

## **MDMA:**

### **evidenze neurobiologiche e aspetti comportamentali**

#### **Gilberto Gerra**

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

E' stato dimostrato che l'esposizione cronica all'ecstasy è capace di produrre alterazioni presinaptiche sui terminali degli assoni serotoninergici, con una azione che coinvolge la sintesi di ATP e la pompa Na-K a livello sinaptico. La MDMA provocherebbe una inibizione del transporter della serotonina, con un blocco del reuptake della monamina cerebrale e il possibile rischio di una "deplezione", o esaurimento, dei depositi della stessa (Ali et al., 1993; Colado et al., 1993).

Si verrebbe a realizzare una condizione definita di "porte sempre aperte" per la serotonina, e una incapacità a immagazzinarla nelle vescicole presinaptiche (Rudnick and Wall, 1992; De Souza et al., 1990).

Una consistente serie di studi ha mostrato il deficit di serotonina e dei suoi metabolici nell'animale da esperimento (Slikker et a., 1988; Fischer et al., 1995). Secondo Shankaran e Gudelsky la MDMA produce una persistente deplezione di serotonina nel cervello del ratto (1999), in particolare nei nuclei della base e nello striato (Shankaran et al., 1999). Ridotti livelli di serotonina e di acido 5-idrossi-indolacetico sono stati rilevati da altri nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nello striato del topo esposto all'ecstasy (Yeh, 1999).

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 serotoninergico, comprendenti, la serotonina, l'acido 5-idrossi-indolacetico, l'enzima triptofano idrossilasi, il transporter per la serotonina (Commins et al., 1987; Insel et al., 1989; Molliver et al., 1990; O'Hearn et a., 1988; Ricaurte et al., 1988; Schmidt, 1987; McCann et al., 1998).

Il termine "denervazione" è stato suggerito per definire il consistente danno prodotto dall'ecstasy sui neuroni serotoninergici (Ricaurte et al., 1992; Robinson et al., 1993).

Tale danno non sembra essere rapidamente reversibile alla sospensione della esposizione alla MDMA: nei primati le alterazioni del sistema serotoninergico sono di lunga durata (Insel et al., 1989; Ricaurte et al., 1988), e appaiono permanenti in alcune regioni cerebrali (Fischer et al., 1995; Ricaurte et al., 2000). 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 (De Souza et al., 1990).

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 all'MDMA producono una consistente disfunzione del sistema della dopamina a livello sperimentale (Crespi et al., 1997; Mann et al., 1997; Koch and Galloway, 1997). Cambiamenti persistenti a lungo termine nella trasmissione dopaminergica sono stati evidenziati nel nucleus accumbens del ratto dopo la somministrazione di MDMA (Obradovic et al., 1998).

La concentrazione extracellulare di dopamina è stata ripetutamente trovata elevata nel nucleo accumbens e in altre aree del cervello in animali trattati con ecstasy (Kalivas et al., 1998; Fischer et al., 2000). Aumentati livelli di dopamina extracellulare nell'ippocampo, ma non nello striato, negli animali esposti all'ecstasy sono stati dimostrati da altri Autori (Shankaran e Gudelsky, 1998, 1999). Secondo alcuni MDMA sembra essere capace di incrementare il release di dopamina attraverso un meccanismo vescicolare (Sabol and Seiden, 1998). L'aumentata concentrazione di dopamina extracellulare sarebbe il frutto, secondo altri, di una alterazione del transporter della dopamina piuttosto che di un aumentato release della stessa (Metzger et al., 1998; Colado et al., 1999; Iravani et al., 2000).

L'ecstasy si è dimostrata capace di contrastare la preference per l'alcool nell'animale da esperimento, e tale effetto sarebbe vanificato dal pretrattamento con naltrexone (Rezvani et al., 1992). Assieme a questa osservazione sull'azione dell'antagonista dei recettori oppioidi sugli effetti dell'MDMA, anche un incremento di dinorfina dopo la somministrazione di ecstasy è stata riportata nel topo (Johnson et al., 1993). MDMA sembra essere capace di indurre una place-preference condizionata, verosimilmente proprio in relazione alla sua azione dopaminergica (Bilsky et al., 1998), lasciando intuire che con l'ecstasy si possa instaurare un rapporto additivo.

In relazione a questa distinzione tra azione serotoninergica 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 dell'MDMA, ma non

quelli gratificanti che sottenderebbero una azione sulla dopamina (McCann and Ricaurte, 1993).

Per quanto concerne gli effetti dell'ecstasy nell'uomo diversi studi hanno investigato le aspettative dei consumatori rispetto all'MDMA: Nadia Solowij ha raccolto da oltre 100 ecstasy users quali fossero gli effetti desiderati del farmaco (Solowij et al., 1992). Gli stessi riferivano un miglioramento del tono dell'umore, una percezione di intimità, l'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, 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 (Greer e Tolbert, 1986; Krystal et al., 1992; Nichols, 1986).

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 (Curran and Travill, 1997; Parrot and Lasky, 1998).

Tali disturbi indotti dall'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.

In ambito neuroendocrino i primi rilievi sulla funzione serotoninergica nell'uomo comprendono una mancata risposta in PRL al challenge con triptofano (Price, 1989), un deficit nel liquor di 5-idrossi-indolacetico (McCann et al., 1994) e aumenti di PRL e ACTH in relazione dose-dipendente con l'MDMA (Grob et al., 1996).

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 (Baggott et al., 1999; Sewell and Cozzi, 1999; Borg, 1999; Mintzer et al., 1999). 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 (Kish et al., 2000).

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 (Liechti e Vollenweider, 2000). 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'aloiperidolo, ribadendo di nuovo il ruolo della serotonina nell'azione della MDMA (Liechti et al., 2001).

Le difficoltà a studiare le alterazioni neuroendocrine indotte dall'ecstasy comprendono il problema di contattare e individuare campioni di soggetti esposti prevalentemente all'MDMA: gli studi di McCann (1994) non sono del tutto attendibili avendo preso in considerazione soggetti con pesante abuso multiplo di sostanze (cocaina, LSD, benzodiazepine etc), e non potendosi attribuire le alterazioni neuroendocrine rilevate alla 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'alcool 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 (Gerra et al., 1998a). 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 (Gerra et al., 2000). In questi soggetti emergevano tratti temperamentali 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 Threedimensional Personality Questionnaire (Cloninger et al., 1987) 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 temperamentali continuavano a correlare con la risposta serotoninergica, come ci si poteva aspettare trattandosi di

condizioni stabili e geneticamente determinate; al contrario la aggressività si era ridotta e non presentava più la correlazione osservata a 3 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-clorofenil-piperazina, 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 (McCann et al., 1999). 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" (McCann et al., 1998). 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 in corso di pubblicazione (Gerra et al., in press), 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 (Sabol and Seiden, 1998; Metzger et al., 1998; Colado et al., 1999; Iravani et al., 2000). 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-regolazione 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 (Blum et al., 1995), e le disfunzioni del meccanismo di trasporto della dopamina associate ai disturbi del tono dell'umore (Laasonen-Balk, 1999) o alla iperattività con deficit di attenzione (Dougherty et al., 1999), 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 Travill (1997). Una persistente depressione del tono dell'umore sembra accompagnare i consumatori che fanno un uso più pesante della sostanza (Morgan et al., 1998; Gamma et al., 2000). Gli stessi sarebbero affetti da uno stato d'ansia che perdura alla sospensione del farmaco (Verkes et al., 2001; Parrott et al., 2000) 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 (Morgan et al., 1998b) e, in analogia, gli stessi soggetti hanno mostrato punteggi elevati alle scale di Zuckerman inerenti in comportamento alla ricerca di esperienze a forte contenuto emozionale (Zuckerman et al., 1979). 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 (Cloninger TPQ) e difficoltà nell'adattamento sociale evidenziati con la scala di Eysenck (Gerra et al., 1999).

Più elevati livelli di ostilità alla scala SCL-90 sono stati evidenziati da Parrott et al., (2000) 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 (Schifano et al., 1998), insieme con un persistente deficit della memoria, anche in soggetti che avevano fatto dell'ecstasy solo un impiego ricreazionale (Parrott e Lasky, 1998; Parrott et al., 1998). E ancora la capacità di apprendimento sembra essere compromessa dall'ecstasy in conseguenza di una pesante esposizione al farmaco (Morgan et al., 1998b).

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 (Parrott et al., 2000).

Secondo alcuni addirittura 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 (Wodarz e Boning, 1993).

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 3 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 (Gerra et al., in press). Le risposte aggressive nei soggetti studiati correlavano con l'entità della esposizione all'ecstasy, suggerendo che l'aggressività sia un effetto farmacologico diretto dell'MDMA. Gli ecstasy users mostravano accentuate risposte in noradrenalina ed 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 (Rothman et al., 2000; 2001), oppure riferito alle correlazioni biologiche dell'aggressività nei soggetti studiati (Mayerhofer et al., 1993). 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 ecstasy possa assumere il ruolo di una gate-way 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 dalla vulnerabilità psico-biologica, 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 (Laviola et al., 1999) la 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 iper-sensibilità 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 (Morgan et al., 1998), 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 (Gerra et al., 1998b). 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.



## BIBLIOGRAFIA

- Ali SF, Newport GD, Scallet AC, Binienda Z, Ferguson SA, Bailey JR, Paule MG, Slikker W Jr. Oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produces selective serotonergic depletion in the nonhuman primate. *Neurotoxicol Teratol* 1993 Mar-Apr;15(2):91-6
- Baggott M, Mendelson J, Jones R. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999 Oct 28;341(18):1400-1
- Bilsky 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 Jan;59(1):215-20
- 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 Jan-Feb;10(1):37-44
- Borg GJ. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999 Oct 28;341(18):1400; discussion 1401
- Cloninger CR (1987): A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry* 44: 573-588.
- Colado M.I., Murray T.K. Green A.R. 5-MT loss in rat brain following methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizoclipine. *Br J Pharmacol.*, 108, (1993), 583-589.
- 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 Feb;126(4):911-24
- Commins DL, Vosmer G, Virus R, Woolverton W, Schuster C, Seiden L. (1987): Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 241: 338-45.
- Crespi D, Mennini T, Gobbi M. Carrier-dependent and Ca(2+)-dependent 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4 methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. *Br J Pharmacol* 1997 Aug;121(8):1735-43
- Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of +/-3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997 Jul;92(7):821-31
- De Souza EB, Battaglia G, Insel TL (1990): Neurotoxic effect of MDMA on brain serotonin neurons: evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 600: 682-697.
- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999 Dec 18-25;354(9196):2132-3
- Fischer CA, Hatzidimitriou G, Katz JL, Ricaurte GA (1995): Reorganization of ascending serotonin axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurosci* 15: 5476-85.
- 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 Apr;12(4):1385-90
- Gamma A, Buck A, Berthold T, Hell D, Vollenweider FX. 3,4 Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as

measured by [ $^2\text{H}$ ]( $^3\text{H}$ )-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000 Oct;23(4):388-95

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 'techno-music': relationships with personality traits and emotional state. *Int J Psychophysiol* 1998b Jan;28(1):99-111

Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R, Caccavari R, Delsignore R. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylene dioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1998a Jan;13(1):1-9

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 LI Nos 1-2 pp. 75-96, 1999.

Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F: Long-lasting effects of  $\pm$ (3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 47: 127-136, 2000.

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-methylenedioxy-methamphetamine (mdma; "ecstasy") use history: psychobiological correlates. In press *Drug and Alcohol Dependence*.

Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Gardini S., Delsignore R., Brambilla F. Effects of (+/-) 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans. In press.

Greer G. Tolbert R., Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J. Psychoactive Drugs* 18, (1986), 319-327.

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

Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN, Marra S, De Souza EB (1989): 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 249: 713-20.

Iravani 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 Jun 15;36(4):275-85

Johnson M, Bush LG, Hanson GR, Gibb JW. Effects of ritanserin 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 Aug 17;46(4):770-2

Kalivas PW, Duffy P, White SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology* 1998 Jun;18(6):469-79

Kish SJ, Furukawa Y, Ang L, Vorce SP, Kalasinsky KS. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology* 2000 Jul 25;55(2):294-6

Koch S, Galloway MP. MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *J Neural Transm* 1997;104(2-3):135-46

Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR, Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *American Journal of Drug Alcohol Abuse*, 18, (1992) 331-341.

Laasonen-Balk T, Kuikka J, Viinamaki H, Husso-Saastamoinen M, Lehtonen J, Tiihonen J. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Jun;144(3):282-5

Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 Nov;23(7):993-1010

Liechti ME, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology* 2001 Mar;24(3):240-52

Liechti ME, Vollenweider 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

Mann H, Ladenheim B, Hirata H, Moran TH, Cadet JL. Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant (mdr1a) knockout mice. *Brain Res* 1997 Sep 26;769(2):340-6

Mayerhofer A, Bartke A, Began T: Catecholamines stimulate testicular steroidogenesis in vitro in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *Biol Reprod* 48: 883-888, 1993.

McCann UD, Eligulashvili V, Mertl M, Murphy DL, Ricaurte GA. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Nov;147(1):56-65

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 Jun;13(3):214-7

McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 1994 Apr;10(2):129-38

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA (1998): Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352 (9138): 1433-1437.

Metzger RR, Hanson GR, Gibb JW, Fleckenstein AE. 3-4-Methylenedioxymethamphetamine-induced acute changes in dopamine transporter function. *Eur J Pharmacol* 1998 May 22;349(2-3):205-10

Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999 May 6;340(18):1443

Molliver ME, Berger UV, Mamounas LA, Molliver DC, O'Hearn EG, Wilson MA (1990): Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann NY Acad Sci* 600: 640-64.

Morgan MJ Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 19:252-264, 1998b.

Morgan MJ: Lasting psychological sequelae of recreational use of MDMA (Ecstasy): controlled studies in humans. *J Psychopharmacol* 12: 101-102, 1998a.

Nichols D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J. Psychoactive Drugs*, 18, (1986), 305-313.

Obradovic T, Imel KM, White SR. Repeated exposure to methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters nucleus accumbens neuronal responses to dopamine and serotonin. *Brain Res* 1998 Feb 23;785(1):1-9

O'Hearn EG, Battaglia G, DeSouza EB, Kuhar MJ, Molliver ME (1988): Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*; 8: 2788-803.

Parrott AC, Lasky J: Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* Oct;139(3):261-268, 1998.

Parrott AC, Sisk E, Turner JJ Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000 Jul 1;60(1):105-10.

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 Jul;46(7):625-31

Rezvani AH, Garges PL, Miller DB, Gordon CJ. Attenuation of alcohol consumption by MDMA (ecstasy) in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Sep;43(1):103-10

Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW (1988): Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 446: 165-68.

Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB (1992): Lasting effects of ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine on central serotonergic neurons in non-human primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 616-622.

Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Toxicol Lett* 2000 Mar 15;112-113:143-6

Robinson TE, Castaneda E, Whishaw IQ (1993): Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacology* 8(1): 77-85.

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* 39:32-41, 2001.

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* 35: 222-227, 2000.

Rudnick G, Wall SC (1992): The molecular mechanism of "ecstasy" (3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)) serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 1817-1821.

Sabol 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 Sep 21;806(1):69-78

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* 52: 85-90, 1998.

Schmidt CJ (1987): Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 1-7.

Sewell RA, Cozzi NV. More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med* 1999 Oct 28;341(18):1400; discussion 1401

Shankaran M, Gudelsky GA. A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Nov;147(1):66-72

Shankaran M, Gudelsky GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 Dec;61(4):361-6

Slikker W, Ali SF, Scallet C, Frith CH, Newport GD, Bailey JR (1988): Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* 94: 448-57.

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*, 87, (1992), 1161-1172.

Verkes RJ, Gijssman 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

Wodarz N, Boning J. "Ecstasy"-induced psychotic depersonalization syndrome *Nervenarzt* 1993 Jul;64(7):478-80

Yeh SY. N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced depletion of serotonin in rats. *Synapse* 1999 Mar 1;31(3):169-77

Zuckerman M. *Sensation seeking: Beyond the optimal level of arousal*. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1979.