

MDMA (ecstasy): aspetti neuroendocrini e comportamentali

Gilberto GERRA (a), Amir ZAIMOVIC (a), Gabriele MOI (a),
Giovanni LAVIOLA (b) e Teodora MACCHIA (c)

(a) Centro Studi Farmacotossicodipendenze, Servizio Tossicodipendenze, AUSL, Parma
(b) Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema; (c) Laboratorio di Biochimica Clinica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'ecstasy produce un danno consistente sui neuroni serotonergici, a quanto emerge dagli studi sull'animale da esperimento, e sembra indurre, a causa della sua azione dopaminergica, un condizionamento capace di sostenere la reiterazione dell'uso. Tra gli aspetti comportamentali che caratterizzano i consumatori di ecstasy si annoverano disturbi del tono dell'umore, irritabilità e difficoltà relazionali, elevati livelli di impulsività e di ostilità, ricerca di esperienze a forte contenuto emozionale, deficit della sfera cognitiva ed attentiva. Anche nell'uomo, come rilevato in esperienze preliminari, la funzione neuroendocrina appare compromessa per ciò che concerne il sistema serotonergico, disfunzione che sarebbe confermata anche da studi di brain imaging. Recenti ricerche suggeriscono anche una alterazione funzionale del sistema dopaminergico. Il persistere di alterazioni comportamentali e neuroendocrine a molti mesi dalla sospensione dell'MDMA indica o la difficile reversibilità del danno indotto dall'ecstasy o la presenza di elementi psicobiologici di vulnerabilità preesistenti all'esperienza alla sostanza, e forse capaci di condizionare il ricorso ad essa.

Parole chiave: MDMA, fattori psicobiologici, vulnerabilità individuale, serotonina, dopamina, ormoni, comportamento.

Summary (MDMA (ecstasy): neuroendocrine and behavioural effects). - Long lasting 5HT system impairment has been demonstrated in experimental animals exposed to ecstasy use; MDMA seems to be able to induce behavioral conditioning and reiterated use because of its dopaminergic action. Among behavioral aspects of ecstasy users mood disorders, irritability and difficult in relationships, interpersonal difficulties, high levels of impulsiveness and hostility, high sensation seeking, cognitive and attentive deficit have been reported. A derangement of serotonin system function was reported also in humans exposed to ecstasy, as confirmed by neuroendocrine challenges and brain imaging techniques. Recent researches suggest functional changes in dopaminergic system too. The persistence of behavioral and neuroendocrine changes many months after MDMA's discontinuation, indicate a lack of reversibility in the dysfunction induced by ecstasy, or the persistence of psychobiological traits that could preexist to MDMA exposure, possibly involved in substance abuse vulnerability.

Key words: MDMA, psychobiological traits, individual vulnerability, serotonin, dopamine, behaviour.

Introduzione

Le evidenze ottenute nell'animale da esperimento inerenti l'azione della MDMA (ecstasy) dimostrano quanto l'esposizione a questa sostanza sia capace di indurre alterazioni nella funzione del sistema serotonergico, e queste a carattere persistente, cioè non immediatamente reversibili alla sospensione della somministrazione del farmaco.

Effetti sulla funzionalità neurobiologica

E' stato dimostrato che l'esposizione cronica all'ecstasy è capace di produrre alterazioni presinaptiche sui terminali degli assoni serotonergici, con una azione che coinvolge la sintesi di ATP e la pompa Na-K a livello sinaptico. La MDMA provocherebbe una inibizione dei transporter della serotonina, con un blocco del *reuptake* della monamina cerebrale e il

possibile rischio di una “deplezione”, o esaurimento, dei depositi della stessa [1, 2]. Si verrebbe a realizzare una condizione definita di “porte sempre aperte” per la serotonina, e una incapacità a immagazzinarla nelle vescicole presinaptiche [3, 4].

Una consistente serie di studi ha mostrato il deficit di serotonina e dei suoi metaboliti nell'animale da esperimento [5, 6]. Secondo Shankaran e Gudeisky la MDMA produce una persistente deplezione di serotonina nel cervello del ratto in particolare nei nuclei della base e nello striato [7, 8]. Ridotti livelli di serotonina e di acido 5-idrossi-indolacetico sono stati rilevati da altri nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nello striato dei topi esposti all'ecstasy [9].

Una vera e propria degenerazione degli elementi distali dell'assone è stata ipotizzata, in relazione all'aver documentato una riduzione di vari markers dell'assone serotonergico, comprendenti, la serotonina, l'acido 5-idrossi-indolacetico, l'enzima triptofano idrossilasi, il transporter per la serotonina [10-16].

Il termine “denervazione” è stato suggerito per definire il consistente danno prodotto dall'ecstasy sui neuroni serotonergici [17, 18]. Tale danno non sembra essere rapidamente reversibile alla sospensione della esposizione alla MDMA; nei primati le alterazioni del sistema serotonergico sono di lunga durata [11, 14], e appaiono permanenti in alcune regioni cerebrali [6, 19]. A un anno di distanza dalla sospensione dell'ecstasy le alterazioni del sistema della serotonina investigate con la PET nei primati appaiono ancora non completamente reversibili [4].

Anche il sistema dopaminergico viene messo in gioco dall'azione dell'ecstasy, se si considerano i dati rilevati nell'animale da esperimento. Le ripetute esposizioni alla MDMA producono una consistente disfunzione del sistema della dopamina a livello sperimentale [19-21]. Cambiamenti persistenti a lungo termine nella trasmissione dopaminergica sono stati evidenziati nel *nucleus accumbens* del ratto dopo la somministrazione di MDMA [22].

La concentrazione extracellulare di dopamina è stata ripetutamente trovata elevata nel *nucleus accumbens* e in altre aree del cervello in animali trattati con ecstasy [23, 24]. Aumentati livelli di dopamina extracellulare nell'ippocampo, ma non nello striato, negli animali esposti all'ecstasy sono stati dimostrati da altri autori [7, 8]. Secondo alcuni la MDMA sembra essere capace di incrementare il release di dopamina attraverso un meccanismo vescicolare [25]. L'aumentata concentrazione di dopamina extracellulare sarebbe il frutto, secondo altri, di una alterazione del transporter della dopamina piuttosto che di un aumentato rilascio della stessa [26-28].

L'ecstasy si è dimostrata capace di contrastare la *preference* per l'alcol nell'animale da esperimento, e tale effetto sarebbe vanificato dal pretrattamento con

naltrexone [29]. Assieme a questa osservazione sull'azione dell'antagonista dei recettori oppioidi sugli effetti della MDMA, anche un incremento di dinorfina dopo la somministrazione di ecstasy è stato riportato nel topo [30]. La MDMA sembra essere capace di indurre una *place-preference* condizionata, verosimilmente proprio in relazione alla sua azione dopaminergica [31] lasciando intuire che con l'ecstasy si possa instaurare un rapporto additivo.

In relazione a questa distinzione tra azione serotonergica e azione dopaminergica dell'ecstasy è stato verificato che il pretrattamento con farmaci bloccanti il *reuptake* della serotonina è capace di antagonizzare gli effetti soggettivi della MDMA, ma non quelli gratificanti che sottenderebbero una azione sulla dopamina [32].

Studi clinici

Per quanto concerne gli effetti dell'ecstasy nell'uomo diversi studi hanno investigato le aspettative dei consumatori rispetto alla MDMA: Nadia Solowij ha raccolto da oltre 100 *ecstasy users* quali fossero gli effetti desiderati del farmaco [33]. Gli stessi presentano un miglioramento del tono dell'umore, una percezione di intimità, apertura ai rapporti interpersonali, effetti energizzanti ed attivanti; la mutevolezza nell'ambito interiore con il riflettersi delle luci psichedeliche nelle percezioni interiori, l'incremento della autopercezione. Secondo altri, l'ecstasy sarebbe capace di indurre alterati stati di coscienza, cambiamenti nell'ambito della percezione sensoriale, implicazioni emotive, una lieve componente allucinatoria, un atteggiamento disforico e un certo impairment della memoria [34-36].

I disturbi del tono dell'umore, una condizione di irritabilità e di difficoltà psicologiche e relazionali emergono già dopo alcuni mesi di esposizione all'ecstasy: un week-end a tono elevato induce una “low mid-week”, cioè un basso tono nei giorni feriali in cui emergono gli aspetti problematici e le difficoltà dell'umore [37, 38]. Tali disturbi indotti dalla MDMA nell'uomo, e in parte anche gli effetti attesi, suggeriscono ancora una volta il coinvolgimento della serotonina, come già rilevato nell'animale da esperimento.

Aspetti neuroendocrini

In ambito neuroendocrino i primi rilievi sulla funzione serotonergica nell'uomo comprendono una mancata risposta in PRL al *challenge* con triptofano [39], un deficit nel liquor di 5-idrossi-indolacetico [40] e aumenti di PRL e ACTH in relazione dose-dipendente

con la MDMA [41]. Anche il sistema dopaminergico nell'uomo sembra essere alterato a causa dell'esposizione cronica all'ecstasy: casi di Parkinsonismo sono stati segnalati da diverse osservazioni cliniche [42-45]. In un consumatore cronico di ecstasy il rilievo anatomico-patologico non ha evidenziato livelli di dopamina al di fuori della norma, indicando, sebbene si tratti di un caso isolato, che le alterazioni del sistema dopaminergico indotte da MDMA possano essere più funzionali che organiche [46]. Il pretrattamento di volontari sani con aloperidolo (un antagonista dopaminergico) ha comportato una parziale attenuazione degli effetti positivi ed euforizzanti dell'ecstasy, senza interferire sugli effetti cardiovascolari, suggerendo una componente dell'azione di MDMA connessa con il coinvolgimento del sistema dopaminergico [47]. Deve essere inoltre sottolineato il fatto che la ketanserina, antagonista serotoninergico, e il citalopram (farmaco inibitore del *reuptake* della serotonina) si sono mostrati capaci di interferire sugli effetti soggettivi dell'ecstasy, molto più efficacemente dell'alooperidolo, ribadendo di nuovo il ruolo della serotonina nell'azione della MDMA [48].

Le difficoltà a studiare le alterazioni neuroendocrine indotte dall'ecstasy comprendono il problema di contattare e individuare campioni di soggetti esposti prevalentemente alla MDMA: gli studi di McCann [39] non sono del tutto attendibili avendo preso in considerazione soggetti con pesante abuso multiplo di sostanze (cocaína, LSD, benzodiazepine, ecc.), e non potendosi attribuire le alterazioni neuroendocrine rilevate all'ecstasy in sé, ma piuttosto all'esposizione a un insieme di sostanze.

Nostri studi su un campione più omogeneo di consumatori di MDMA con una spiccata preference per l'ecstasy, e che erano stati esposti anche all'alcol e alla cannabis in modo episodico, mostravano una mancata risposta in prolattina e cortisolo all'agonista serotoninergico d-fenfluramina, supportando l'ipotesi, almeno in relazione a specifiche aree del cervello, di un *impairment* del sistema della serotonina nella fase precoce dopo la sospensione delle sostanze [49]. Un campione di consumatori studiati dopo 12 mesi di astinenza dall'ecstasy mostravano nuovamente una parziale disfunzione del sistema serotoninergico, persistente dopo un anno, con la mancata risposta di PRL alla d-fenfluramina e il ripristino della risposta del cortisolo all'agonista serotoninergico [51]. In questi soggetti emergevano tratti temperamentalmente specifici ed evidenti problematiche del tono dell'umore: i consumatori erano più aggressivi dei soggetti di controllo, con incrementati punteggi al *Buss Durkee Hostility Inventory*, avevano un punteggio elevato di *novelty seeking* al *Tridimensional Personality Questionnaire* [49] e presentavano una condizione di depressione misurabile sia clinicamente che con la scala di Hamilton.

Le risposte al test serotoninergico erano inversamente correlate con i livelli di aggressività a tre settimane dalla sospensione di ecstasy così come significativa risultava la correlazione negativa tra funzione serotoninergica e temperamento *novelty seeking*. A 12 mesi dalla sospensione di MDMA i tratti temperamentalmente continuavano a correlare con la risposta serotoninergica, come ci si poteva aspettare trattandosi di condizioni stabili e geneticamente determinate; al contrario l'aggressività si era ridotta e non presentava più la correlazione osservata a tre settimane di astinenza con il quadro neuroendocrino; persistevano invece i disturbi del tono dell'umore.

Se da un lato questi risultati indicano la possibilità di alterazioni neuro-ormonali e cliniche a lungo termine, dall'altro alcuni disturbi appaiono reversibili, lasciando ipotizzare che si tratti di sintomi direttamente indotti dagli effetti farmacologici dell'ecstasy. Per ciò che concerne i disturbi persistenti, e il deficit serotoninergico a lungo termine associato, non è possibile escludere che non fossero presenti, almeno in parte, prima dell'assunzione dell'ecstasy: si potrebbe trattare di una condizione psicobiologica preesistente, caratteristica degli adolescenti con problemi psichici e comportamentali, tali da aver essi stessi condizionato il ricorso alle droghe e la *preference* per l'ecstasy, in un tentativo inconscio di automedicazione.

In ogni caso, uno studio attuato con un altro agonista serotoninergico, la m-clorofenilpiperazina, ottiene risultati in pieno accordo con quelli appena descritti anche in questo esperimento PRL e cortisolo non rispondono appieno, come possibile conseguenza della neurotossicità dell'ecstasy [52]. Lo stesso gruppo di studiosi fornisce una documentazione evidente delle alterazioni del sistema serotoninergico associate all'impiego di ecstasy nell'uomo, utilizzando tecniche di *brain imaging* [16]. La PET mostra un deficit sostanziale del transporter della serotonina nei consumatori di MDMA, senza giungere peraltro a considerazioni conclusive riguardo alla reversibilità, né tantomeno alla possibilità che tale condizione possa preesistere almeno in parte all'impatto con la droga.

Secondo dati recentissimi [53], il test con un agonista dopaminergico, la bromocriptina, otterrebbe nei consumatori di ecstasy una risposta di GH inadeguata, con un ridotto incremento dell'ormone rispetto a soggetti controllo non esposti all'ecstasy: tale deficit di sensibilità dopaminergica, verificato nell'uomo a livello del recettore post-sinaptico, sarebbe connesso con il protratto blocco del transporter della dopamina descritto ripetutamente nell'animale da esperimento esposto all'ecstasy [25-28]. Tale blocco del *reuptake* di dopamina potrebbe a sua volta aver condizionato un'elevata concentrazione della monoamina, a livello intra-sinaptico (dopamina extra-cellulare), con la

conseguente *down-regulation* del recettore post-sinaptico. Anche in questo ambito non è possibile asserire con certezza che il quadro neuro-ormonale evidenziato sia del tutto riconducibile in termini causali alla azione farmacologica dell'ecstasy, essendo note le alterazioni del recettore D2 descritte in relazione alla vulnerabilità per l'abuso di sostanze [54], e le disfunzioni del meccanismo di trasporto della dopamina associate ai disturbi del tono dell'umore [55] o alla iperattività con deficit di attenzione [56], tutte condizioni che potrebbero aver aperto la strada all'assunzione di ecstasy.

Verosimilmente in relazione alle alterazioni *neuroendocrine* descritte, un certo numero di sintomi psichici e di problemi comportamentali sono stati riportati nei consumatori di ecstasy esposti cronicamente alla sostanza. Una condizione clinica che comprende irritabilità, apatia, perdita dell'acuità cognitiva e della memoria, disturbi del tono dell'umore è stata descritta da Curran e Travili [37]. Una persistente depressione del tono dell'umore sembra accompagnare i consumatori che fanno un uso più pesante della sostanza [57, 58]. Gli stessi sarebbero affetti da uno stato d'ansia che perdura alla sospensione del farmaco [59, 60] e può giungere a essere invalidante o a condizionare il ricorso ad altre sostanze psicoattive. Elevati livelli di impulsività sono stati dimostrati in soggetti che avevano abusato di ecstasy per periodi prolungati [61] e, in analogia, gli stessi soggetti hanno mostrato punteggi elevati alle scale di Zuckerman inerenti il comportamento di ricerca di esperienze a forte contenuto emozionale [62]. Un nostro studio su un campione più allargato di consumatori, rispetto ai soggetti inclusi nel protocollo neuro-ormonale, rileva nuovamente elevati punteggi alla scala per la ricerca di novità (TPQ di Cloninger) e difficoltà nell'adattamento sociale evidenziati con la scala di Eysenck [63].

Più elevati livelli di ostilità alla scala SCL-90 sono stati evidenziati da Parrott [60] soltanto nei pazienti che avevano assunto dosi elevate di ecstasy. Difficoltà della progettualità, dell'attenzione e delle *performance* cognitive sono state descritte nei consumatori di ecstasy [64], insieme con un persistente deficit della memoria, anche in soggetti che avevano fatto dell'ecstasy solo un impiego ricreazionale [38, 60]. E ancora la capacità di apprendimento sembra essere compromessa dall'ecstasy in conseguenza di una pesante esposizione al farmaco [36]. I disturbi del sonno, con una riduzione media del sonno non-REM, sembrano anch'essi affliggere i consumatori di MDMA, con una condizione di agitazione nel corso del sonno e di risvegli precoci [55]. Secondo alcuni addirittura la MDMA sarebbe capace di indurre condizioni cliniche estremamente problematiche quali la depersonalizzazione protratta, gli episodi di euforia alterni al pensiero suicida, forme di anoressia che non recedono alla sospensione della sostanza [65].

Infine, la relazione tra ecstasy e comportamento aggressivo è stata approfondita in uno studio preliminare in laboratorio umano, verificando l'aggressività sperimentalmente indotta in consumatori di MDMA astinenti da tre settimane: gli *ecstasy users* sono più aggressivi dei controlli normali, e anche significativamente più aggressivi degli eroinomani, con accentuate risposte alle provocazioni indotte dal test, durante tutte e tre le sessioni dell'esperimento [66]. Le risposte aggressive nei soggetti studiati correlavano con l'entità della esposizione all'ecstasy, suggerendo che l'aggressività sia un effetto farmacologico diretto della MDMA. Gli *ecstasy users* mostravano accentuate risposte per quanto riguarda la noradrenalina e l'adrenalina nel corso della *performance* conflittuale sperimentalmente indotta, fatto che può essere ricondotto con la capacità dell'ecstasy di interferire sulla secrezione e il transporter delle catecolamine [67, 68], oppure riferito alle correlazioni biologiche dell'aggressività nei soggetti studiati [69]. Gli stessi soggetti presentano una risposta ridotta in ACTH e cortisolo allo stress durante il confronto conflittuale, ad indicare, anche in questo caso, una possibile disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene.

Da più parti è stato ipotizzato che l'ecstasy possa assumere il ruolo di una *gateway drug*, proprio per il basso costo, la diffusione nel mondo degli adolescenti senza stigmatizzazioni, la capacità di indurre disturbi, anche quando utilizzata a livello ricreazionale, favorendo, in individui caratterizzati da vulnerabilità psicobiologica, l'impiego di altre sostanze per medicare le difficoltà fatte emergere dall'ecstasy. Il fatto che l'ecstasy venga assunta da soggetti giovani, spesso nel pieno dell'età evolutiva, può tradursi in un danno, e in una occasione di legame additivo, ancora maggiore; secondo Laviola [70] l'esposizione del topo agli amfetamino-derivati immediatamente dopo la pubertà induce effetti più consistenti di quelli misurati nei soggetti adulti: si tratterebbe di una sorta di ipersensibilità all'ecstasy connessa anche con le caratteristiche temperamentali degli adolescenti. Se si considera inoltre la capacità dell'ecstasy di incrementare il release di dopamina indotto dalla cocaina (addirittura raddoppiandolo), come documentato nell'animale da esperimento [61], si può immaginare che i consumatori possano abbinare le due sostanze per ottenere un potenziamento della gratificazione.

Occorre da ultimo sottolineare che l'abbinamento con la musica techno, o comunque con musica molto ritmata, sembra essere l'ambito elettivo in cui i consumatori fruiscono degli effetti dell'ecstasy: questa associazione può indurre un sinergismo fondato su elementi biochimici, essendo stati dimostrati gli effetti neuroendocrini, e in particolare sulle catecolamine, della musica techno [71]. Si può ipotizzare l'instaurarsi di modificati stati di coscienza, come avviene nel caso

della trance, una sorta di trance inconsapevole all'interno delle discoteche connessa con la stimolazione sinergica delle monoamine cerebrali da parte dell'esercizio fisico, della stimolazione sonora, degli stimoli luminosi, dell'effetto del *crowding* e in qualche caso degli amfetamino-derivati. Appare ovvio il rischio di passare da una trance inconsapevole alla guida di una automobile nelle ore della notte.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 10 giugno 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Ali SF, Newport GD, Scaliet AC, Binienda Z, Ferguson SA, Balley JR, Paule MG, Slikker VV Jr. Oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produces selective serotonergic depletion in the nonhuman primate. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15(2):91-6.
2. Colado M, Murray TK, Green AR. 5-HT loss in rat brain following methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizoclipine. *Br J Pharmacol* 1993;583-9.
3. Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy" (3,4-methylenedioxymethamphetamine, "MDMA") serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1817-21.
4. De Souza EB, Battaglia G, Insel TL. Neurotoxic effect of MDMA on brain serotonin neurons: evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann NY Acad Sci* 1990;600:682-97.
5. Slikker W, Ali SF, Scaliet C, Frith CH, Newport GD, Bailey JR. Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;94:448-57.
6. Fischer CA, Hatzidimitriou G, Katz JL, Ricaurte GA. Reorganization of ascending serotonin axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurosci* 1995;5:5476-85.
7. Shankaran M, Gudeisky GA. A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147(1):66-72.
8. Shankaran M, Gudeisky GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61(4):361-6.
9. Yeh S Y. N-tert-butyl-alpha-phenyl-nitron protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced depletion of serotonin in rats. *Synapse* 1999;31(3):169-77.
10. Commins DL, Vosmer G, Virus R, Woolverton W, Schuster C, Seiden L. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:338-45.
11. Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN, Marra S, De Souza EB. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:713-20.
12. Molliver ME, Berger UV, Mamounas LA, Molliver DC, O'Hearn EG, Wilson MA. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann NY Acad Sci* 1990;600:640-4.
13. O'Hearn EG, Battaglia G, DeSouza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 1988;8:2788-803.
14. Ricaurte GA, De Lanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988;446:165-68.
15. Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:1-7.
16. McCann UD, Szabo Z, Scheff U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998;352 (9138):1433-7.
17. Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. Lasting effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on central serotonergic neurons in non-human primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:616-22.
18. Robinson TE, Castaneda E, Whishaw IQ. Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacology* 1993;8(1):77-85.
19. Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheff U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Toxicol Lett* 2000;15(1):12-113:143-6.
20. Mann H, Ladenheim B, Hirata H, Moran TH, Cadet JL. Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant knockout mice. *Brain Res* 1997;769(2):340-6.
21. Koch S, Galloway MP. MDMA induced dopamine release *in vivo*: role of endogenous serotonin. *J Neural Transm* 1997;104(2-3):135-46.
22. Obradovic T, Imel KM, White SR. Repeated exposure to methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters *nucleus accumbens* neuronal responses to dopamine and serotonin. *Brain Res* 1998;785(1):1-9.
23. Kalivas PW, Duffy P, White SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(6):469-79.
24. Fischer HS, Zernig G, Schatz DS, Humpel C, Saria A. MDMA ("ecstasy") enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *Eur J Neurosci* 2000;12(4):1385-90.
25. Saboi KE, Seiden LS. Reserpine attenuates D-amphetamine and MDMA-induced transmitter release *in vivo*: a consideration of dose, core temperature and dopamine synthesis. *Brain Res* 1998;806(1):69-78.
26. Metzger RR, Hanson GR, Gibb JW, Fleckenstein AE. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced acute changes in dopamine transporter function. *Eur J Pharmacol* 1998;22;349(2-3):205-10.

27. Colado MI, O'Shea E, Granados R, Esteban B, Martin AB, Green AR. Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy") administration. *Br J Pharmacol* 1999;126(4):911-24.
28. Irvani MM, Asari D, Patel J, Wiczorek WJ, Kruk ZL. Direct effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, *nucleus accumbens*, *substantia nigra pars reticulata*, and the dorsal raphe nucleus slices. *Synapse* 2000;36(4):275-85.
29. Rezvani AH, Garges PL, Miier DB, Gordon CJ. Attenuation of alcohol consumption by MDMA (ecstasy) in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 19-143(1)-103-10.
30. Johnson M, Bush LG, Hanson GR, Gibb JW. Effects of ritanerlin on the 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced decrease in striatal serotonin concentration and on the increase in striatal neurotensin and dynorphin A concentrations. *Biochem Pharmacol* 1993;46(4):770-2.
31. Biisky EJ, Montegut MJ, Nichols ML, Reid LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59(1):215-20.
32. McCann UD, Ricaurte GA. Reinforcing subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(3):214-7.
33. Solowij N., Hall W. Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstasy" users and their experiences with the drug. *Br J Addict* 1992;87:1161-72.
34. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:319-327.
35. Krystal JH, Price LH, Opsahi C, Ricaurte GA, Heninger GR. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:331-341.
36. 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.
37. Curran HV, Travili RA. Mood and cognitive effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end "high" followed by mid-week low. *Addiction* 1997;92(7):821-31.
38. Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139(3):261-8.
39. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Anderson GM, Heninger GR. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(7):625-31.
40. McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 1994;10(2):129-38.
41. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996;73(1-2):103-7.
42. Baggott M, Mendelson J, Jones R. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999;341(18):1400-1.
43. Sewell RA, Cozzi NV. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999;341(18):1400-1.
44. Borg GJ. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999;341(18):1400; discussion 1401.
45. Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1996;340(18):1443.
46. Kish SJ, Furukawa Y, Ang L, Vorce SP, Kalasinsky KS. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology* 2000;55(2):294-6.
47. Liechti ME, Volienweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):269-74.
48. Liechti ME, Geyer MA, Heli D, Volienweider FX. Effects of MDMA (ecstasy) on pre inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol or ketanserin. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(3):240-52.
49. Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R, Caccavari R, Delsignore R. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(1):1-9.
50. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F. Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 2000;47:127-36.
51. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
52. McCann UD, Eliguiashvili V, Merti M, Murphy DL, Ricaurte GA. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147(1):56-65.
53. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Gardini S., Delsignore R., Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans. *Behav Brain Res* 2002 (in press).
54. Blum K, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Sheridan PJ. The D2 dopamine receptor gene as a predictor of compulsive disease: Bayes' theorem. *Funct Neurol* 1995;10(1):3744.
55. Laasonen-Balk T, Kuikka J, Viinamaki H, Husso-Saastamoinen M, Lehtonen J, Tiihonen J. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144(3):282-5.
56. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999;354(9196):2132-3.
57. Morgan MJ. Lasting psychological sequelae of recreational use of MDMA (Ecstasy): controlled studies in humans. *J Psychopharmacol* 1998a;12:101-2.
58. Gamma A, Buck A, Berthold T, Heli D, Volienweider FX. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(4):388-95.

59. 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 (Berl)* 2001 Jan 1;153(2):196-202.
60. Parrott AC, Sisk E, Turner JJ. Psychobiological problems in heavy "ecstasy" (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;1;60(1):105-10.
61. Morgan MJ. Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 1998;9:252-64.
62. Zuckerman M. *Sensation seeking. Beyond the optimal level of arousal*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1979.
63. Gerra G, Zaimovic A, Rizzi O, Timpano M, Zambelli U, Ventimiglia C. Substance abuse among high-school students: relationship with social coping and temperament. *Bulletin of Narcotics UNDCP*. vol. 1-2, p. 75-96, 1999.
64. 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.
65. Wodarz N, Boning J. "Ecstasy"-induced psychotic depersonalization syndrome. *Nervenarzt* 1993;64(7):478-80.
66. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Experimentally-induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy") use history: psychobiological correlates. *Drug Alcohol Dependence* (in press).
67. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001;39:32-41.
68. Rothman RB, Partilla JS, Baumann MH, Dersch CM, Carroll FI, Rice KC. Neurochemical neutralization of methamphetamine with high-affinity nonselective inhibitors of biogenic amine transporters: a pharmacological strategy for treating stimulant abuse. *Synapse* 2000;35:222-7.
69. Mayerhofer A, Bartke A, Began T. Catecholamines stipulate testicular steroidogenesis *in vitro* in the Siberian hamster. *Biol Reprod* 1993;48:883-8.
70. Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescent and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23(7):993-1010.
71. Gerra G, Zaimovic A, Franchini D, Palladino M, Giucastro G, Reali N, Maestri D, Caccavari R, Delsignore R, Brambilla F. Neuroendocrine responses of healthy volunteers to "technomusic": relationships with personality traits and emotional state. *Int J Psychophysiol* 1998;28(1):99-111.