERS HS, HOWELLS FM, RUSSELL VA. Methylphenidate does not increase ethanol consumption in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Metab Brain Dis* 2008, **23** : 303-314

TAN H, REN RR, XIONG ZQ, WANG YW. Effects of ketamine and midazolam on morphology of dendritic spines in hippocampal CA1 region of neonatal mice. *Chin Med J (Engl)* 2009, **122** : 455-459

THANOS PK, MICHAELIDES M, BENVENISTE H, WANG GJ, VOLKOW ND. Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents 12. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2007, **87** : 426-433

XU H, LIU ZQ, LIU Y, ZHANG WS, XU B, et coll. Administration of midazolam in infancy does not affect learning and memory of adult mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009, **36** : 1144-1148