

Najpogostejša psihopatologija, povezana z uporabo 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA), pri iskalcih zdravstvene pomoči: vzročnost ali naključje?

The most frequent psychopathology related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) of medical help seekers: causality or coincidence?

Mercedes Lovrečič, Barbara Lovrečič

Inštitut za varovanje
zdravja RS, Trubarjeva 2,
1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

as. mag. Mercedes
Lovrečič, dr. med.,
spec. psih., Inštitut za
varovanje zdravja RS,
Trubarjeva 2, 1000
Ljubljana
e-mail: mercedes.
lovrecic@ivz-rs.si

Ključne besede:

MDMA, motnje spomina,
psihoze, depresija,
panične motnje

Key words:

MDMA, memory
impairment, psychosis,
depression, panic attacks

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 845–52

Prispelo: 30. sept. 2010,
Sprejeto: 25. mar. 2011

Izvleček

Izhodišča: 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) je najbolj popularna rekreacijska sintetična droga. Naraščajoča popularnost MDMA, zdravstvene posledice njene rekreacijske uporabe in možnost nevrodegeneracije možganskih serotoninskih nevronov so razlog za vse večjo zaskrbljenost. Številne raziskave nakazujejo na povezanost med izpostavljenostjo MDMA in posledično psihopatologijo. Literatura navaja pojavnost različnih psihiatričnih motenj, povezanih z enkratno ali večkratno uporabo MDMA. Najpogostejši psihiatrični zapleti, zaradi katerih uporabniki MDMA iščejo zdravstveno pomoč, so psihotična stanja, depresije in panični napadi. Kljub temu ni mogoče enostavno zaključiti, da obstaja vzročna povezanost med izpostavljenostjo MDMA in psihopatologijo. Prispevek opisuje trenutna spoznanja in vedenje o tem pojavu, ki so izhodišče za nadaljnje izzive različnih raziskovalcev in strokovnjakov.

Metode: Uporabili smo iskalnik podatkovnih baz PubMed ter v različnih kombinacijah iskali zadetke ter pregledali literaturo.

Zaključek: Potrebne so nadaljnje prospektivne raziskave za natančnejšo oceno, ali obstaja vzročna povezanost med uporabo MDMA ter kognitivno prizadetostjo skupaj s psihiatričnimi motnjami.

Abstract

Background: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) represents the most popular recreational synthetic drug. The increasing popularity of MDMA, health consequences due to its recreational use and possibility of neurodegeneration of brain serotonin neurons are the reasons for increasing concern. Numerous studies suggest a link between exposure to MDMA and the consequent psychopathology. The literature indicates the incidence of various psychiatric disorders associated with single or multiple use of MDMA. The most frequent psychiatric disorders for which MDMA users search medical assistance are psychotic states, depression and panic attacks. However, it is not easy to conclude that there is a causal link between exposure to MDMA and psychopathology. This paper describes current knowledge of some aspects of this phenomenon, which represents the starting point for further challenges to various researchers and experts.

Uvod

3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, Ecstasy, Adam) je analog amfetaminov, za katerega je nemški kemik Fritz Haber leta 1898 prvič objavil metodo sinteze. Raziskovalci pri nemški farmacevtski družbi Merck so MDMA odkrili in pričeli raziskovati njegovo delovanje že leta 1912. Leta 1914 so MDMA razvili in patentirali kot sredstvo za zmanjševanje teka, vendar ga niso nikoli uporabili v ta namen oziroma komercialno v tovrstne namene.^{1,2} V 60. in 70. letih prejšnjega stoletja so MDMA ponovno proučevali in ga uporabljali kot dodatek psihoterapiji.^{1,3} Učinki MDMA na človeka so postali predmet proučevanj šele v 70. letih prejšnjega stoletja, ko je Alexander Shulgin ponovno sintetiziral molekulo in preizkusil učinke zdravila na sebi. Ugotovil je, da peroralni odmerek 100–150 mg MDMA ohrani tipični spodbujevalni učinek amfetaminov (občutek povečane energije, dvig razpoloženja, psihomotorna pospešenost) ter povzroči prijetno izkušnjo, ki se pojavi 20–30 minut po zaužitju ter traja 4–6 ur.⁴ Za to stanje, ki je podobno ljubezenskemu čustvu, je značilen upad tesnobe, evforija, introspekcija z občutki bližine in povezanosti z drugimi, boljša zmožnost izražanja stanj in občutkov, pri čemer sta orientacija in zaznavanje ali ohranjena ali se pojavljajo motnje zaznavanja.^{1,5} V akutni fazi zaužitja MDMA povzroči evforijo, vendar pa MDMA ni tipično halucinogen.⁶ Shulgin je opozoril na pojav tolerance z zmanjševanjem intenzivnosti učinkov ob ponavljanju uporabi.⁷ Nichols je leta 1986 uvedel terminološki izraz – entaktogen (neologizem), s katerim je opredelil značilne učinke prijetnih občutij bližine in povezanosti z drugimi.⁸ Zaradi entaktogenih učinkov (izboljšanje zmožnosti introspekcije) in empatogenih učinkov (občutki bližine do drugih) so v ZDA psihoterapevti uporabljali MDMA pri obravnavah, in sicer do leta 1985, ko ga je Ameriška agencija za zdravila (*angl.* Drug Enforcement Administration, DEA) uvrstila v bolj restriktivno in nadzirano skupino I zaradi možnosti zlorab, pomanjkanja medicinskih indikacij za uporabo¹ ter poročanja o poškodbi serotoninskih terminalnih nevronov pri glodalcih

po dajanju analogov metilenedioksiamfetamina (MDA, metabolit MDMA).⁹ MDMA poleg entaktogenih in psihičnih učinkov pri človeku povzroča tudi zmanjšanje občutka lakote in utrujenosti, tahikardijo, hipertenzijo, hipertermijo, midriazo, suha usta, napetost čeljusti in bruksizem.⁹

Danes je MDMA zaradi svojega učinkovanja najbolj popularna rekreacijska sintetična droga. V literaturi lahko v zadnjih desetletjih vse pogostejše zasledimo različne psihiatrične motnje, ki so povezane z enkratno ali večkratno uporabo MDMA. Najpogostejši psihiatrični zapleti, zaradi katerih uporabniki MDMA iščejo zdravstveno pomoč, so psihotična stanja, depresija in panični napadi.

Metode

Članke o najpogostejši psihopatologiji, povezani z uporabo MDMA, smo iskali s pomočjo različnih iskalnih strategij iz različnih podatkovnih baz. Osredotočili smo se na iskalnik podatkovnih baz PubMed in v različnih kombinacijah iskali zadetke <MDMA>, <mental disorder>, <psychopathology>, <memory>, <psychosis>, <panic attack>, <depression>.

V PubMed (članki) smo našli 3245 zadetkov za <MDMA>, 1079 zadetkov za kombinacijo <MDMA> in <mental disorder>, 244 za kombinacijo <MDMA> in <memory>, 158 za kombinacijo <MDMA> in <depression>, 78 za kombinacijo <MDMA> in <psychosis>, 29 za kombinacijo <MDMA> in <psychopathology> ter 12 za kombinacijo <MDMA> in <panic attack>.

Od teh zadetkov smo upoštevali prikaze kliničnih primerov in skupin primerov ter raziskave na področju najpogostejše psihopatologije, povezane z uporabo MDMA. Druge oblike člankov smo navedli, ko je bilo to primerno.

Rezultati

Iz literature je že več kot 20 let znano, da MDMA povzroča serotoninsko nevrotoksičnost pri živalih.¹⁰ Izsledki številnih raziskav na poskusnih živalih kažejo, da ponavljajoče se jemanje MDMA povzroča spremembe se-

rotoninskega sistema v možganih, ki se kaže kot trajno zmanjšanje serotoninske aktivnosti v centralnem živčnem sistemu: zmanjšanje serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT) in njegovega glavnega metabolita 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA), zmanjšano gostoto prenašalca serotonina in zmanjšano gostoto serotoninskih aksonov v možganskem tkivu.^{11,12} MDMA je močna učinkovina za sproščanje in posledično zvišanje koncentracij 5HT v sinapsi, noradrenalina in v manjši meri dopamina.^{13,14} Manj vemo, kako MDMA vpliva na druge nevrottransmitsorske sisteme (acetilholinski in glutamatni sistem, na gamaaminomasleno kislino).^{12,14} Anomalije v nevrottransmisiji serotonina so vpletene v nevropsihiatrične motnje, kot so npr. depresija in anksioznost. Trenutno koncept nevrotoksičnosti MDMA sloni na izsledkih raziskav na živalskih modelih, kar je danes pri človeku še vedno vir kritik (pri živalih so uporabili večje odmerke v krajšem obdobju, drugačna pa je bila tudi pot vnosa).

Učinke MDMA so proučevali na zdravih prostovoljcih že v 80. letih; avtorji so poročali o depresivnem razpoloženju in ponovni projekciji prizorov (*angl.* flashback) že ob povprečnih odmerkih MDMA (85–150 mg) ter o nespečnosti, anksioznosti in psihičnih stanjih ob odmerkih, višjih od 100 mg.^{15,16}

Psihiatrični simptomi so lahko akutni (24 ur po uporabi), subakutni (manj kot mesec dni po uporabi) ter kronični (več kot mesec dni po uporabi). Med akutnimi psihiatričnimi simptomi se najpogosteje pojavljajo anksioznost, nespečnost, flashback,

panični napadi, psihoze, depersonalizacija, derealizacija. Med subakutnimi učinki se najpogosteje pojavljajo zaspanost, depresija, anksioznost in razdražljivost. Najpogostejši kronični učinki so panične motnje, depresija, motnje spomina, flashback. Potrebno je razlikovati med akutnimi psihiatričnimi zapleti (izzvenijo ob prehodu intoksikacije) in dolgotrajnimi zapleti zaradi kronične uporabe,¹ med katerim izstopajo depresija, ki je najbolj pogosta, psihoze, kognitivne motnje, panični napadi, socialna fobija, epizode bulimije in motnje v nadzoru impulzov.^{1,17} Čeprav se ti sindromi lahko pojavljajo neodvisno od uporabe MDMA in težko dokažemo vzročnost, kaže, da so nekateri posamezniki lahko zanje bolj dovzetni.

Psihopatološka stanja, povezana z uporabo MDMA, so akutna ali kronična. Lahko se pojavljajo ob enkratnem zaužitju ali večkratni uporabi MDMA, prizadete osebe pa lahko imajo pozitivno družinsko anamnezo in/ali osebno anamnezo za duševne motnje in/ali za prehodne psihiatrične motnje zaradi drugih psihoaktivnih snovi (PAS). V nekaterih primerih se je psihopatologija pojavila tudi pri negativni osebni in družinski anamnezi. Heterogenost psihopatologije, povezane z uporabo MDMA, in primerljivost psihoz, depresij in paničnih motenj s tistimi, ki se lahko pojavljajo neodvisno od uporabe PAS, lahko kaže tudi na to, da so bolniki trpeli za endogenimi motnjami.

Tabela 1: Raziskave o nevropsihološkem testiranju spomina (delovni, besedni in vizualni spomin) po uporabi MDMA v primerjavi z osebami, ki MDMA niso uporabljale, in/ali v primerjavi z osebami, ki so uporabljale tudi druge droge.

Avtor/ Referenca

Parrot in Lasky, 1998¹⁹; Bolla in sod., 1998²⁰; Morgan, 1999²¹; Gouzoulis-Mayfrank in sod., 2000²²; Rodgers, 2000²³; Fox in sod., 2001²⁴; Verkes in sod., 2001²⁵; Croft in sod., 2001²⁶; Bhattachary in Powell, 2001²⁷; Reneman in sod., 2001²⁸; Morgan in sod., 2002²⁹; Fox in sod., 2002³⁰; Simon in Mattick, 2002³¹; Curran in Verheyden, 2003³²; Gouzoulis-Mayfrank in sod., 2003³³; Zakzanis in sod., 2003³⁴; McCardle in sod., 2004³⁵; Halpern in sod., 2004³⁶; Wareing in sod., 2004³⁷; Dafters in sod., 2004³⁸; Wareing in sod., 2005³⁹; Yip in Lee, 2005⁴⁰; Montgomery in sod., 2005⁴¹; Thomasius in sod., 2005⁴²; De Win in sod., 2005⁴³; Medina in sod., 2005⁴⁴; Quednow in sod., 2006⁴⁵; Lamers in sod., 2006⁴⁶; Reneman in sod., 2006⁴⁷; Reay in sod., 2006⁴⁸; Schilt in sod., 2007⁴⁹; Hoshi in sod., 2007⁵⁰; Groth-Marnat in sod., 2007⁵¹; McCann in sod., 2007⁵²; Bedi in Redman, 2008⁵³; Montgomery in Fisk, 2008⁵⁴; Kuypers in sod., 2008⁵⁵; Brown in sod., 2010⁵⁶; Hanson in Luciana, 2010⁵⁷;

Motnje spomina, povezane z uporabo MDMA

McCann in Ricaurte sta leta 1991 prvič poročala o prizadetosti kognitivnih funkcij oz. spomina pri uporabnikih MDMA.¹⁸ Kasneje je do podobnih zaključkov prihajalo vse več avtorjev (Tabela 1).

Veliko avtorjev poroča o izsledkih in rezultatih nevropsihološkega testiranja spomina (delovni, besedni, vizualni spomin) pri trenutnih^{21-23,26,27,29,38,40,42,45,46,50} ali bivših^{27,29,42,50} uporabnikih MDMA v primerjavi z osebami, ki MDMA niso uporabljale.^{19,21,22,24-26,31,32,57} Pri rekreacijskih uporabnikih MDMA lahko s pomočjo nevropsiholoških testov ugotavljamo upad učnih in spominskih sposobnosti.^{19,20,22,23,30} Dokazali so tudi vzročnost med odmerkom MDMA in posledicami oz. medsebojno povezanost med obsežnostjo uporabe MDMA in intenzivnostjo kognitivnega upada.^{24,25,32,45} Pogosto uporabniki MDMA uporabljajo tudi druge droge, kar lahko pomeni, da upada spominskih zmožnosti ni mogoče pripisati učinku ene same droge.⁵⁰ Posledično so bile motnje spomina, pripisane MDMA²⁴, posledica drugih drog, npr. kanabisu.^{26,31,38,41} Roberts s sod.⁵⁸ je ugotovil, da so imeli uporabniki MDMA več težav z učenjem in spominom kot kontrolna skupina in uporabniki kanabisa. Globalno gledano je upad spominskih sposobnosti pri uporabnikih MDMA sorazmerno blag.⁵³ Samo peščica raziskovalcev je poskušala neposredno oceniti, kako MDMA učinkuje na človeški spomin, s kontrolno študijo s placebom. Kuypers and Ramaekers⁵⁹ sta dokazala, da se je uro in pol po prejemu MDMA (maksimalna koncentracija v krvi) preučevanim osebam poslabšal spomin. Ista raziskovalna skupina⁵⁵ je tudi dokazala, da je v primeru deprivacije spanja vpliv MDMA na spomin še večji, kar so potrdili drugi avtorji tudi pri uporabnikih MDMA, ki so abstini-rali.⁶⁰ Kljub manjšemu številu preiskovancev izsledki številnih raziskav kažejo, da gre pri uporabi MDMA verjetno za selektivni upad spominskih funkcij. Nevropsihološke primerjave med uporabniki MDMA in kontrolno skupino pa kažejo, da je lahko upo-

raba MDMA povezana z pešanjem spominskih funkcij.

Depresivni simptomi in depresija, povezana z uporabo MDMA

Depresivni simptomi in depresija so med najbolj pogostimi psihiatričnimi simptomi in motnjami, s katerimi se srečujejo uporabniki MDMA.^{17,61} McCann in Ricaurte sta leta 1991 prvič poročala o dveh primerih depresije po uporabi MDMA.¹⁸ Iz literature je tudi znano, da uporabniki MDMA pogosteje poročajo o depresiji kot kontrolne skupine, tako nekaj dni po sami uporabi MDMA¹⁹ kot tudi v obdobju abstinence.⁶² Vendar pa povezanosti med depresijo in uporabo MDMA ne ugotavljajo v vseh opravljenih študijah.²⁵ Večina kroničnih uporabnikov MDMA namreč uporablja tudi druge droge, najpogosteje kanabis in amfetamine,⁶³ kar lahko vpliva na rezultate. Nekatere študije pri primerjavi učinkov teh drog niso vključile kontrolne skupine,⁶² druge pa so kljub vključitvi kontrolne skupine zanemarile vrsto droge.^{24,25} Tako v teh primerih depresije ne moremo nedvoumno povezovati z uporabo MDMA.

Različni avtorji kontrolnih študij, ki so primerjali trenutne uporabnike MDMA z uporabniki drugih drog^{25,29,32,35,42,50,64} ali z osebami, ki drog niso uporabljale^{29,40,42,46,50,61} ter avtorji kontrolnih študij, ki so primerjali bivše uporabnike MDMA z uporabniki več drugih drog^{29,32,42,50} ali z osebami, ki drog niso uporabljale^{29,42,50} so potrdili pogostejše depresivne simptome pri trenutnih in bivših uporabnikih MDMA v primerjavi s kontrolno skupino. Kljub statistično značilnim razlikam v samoocenjevalnih standardiziranih instrumentih za depresivna stanja pri uporabnikih MDMA v primerjavi s kontrolno skupino, gre v povprečju za blago ali subklinično depresijo pri bivših uporabnikih MDMA.^{25,61} Vendar pa je več študij dokazalo tudi visoko stopnjo depresije^{35,42} pri uporabnikih MDMA v primerjavi s kontrolno skupino, čeprav v vseh študijah niso prepoznali povečane depresivne simptomatike.⁶³ Številni prikazi

primerov in skupin primerov^{17,57,65,66} pa dokazujejo, da je lahko depresija, povezana z uporabo MDMA, tako huda, da je potrebno celo intenzivno zdravljenje (ambulantno in/ali bolnišnično).

Psihotična stanja, povezana z uporabo MDMA

Do 90. let prejšnjega stoletja so avtorji poročali o treh primerih psihoze, povezane z uporabo MDMA,^{16,67} po letu 1991 pa so začeli pogosteje poročati o psihotičnih stanjih pri uporabnikih MDMA, kar kaže na večjo povezanost, kot so sprva domnevali.^{18,68} Prve informacije in podatke ponujajo prikazi primerov, v katerih so bolniki poročali o psihiatričnih simptomih v kontekstu uporabe MDMA in so trajali tudi po abstinenci. Literatura tako navaja akutna^{69,70,71} in kronična psihotična stanja,^{72,73} pri katerih je v večini primerov šlo za kronično uporabo MDMA ali souporabo drugih drog. Mc Guire in Fahy⁷² sta leta 1991 prvič poročala o kroničnih psihozah pri dveh osebah z dolgotrajno uporabo višjih odmerkov MDMA, čeprav so znani primeri psihoz po enkratnem^{69,70} ali občasnem zaužitju MDMA.⁷⁴ Pogosto je pri akutni psihotični epizodi, ki je povezana z uporabo MDMA, napoved izida bolezni dobra, če gre za enkratno zaužitje MDMA brez hkratne uporabe drugih drog in pri negativni osebni in družinski anamnezi za duševne motnje.⁷¹ V teh primerih lahko psihoza izzveni brez farmakološkega zdravljenja.⁷⁰ Med psihozami prevladujejo paranoidne blodnje s preganjalo nanašalno vsebino,^{69,72} lahko pa so tudi atipične.¹⁷

Psihotične motnje, povezane z uporabo MDMA, se lahko pojavijo pri osebah z negativno osebno in družinsko anamnezo za duševne oziroma psihotične motnje,⁶⁹⁻⁷² kar lahko kaže na sproženo kronično psihozo *de novo*. Bolj verjetno pa je, da se pojavijo pri osebah z genetsko predispozicijo za psihotične motnje (pozitivna družinska ali osebna anamneza za psihotično ali duševno motnjo).⁶⁹

Panični napadi

Whitaker-Azmitia in Aronson sta leta 1989 prvič poročala o paničnem napadu, povezanem z uporabo MDMA.⁷⁵ Kasneje je tudi mnogo drugih avtorjev poročalo o visokih stopnjah anksioznosti pri uporabnikih drog v primerjavi s kontrolnimi skupinami.^{42,63}

Kontrolne študije, v katerih so primerjali trenutne uporabnike MDMA in uporabnike več drugih drog^{25,29,32,42,50,63} ali osebe, ki drog niso uporabljale,^{29,42,50} ter kontrolne študije, ki so vključevale bivše uporabnike MDMA in uporabnike več drugih drog^{29,32,42,50} ali osebe, ki drog niso uporabljale^{29,42,50} so s pomočjo samoocenjevalnih lestvic potrdile več anksioznih simptomov pri trenutnih in bivših uporabnikih MDMA v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Potrebno je poudariti, da k pojavu anksioznih simptomov prispeva tudi souporaba drugih drog, predvsem marihuane.²⁹ Previdnost je potrebna tudi pri tolmačenju rezultatov, na katere lahko vpliva daljša abstinenca (simptoma ne moremo zaznati ali pa izzveni) in hkratna uporaba drugih drog, ki je dejavnik tveganja za številne psihopatološke simptome med uporabniki MDMA.²⁹ Številni prikazi primerov in skupin primerov^{17,18,69} pa dokazujejo, da moramo anksioznost zdraviti.

Razpravljanje

Hudi psihiatrični zapleti, ki so povezani z uporabo MDMA in zahtevajo hospitalno psihiatrično zdravljenje, so le vrh ledene gore in so sorazmerno redki glede na razširjenost uporabe MDMA. Verjetno obstaja veliko število uporabnikov MDMA, ki imajo blažje psihiatrične simptome ali težave in ne poiščejo zdravstvene pomoči.⁷⁶ Vzročne povezave med MDMA in psihiatričnimi simptomi ni lahko dokazati, v praksi pa težko določimo, kdaj uporaba MDMA sproži psihiatrično motnjo. Bolniki s psihiatrično motnjo (depresija, psihoza, panični napadi) in z motnjo osebnosti so bolj nagnjeni k uporabi drog. Poleg tega je med mladimi (takrat najpogosteje uporabljajo MDMA) tudi najbolj pogost prvi izbruh duševne mo-

tnje (neodvisno od uporabe drog). Previdnost pri tolmačenju vzročnosti je potrebna tudi zaradi pogoste souporabe drugih drog (kanabis, amfetamini, kokain, LSD), ki imajo prav tako psihiatrične učinke.⁶⁹

Psihiatrični simptomi se pojavljajo pri nekaterih posameznikih, kar kaže na nagnjenost, ali pa ob uporabi visokih odmerkov MDMA pri ljudeh z določeno občutljivostjo. Če MDMA povzroča psihiatrične težave, se te bolj verjetno pojavijo pri osebah z nagnjenostjo k psihiatričnim motnjam (polovica oseb s kroničnimi psihiatričnimi motnjami, povezanimi z uporabo MDMA, ima lahko pozitivno družinsko anamnezo za psihiatrične motnje, približno polovica oseb pa ima lahko pozitivno osebno anamnezo za prehodne psihiatrične motnje zaradi drugih prepovedanih drog). Poleg tega je psihopatologija (pri psihozah), povezana z uporabo MDMA, podobna psihopatologiji psihoz pri bolnikih (shizofrenija, bipolarna motnja), ki ne uporabljajo drog. Ta opazovanja so v skladu z ugotovitvami, da lahko MDMA sproži psihiatrično motnjo pri osebah z nagnjenostjo. Podobno velja za depresijo in panične napade.⁶⁹

Psihopatološka stanja pri uporabnikih MDMA so večinoma nujna stanja in ne omogočajo dobro kontroliranih kliničnih študij. Z alternativnim pristopom bi bilo smiselno oceniti obsežnost psihopatologije med uporabniki MDMA v primerjavi z osebami, ki MDMA ne uporabljajo. Tak primer so raziskave, ki so z nevropsihološkimi testi ugotavljale upad spominskih sposobnosti med uporabniki MDMA v primerjavi z osebami, ki niso uporabljale MDMA.

Zaključki

V večini primerov uporaba MDMA ne vodi do iskanja zdravniške pomoči in psihiatričnega zdravljenja zaradi psihopatologije. Ko pa se le-ta pojavi, gre lahko za hude duševne motnje. Težko je določiti, ali je uporaba MDMA neposredno povzročila ali sprožila psihiatrične simptome pri osebah z nagnjenjem ali gre zgolj za slučaj. Prikazi primerov iz literature dajo slutiti, da je ponavljajoča se ali kronična uporaba MDMA lahko povezana s kroničnimi psihiatričnimi

simptomi, ki vztrajajo tudi ob prenehanju uporabe MDMA.

Redna uporaba v visokih odmerkih, pozitivna osebna in/ali družinska anamneza glede duševnih motenj ter pozitivna osebna in/ali družinska anamneza glede uporabe PAS so dejavniki tveganja za pojav psihopatologije. V nekaterih primerih kljub vzpostavitvi abstinence psihopatologija ne izzveni.

Literatura

1. Schifano F. New trends in drug addiction: synthetic drugs. *Epidemiological, clinical and preventive issues*. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2001; 10: 63–70.
2. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 35–58.
3. Naranjo C, Shulgin AT, Sargent T. Evaluation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) as an adjunct to psychotherapy. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med* 1967; 17: 359–64.
4. Karlsen SN, Spigset O, Slørdal L. The dark side of ecstasy: neuropsychiatric symptoms after exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 15–24.
5. Braun U, Shulgin AT, Braun G. Centrally active N-substituted analogs of 3,4-methylene di-oxyphenyl-sopropylamine (3,4-methylenedioxyamphetamine). *J Pharm Sci* 1980; 69: 192–5.
6. Nichols DE, Oberlander R. Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs? *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 613–23.
7. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 291–304.
8. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 305–13.
9. Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 287–94.
10. Ricaurte G, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science* 1985; 229: 986–8.
11. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 5–10.
12. Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW. The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1986; 128: 41–8.
13. Bankson MG, Cunningham KA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions. *Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 846–52.
14. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for

- MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology* 2007; 189: 489–503.
15. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 335–40.
16. Hayner GN, McKinney H. MDMA. The dark side of ecstasy. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 341–7.
17. Schifano F, Magni G. MDMA («ecstasy») abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series. *Biol Psychiatry*. 1994; 36: 763–7.
18. McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+-) methylenedioxymethamphetamine («ecstasy») in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 302–5.
19. Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology* 1998; 139: 261–8.
20. Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA («Ecstasy») users. *Neurology* 1998; 51: 1532–7.
21. Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of «ecstasy» (MDMA). *Psychopharmacology* 1999; 141: 30–6.
22. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ, Fimm B, Sass H. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 719–25.
23. Rodgers J. Cognitive performance amongst recreational users of «ecstasy». *Psychopharmacology* 2000; 151: 19–24.
24. Fox HC, Parrott AC, Turner JJ. Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 273–81.
25. Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MS, Schoemaker RC, de Visser S, Kuijpers M, Pennings EJ, de Bruin D, Van de Wijngaart G, Van Gerven JM, Cohen AF. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology* 2001; 153: 196–202.
26. Croft RJ, Mackay AJ, Mills AT, Gruzelier JG. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2001; 153: 373–9.
27. Bhattachary S, Powell JH. Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or «ecstasy»: evidence for cognitive impairment. *Psychol Med* 2001; 31: 647–58.
28. Reneman L, Majoie CB, Schmand B, van den Brink W, den Heeten GJ. Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 550–4.
29. Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology* 2002; 159: 294–303.
30. Fox HC, McLean A, Turner JJ, Parrott AC, Rogers R, Sahakian BJ. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA («ecstasy») polydrug users. *Psychopharmacology* 2002; 162: 203–14.
31. Simon NG, Mattick RP. The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction* 2002; 97: 1523–9.
32. Curran HV, Verheyden SL. Altered response to tryptophan supplementation after long-term abstinence from MDMA (ecstasy) is highly correlated with human memory function. *Psychopharmacology* 2003; 169: 91–103.
33. Gouzoulis-Mayfrank E, Thimm B, Rezk M, Hensen G, Daumann J. Memory impairment suggests hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 819–27.
34. Zakzanis KK, Young DA, Campbell Z. Prospective memory impairment in abstinent MDMA («Ecstasy») users. *Cogn Neuropsychiatry* 2003; 8: 141–53.
35. McCordle K, Luebbers S, Carter JD, Croft RJ, Stough C. Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology* 2004; 173: 434–9.
36. Halpern JH, Pope HG Jr, Sherwood AR, Barry S, Hudson JL, Yurgelun-Todd D. Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 135–47.
37. Wareing M, Fisk JE, Murphy P, Montgomery C. Verbal working memory deficits in current and previous users of MDMA. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 225–34.
38. Dafters RI, Hoshi R, Talbot AC. Contribution of cannabis and MDMA («ecstasy») to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology* 2004; 173: 405–10.
39. Wareing M, Fisk JE, Murphy P, Montgomery C. Visuo-spatial working memory deficits in current and former users of MDMA («ecstasy»). *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 115–23.
40. Yip JT, Lee TM. Effect of ecstasy use on neuropsychological function: a study in Hong Kong. *Psychopharmacology* 2005; 179: 620–8.
41. Montgomery C, Fisk JE, Newcombe R. The nature of ecstasy-group related deficits in associative learning. *Psychopharmacology* 2005; 180: 141–9.
42. Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoldt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction* 2005; 100: 1310–9.
43. De Win MM, Jager G, Vervaeke HK, Schilt T, Reneman L, Booij J, et al. The Netherlands XTC Toxicity (NeXT) study: objectives and methods of a study investigating causality, course, and clinical relevance. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005; 14: 167–85.
44. Medina KL, Shear PK, Corcoran K. Ecstasy (MDMA) exposure and neuropsychological functioning: a polydrug perspective. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 753–65.
45. Quednow BB, Jessen F, Kuhn KU, Maier W, Daum I, Wagner M. Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 373–84.
46. Lamers CT, Bechara A, Rizzo M, Ramaekers JG. Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 302–11.

47. Reneman L, Schilt T, de Win MM, Booij J, Schmand B, van den Brink W, et al. Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 389–99.
48. Reay JL, Hamilton C, Kennedy DO, Scholey AB. MDMA polydrug users show process-specific central executive impairments coupled with impaired social and emotional judgement processes. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 385–8.
49. Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, et al. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 728–36.
50. Hoshi R, Mullins K, Boundy C, Brignell C, Piccini P, Curran HV. Neurocognitive function in current and ex-users of ecstasy in comparison to both matched polydrug-using controls and drug-naïve controls. *Psychopharmacology* 2007; 194: 371–9.
51. Groth-Marnat G, Howchar H, Marsh A. Memory performance in abstinent 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, »ecstasy«) users. *Percept Mot Skills* 2007; 104: 43–55.
52. McCann UD, Peterson SC, Ricaurte GA. The effect of catecholamine depletion by alpha-methyl-para-tyrosine on measures of cognitive performance and sleep in abstinent MDMA users. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1695–706.
53. Bedi G, Redman J. Ecstasy use and higher-level cognitive functions: weak effects of ecstasy after control for potential confounds. *Psychol Med* 2008; 38: 1319–30.
54. Montgomery C, Fisk JE. Ecstasy-related deficits in the updating component of executive processes. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 495–511.
55. Kuypers KP, Wingen M, Ramaekers JG. Memory and mood during the night and in the morning after repeated evening doses of MDMA. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 895–903.
56. Brown J, McKone E, Ward J. Deficits of long-term memory in ecstasy users are related to cognitive complexity of the task. *Psychopharmacology* 2010; 209: 51–67.
57. Hanson KL, Luciana M. Neurocognitive impairments in MDMA and other drug users: MDMA alone may not be a cognitive risk factor. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32: 337–49.
58. Roberts GM, Nestor L, Garavan H. Learning and memory deficits in ecstasy users and their neural correlates during a face-learning task. *Brain Res* 2009; 1292: 71–81.
59. Kuypers KP, Ramaekers JG. Transient memory impairment after acute dose of 75mg 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 633–9.
60. McCann UD, Wilson MJ, Sgambati FP, Ricaurte GA. Sleep deprivation differentially impairs cognitive performance in abstinent methylenedioxymethamphetamine (»Ecstasy«) users. *J Neurosci* 2009; 29: 14050–6.
61. Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1: 273–7.
62. Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, et al. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 127–36.
63. Parrott AC, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan T, Ling J, Rodgers J. Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 309–12.
64. Roiser JP, Rogers RD, Sahakian BJ. Neuropsychological function in ecstasy users: a study controlling for polydrug use. *Psychopharmacology* 2007; 189: 505–16.
65. Fetter JC. Mirtazepine for MDMA-induced depression. *Am J Addict* 2005; 14: 300–1.
66. Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C, Spitzer M, Hermle L, Grön G. Electroconvulsive therapy in the treatment of depression in a former ecstasy user. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 860–2.
67. Ellis P, Schimmel P. Ecstasy abuse. *N Z Med J* 1989; 102: 358.
68. Landabaso MA, Iraurgi I, Jiménez-Lerma JM, Calle R, Sanz J, Gutiérrez-Fraile M. Ecstasy-induced psychotic disorder: six-month follow-up study. *Eur Addict Res* 2002; 8: 133–40.
69. McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (»Ecstasy«). *Br J Psychiatry* 1994; 165: 391–5.
70. Gouzoulis E, Borchardt D, Hermle L. A case of toxic psychosis induced by 'eve' (3,4-methylenedioxyethylam-phetamine). *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 75.
71. Vaiva G, Boss V, Bailly D, Thomas P, Lestavel P, Goudemand M. An »accidental« acute psychosis with ecstasy use. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33: 95–8.
72. McGuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (»ecstasy«). *BMJ* 1991; 302: 697.
73. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 713–5.
74. Series H, Boeles S, Dorkins E, Pelever R. Psychiatric complications of 'Ecstasy' use. *J Psychopharmacol* 1994; 8: 160–1.
75. Whitaker-Azmitia PM, Aronson TA. »Ecstasy« (MDMA)-induced panic. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 119.
76. Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA (»ecstasy«) consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 85–90.