

Effects of Ecstasy on the Nervous System

Amirreza Katebi¹, Yasmina Katebi², Fereshte Golab^{3*}

¹Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, Alame Tabatabaee University, Tehran, Iran

²Farzanegan 1 High School, Tehran, Iran

³Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 26 Dec 2016

Article Info:

Accepted: 26 Jan 2017

ABSTRACT

Introduction: Ecstasy is a strong hallucinogenic drug, which is widely used as a street drug. It can improve mood and social relationships in the short term. Studies in humans and animals have shown that ecstasy can cause toxic effects on the nervous system. Although many research has been done on ecstasy but its mechanism of action is still not fully understood. Ecstasy is capable to inhibit serotonin in axon terminals of the brain in rats and mice. It destroyed neurons in the hippocampus, basal ganglia, insula, and parietal cortex. Heat gain, high blood pressure, arrhythmia, liver dysfunction, seizures, memory loss as well as cognitive and mood disorders are among toxic effects of this drug. There are some reports of its toxic effects on the nervous system. Evidence suggest that it can cause resistant psychotic disorders and depression in some consumer. Investigations have shown that the major cause of complications of this drug is reduction of serotonergic system activities. Frequent use of ecstasy (or its addiction) can cause the loss and degradation of the serotonergic neurons.

Conclusion: Use of ecstasy is increasing and prevention of its damage to nervous system should be considered. Administration of neuroprotective substances may prevent these complications.

Key words:

1. Brain
2. Serotonin
3. Depression

***Corresponding Author:** Fereshte Golab

E-mail: Fgolab520@gmail.com

اثرات اکستازی بر سیستم عصبی

امیر رضا کاتبی^۱، یاسمینا کاتبی^۲، فرشته گلاب^{۳*}

^۱گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران
^۲دبیرستان فرزنانگان ۱، تهران، ایران
^۳مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۷ بهمن ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۶ دی ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: اکستازی یک داروی توهم‌زای قوی است که به طور گسترده به‌عنوان یک داروی خیابانی استفاده می‌شود. این دارو می‌تواند خلق و خو و ارتباطات اجتماعی را در کوتاه مدت بهبود ببخشد. مطالعات در انسان‌ها و حیوانات نشان داده است که اکستازی می‌تواند سبب اثرات سمی بر روی سیستم عصبی شود. اگرچه تحقیقات بسیاری بر روی اکستازی انجام شده است اما مکانیسم عمل آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اکستازی قادر است سروتونین را در پایانه‌های آکسونی مغز موش‌های صحرایی و موش سوری مهار کند. نورون‌ها را در هیپوکامپ، هسته‌های قاعده‌ای، قشر جزیره و آهیانه تخریب می‌کند. افزایش حرارت، فشار خون بالا، آریتمی، اختلال عملکرد کبد، تشنج، از دست دادن حافظه و همچنین اختلالات شناختی و خلقی از جمله اثرات سمی این دارو هستند. گزارشاتی از اثرات سمی آن بر سیستم عصبی وجود دارد. شواهد اظہار می‌کند که آن می‌تواند باعث اختلالات روانی پایدار و افسردگی در برخی از مصرف‌کنندگان شود. تحقیقات نشان داده است که علت عمده عوارض این دارو کاهش فعالیت‌های سیستم سروتونرژیک است. استفاده مکرر از اکستازی (یا اعتیاد به آن) می‌تواند سبب از بین رفتن و تخریب نورون‌های سروتونرژیک شود. **نتیجه‌گیری:** استفاده از اکستازی در حال افزایش است و پیشگیری از آسیب به سیستم عصبی باید مورد توجه قرار گیرد. استفاده از مواد محافظت‌کننده عصبی ممکن است از این عوارض جلوگیری کند.

کلید واژه‌ها:

۱. مغز
۲. سروتونین
۳. افسردگی

* نویسنده مسئول: فرشته گلاب

آدرس الکترونیکی: Fgolab520@gmail.com

مقدمه

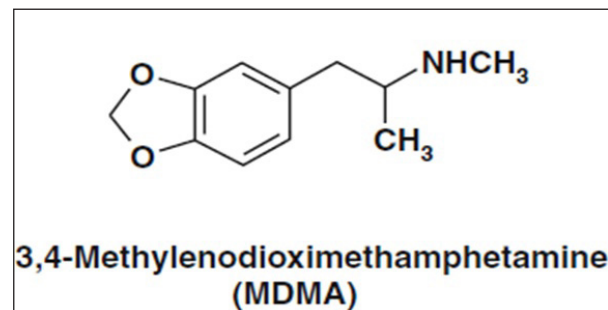
با اتصال به حامل گیرندهٔ سروتونین عمل می‌کند که منجر به آزادسازی و تخلیهٔ سریع سروتونین و دوپامین از پایانه‌های پیش سیناپسی می‌شود (۱۴، ۱۳). مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد اکستازی منجر به صدمات پایدار نورون‌های سروتونرژیک شده و اثرات آگونیستی مستقیم قوی بر گیرنده‌های دوپامین دارد (۱۶، ۱۵). اکستازی می‌تواند منجر به بیماری روانی با اثرگذاری بر مسیرهای سروتونرژیک و دوپامینرژیک شود (۱۷). عملکرد سروتونین در مغز فراتر از یک ناقل عصبی^۳ است و بسته به نوع گیرندهٔ خود می‌تواند اثرات تنگ و یا گشاد کنندگی بر روی عروق مغزی داشته باشد (۱۸). همچنین تأثیرات نوروتروفیک بر روی مغز دارد (۱۹) که تنها محدود به تکامل مغز نیست و حتی دیده شده که می‌تواند نورون‌زایی^۴ را در هیپوکامپ بالغین ایجاد کند (۲۰). در یک تحقیق کوچک بر روی پانزده مصرف‌کنندهٔ اکستازی، کاهش حافظه پس از مصرف پیوسته دیده شد و با ترک آن برای مدتی بیشتر از سی و شش ماه بهبودی حاصل شد. مطالعات انجام شده بر روی پرمات‌ها نیز نشان دهندهٔ کاهش حافظه بوده است (۹).

مصرف کنندگان برای چند ساعت احساس خوشحالی، خوش‌بینی و صلح‌طلبی داشته و تعاملات اجتماعی خوبی دارند (۱۷). اثر اکستازی به صورت اعتیاد، اختلال حافظه، پارانویا، خواب ناآرام، دندان قروچه، اختلالات بینایی، تعریق فراوان و ضربان قلب بالا می‌باشد. پس از سپری شدن چند ساعت ممکن است افسردگی و خستگی هم به وجود آید. هایپرترمی یکی از اثرات اکستازی است که می‌تواند باعث دهیدراتاسیون شده و به دنبال آن مرگ ناگهانی هم اتفاق افتد (۱۵، ۲). اثر جانبی کوتاه‌مدت آن شامل افزایش دما، تعریق فراوان و از دست دادن آب و الکترولیت‌های بدن است. عوارض میان مدت دندان قروچه، افزایش ضربان قلب و فشار خون، اسهال، اختلال در تطابق مردمک و عوارض درازمدت آن شامل بدبینی، افسردگی، تحریک‌پذیری و بی‌خوابی است (۴). در زمان‌های طولانی‌تر صدمه به مغز در مسیر سروتونرژیک، اختلالاتی در استریاتوم، هیپوکامپ، لوب پیش‌پیشانی^۵ و پایانه‌های آکسونی در لوب پس سری^۶ از عوارض قابل ملاحظهٔ این دارو می‌باشد (۲۱).

عوارض مغزی

هایپرترمی می‌تواند باعث تخریب سلول و از بین رفتن نورون‌ها شود. در مطالعات انجام شده در موش‌های آزمایشگاهی مشخص شده است که هایپرترمی ایجاد شده وابسته به دوز است و عوارض جدی‌تری به همراه دارد. تحقیقات نشان می‌دهند استفادهٔ طولانی‌مدت اکستازی می‌تواند آپوپتوز و نکروز را در نورون‌های هیپوکامپ موش صحرایی القاء نماید که با تغییرات میزان بیان کاسپازها و خانوادهٔ Bcl2 مشخص می‌شود.

اکستازی^۱ یک داروی محرک سیستم عصبی بوده که اولین بار در سال ۱۹۱۲ ساخته شد و در سال ۱۹۷۰ به‌عنوان دارو برای بیماران عصبی مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۸۰ به صورت داروی خیابانی به شکل روتین استفاده شد. در حال حاضر نیز به‌عنوان دارو در مهمانی‌های رقص مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). گزارش‌ها در سال ۲۰۱۴ نشان می‌دهند که بین ۹ تا ۲۹ میلیون نفر در سنین ۱۵ تا ۶۴ سالگی از اکستازی استفاده می‌کردند یعنی حدود دو تا شش درصد کل مردم جهان که درصدی برابر درصد کوکائین است (۳)، مصرف این دارو در خیلی از کشورها غیر قانونی بوده و فقط برای کارهای تحقیقاتی استفاده می‌شود (۷-۴). اکستازی جزء مشتقات حلقوی آمفتامین‌ها می‌باشد. به لحاظ ساختاری با ترکیبات توهم‌زا، مسکالین^۲ و همچنین انتقال دهنده‌های عصبی مونوآمین مرتبط است (تصویر ۱-۸). آمفتامین‌ها بعد از حشیش بیشترین مصرف را دارند (۹). اکستازی به‌عنوان یک داروی ضد اشتها و تنظیم‌کنندهٔ خلق و خو در بعضی افراد مورد استفاده قرار می‌گیرد. وقتی از طریق دهان مصرف می‌شود بین ۳۰ تا ۴۵ دقیقه بعد اثرات خود را نشان می‌دهد که برای ۶-۳ ساعت دوام دارد. از سال ۲۰۱۶ استفاده از آن به‌عنوان دارو برای مصارف پزشکی ممنوع شده است (۱۰، ۷، ۶، ۳).



تصویر ۱- ساختمان اکستازی (۸).

اثرات فارماکولوژیکی

این دارو به شکل قرص‌های خوراکی، آدامس جویدنی، کپسول و تزریقی وجود دارد. نوع خالص آن که در تحقیقات استفاده می‌شود به شکل پودری سفید رنگ متشکل از کریستال‌های ریز سفید است که در صورت وجود ناخالصی به صورت قرمز و قهوه‌ای دیده می‌شود.

مکانیسم دقیق علایم ایجاد شده توسط اکستازی به خوبی دانسته نشده است (۱۱) شواهدی از مطالعات انسانی و حیوانی نشان دادند که اکستازی منجر به تخلیهٔ ذخایر سروتونین مغزی می‌شود (۱۲). این دارو با اتصال به پل‌های مونوآمینی پیش سیناپسی و به‌ویژه

^۱ 3,4 - Methylenedioxyamphetamine, MDMA

^۲ Mescaline

^۳ Neurotransmitter

^۴ Neurogenesis

^۵ Prefrontal lobe

^۶ Occipital lobe

کننده اکستازی تغییراتی را در تلاموس نشان داد که کاهش آکسون‌ها بود و همچنین افزایش هم‌زمان گردش خون که احتمالاً ناشی از تخلیه سروتونین بوده است (۳۴).

اختلالات روانی که بعد از مصرف اکستازی ایجاد می‌شود با چندین خصوصیت ویژه اسکیزوفرنی که شامل اجتماع گریزی، اضطراب و فقدان انگیزه می‌باشد مشابه است. تنها راه تشخیص افتراقی این دو بیماری بررسی تاریخچه بیمار و گرفتن شرح حال است که در صورت مصرف اکستازی پیش‌آگهی بهتر می‌باشد (۱۱). با استفاده از روش‌های تصویربرداری بافت عصبی شامل MRI-PET-SPECT عموماً بافت مغز را در استفاده کنندگان اکستازی طبیعی نشان دادند (۳۵، ۳۶). با این وجود در یک مطالعه، ارتباطی میان دوره طولانی‌تر مصرف اکستازی و کاهش حجم کلی مغز گزارش شده است (۳۵) مطالعه دیگری کاهش تراکم ماده خاکستری را در چندین ناحیه از قشر را نشان داده است (۳۷). مطالعات نشان می‌دهند استرس اکسیداتیو^۸ در ایجاد عوارض اکستازی بر روی سیستم عصبی مؤثر است (۳۸). همچنین جانسون و همکارانش نشان دادند کاهش ویتامین در تشدید عوارض سیستم عصبی و نکرز کبدی مؤثر است (۳۹). بنابراین استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان می‌تواند در کاهش عوارض اکستازی نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری

مصرف مکرر و دوز بالای اکستازی منجر به تخریب انتخابی و پایدار پایانه‌های آکسونی سروتونرژیک در نواحی مختلف مغزی می‌شود و باعث صدمه به اجسام سلولی در نواحی مانند هیپوکامپ شده و حافظه را کاهش می‌دهد و همچنین باعث صدمه به اجسام سلولی در نواحی مانند هیپوکامپ شده و حافظه را کاهش می‌دهد. گاهی باعث ایجاد سایکوز می‌شود.

علاوه بر تغییرات ساختمانی اختلال شناختی به‌ویژه از لحاظ حوزه حافظه و یادگیری و بیماری‌های سایکوزیس با علائم توهم با مصرف اکستازی مرتبط است. با وجود اینکه نتایج به دست آمده در همه مطالعات یکسان نیست ولی ارتباط میان مصرف و ضایعات فوق در بسیاری از تحقیقاتی که به خوبی طراحی و کنترل شده‌اند دیده شده است که در مواردی حتی پس از مصرف کم آن هم دیده شده است. به نظر می‌رسد مصرف این ماده به‌عنوان یک داروی خیابانی روز به روز رو به افزایش است. بنابراین بهترین راه‌حل استفاده از مواد محافظت‌کننده عصبی^۹ برای جلوگیری از عوارض است. در ضمن چون این ماده دمای بدن را افزایش داده و باعث تعریق فراوان می‌شود استفاده فراوان مایعات سرد به‌ویژه آب در مهمانی‌هایی که اکستازی استفاده می‌شود ضروری می‌باشد.

همچنین فاکتورهای التهابی و NFKB نیز به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابند. افزایش دما گاهی به شکل مستقیم و گاهی به شکل فعال شدن مسیرهای مرگ سلولی در مغز می‌تواند ضایعات نورونی بجای بگذارد. با گذشت زمان استفاده مداوم این دارو می‌تواند در حیوانات آزمایشگاهی باعث کاهش حافظه فضایی شود. افزایش التهاب هم به دنبال استفاده از اکستازی می‌تواند صدمه نورونی را در موش صحرایی افزایش دهد. در گزارشاتی اثرات محافظتی بعضی داروها مانند پنتوکسی‌فیلین و N-استیل‌سیستئین و همچنین آگونیست گیرنده آدنوزین بر سلول‌های مغزی مشخص شده است (۲۸-۲۱).

افزایش دما باعث ایجاد ضایعاتی در مغز می‌شود که به دنبال آن سد خونی-مغزی باز شده و عروق کوچک مغزی و ماده سفید دچار مشکلاتی می‌شوند و انواع سموم قادر خواهند بود وارد مغز شوند (۲۹، ۳۰). در ضمن این دارو سیستم ایمنی را سرکوب کرده و عوارض التهابی در دستگاه عصبی مرکزی به وجود می‌آورد (۶، ۷). سکنه مغزی، تشنج، ادم مغز، کما و گاهی عوارض سایکوتیک به دنبال مصرف طولانی به وجود می‌آید (۷). اکستازی می‌تواند بعد از یک بار مصرف، سایکوزیس و پارانوئیی پایدار ایجاد کند. در اکتبر سال ۲۰۱۰ مقاله‌ای منتشر شد مبنی بر اینکه یک دختر هفده ساله آفریقایی-آمریکایی بدون هیچ سابقه سایکوتیک پزشکی پس از استفاده از قرص اکستازی صدهای خاصی را می‌شنید. در حالی که در تاریخچه خانوادگی او هیچ سابقه‌ای از بیماری روانی حتی در بستگان درجه دو هم وجود نداشت (۱۷). او حریم شخصی خود و دیگران را در نظر نمی‌گرفت، از سطل آشغال غذا می‌خورد و به تدریج احساس ترس و فرار از اجتماع در او افزایش می‌یافت. علاوه بر این، مطالعات با اسپکتروسکوپی غلظت بالاتری از نشانگر سلول‌های گلیال را در کسانی که مصرف بیشتر اکستازی دارند را نشان داده‌اند که خود دلیلی بر افزایش سلول‌های گلیال به‌ویژه آستروسیت‌ها است که معمولاً در التهابات برای جلوگیری از افزایش حجم ضایعه به وجود می‌آیند (۳۱).

مطالعه دیگری کاهش وابسته به دوز ان استیل اسپاراتات را در قشر پیشانی^۷ مصرف کنندگان اکستازی نشان داده‌اند (۳۲). این یافته‌ها می‌توانند ناشی از صدمات نوروتوکسیک و نیز تکثیر سلول‌های گلیال باشد که نشان می‌دهد یک مکانیسم ترمیمی بعد از مصرف اکستازی اتفاق می‌افتد (۹). یک مطالعه نشان داد که گردش خون مغز در ناحیه گلوبوس پالیدوس که معمولاً غنی از سروتونین است افزایش می‌یابد که می‌تواند به دنبال اتساع عروقی ناشی از کاهش تون سروتونرژیک به دنبال صدمه به آکسون‌های سروتونرژیک باشد (۳۳) اخیراً یک مطالعه بزرگ بر روی هفتاد و یک مصرف

⁷ Frontal cortex

⁸ Oxidative stress

⁹ Neuroprotective

منابع

1. Organization WH. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence: World Health Organization; 2004.
2. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(11): 1067-76.
3. Malenka R, Nestler E, Hyman S. Reinforcement and addictive disorders. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience.* 2nd. New York: McGraw-Hill Medical. 2009. p. 364-75.
4. Meyer JS. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Subst Abuse Rehabil.* 2013; 4: 83-99.
5. Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs.* 2014; 46(1): 37-43.
6. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remiao F, et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* 2012; 86(8): 1167-231.
7. Puerta E, Aguirre N. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): neurodegeneration versus neuromodulation. *Pharmaceuticals.* 2011; 4(7): 992-1018.
8. Capela JP, Carmo H, Remiao F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol.* 2009; 39(3): 210-71.
9. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of drugs of abuse—the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(3): 305-17.
10. Barceloux DG. Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants. John Wiley & Sons. 2012.
11. Van Kampen J, Katz M. Persistent psychosis after a single ingestion of 'Ecstasy'. *Psychosomatics.* 2001; 42(6): 525-7.
12. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology.* 2000; 152(3): 230-48.
13. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008; 20(5): 391-402.
14. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction.* 2006; 101(3): 348-61.
15. Sarkar S, Schmued L. Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010; 11(5): 460-9.
16. White S, Obradovic T, Imel K, Wheaton M. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1996; 49(5): 455-79.
17. Patel A, Moreland T, Haq F, Siddiqui F, Mikul M, Qadir H, et al. Persistent psychosis after a single ingestion of "Ecstasy" (MDMA). *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(6). doi: 10.4088/PCC.11101200.
18. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 355-66.
19. Yan W, Wilson CC, Haring JH. 5-HT1a receptors mediate the neurotrophic effect of serotonin on developing dentate granule cells. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997; 98(2): 185-90.
20. Brezun J, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience.* 1999; 89(4): 999-1002.
21. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Ebrahimzadeh Bideskan AR, Asadi-Shekaari M, Kheradmand H, et al. The role of adenosine receptor agonist and antagonist on Hippocampal MDMA detrimental effects; a structural and behavioral study. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(4): 459-69.
22. Kermanian F, Soleimani M, Ebrahimzadeh A, Haghiri H, Mehdizadeh M. Effects of adenosine A2a receptor agonist and antagonist on hippocampal nuclear factor-kB expression preceded by MDMA toxicity. *Metab Brain Dis.* 2013; 28(1): 45-52.
23. Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M, Joghataii MT, Hashemi M, Shafaroodi H, et al. Effect of pentoxifylline on ischemia-induced brain damage and spatial memory impairment in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2012; 15(5): 1083-90.
24. Soleimani M, Katebi M, Alizadeh A, Mohammadzadeh F, Mehdizadeh M. The role of the A2A receptor in cell apoptosis caused by MDMA. *Cell J.* 2012; 14(3): 231-6.
25. Kermanian F, Soleimani M, Pourheydar B, Samzadeh-

Kermani A, Mohammadzadeh F, Mehdizadeh M. Effects of adenosine A2a receptor agonist and antagonist on cerebellar nuclear factor-kB expression preceded by MDMA toxicity. *Med J Islam Repub Iran*. 2014; 28: 120.

26. Soleimani Asl S, Mousavizadeh K, Pourheydar B, Soleimani M, Rahbar E, Mehdizadeh M. Protective effects of N-acetylcysteine on 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in male Sprague-Dawley rats. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(4): 677-86.

27. Behroozaghdam M, Hashemi M, Javadi G, Mahdian R, Soleimani M, Sharifi ZN, et al. The effect of MDMA and pentoxifylline drug on bad/bcl-xl gene dosage expression changes on rat liver. *Journal of Paramedical Sciences*. 2015; 6(3): 97-103.

28. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Bideskan ARE, Hami J, Kheradmand H, et al. Adenosine A2a receptors activate nuclear factor-kappa B (NF-kB) in rat hippocampus after exposure to different doses of MDMA. *Molecular & Cellular Toxicology*. 2014; 10(1): 59-66.

29. Kousik SM, Napier TC, Carvey PM. The effects of psychostimulant drugs on blood brain barrier function and neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2012; 3: 121. doi: 10.3389/fphar.2012.00121.

30. Boyle NT, Connor TJ. Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced immunosuppression: a cause for concern? *Br J Pharmacol*. 2010; 161(1): 17-32.

31. Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE. Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3, 4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA, "ecstasy") users. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*. 1999; 10(4): 521-6.

32. Reneman L, Majoie CB, Flick H, den Heeten GJ. Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of

3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23(2): 231-7.

33. Reneman L, Majoie CB, Habraken JB, den Heeten GJ. Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion mr imaging 1. *Radiology*. 2001; 220(3): 611-7.

34. de Win MM, Jager G, Booij J, Reneman L, Schilt T, Lavini C, et al. Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus. *Br J Psychiatry*. 2008; 193(4): 289-96.

35. Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, et al. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res*. 2000; 98(1): 15-28.

36. Gamma A, Buck A, Berthold T, Vollenweider FX. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) users and control subjects: a [H215O]-positron emission tomography study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001; 21(1): 66-71.

37. Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 72(3): 225-35.

38. Riezzo I, Cerretani D, Fiore C, Bello S, Centini F, D'errico S, et al. Enzymatic-nonenzymatic cellular antioxidant defense systems response and immunohistochemical detection of MDMA, VMAT2, HSP70, and apoptosis as biomarkers for MDMA (Ecstasy) neurotoxicity. *J Neurosci Res*. 2010; 88(4): 905-16.

39. Johnson EA, Shvedova AA, Kisin E, O'Callaghan JP, Kommineni C, Miller DB. d-MDMA during vitamin E deficiency: effects on dopaminergic neurotoxicity and hepatotoxicity. *Brain Res*. 2002; 933(2): 150-63.