

# Psykiske og kognitive langtids effekter av ecstasy

## Sammendrag

*Bakgrunn.* MDMA (ecstasy) har vært og er fortsatt et populært rusmiddel blant yngre mennesker. MDMA modulerer serotoninomsetningen i hjernen, og har i dyrestudier vist å føre til aksonskade av serotonerge nevroner. Forstyrrelser i dette nevrotansmittersystemet kan føre til nevropsykiatriske lidelser. Det har derfor vært bekymring for at bruk av ecstasy hos mennesker skulle føre til et betydelig omfang av psykisk sykdom og nedsatt kognitiv funksjon. Vi ønsket å undersøke om humane studier kunne bekrefte disse bivirkningene av ecstasy.

*Materiale og metode.* Ti studier om sammenheng mellom bruk av ecstasy og psykisk helse samt 20 studier om sammenheng mellom bruk av ecstasy og kognitiv funksjon ble inkludert etter søk og utvelgelse av artikler etter bestemte kriterier. Tre av de gjennomgåtte studiene var longitudinelle studier, de øvrige var tverrsnittstudier.

*Resultater og fortolkning.* Det var en overhyppighet av både psykisk lidelse og kognitiv svekkelse hos brukere av ecstasy. Det var imidlertid mange metodologiske faktorer ved studiene som må vurderes før det kan konkluderes med en årsakssammenheng.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Denne artikkelen er basert på en fordypningsoppgave av Øystein Løvåsdal og Thomas Kjenner Titze ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Gudrun Høiseeth**  
gugu@fhi.no  
**Øystein Løvåsdal**  
**Thomas Kjenner Titze**  
**Jørgen G. Bramness**  
**Liliana Bachs**

Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
0403 Oslo

På slutten av 1980-tallet kom rapporter om at 3,4-metylendioksymetamfetamin (MDMA) (ecstasy) førte til nevronskade hos dyr, først og fremst av serotonerge nevroner (1). Ut over 1990-tallet økte bruken av ecstasy hos ungdom betydelig, og det var stor bekymring for om disse brukerne ville påføres permanent hjerneskade (2). Det er siden da gjennomført en rekke undersøkelser av effekten på mennesker, og vi ønsket å se om disse studiene kunne bekrefte at MDMA fører til kliniske symptomer som kan være forenlig med serotonerg nevronskade.

MDMA er et amfetaminderivat som øker frigjøringen og hemmer reopptaket av monoaminer, særlig serotonin, men også dopamin og noradrenalin (3, 4). Både MDMA og dets metabolitter er vist i dyreforsøk å føre til degenerering av serotonerge nevroner (4–7). Denne nevrotoksiske effekten ses ikke etter administrering av for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), som også fører til økt mengde serotonin i den synaptiske spalten (4). MDMA fører imidlertid i tillegg til en blokkering av transporten av serotonin fra nerveterminalens cytosol inn i presynaptiske vesikler. Dette medfører økt mengde fritt serotonin i nerveterminalens cytosol, noe som ikke ses etter administrering av selektive serotoninreopptakshemmere (1, 4, 8). Mange mener nevrotoksisiteten observert hos dyr er overførbart til mennesker, artsforskjeller tatt i betraktning (3, 9). Dette understøttes av at enkelte studier på mennesker har vist nedsatt konsentrasjon av serotoninmetabolitten 5-HIAA i cerebrospinalvæsken hos ecstasybrukere (3), samt nedsatt binding til serotonintransportere i flere områder av hjernen (10).

Nedsatt serotonerg aktivitet hos mennesker er satt i sammenheng med psykiske lidelser og redusert kognitiv funksjon, da det er vist at senking av serotonin nivået kan føre til både nedsatt stemningsleie og redusert hukommelse (3, 11, 12). Målet med denne litteraturgjennomgangen var å vurdere i

hvilken grad det finnes holdepunkter for at bruk av ecstasy hos mennesker fører til langtids effekter i form av psykisk lidelse og kognitiv svekkelse.

## Materiale og metode

Studier som besvarer spørsmålet om bruk av ecstasy fører til langtids bivirkninger i form av psykisk lidelse og kognitiv svekkelse, ble identifisert ved flere typer søk. For det første ble det søkt i databasen Medline ved hjelp av søkeordene «MDMA» eller «ecstasy» og «psychopathology» og «cognitive impairment». Dette gav henholdsvis 25 og 24 treff. Nyere primærstudier, fra tidsrommet 1998–2004, ble deretter identifisert blant disse, og relevante artikler ble inkludert etter visse kriterier. Vi ønsket først og fremst longitudinelle studier, men da få slike ble identifisert, måtte også tverrsnittstudier inkluderes. Av disse innbefattet vi fortrinnsvis studier som inneholdt en god kontrollgruppe bestående av personer som ikke brukte ecstasy, men ellers var så lik ecstasygruppen som mulig. Oversiktsartikler som omhandler samme tema, ble tatt med som tilleggs litteratur. For det andre ble referanselister i inkluderte artikler, både primærstudier og oversiktsartikler, gjennomgått, og studier fra disse ble inkludert etter samme kriterier som over. Det samme gjaldt litteratur som var kjent for forfatterne eller presentert på kongresser. Denne studien er således ikke en systematisk litteraturgjennomgang, men en litteraturstudie basert på et utvalg av den tilgjengelige litteraturen.

Til sammen 25 primærstudier ble inkludert. Tabell 1 viser studiene som omhandler sammenhengen mellom ecstasy og psykopatologi (13–22). To av disse studiene var longitudinelle (13, 14), de øvrige var tverr-

## ! Hovedbudskap

- MDMA (ecstasy) er vist å føre til aksonskade av serotonerge nevroner
- Nedsatt serotonerg aktivitet er satt i sammenheng med nevropsykiatriske lidelser
- Det ses en overhyppighet av både psykisk lidelse og kognitiv svekkelse hos brukere av ecstasy
- Vi vet ikke med sikkerhet at brukernes psykiske lidelser skyldes ecstasy

snittsstudier. Tabell 2 viser studiene som omhandlet sammenhengen mellom ecstasy og kognitiv funksjon (18–37). En av disse studiene hadde et longitudinelt design (23), de øvrige var tverrsnittsstudier.

## Resultater

I ti studier undersøkte man sammenhengen mellom ecstasy og psykopatologi. Disse viste alle at ecstasybrukere har økt forekomst av psykiske lidelser, nærmere bestemt depresjon, forskjellige typer angstlidelser, spiseforstyrrelser og somatoforme lidelser, men mye av denne overhyppigheten forsvinner når det korrigeres for bruk av andre rusmidler (tab 1). Kun i én studie (13) undersøkte man hvorvidt de psykiske lidelsene var til stede før debut av ecstasybruk: I nesten 90 % av tilfellene var én psykisk lidelse til stede før første gangs bruk av ecstasy, mens enkelte lidelser, som alvorlig depresjon, debuterte etter start av ecstasybruk hos så mange som 40 %.

I 20 studier så man på sammenhengen mellom ecstasy og kognitiv funksjon (tab 2), og av disse viste alle så nær som to (22, 32), nedsatte kognitive funksjoner, og da særlig hukommelse, hos ecstasybrukere. Disse funnene var i større grad til stede også når det ble korrigert for bruk av andre rusmidler.

## Diskusjon

Dyrestudier har med stor sikkerhet vist at MDMA fører til skade av serotonerge nevroner. Vi har i denne litteraturgjennomgangen vurdert i hvilken grad undersøkelser av mennesker kan bekrefte at bruk av ecstasy fører til kliniske symptomer på slik skade. De gjennomgåtte studiene tyder på at det er en overhyppighet av både psykisk lidelse og kognitiv svekkelse hos ecstasybrukere. For å konkludere med en årsakssammenheng må derimot flere forhold vurderes.

Studiene som har hevdet en årsakssammenheng mellom bruk av MDMA og nevrotoksisitet hos mennesker har flere metodologiske problemer (3, 19, 31, 34, 38–40). For det første er det vanskelig å finne MDMA-brukere som ikke har prøvd andre rusmidler, og det er derfor vanskelig å konkludere med at effektene som avdekkes skyldes MDMA og ikke blandingsmisbruk. Kun én av studiene i dette materialet hadde klart å finne en gruppe som hadde brukt kun ecstasy (34), mens andre har forsøkt å ta høyde for problemet ved å sammenlikne brukere av MDMA med en gruppe med samme rusmiddelprofil som ikke bruker MDMA (13, 21, 24–26, 29, 30). For det andre er det vanskelig å utelukke at tilstander som forelå før rusmiddelbruken startet, er årsak til symptomene. For å unngå denne feilkilden er det ønskelig at studiene har et longitudinelt design med start før debut av MDMA-eksponering. Kun én av studiene i vårt materiale har dette designet (13). For det tredje kan forskerspørsonene være et ikke-representativt utvalg, for eksempel de som aktivt søkte seg til behandling (19). De

**Tabell 1** Ti studier der man så på sammenhengen mellom ecstasy og forekomst av psykopatologi

Artikkel (referanse)	Antall ecstasybrukere undersøkt	Kontrollgrupper (n)	Økt frekvens av psykopatologi hos ecstasybrukere?	Signifikant etter kontroll for annen rusmiddelbruk? <sup>1</sup>
Lieb et al (13)	211	Andre rusmidler (1008) Ingen rusmidler (1329)	Ja	Ja
Daumann et al (14)	60	Ingen rusmidler (30)	Ja	Nei
Daumann et al (15)	28	Cannabis (28)	Ja	Nei
Parrott et al (16)	234	Ingen rusmidler (28)	Ja	Nei
Dughiero et al (17)	43	Andre rusmidler (102) Cannabis (97) Alkohol/tobakk (185) Ingen rusmidler (150)	Ja	Nei
Parrott et al (18)	282	Andre rusmidler (10)	Ja <sup>2</sup>	
Schifano et al (19)	150	Ingen rusmidler (45)	Ja <sup>2</sup>	
Wareing et al (20)	20	Ingen rusmidler (10)	Ja	Nei
Morgan et al (21)	33	Andre rusmidler (16) Ingen rusmidler (15)	Ja	Nei
Thomasius et al (22)	61	Andre rusmidler (29) Ingen rusmidler (30)	Ja	Delvis <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Manglende resultat betyr at slik kontroll ikke er utført

<sup>2</sup> Økt frekvens av psykopatologi relatert til økt dose ecstasy

<sup>3</sup> Signifikans etter kontroll for annen rusmiddelbruk gjelder kun for depresjon

**Tabell 2** 20 studier der man undersøkte sammenhengen mellom ecstasy og nedsatt kognitiv funksjon

Artikkel (referanse)	Antall ecstasybrukere undersøkt	Kontrollgrupper (n)	Nedsatt kognitiv funksjon hos ecstasybrukere?	Signifikans etter kontroll for annen rusmiddelbruk? <sup>1</sup>
Zakzanis & Young (23)	15	Ingen	Ja	
Morgan (24)	25	Andre rusmidler (22) Ingen rusmidler (19)	Ja	Ja
Bolla et al (25)	24	Andre rusmidler (24)	Ja	Ja
Heffernan et al (26)	76	Andre rusmidler (83)	Ja	Ja
Rodgers et al (27)	155	Cannabis (83) Ingen rusmidler (250)	Ja <sup>2</sup>	Ja
Verkes et al (28)	42	Ingen rusmidler (20)	Ja <sup>3</sup>	
Heffernan et al (29)	30	Andre rusmidler (31)	Ja	Ja
Fox et al (30)	14	Andre rusmidler (14)	Ja	Ja
Gouzoulis-Mayfrank et al (31)	60	Ingen rusmidler (30)	Ja <sup>4</sup>	
Simon & Mattick (32)	40	Cannabis (37)	Nei	Nei
Verdejo-Garcia et al (33)	38	Ingen rusmidler (31)	Ja <sup>5</sup>	Ja
Halpern et al (34)	23	Ingen rusmidler (16)	Ja <sup>4</sup>	Ja
Back-Madruga et al (35)	22	Ingen rusmidler (28)	Ja	
Wareing et al (36)	59	Andre rusmidler (31)	Ja	Ja
Croft et al (37)	11	Cannabis (18) Ingen rusmidler (31)	Ja	Nei
Parrott et al (18)	282	Ingen rusmidler (20)	Ja <sup>3</sup>	
Schifano et al (19)	150	Ingen rusmidler (31)	Ja	
Wareing et al (20)	20	Ingen rusmidler (10)	Ja	Ja
Morgan et al (21)	33	Andre rusmidler (16) Ingen rusmidler (15)	Ja	Ja
Thomasius et al (22)	61	Andre rusmidler (29) Ingen rusmidler (30)	Nei	Nei

<sup>1</sup> Manglende resultat betyr at slik kontroll ikke er utført

<sup>2</sup> Av kognitive funksjoner er kun langtidshukommelse nedsatt hos ecstasybrukere

<sup>3</sup> Grad av nedsatt kognitiv funksjon relatert til økt dose ecstasy

<sup>4</sup> Nedsatt kognitiv funksjon ses kun hos brukere av høye doser ecstasy

<sup>5</sup> Av kognitive funksjoner er nedsatt hukommelse mest relatert til ecstasybruk

fleste av de studiene som er gjennomgått her har derimot rekruttert fra «house parties», et utvalg som kan være mer representativt for ecstasybrukere (15, 16, 28, 32). For det fjerde er det usikkerhet rundt det faktiske innholdet av MDMA i ecstasytabletter. Gjennomgang av beslag fra både USA og Europa viser at ecstasytabletter de siste årene har inneholdt lite andre stoffer (7, 22, 41), men renhetsgraden kan ha vært lavere på 1990-tallet (38).

Flere studier (14–16, 20, 21) tyder på at den viste overhyppigheten av psykiske lidelser hos MDMA-brukere kan skyldes samtidig bruk av andre rusmidler enn ecstasy, siden funnene svekkes når det korrigeres for bruk av andre rusmidler. Dette er i samsvar med undersøkelser av ungdom i Norge, som viste en lavere forekomst av atferdsproblemer og angst/depresjon hos brukere av ecstasy enn hos brukere av amfetamin (42).

Når det gjelder kognitiv dysfunksjon, er det sterkere holdepunkter for at den overhyppigheten som ses hos ecstasybrukere, skyldes ecstasybruk direkte og ikke andre konfunderende faktorer. En studie viste også at grad av nedsatt hukommelse ikke bare er assosiert med mengde inntatt MDMA, men også til nedsatt konsentrasjon av serotonin-metabolitten 5-HIAA i cerebrospinalvæsken (25). Dette styrker mistanken om en årsaksammenheng mellom MDMA-bruk, serotonin og nedsatt kognitiv funksjon.

Denne litteraturgjennomgangen viser altså at det er en overhyppighet av psykiske lidelser og kognitiv svekkelse hos ecstasybrukere uten at den har klart å bekrefte at konsekvensene er så alvorlige som fryktet. Det er holdepunkter for at kognitiv svekkelse i større grad enn psykisk lidelse er relatert til bruk av ecstasy og ikke andre konfunderende faktorer som samtidig bruk av andre rusmidler. Våre funn er således forenlig med andre oversiktsartikler på området, som delvis hevder at det er grunn til bekymring angående serotonerg nevronskade og påfølgende psykiatriske og kognitive langtidspåfølgere av ecstasybruk (3, 7, 43), men at datagrunnlaget fremdeles er for svakt til å si med sikkerhet at bruk av ecstasy fører til klinisk relevante nevropsykiatriske lidelser (38, 44).

Manuskriptet ble godkjent 7.9. 2005.

#### Litteratur

- Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA et al. (+/-)-3,4-methylenedioxyamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in non-human primates. *JAMA* 1988; 260: 51–5.
- Morland J. Ecstasy – veien til ekstase eller fortvilelse? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2432–3.
- Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152: 230–48.
- Bogen IL, Haug KH, Myhre O et al. Short- and long-term effects of MDMA («ecstasy») on synaptosomal and vesicular uptake of neurotransmitters in vitro and ex vivo. *Neurochem Int* 2003; 43: 393–400.
- Jones DC, Duvauchelle C, Ikegami A et al. Serotonergic neurotoxic metabolites of ecstasy identified in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 422–31.
- De la Torre R, Farre M, Roset PN et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 137–44.
- Parrott AC. Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 557–77.
- Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of «ecstasy» [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1817–21.
- De la Torre R, Farre M. Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 505–8.
- McCann UD, Szabo Z, Seckin E et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [(11)C]McN5652 and [(11)C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1741–50.
- Riedel WJ, Sobczak S, Schmitt JA. Tryptophan modulation and cognition. *Adv Exp Med Biol* 2003; 527: 207–13.
- Evers EA, Tillie DE, van der Veen FM et al. Effects of a novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178: 92–9.
- Lieb R, Schuetz CG, Pfister H et al. Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 195–207.
- Daumann J, Hensen G, Thimm B et al. Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 398–404.
- Daumann J, Pelz S, Becker S et al. Psychological profile of abstinent recreational Ecstasy (MDMA) users and significance of concomitant cannabis use. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 627–33.
- Parrott AC, Milani RM, Parmar R et al. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychological problems. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 159: 77–82.
- Dughiero G, Schifano F, Forza G. Personality dimensions and psychopathological profiles of Ecstasy users. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 635–9.
- Parrott AC, Buchanan T, Scholey AB et al. Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 309–12.
- Schifano F, Di Furia L, Forza G et al. MDMA («ecstasy») consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 85–90.
- Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA («ecstasy»). *Br J Psychol* 2000; 9: 181–8.
- Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H et al. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 294–303.
- Thomasius R, Petersen K, Buchert R et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 85–96.
- Zakzanis KK, Young DA. Memory impairment in abstinent MDMA («Ecstasy») users: a longitudinal investigation. *Neurology* 2001; 56: 966–9.
- Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of «ecstasy» (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141: 30–6.
- Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA («Ecstasy») users. *Neurology* 1998; 51: 1532–7.
- Heffernan TM, Jarvis H, Rodgers J et al. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of Ecstasy. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 607–12.
- Rodgers J, Buchanan T, Scholey AB et al. Differential effects of ecstasy and cannabis on self-reports of memory ability: a web-based study. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 619–25.
- Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MS et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 153: 196–202.
- Heffernan TM, Ling J, Scholey AB. Subjective ratings of prospective memory deficits in MDMA («ecstasy») users. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 339–44.
- Fox HC, Toplis AS, Turner JJ et al. Auditory verbal learning in drug-free Ecstasy polydrug users. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 613–8.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Thimm B, Rezk M et al. Memory impairment suggests hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 819–27.
- Simon NG, Mattick RP. The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction* 2002; 97: 1523–9.
- Verdejo-Garcia AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar dA et al. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005; 30: 89–101.
- Halpern JH, Pope HG jr., Sherwood AR et al. Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 135–47.
- Back-Madruga C, Boone KB, Chang L et al. Neuropsychological effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA or ecstasy) in recreational users. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 446–59.
- Wareing M, Fisk JE, Murphy P et al. Verbal working memory deficits in current and previous users of MDMA. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 225–34.
- Croft RJ, Mackay AJ, Mills AT et al. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 153: 373–9.
- Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 35–58.
- Lyvers M, Hasking P. Have Halpern et al. (2004) detected «residual neuropsychological effects» of MDMA? Not likely. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 149–52.
- Morton J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 79–86.
- Parrott AC. Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 234–41.
- Pedersen W, Skrandal A. Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction* 1999; 94: 1695–706.
- Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 281–90.
- Montoya AG, Sorrentino R, Lukas SE et al. Long-term neuropsychiatric consequences of «ecstasy» (MDMA): a review. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 212–20.