

Ecstasy

Psychiatrische complicaties en neurotoxiciteit

T.M.J. VREYS, B.B.H. VAN DEN BOSSCHE

ACHTERGROND Ecstasy (XTC) ofwel 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA) is een populaire partydrug met een goede reputatie in het uitgaansmilieu: veilig en niet verslavend. Toch is er reden tot bezorgdheid. Naast de sporadische rapportage van acute, ernstige en soms dodelijke complicaties, zijn er recente aanwijzingen voor langdurige psychiatrische complicaties, waarbij men zich afvraagt of deze het gevolg zijn van serotonerge neurotoxiciteit.

DOEL Een overzicht geven van de psychiatrische complicaties gerelateerd aan XTC-gebruik.

METHODE Literatuuronderzoek naar complicaties en neurotoxiciteit bij MDMA-gebruik met behulp van Medline (periode 1980 tot 2001) en Psychlit (periode 1998 tot 2001).

RESULTATEN Naast de reeds bekende acute complicaties vonden we een opmerkelijk groot aantal aanwijzingen voor langdurige psychiatrische complicaties na het gebruik van MDMA. Het betreft stoornissen in functies waarbij serotonine een modulerende rol speelt: depressie, toegenomen impulsiviteit en geheugenstoornissen. Dieronderzoeken tonen aan dat MDMA specifiek neurotoxisch is voor de serotonerge axonen. Onderzoeken bij XTC-gebruikers wijzen erop dat serotonerge neurotoxiciteit ook voor mensen een reëel risico zou kunnen zijn.

CONCLUSIE XTC kan diverse vormen van psychopathologie veroorzaken. Naast de acute complicaties kan de psychiater geconfronteerd worden met langdurige stoornissen. Het onderzoek naar neurotoxiciteit is volop in beweging en versterkt het vermoeden dat XTC-gebruikers blijvende hersenbeschadiging kunnen oplopen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 8, 541-550]

TREFWOORDEN ecstasy, MDMA, neurotoxiciteit

De werkzame stof in ecstasy (XTC), 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA), werd rond 1900 voor het eerst gemaakt. Het verdween echter lange tijd uit de belangstelling, totdat het in de zeventiger jaren opdook als hulpmiddel bij psychotherapie om patiënten opener en spraakzamer te maken. Tevens werd MDMA toen ook populair bij de recreatieve gebruikers. In 1981 werd MDMA omgedoopt tot ecstasy ofwel XTC. XTC stimuleert de sociale omgang en vergroot het fysieke uithoudingsvermogen, waardoor het een echte uitgaansdrug is geworden. Sinds het eind

van de tachtiger jaren is XTC onlosmakelijk verbonden met house, de populairste dansmuziek sinds disco.

In 1988 werd MDMA in Nederland onder de opiumwet geplaatst. Ondanks dit verbod werd XTC een populaire drug (Fromberg 1990). Uit een enquête in 1997 bleek 2% van de Nederlandse bevolking boven de 12 jaar ooit XTC te hebben gebruikt. Vijfentwintig procent van hen had meer dan 25 keer XTC geslikt. Vooral 16- tot 35-jarigen gebruiken XTC, mannen tweemaal zo vaak als vrouwen. Het gebruik in de steden is

hoger, in Amsterdam is het 'gebruik ooit' 7%. Vanaf 1999 lijkt er een daling in het aantal jongere gebruikers op te treden (Korf e.a. 2000 – www.trimbos.nl). In België lijkt het gebruik hoger: 9,6% van de Vlamingen en 5,8% van de Walen hebben ooit XTC gebruikt (Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen 2000 – www.vad.be). Onderzoek naar het gebruik op party's levert heel andere cijfers op. De grootste risicogroep bevindt zich op grootschalige housefeesten: 64% van de ondervraagde feestgangers had XTC gebruikt (www.trimbos.nl)!

Maar de populaire drug heeft haar keerzijde. Sporadisch zijn acute complicaties gerapporteerd, die een enkele keer fataal afliepen. Recenter verschenen er ook onderzoeken over complicaties op lange termijn, die voortduren nadat XTC is uitgewerkt. Het gaat dan vooral om geheugenproblemen (Morgan 1999; Verkes e.a. 2001), stemmingsstoornissen (Topp e.a. 1999; Schifano 2000) en verhoogde impulsiviteit (Morgan 1998; Gerra e.a. 2000). Aangezien het serotonerge systeem een modulerende rol speelt bij deze functies, en dieronderzoeken hebben aangetoond dat MDMA specifiek neurotoxisch is voor de serotonerge zenuwuiteinden, stelde men zich de vraag of XTC-gebruikers gevaar lopen op serotonerge hersenschade. De laatste jaren is het onderzoek naar neurotoxiciteit dan ook in volle beweging gekomen.

In dit artikel willen we een overzicht geven van de recente literatuur over: (1) de acute psychiatrische complicaties tijdens of kort na XTC-gebruik; (2) de psychiatrische complicaties langere tijd na gebruik; en (3) het risico van neurotoxiciteit bij XTC-gebruikers.

METHODE

Literatuuronderzoek werd uitgevoerd met behulp van Medline over de periode van 1980 tot 2001 en van Psychlit over de periode van 1998-2001. Als trefwoorden werden ecstasy, MDMA en neurotoxiciteit gebruikt. Ook werden artikelen uit de literatuurverwijzingen van de gevonden artikelen geraadpleegd.

De gevonden artikelen over acute psychiatrische complicaties waren meestal gevalbeschrijvingen. Het bestaan van langdurige psychiatrische complicaties werd onderzocht in gecontroleerde onderzoeken met XTC-gebruikers. De bespreking van de serotonerge neurotoxiciteit steunt op dieronderzoeken, in-vitro-onderzoek en onderzoek bij drugsvrije XTC-gebruikers.

RESULTATEN

MDMA: chemische structuur en effecten

MDMA vertoont structurele gelijkenis met methamfetamine en mescaline en werd aanvankelijk geclassificeerd als een 'hallucineogen amfetamine' (Sternbach & Varon 1992). MDMA produceert echter geen echte hallucinaties, maar een warm gevoel van 'saamhorigheid', het versterkt de emoties en creëert een sterk gevoel van empathie. Dit sociale effect wordt veroorzaakt door het massaal vrijkomen van serotonine. Via het vrijkomen van dopamine heeft MDMA ook een stimulerende werking.

Inname van een tweede tablet kan het sociale effect niet versterken of verlengen. Dit kan verklaren waarom XTC een niet-verslavende reputatie heeft (Fromberg 1990; De Man 1994). Toch is problematisch gebruik gerapporteerd. Dit kan te wijten zijn aan het stimulerend effect dat wel toeneemt bij een hogere dosis. Vanaf 1994 worden XTC-gebruikers die zich aanbieden bij de ambulante verslavingszorg geregistreerd. Het gaat om 1% van de populatie die hulp zoekt bij verslaving (Korf e.a. 2000).

Onmiddellijk na inname van een tablet kunnen zich neveneffecten zoals tintelen, zweten, droge mond, wazig zicht, nausea, benauwdheid en flauwvallen voordoen. Het meest vervelende neveneffect blijkt bruxisme – tandenknarsen en stijve kaken – te zijn. Het komt bij iets meer dan de helft van de gebruikers voor (Cohen 1995). Na enkele uren is MDMA uitgewerkt. Een periode van slapeloosheid en moeheid kan hierna volgen (De Man 1994).

Acute complicaties

De complicaties die optreden tijdens en kort na de inname van XTC, worden onderverdeeld in psychiatrische en niet-psychiatrische complicaties. De laatste categorie valt buiten het bestek van dit artikel. Het MDMA-syndroom bevindt zich op het grensvlak van beide categorieën.

Het MDMA-syndroom Allereerst het zeldzame ziektebeeld van het MDMA-syndroom. Dit kenmerkt zich door bewustzijnsverandering, rigiditeit, instabiele bloeddruk, tachycardie en hyperthermie. De temperatuur kan stijgen tot 43 °C. Secundaire complicaties zijn moeilijk behandelbare convulsies, rhabdomyolyse, myoglobulinurie en het gevreesde *multiple-organ failure* (MOF) met mogelijk een fatale afloop. Behandeling bestaat uit opname op de intensive-care-afdeling, koeling, rehydratie en behandeling van de secundaire complicaties. De pathogenese van het MDMA-syndroom is niet bekend. Het treedt acuut op na inname van een XTC-pil. Toxicologische analyses bij deze patiënten tonen voornamelijk MDMA aan (De Man 1994). De dosis zou geen rol spelen bij het optreden, de ernst en de afloop van het syndroom (Demirkiran e.a. 1996). Het MDMA-syndroom treedt vooral op tijdens grootschalige housefeesten. Daarom vermoedt men dat lichamelijke inspanning, een hoge omgevingstemperatuur en het grote aantal aanwezigen ('drukte') een rol spelen (Henri 1992).

Uit dieronderzoeken weet men dat 'drukte' de toxiciteit van amfetamine, dat structureel verwant is aan MDMA, kan verergeren. Dit fenomeen, 'amfetamineaggregatietoxiciteit', kon voor MDMA nog niet worden aangetoond. De omgevingstemperatuur blijkt wel invloed te hebben. Een hoge omgevingstemperatuur leidt bij dieren tot hyperthermie en draagt zo bij tot de ontwikkeling van het MDMA-syndroom en MOF (Green e.a. 1995). In Nederland lijkt de verbetering van de omgeving, met name in de vorm van afkoelruimten, bij te hebben gedragen aan de vermindering van het aantal ernstige gevallen

van hyperthermie (Pennings e.a. 1998).

Acute paranoïde psychose Een acute paranoïde psychose is de meest frequent optredende psychiatrische stoornis die geassocieerd is met XTC-gebruik. Deze treedt vaker op bij hoge doses en vaker na langdurig gebruik, dan na een eenmalige dosis. Het klinische beeld van de XTC-psychose is niet verschillend van dat van andere functionele psychosen en de behandeling is identiek. Bij elke in de literatuur gerapporteerde casus was er overigens sprake van een psychiatrische voorgeschiedenis of familiale antecedenten van psychose (McGuire e.a. 1994).

Overige acute complicaties Het slikken van een XTC-tablet kan ook een paniekaanval uitlokken. Bij de zeldzame gevalsbeschrijvingen was er geen psychiatrische voorgeschiedenis. De paniekaanval verdween spontaan of na symptomatische behandeling met benzodiazepines (Whitaker-Azmitia & Aronson 1989).

Bij vele XTC-gebruikers blijkt de stemming enkele dagen na de inname van XTC significant slechter te zijn. Enkelenvoldeden aan de criteria van een depressieve stoornis (Curran & Travill 1997). Het subacuut optreden van de depressieve verschijnselen lijkt dosisonafhankelijk te zijn (Parrott & Lasky 1998).

Na de uitwerking van MDMA klagen veel gebruikers over slapeloosheid (Cohen 1995).

Bij chauffeurs die betrokken waren bij verkeersongevallen ten gevolge van roekeloos rijden is onderzoek naar de effecten van MDMA op rijvaardigheid gedaan. Hierbij constateerde men dat MDMA een soortgelijk risico inhield als amfetamines (Morland 2000).

Chronische complicaties

Chronische psychosen Chronische psychosen zijn zeldzaam, en worden geassocieerd met hoge doses, langdurig gebruik, misbruik van meerdere middelen en een genetische kwetsbaarheid voor psychose. De symptomen verdwijnen niet

altijd volledig met medicatie (McGuire & Fahy 1991; Winstock 1991; Creighton e.a. 1991). In de literatuur zijn tweemaal personen beschreven (Creighton e.a. 1991) die tijdens en na XTC-gebruik flashbacks ervoeren; dit is typisch bij gebruik van lyserginezuurdiëthylamide (LSD). Het was echter niet zeker of de XTC-tabletten 100% MDMA bevatten.

Chronische paniekstoornis Paniekaanvallen kunnen evolueren naar een chronische paniekstoornis. Deze kan effectief behandeld worden met serotonerge medicatie. Afbouw van medicatie gebeurt meestal succesvol, zonder heroptreden van de symptomen (McCann & Ricaurte 1992; Pallanti & Mazzi 1992).

Depressie In twee andere casus zijn gebruikers beschreven die, reeds na enkele doses, een ernstige langdurige depressie ontwikkelden (Benazzi & Mazzoli 1991; McCann & Ricaurte 1991). Het persisteren van de subacute depressie treedt echter vooral op bij zware gebruikers (Topp e.a. 1999; Schifano 2000).

Overige chronische complicaties In een gecontroleerd onderzoek met XTC-gebruikers die minstens twee weken geen MDMA geslikt hadden, werd aangetoond dat de totale slaaptijd was verminderd als gevolg van een afname van stadium-2-slaap (Allen e.a. 1993).

Verscheidene onderzoeken met drugsvrije XTC-gebruikers toonden stoornissen aan van het geheugen, met name het verbale korte- en langetermijngeheugen (Parrott e.a. 1998; Parrott & Lasky 1998). Bolla e.a. (1998) vonden als enige onderzoeksgroep ook stoornissen van het visuele langetermijngeheugen. Morgan (1999) voegde een cruciale controlegroep toe aan zijn onderzoek: polydruggebruikers die nooit XTC hadden geslikt. Alleen de XTC-gebruikers vertoonden stoornissen van het korte- en langetermijngeheugen. Ook werden daarnaast afwijkingen in complexe aandachtstesten gevonden. De eenvoudige aandachtstesten waren niet gestoord. Dit

laatste werd ook gevonden door McCann e.a. (1999). Verschillende onderzoeken toonden een dosisafhankelijk verband met de ernst van de geheugenstoornissen (Bolla e.a. 1998; Verkes e.a. 2001; Bhattachary & Powell 2001).

In twee gecontroleerde onderzoeken met een grote groep gebruikers die reeds langere tijd geen MDMA geslikt hadden, is gevonden dat XTC-gebruikers een verhoogde impulsiviteit vertonen. Deze is meer uitgesproken naarmate het gebruik groter was. In ander onderzoek is ook een hogere impulsiviteit bij XTC-gebruikers gevonden (Gerra e.a. 1998). De onderzoekers stelden zich de vraag of deze het gevolg is van MDMA, of te wijten is aan een reeds bestaande persoonlijkheidsstructuur. In een volgend onderzoek werden XTC-gebruikers tweemaal getest: drie weken en twaalf maanden na de laatste inname van XTC (Gerra e.a. 2000). Vergeleken met de controlegroep waren de impulsiviteit- en agressiescores bij de eerste test toegenomen, maar bij de tweede test nagenoeg hersteld.

Ten slotte zijn er enkele gevallen beschreven van effecten op het eetpatroon, zoals een zucht naar chocolade (Schifano & Magni 1994). Een hypothese hiervoor is het opvangen van de door MDMA geïnduceerde depleties in de hersenen. Chocolade is rijk aan tryptofaan, fenylalanine en tyrosine, alle precursors van serotonine, norepinefrine en dopamine.

Neurotoxiciteit

Dieronderzoeken In de tachtiger jaren verschenen de eerste dieronderzoeken die wezen op de schadelijke gevolgen van MDMA op de serotonerge zenuwuiteinden in de hersenen. Men vond vooral letsels ter hoogte van de occipitale en frontale cortex, het corpus striatum en de thalamus. Kleinere letsels waren er ter hoogte van de hippocampus, de amygdala en de gyrus cinguli (Huether e.a. 1997). De dieronderzoeken toonden een relatie aan tussen dosis en neurotoxiciteit (Ricaurte e.a. 1988). Hierbij bleek niet alleen de dosis per keer van belang, maar ook de som van

alle ingenomen doses. De hersenschade is bij ratten reversibel: volledig herstel treedt op na twaalf maanden. Bij apen duurt dit veel langer (Huether e.a. 1997). In een recent onderzoek bleek dat bij apen tot zeven jaar na toediening van MDMA in sommige hersengebieden nog geen sprake was van herstel (Hatzidimitriou e.a. 1999).

Het belang van de resultaten bij dieronderzoeken voor menselijke XTC-gebruikers heeft lange tijd ter discussie gestaan. Bij onderzoek aan humane cellen heeft men echter ook gevonden dat MDMA schadelijk is voor de serotonerge cellen, op een dosisafhankelijke manier (Simantov & Tauber 1997). Er was onder meer kritiek op de toedieningswijze en de gebruikte dosis in de dieronderzoeken. De neurotoxische dosis bleek ook anders voor de verschillende diersoorten: apen bleken gevoeliger te zijn dan knaagdieren (Ricaurte e.a. 2000). Gebruikmakend van de techniek van 'interspecies scaling', waarbij men corrigeert voor lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak, kan men de toxische dosis van MDMA voor mensen voorspellen. Deze toxische dosis blijkt 1,28 mg/kg te zijn, dit is 96 mg voor een individu van 75 kg. Een XTC-tablet bevat 75-125 mg MDMA. Dit houdt in dat er nauwelijks of geen veiligheidsmarge is tussen de recreatieve en neurotoxische dosis van MDMA.

Humane onderzoeken Het moge duidelijk zijn dat dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken naar de neurotoxiciteit van MDMA uitgesloten zijn. Enerzijds wegens de illegale status van MDMA, anderzijds maakt de bewezen serotonerge neurotoxiciteit bij dieren het onethisch en medisch onverantwoord zulke onderzoeken op te zetten. Daarom verrichtte men onderzoek bij drugsvrije XTC-gebruikers en een controlegroep die geen XTC gebruikte (Parrott 2000).

Een onderzoek van Ricaurte e.a. (1990) toonde een selectieve afname van 5-hydroxy-indolazijnzuur (5-HIAA), de voornaamste metabooliet van serotonine. Deze bevinding werd bevestigd door een recenter onderzoek waarin significant

verlaagde waarden van 5-HIAA werden gevonden bij gebruikers met geheugenstoornissen (Bolla e.a. 1998).

Price e.a. 1989 toonden een verminderde, echter niet statistisch significante, prolactinerespons in het serum aan na toediening van L-tryptofaan. Recenter zijn belastingtesten uitgevoerd met fenfluramine (Gerra e.a. 1998) en m-chlorofenylpiperazine (McCann e.a. 2000). De afgezwakte prolactinerespons was in deze twee onderzoeken wel statistisch significant.

In diverse onderzoeken zijn ook beeldvormende technieken gebruikt, zoals CT (computertomografie) en MRI (magnetische kernspinresonantie). Met deze twee technieken zijn bij XTC-gebruikers geen afwijkingen aangetoond (Chang e.a. 1999; Chang e.a. 2000).

PET-onderzoek (positronemissietomografie) toonde een verlaagd glucosemetabolisme aan ter hoogte van de hippocampus, de corpora amygdaloïdea en de gyrus cingulatus, onafhankelijk van de dosis (Obrocki e.a. 1999). PET-onderzoek met een specifiek radioligand voor de serotoninetransporter heeft een dosisafhankelijke verminderde binding aangetoond over de gehele hersenen. Deze verminderde binding correleerde met een afname van de presynaptische receptoren; dit komt overeen met degeneratie van serotonerge axonen (McCann e.a. 1998).

Reneman en medewerkers (Reneman, Lavalaye e.a. 2001; Reneman, Majoie, Habraken e.a. 2001; Reneman, Majoie, Schmand e.a. 2001) hebben middels SPECT (single photon emission computed tomography) de serotonerge transporterdensiteit vergeleken van XTC-gebruikers die recent nog hadden gebruikt en XTC-gebruikers die meer dan een jaar gestopt waren met ecstasy. Alleen de eerste groep vertoonde een verlaagde densiteit. Beide groepen scoorden echter significant slechter dan de controlegroep op testen voor het verbale geheugen. Dit suggereert dat zelfs als de neurotoxische schade reversibel is, langetermijneffecten als geheugenverslechtering kunnen blijven voortduren. SPECT met een radioligand dat specifiek is voor de postsynaptische

serotonine-2A-receptor, toonde een toename van de binding in de occipitale cortex bij MDMA-gebruikers met geheugenstoornissen (Reneman e.a. 2000).

Met MRS (magnetischeresonantiespectroscopie) kunnen onder meer N-acetylaspartaat, een neuronale marker, en myo-inositol, een gliale marker, bepaald worden. Via deze techniek is een dosisafhankelijke toename van myo-inositol in de pariëtale witte stof gevonden. Een myo-inositoltoename vindt men ook terug bij degeneratieve ziekten en demyeliniserende aandoeningen. De N-acetylaspartaatmeting was in dit onderzoek normaal (Chang e.a. 1999). Recenter onderzoek (Reneman e.a. 2001) heeft aangetoond dat N-acetylaspartaat verlaagd is bij XTC-gebruikers, en tevens dat dat sterk geassocieerd is met een verminderde functie van het verbale langetermijngeheugen.

Via SPECT is een subacute, dosisafhankelijke afname van de hersendoorbloeding aangetoond, twee tot drie weken na de laatste XTC-inname. Deze afname was reversibel en bij controle na enkele maanden was de hersendoorbloeding genormaliseerd tot toegenomen (Chang e.a. 2000). Het onderzoek van Reneman e.a. (2001) bevestigde dit met fMRI (functionele MRI). Er is een dosisafhankelijke toename van de doorbloeding in de globus pallidus bij gebruikers die langdurig drugsvrij waren. fMRI toonde een dosisafhankelijke toename van de diffusiecoëfficiënt ter hoogte van de globus pallidus. Dit komt overeen met littekenvorming, en kan dus betekenen dat neurotoxische schade is opgetreden.

Mechanisme van neurotoxiciteit: hypothesen

Het mechanisme van neurotoxiciteit is nog niet volledig opgehelderd. Er zijn wel een aantal risicofactoren bekend. Hersenschade treedt pas op vanaf een bepaalde hoeveelheid MDMA. Hierbij is niet alleen de dosis per keer van belang, maar ook de som van alle ingenomen doses. Intracerebrale injectie van MDMA leidt bij die-

ren niet tot neurotoxiciteit. Alleen als MDMA systemisch wordt toegediend, is er gevaar voor hersenschade. Dit heeft te maken met het optreden van energieverbruikende effecten als hyperthermie en hyperactiviteit. Dieronderzoeken leren dat hoe meer uitgesproken deze systemische effecten zijn, hoe erger de neurotoxiciteit is.

Verder spelen zowel dopamine als serotonine een rol. MDMA veroorzaakt forse depleties van beide neurotransmitters. Vanaf een bepaalde dosis is de serotoninedepletie irreversibel.

Men vermoedt dat dopamine opgenomen wordt in de van serotonine verstoken serotonerge axonen en daar aanleiding geeft tot de vorming van vrije radicalen. Dit bedreigt het voortbestaan van deze axonen (Sprague e.a. 1998). Als de energievoorraden in de hersenen uitgeput zijn (door de hyperthermie en de hyperactiviteit), falen de energievereisende herstelmechanismen die de vrije radicalen moeten wegwerken en zullen de serotonerge axonen degenereren (Huether e.a. 1997). De ernst van de hyperthermie hangt af van de omgevingstemperatuur, dus een warme omgeving draagt indirect bij aan de neurotoxiciteit.

Onderzoeken gaven aan dat toediening van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) gelijktijdig, of kort na de inname van MDMA, kunnen beschermen tegen neurotoxiciteit (Schmidt 1986). Ook het gebruik van dopamineblokkerende middelen zou het optreden van neurotoxiciteit kunnen verhinderen (Green e.a. 1995). Dit is echter niet zonder gevaar. SSRI's kunnen ook de acute effecten opwekken (Hegadoren e.a. 1999).

BESPREKING

Acute psychiatrische complicaties De meest beschreven acute complicatie is een acute psychose die goed reageert op medicatie. Ook de paniekaanvallen zijn meestal reversibel. Het MDMA-syndroom is uiterst zeldzaam, maar kan fataal zijn door de ontwikkeling van hyperthermie en MOF. Een andere potentieel fatale com-

plicatie is roekeloos rijgedrag met verkeersdoden tot gevolg. Slaapstoornissen en een depressieve stemming die optreden na de uitwerking van MDMA, komen vaak voor, en verdwijnen meestal spontaan na enkele dagen.

Chronische psychiatrische complicaties Als een acute psychose niet reageert op medicatie kan, in zeldzame gevallen, een chronische psychose ontstaan. Minder zeldzaam is het evolueren van paniekaanvallen naar een paniekstoornis. Dit is goed te verhelpen met medicatie. Ook de depressieve stemming en de slaapstoornissen kunnen langetermijncomplicaties worden, evenals de geheugenstoornissen en een hogere impulsiviteit.

Causaliteit van de psychiatrische complicaties Serotonine speelt een belangrijke rol bij de regulatie van stemming, slaap, impulsiviteit, geheugen en angst. Indien de symptomen van complicaties acuut en/of reversibel zijn, heeft dit waarschijnlijk te maken met een tijdelijke disfunctie van het serotonerge systeem. Aangezien slechts een minderheid van de XTC-gebruikers psychiatrische complicaties vertoont, vermoedt men dat er een individuele gevoeligheid bestaat voor het ontregeld raken van het serotonerge systeem door MDMA.

Indien de symptomen chronisch zijn, zoals bij de geheugenstoornissen, de hogere impulsiviteit en de langdurige depressie, vraagt men zich af of deze de functionele gevolgen zijn van serotonerge neurotoxiciteit.

Als serotonerge neurotoxiciteit een rol speelt, blijft de vraag waarom niet alle cognitieve functies zijn aangetast. Bij dieren is immers niet alleen de hippocampus aangetast, maar vindt men letsels verspreid over de hele hersenen. Parrott (2000) heeft hiervoor een alternatieve hypothese geboden. Door gebrek aan serotonine is er een verminderde corticale inhibitie. Dit leidt tot interferentie met competitieve informatie. Eenvoudige aandachtstesten lukken dan nog, maar de uitvoering van complexe taken en de geheugenfunctie komen in het gedrang. Een ver-

minderde corticale inhibitie kan ook een verklaring bieden voor de toegenomen impulsiviteit.

Bij de psychotische complicaties lijkt het aandeel van de genetische kwetsbaarheid belangrijker te zijn.

Serotonerge neurotoxiciteit bij mensen Serotonerge neurotoxiciteit door MDMA bij dieren is algemeen aanvaard. De vraag of mensen ook risico lopen, kan niet eenvoudig beantwoord worden. Omwille van medisch-ethische redenen moet men indirecte bewijzen verzamelen. Functioneel-beeldvormende technieken maken het mogelijk de hersenen in vivo te onderzoeken. Hierbij vindt men verontrustende resultaten: langdurige, dosisafhankelijke veranderingen, zoals afname van het aantal presynaptische serotoninereceptoren en toename van het aantal postsynaptische serotoninereceptoren. De subacuut verminderde hersendoorbloeding, die zich na enkele maanden herstelt en zelfs in bepaalde gebieden toegenomen blijkt te zijn, kan verklaard worden door het vasoconstrictief effect van serotonine op de microcirculatie van de hersenen. Massale afgifte van serotonine resulteert dan in vasoconstrictie (subacuut effect), maar blijvende depletie resulteert in vasodilatatie (chronisch effect). In het gebied met een toegenomen hersendoorbloeding vond men met fMRI ook aanwijzingen voor neuronale schade.

CONCLUSIE

Het gebruik van MDMA ofwel ecstasy (XTC) houdt risico's in. De kennis van acute complicaties berust op gevalsbeschrijvingen; ze zijn zeldzaam en meestal reversibel. Er is echter ook een groeiende rapportage van langdurige psychiatrische complicaties, waarvan men niet weet of ze reversibel zijn.

De methodologische beperkingen van deze onderzoeken maken dat de resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden. Het betreft steeds niet-gerandomiseerd retrospectief onderzoek. Of de gevonden complicaties reeds beston-

den voor het gebruik van XTC, is niet uit te sluiten. Sommige onderzoekers trachten dit te verhelpen door XTC-gebruikers te onderzoeken die geen subjectieve klachten hebben, of door dezelfde groep na enige tijd weer te testen (Gerra e.a. 2000).

Ook is het niet altijd zeker of de gevonden complicaties te wijten zijn aan MDMA. De meeste onderzochte XTC-gebruikers zijn polydruggebruikers. Bovendien berust de anamnese van het middelenmisbruik op zelfrapportage, waardoor de gegevens over de ingenomen hoeveelheid niet altijd betrouwbaar zijn. Verder is bij een retrospectief onderzoek niet meer te achterhalen of de ingenomen tabletten inderdaad MDMA bevatten en in welke dosis.

Longitudinaal onderzoek met grote groepen is nodig om de boven beschreven gegevens te bevestigen.

✍ Met dank aan dr. A.J.M. Loonen, arts/klinisch farmacoloog, werkzaam in het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis te Poortugaal, voor het kritisch nalezen van eerdere versies van dit artikel.

LITERATUUR

- Allen, R.P., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1993). Persistent effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') on human sleep. *Sleep*, 16, 560-564.
- Benazzi, F., & Mazzoli, M. (1991). Psychiatric illness associated with 'ecstasy'. *Lancet*, 338, 1520.
- Bhattachary, S.J., & Powell, J.H. (2001). Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or 'ecstasy': evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 31, 647-658.
- Bolla, K.I., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA ('Ecstasy') users. *Neurology*, 51, 1532-1537.
- Chang, L., Ernst, T., Grob, C.S., e.a. (1999). Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') users. *Journal of magnetic resonance imaging*, 10, 521-526.
- Chang, L., Grob, C.S., Ernst, T., e.a. (2000). Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Research*, 28, 15-28.
- Cohen, R.S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 19, 1137-1145.
- Creighton, F.J., Black, D.L., & Hyde, C.E. (1991). 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *British journal of psychiatry*, 159, 713-715.
- Curran, H.V., & Travill, R.A. (1997). Mood and cognitive effects of +/- 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction*, 92, 821-831.
- Demirkiran, M., Jankovic, J., & Dean, J.M. (1996). Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, 19, 157-164.
- Fromberg, E. (1990). XTC, een nieuwe softdrug. *Tijdschrift voor Alcohol, Drugs en andere Psychotrope stoffen*, 16, 150-158.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., e.a. (2000). Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin system function in humans. *Biological Psychiatry* 47, 127-136.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, G., e.a. (1998). Serotonergic function after 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. *International Clinical Psychopharmacology*, 13, 1-9.
- Green, A.R., Cross, A.J., & Goodwin, G.M. (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'Ecstasy'). *Psychopharmacology (Berl.)*, 19, 247-260.
- Hatzidimitriou, G., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1999). Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *The Journal of Neuroscience*, 19, 5096-5107.
- Hegadoren, K.M., Baker, G.B., & Bourin, M. (1999). 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 539-553.
- Henri, J.A. (1992). Ecstasy and the dance of death. *BMJ*, 305, 5-6.
- Huether, G., Zhou, D., & Ruther, E. (1997). Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and its congeners. *Journal of Neural Transmission*, 104, 771-794.
- Korf, D.J., Nabben, T., & Benschop, A. (2000). Nationale Drug monitor. Jaarbericht 2000. www.trimbos.nl.
- Man, R.A. de. (1994). Morbiditeit en sterfte als gevolg van ecstasyge-

- bruik. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 138, 1850-1855.
- McCann, U.D., Eligulashvili, V., & Ricaurte, G.A. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology*, 42, 11-16.
- McCann, U.D., Mertl, M., Eligulashvili, V., e.a. (1999). Cognitive performance in (+/-)methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl.)*, 143, 417-425.
- McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1991). Lasting neuropsychiatric sequelae of (+/-)methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') in recreational users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 302-305.
- McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1992). MDMA ('ecstasy') and panic disorder: induction by a single dose. *Biological Psychiatry*, 32, 950-953.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Scheffel, U., e.a. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('Ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*, 352, 1433-1437.
- McGuire, P.K., Cope, H., & Fahy, T.A. (1994). Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *British Journal of Psychiatry*, 165, 391-395.
- McGuire, P.K., & Fahy, T.A. (1991). Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ('ecstasy'). *BMJ*, 302, 697.
- Morgan, M.J. (1998). Recreational use of 'ecstasy' (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, 19, 252-264.
- Morgan, M.J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of 'ecstasy' (MDMA). *Psychopharmacology (Berl.)*, 141, 30-36.
- Morland, J. (2000). Toxicity of drug abuse - amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use. *Toxicology letters*, 15, 147-152.
- Obrocki, J., Buchert, R., Vaterlein, O., e.a. (1999). Ecstasy - long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 175, 186-188.
- Pallanti, S., & Mazzi, D. (1992). MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biological Psychiatry*, 32, 91-95.
- Parrott, A.C. (2000). Human research on MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity: cognitive and behavioural indices of change. *Neuropsychobiology*, 42, 17-24.
- Parrott, A.C., & Lasky, J. (1998). Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl.)*, 139, 261-268.
- Parrott, A.C., Lees, A., Garnham, N.J., e.a. (1998). Cognitive performance in recreational users of MDMA or 'ecstasy': evidence for memory deficits. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 79-83.
- Pennings, E.J., Konijn, K.Z., & de Wolff, F.A. (1998). Klinische en toxicologische aspecten van ecstasygebruik. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 1942-1945.
- Price, L.H., Ricaurte, G.A., Krystal, J.H., e.a. (1989). Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Archives of General Psychiatry*, 46, 20-22.
- Reneman, L., Booij, J., Schmand, B., e.a. (2000). Memory disturbances in 'Ecstasy' users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl.)*, 148, 322-324.
- Reneman, L., Lavalaye, J., Schmand, B., e.a. (2001). Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy'): preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 901-906.
- Reneman, L., Majoie, C.B., Habraken, J.B., e.a. (2001). Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion MR imaging. *Radiology*, 220, 611-617.
- Reneman, L., Majoie, C.B., Schmand, B., e.a. (2001). Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biological Psychiatry*, 50, 550-554.
- Ricaurte, G.A., DeLanney, L.E., Irwin, I., e.a. (1988). Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Research*, 446, 165-168.
- Ricaurte, G.A., Finnegan, K.T., Irwin, I., e.a. (1990). Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 699-710.
- Ricaurte, G.A., Yuan, J., & McCann, U.D. (2000). (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology*, 42, 5-10.
- Schifano, F. (2000). Potential human neurotoxicity of MDMA ('Ecstasy'): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiology*, 42, 25-33.
- Schifano, F., & Magni, G. (1994). MDMA ('ecstasy') abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series. *Biological Psychiatry*, 36, 763-767.
- Schmidt, C.J. (1986). Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine

- methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 240, 1-7.
- Simantov, R., & Tauber, M. (1997). The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells. *The FASEB Journal*, 11, 141-146.
- Sprague, J.E., Everman, S.L., & Nichols, D.E. (1998). An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology*, 19, 427-441.
- Sternbach, G.L., & Varon, J. (1992). 'Designer drugs'. Recognizing and managing their toxic effects. *Postgraduate Medicine*, 91, 169-176.
- Topp, L., Hando, J., Dillon, P., e.a. (1999). Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug and Alcohol Dependence*, 55, 105-115.
- Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen. (2000). www.vad.be.
- Verkes, R.J., Gijsman, H.J., Pieters, M.S., e.a. (2001). Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl.)*, 153, 196-202.
- Whitaker-Azmitia, P.M., & Aronson, T.A. (1989). 'Ecstasy' (MDMA)-induced panic. *American Journal of Psychiatry*, 146, 119.
- Winstock, A.R. (1991). Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA. *BMJ*, 302, 1150-1151.

AUTEURS

T.M.J. VREYS is psychiater, en was ten tijde van het schrijven van het artikel arts-assistent in opleiding bij het Psychiatrisch Centrum De Halte, GGZ Breda.

B.B.H. VAN DEN BOSSCHE is als psychiater verbonden aan de dienst psychiatrie van het Universitair Ziekenhuis te Antwerpen.

Correspondentieadres: T.M.J. Vreys, Psychiatrisch Centrum De Halte, Muiderslotstraat 150, 4834 KN Breda. Telefoon: (076) 5607301; fax: (076) 5607305.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-12-2001.

SUMMARY

Ecstasy: psychiatric complications and neurotoxicity – T.M.J. Vreys, B.B.H. Van den Bossche –

BACKGROUND Ecstasy or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is a popular party drug with a good reputation in the clubbing and dancing scene. However there is reason to worry. Apart from the sporadic reports about acute, serious and fatal complications, there are clues that ecstasy can cause psychiatric complications over a long period. This could be a consequence of serotonergic neurotoxicity.

AIM To review the psychiatric complications associated with the use of MDMA.

METHODS Articles considering the adverse reactions with ecstasy and its neurotoxicity were selected by means of a search in Medline (1980 – 2001) and Psychlit (1998 – 2001).

RESULTS Apart from the well-known acute complications, we found many studies that describe long term psychiatric complications in functions which are considered to be modulated by serotonin. MDMA is known to cause serotonergic neurotoxicity in animals. Studies with XTC users suggest that serotonergic neurotoxicity is a real risk for humans as well.

CONCLUSIONS Ecstasy can cause a diversity of psychopathology. Apart from the acute complications, the psychiatrist can be confronted with long term psychopathology. The research of neurotoxicity is in full progress and reinforces the idea that XTC users are at risk of permanent brain damage.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 8, 541-550]

KEYWORDS ecstasy, MDMA, neurotoxicity