

PSIHIATRIČNI VIDIKI ZASTRUPITVE S 3,4 METILENDIOKSIMETAMFETAMINOM

Miran Pustoslemšek*

UVOD

Jemanje MDMA (3,4 metilendioksimetamfetamin) je v zadnjem desetletju pri nas in v svetu v enormnem porastu. To predstavlja za psihiatrično, internistično, nevrološko in druge stroke številne nove terapevtske probleme in naloge.

ZGODOVINSKI PODATKI

Ime ecstasy v ožjem smislu pomeni MDMA, imenovan tudi XTC, Adam. V širšem smislu pa predstavlja številne podobne substance. Najbolj pogoste izmed teh so:

- MDEA (N-etil-3,4 metilendioksiamfetamin), imenovan tudi Eva;
- MDA (3,4 metilendioksiamfetamin);
- DOM (2,5 dimetoksi-4-metilamfetamin), imenovan tudi STP.

Doslej je bilo sintetiziranih več kot 50 halucinogenih amfetaminov.

MDMA je bil prvič sintetiziran leta 1914 v podjetju Merck kot sredstvo za hujšanje. V petdesetih letih ga je raziskovala ameriška vojska, ko je iskala »serum resnice«. Ponovno ga je »odkril« Aleksander Shulgin in začel s substancno v prvi polovici šestdesetih let kemično in izkustveno eksperimentirati. Drogo je posredoval psihoterapevtskim krogom, ki so začeli v poznih sedemdesetih letih razvijati razmeroma obsežen program psihoterapije z uporabo MDMA. Menda je samo en psihoterapevt, Shulginov prijatelj Leo Zof, uvedel v uporabo MDMA približno 4000 drugih psihoterapevtov. Ob koncu sedemdesetih let je začela uporaba MDMA prehajati iz razmeroma ozkih krogov v javno in masovno uporabo. Na prehodu iz osemdesetih v devetdeseta leta se je z novo glasbeno (sub)kulturo razširila po vsej Evropi.

* Miran Pustoslemšek, dr.med., Splošna bolnišnica Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Pivola 10, 2311 Hoče.

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

V Veliki Britaniji naj bi bilo en milijon uživalcev, na Nizozemskem pa pol milijona. V Nemčiji je po podatkih iz študije v letu 1995 občasno jemalo MDMA 11 do 13,8% prebivalcev starih med 12 in 25 let (Mc Cann, 1991).

Podatki za Slovenijo iz leta 1995: 1,2% petnajstletnikov, ki hodijo v šolo, je že poskusilo MDMA. Fantov je bilo 1,5%, deklet pa 0,9%. Po enaki metodologiji, narejeni na ljubljanskem vzorcu, je poskusilo MDMA 1,8% petnajstletnikov (2,7% fantov in 0,8% deklet). Ponovna študija iz leta 1998 pa pokaže 289% porast: 7% anketiranih dijakov je že poskusilo MDMA (7,9% fantov in 6% deklet) (Dekleva, 1999).

V Nemčiji je bilo leta 1996 20 smrtnih primerov zaradi MDMA (Mc Cann, 1991).

FARMAKOLOŠKI PODATKI IN NEVROTOKSIČNOST

MDMA proizvajajo v ilegalnih laboratorijih po metodi reduktivne deaminacije pri nizkem pritisku ali po t.i. Leuckart Wallachovi sintezi. Po podatkih iz analiz vsebuje približno polovica tablet oz. kapsul čisti MDMA. Pogosto najdene druge snovi so: MDEA, MDA, kofein, ketamin, kokain, strihnin. Prodaja se v obliki tablet ali kapsul z značilnimi imeni v 50 do 200 mg dozah.

Poleg običajnega peroralnega načina jemanja droge sta opisana tudi intranazalni in intravenozni način. Učinek po peroralnem jemanju se pojavi v 30 minutah, maksimalna plazemska koncentracija pa je dosežena v 60 do 90 minutah. Učinek traja 4 do 6 ur. Peroralna doza 1,5 mg/kg povzroči približno plazemsko koncentracijo 0,3 mg/l.

MDMA se v jetrih demetilira v dihidrometilamfetamin (DHMA) z encimom debrizokvin hidrosilazo (CYP 2D6), ki pripada citokromnemu sistemu P 450. Demetilacija je pomanjkljiva v posameznih primerih fenotipov, t.i. »slabih metabolizatorjev«. To je verjeten razlog za genetsko razliko v toksičnosti MDMA.

Molekule amfetaminskih derivatov so relativno stabilne v krvi in urinu. Dokažemo jih s kromatografskimi metodami, masno spektrografijo in

imunoencimskimi metodami. V urinu jih dokažemo še po 24 do 48 urah.

MDMA je snov iz skupine fenilalkilaminov, ki je deloma podobna drugim metamfetaminom, deloma pa izrazito halucinogenim drogam, kot je meskalin. Sproža od kalcija neodvisno sproščanje monoaminskih prenašalcev v CŽS, je torej indirektni simpatikomimetik. V nižjih dozah učinkuje le na dopaminski in noradrenalski sistem, v višjih pa tudi na serotoninski sistem. Podobno kot amfetamin povzroča sproščanje dopamina in noradrenalina iz živčnih končičev in v tem oziru deluje kot stimulator CŽS z evforizirajočim učinkom. Glede na amfetamin ima približno 10% stimulirajočega učinka na CŽS. Pri serotoninskem sistemu ima več prijemašč. V serotoninski nevron vstopi preko transportnega sistema za ponovni privzem serotonina in v nevronu sproži hitro sproščanje serotonina v bolusu. MDMA tudi inhibira ponovni privzem serotonina ter kompetitivno inhibira MAO-A, ki razgrajuje serotonin intracelularno. Prav tako inhibira aktivnost triptofan hidroksilaze. Ta encim je nujno potreben za tvorbo serotonina in tudi določa hitrost njegove tvorbe. Akutna inaktivacija tega encima je posledica oksidacije občutljivih mest, prolongirana znižana aktivnost pa odraža izgubo serotoninskih živčnih končičev, do katere pride pri dolgotrajnem jemanju MDMA ali pa pri jemanju visokih doz.

MDMA torej učinkuje kot kombinacija stimulirajočega, amfetaminu podobnega učinka in halucinogenega učinka, podobnega ostalim halucinogenom, ki prav tako učinkujejo na serotoninski sistem. LSD naj bi po trenutno veljavnih ocenah deloval kot delni agonist na postsinaptičnih serotoninskih receptorjih.

Do razvoja tolerance na psihoaktivni učinek pride izredno hitro. Že učinki naslednje doze niso več takšni kot pri prvi. To povzroči poskuse doseganja istega učinka z jemanjem novih in višjih odmerkov droge, kar povzroči vedno več stimulativnega učinka, ki prevlada nad halucinogenim in empatogenim učinkom. Posledici tega sta večja verjetnost akutnih psihopatoloških in toksičnih sistemskih učinkov ter dokazan nevtoksični učinek. Študije na živalih so pokazale dvofazni padeč koncentracije serotonina v CŽS. Akutno pade koncentracija po 3 do 6 urah po začetku delovanja in pride v 24 urah do normalnega nivoja. Nato pride do progresivnega upada, ki lahko persistira glede na višino

doze do enega leta in več. Akutna izguba je verjetno posledica sproščanja iz živčnih končičev, dolgoročna pa je verjetno povzročena z nevrotoksično degeneracijo serotoninskih živčnih končičev. Podobnih sprememb v nivoju in dinamiki dopamina in noradrenalina pri dajanju MDMA niso opažali.

V številnih primerih serotoninskega sindroma po zaužitju MDMA ni šlo za masivna predoziranja, zato je verjetno akutna toksičnost povezana z idiosinkrazijo, torej individualno pogojena. Opisan je pacient, ki je zaužil 40 tablet MDMA in ni imel posledic. V poročilih o smrtnih primerih zaradi zaužitja MDMA so izmerili koncentracijo v krvi od 0,2 mg/l do 7,0 mg/l.

Glede dolgoročnih degenerativnih učinkov so zaskrbljujoča tri dejstva (Fischer, 1995):

- količina substance, ki jo jemljejo t.i. rekreacijski uporabniki je primerljiva s količino, ki povzroča toksične učinke na nehumanih tkivih;
- izguba serotoninskih nevronov pri primatih je lahko ireverzibilna;
- redni uživalci MDMA imajo znižane koncentracije 5-hidroksi indolacetne kisline v likvorju ter znižan prolaktinski odgovor na aplikacijo L-triptofana, kar nakazuje zmanjšano aktivnost serotoninskega sistema.

Danes je možno z uporabo PET in SPECT prikazati in kvantificirati serotoninski transportni sistem (SERT) kot marker intaktnih serotoninskih nevronov v možganih živega človeka. Z veliko verjetnostjo so dokazane poškodbe oz. izguba serotoninskih nevronov, ki so verjetno vzrok za takojšnjo in pozno psihiatrično obolevnost. Izgubi se t.i. »serotonergična rezerva«. Posledice so težko napovedljive, so pa lahko klinično pomembne. Niso narejene natančne raziskave, kakšne posledice so možne pri posameznih definiranih duševnih motnjah ali poškodbah možganskega tkiva. Znan je podatek, da je regeneracija serotoninskih struktur na modelih z živalmi omejena na centralne možganske strukture. Predvideva se, da se pokažejo učinki kronične toksičnosti na neokortikalne strukture. Dokazani so kognitivni deficiti kroničnih uživalcev, predvsem je zmanjšana sposobnost verbalnega spomina. Najbolj je prizadeta primarna senzorno motorična skorja ter skorja

okcipitalnega in temporalnega lobusa. Visoke doze MDMA ali večkratno jemanje povzročijo degeneracijo aksonov in živčnih končičev serotoninskih nevronov. Nižje doze povzročijo znižan nivo serotonina v možganskem tkivu, zmanjšano gostoto transportnega proteina za ponovni privzem serotonina (SERT) in znižano aktivnost triptofan hidroksilaze. Ni popolnoma jasno, ali so učinki nižjih doz nevromodulatorne narave, nevrodegenerativnega procesa ali pa kombinacija obeh.

MDA je bistveno bolj toksičen od MDMA. LD50 za MDMA pri opicali (Macaca mulatta) je 22 mg/kg, za MDA pa 6 mg/kg, kar je štirikratna doza, ki jo v povprečju vzame uživalec. Dokončni dokaz poškodbe nevronov je seveda histološki. Najbolj so prizadeti fini aksoni, ki ascendirajo iz dorzalnega jedra rafe. Aksoni so edematozni in fragmentirani. Opisane so tudi abnormalne inkluzije v celicah omenjenega jedra, ki so interpretirane kot citopatološke spremembe. Pri poskusih na živalih so opazovali proces regeneracije aksonov v rostralno-kavdalni smeri, ki se je zaključil v 52 tednih z delno restitucijo v okcipitalnem in temporalnem lobusu, manj pa v frontoparietalnem korteksu (Fischer, 1995).

SEROTONINSKA REZERVA

Pri poskusih na živalih je ugotovljeno, da je serotoninski sistem v normalnih in ustreznih pogojih sposoben kompenzirati izgubo večine centralne inervacije (Mc Cann, 1991). V primeru večjih obremenitev pa serotoninski sistem nima več kapacitet za odgovor v enaki meri kot intaktni sistem, kar je dokazano v laboratorijskih poskusih s kemično in električno stimulacijo. Ni znano, ali je serotoninski sistem prizadet do podobne stopnje pri določenih fizioloških pogojih. Pri poskusih na podganah je dokazano, da je bazalni ekstracelularni nivo serotonina v striatumu lahko vzdrževan, dokler so izgube v tkivu do 95%. Dokazano je tudi, da je toksični učinek MDMA večji pri zvišani telesni temperaturi. Visoke doze reducirajočih substanc (15 g vitamina C) imajo v primeru toksičnosti MDMD protektivni učinek, kar nakazuje, da imajo pri tem oksidativni procesi ključno vlogo. To ima praktično vrednost pri terapevtskih odločitvah, saj se je zaradi tega smiselno izogibati dajanju zdravil z oksidativnim učinkom. Ker je verjeten razlog za toksičen učinek

na jetra oksidacija, ne smemo dajati zdravil z oksidativnim učinkom (npr. acetaminofen, paracetamol). Dolgoročni nevrotoksični učinki so od doze odvisni, akutni toksični efekti pa ne. Po oceni glede na ekstrapolacijo iz poskusov na živalih so verjetni učinki na človeka glede na dozo naslednji:

- pri dozi 1 mg/kg se predvideva protrahiran nevromodulatorni učinek, vključujoč regulacijo »navzgor« komponent serotoninskega sistema;
- pri dozi 2 mg/kg prav tako nevromodulatorni učinek, več elementov serotoninskega sistema odgovori z regulacijo »navzdol«;
- pri dozi 4 mg/kg, zaužiti v nekaj dneh, so degenerativne spremembe zanesljive. To količino pogosto zaužijejo hudi odvisniki v enem dnevu ali noči.

Glede na omenjena dejstva vidimo relativno malo kliničnih posledic. To je možno razložiti z veliko funkcionalno rezervo serotoninskega sistema. Ni popolnoma jasno, do kakšne mere je lahko prizadet serotoninski sistem pri človeku, preden opazimo izgubo njegove funkcije in v kakšnih pogojih bi bila zmanjšana kapaciteta klinično izražena.

KLASIFIKACIJA

V Kaplanovem učbeniku psihiatrije so motnje povzročene z uporabo MDMA opisane v poglavju o motnjah, povzročenih z jemanjem amfetamina in njemu podobnih substanc (Kaplan, 1998). To utemeljuje avtor s podobno strukturo substanc in deloma podobnim učinkom. Omenja pa, da ga nekateri uvrščajo med halucinogene. V MKB 10 je uvrščen med duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja halucinogenov (F 16). Poleg halucinogenega učinka ima MDMA še nekaj značilnosti, ki so bolj tipične za halucinogene, predvsem odsotnost odtegnitvenega sindroma, ki je pri odvisnosti od amfetamina jasno definiran. Ameriška zveza za medicino odvisnosti (ASAM) ga uvršča prav tako med halucinogene.

KLINIČNA SLIKA

Akutna zastrupitev z MDMA (F16.0)

Opisane so številne različne klinične slike, zaradi katerih je pacient lahko pripeljan na urgentno internistično enoto, psihiatrično enoto, lahko pa

tudi na nevrološko (krči, koma) ali infekcijsko (hipertermija) enoto. Če je znan podatek o zaužitju MDMA, sta diagnostika in ukrepanje enostavnejša, vendar obstajajo situacije, ko teh podatkov nimamo, bodisi zaradi prikrivanja ali nezmožnosti podajanja anamneze. Tudi heteroanamnestični podatki so pogosto dosegljivi šele naknadno. Pomembno je poznavanje celotnega spektra kliničnih slik, kajti številni posamezni zapleti, bodisi internistični, psihiatrični ali drugi so lahko usodni za pacienta.

- *Spremembe v splošnem internističnem statusu*

Pogoste so hipertenzija, tahikardija, tahipneja, hipertermija, v hujših primerih tudi hipotenzija in cirkulatorni kolaps. Pogosto opažamo bledico, znojenje, piloerekcijo in suhe sluznice. Vedno je prisotna midriaza z zamegljenim vidom.

- *Spremembe v kardiovaskularnem sistemu*

Poleg že opisanih stanj so pogoste aritmije, ki so pogost vzrok smrti pri zastrupitvi z MDMA. Opisan je podaljšan QT interval (v smislu torsade de pointes) z nevarnostjo ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije in nenadne smrti. Na spremembe v EKG moramo biti še posebej pozorni, ker so znane kontraindikacije za uporabo antipsihotika. Nekateri avtorji priporočajo uporabo monitorja pri zastrupitvi z MDMA (Mueller, 1998). Opisani so tudi miokardni infarkti in okluzije pljučne arterije. Znana je tudi angini pectoris podobna bolečina, ki je posledica spazmov interkostalne miškulature. Obstajajo poročila o perifernih vaskularnih spazmih, gangrenah in amputacijah udov.

- *Spremembe v respiratornem sistemu*

Pogosta je hiperventilacija. Pri hudih zastrupitvah sta opisana pljučni edem in ARDS. Opisan je tudi pneumomediastinum zaradi bruhanja, aspiracijske pljučnice po komatoznem stanju ter depresija dihanja z acidozo v primerih kombiniranih zastrupitev. Pogosti so tudi respiratorni infekti zaradi izsušitve.

- *Spremembe v GIT*

Pogoste so slabosti, bruhanje in driske. Omenjen je tudi retropneumoperitonej po protražiranem bruhanju. Opisane so

hepatocelularne poškodbe zaradi akutne toksičnosti in kronične zlorabe, kot tudi hepatitis po običajni dozi MDMA z zlatenico, zvišanimi koncentracijami transaminaz, bilirubina in hepatomegalijo. Možna je akutna jetrna odpoved.

- *Spremembe v genitourinarnem sistemu*

Zaradi hipertermije, krčev in mišične hiperaktivnosti pride do rbdomiolize in mioglobinurije s posledično akutno ledvično odpovedjo. Dodatna vzroka za akutno ledvično odpoved sta lahko še diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) in retenca urina. Pogosti so uroinfekti zaradi izsušitve.

- *Spremembe v hematopoetskem sistemu*

Opisane so kagulopatije, DIK, trombocitopenija in aplastična anemija. V primeru DIK dobimo podaljšane INR, protrombinski čas (PČ), parcialni tromboplastinski čas (PTČ) ter trombocitopenijo.

- *Nevrološke spremembe*

Pogosti so deliriji, krči in koma zaradi možganskega edema s hiponatriemijo, ki je povzročena z ekscesivnim pitjem vode in sindromom neustreznega izločanja ADH. Ta sindrom neposredno povzroča MDMA. Pogosti nevrološki znaki so še nistagmus, tremor, hiperrefleksija, klonus, mioklonus, opistotonus, rigidnost, akinezija, trismus, bruksizem in mišični spazmi. Opisane so subarahnoidalne krvavitve, intracerebralne krvavitve, CVI, akutne distonične reakcije in tromboze možganskih ven.

- *Psihične motnje*

Subjektivno izkušnjo zastrupitve z MDMA pogojujejo pričakovanja in osebnostne značilnosti uživalca ter socialne okoliščine, v katerih zaužije drogo. V splošnem je nivo percepcije zvišan in izkrivljen, spremenjen je občutek za čas, prostor in telesne meje. Kognitivni nivo je v razponu od jasne zavesti do zmedenosti in dezorientacije, opisujejo pa tudi stanja t.i. razširjene zavesti. Realitetna kontrola je običajno intaktna. Razpoloženje in čustvena stanja lahko variirajo od evforije do depresije, anksioznosti in grozavosti. »Bad trip« pomeni stanje hude anksioznosti ali panična reakcija z občutkom izgube kontrole. Senzorne zaznave, združene z

izkrivljenim občutkom za čas, povzročijo strah pred trajno izgubo uma. Reakcija je pogostejša pri tistih, ki nimajo izkušenj s halucinogeni, vendar tudi predhodne pozitivne izkušnje ne zagotavljajo, da ne pride do opisanega stanja. Akutne psihotične reakcije so sicer redke, vendar lahko »psihološko normalne« osebe doživijo prehodno psihotično motnjo, seveda pa lahko pride do izraženosti latentne psihopatologije. V psihotičnih stanjih sproženih s halucinogeni lahko pride do neizzvanega nasilja, sproženega s paranoidnimi blodnjami. Natančneje so psihotične motnje opisane v posebnem poglavju.

MDMA lahko povzroči akutni toksični delirij z blodnjami, halucinacijami, agitacijo, zmedenostjo, anksioznostjo in suicidalnimi poskusi. Znani so poskusi samomora v primerih, ko pacient poskuša leteti ali izvajati druge neizvedljive aktivnosti. Poseben problem je tudi vožnja v omenjenih stanjih.

- *Serotoninski sindrom*

Številni avtorji so mnenja, da gre pri značilni klinični sliki zaradi intoksikacije z MDMA s hipertermijo in ostalimi simptomi in znaki za serotoninski sindrom (Schuster, 1998). Sindrom karakterizira hiperstimulacija centralnih serotoninskih receptorjev. Prvi opisi sindroma so nastali v petdesetih letih. Povzročajo ga zdravila, ki :

- večajo produkcijo serotonina (L triptofan);
- zmanjšajo metabolizem serotonina (inhibitorji MAO);
- preprečijo privzem serotonina (SSRI, klomipramin, meperiden, pentazocin, fenfluramin), predvsem pa kombinacije le-teh.

Opisan način delovanja MDMA potrjuje hipotezo, da gre za serotoninski sindrom, prav tako pa potek in klinična slika ustrezata diagnostičnim kriterijem, to je uvedbi ali zvišanju doze substance, ki zviša centralni prenos serotonina, in vsaj trem od naslednjih znakov ali simptomov:

- spremembe v psihičnem statusu ali spremembe vedenja (zmedenost, agitacija, hipomanija, ...);
- sprememba v mišičnem tonusu ali nevro-mišični aktivnosti (motnje koordinacije, tremor, hiperrefleksija, mioklonus, rigidnost);
- nestabilnost avtonomnega živčevja (znojenje, tahikardija, zvišan ali znižan arterijski tlak, diareja, obstipacija, retenca urina);
- hipertermija.

Komplikacije, povzročene s hipertermijo in deloma spremenjeno živčno mišično aktivnostjo, so DIK, rabdmioliza, motnje srčnega ritma, mioglobinurija, ledvična odpoved, krči, koma in smrt. Opisan je serotoninski sindrom, povzročen s kombinacijo MDMA in inhibitorja MAO (Demirkian, 1996).

Diferencialna diagnoza serotoninskega sindroma:

Nevroleptični maligni sindrom; predoziranje MAO inhibitorja; tiraminska reakcija; predoziranje kokaina ali amfetamina; ingestija strihnina; katatonija; maligna hipertermija.

Pri malignem nevroleptičnem sindromu nam je v pomoč podatek o jemanju antipsihotika, karakteristična razlika pa je tudi mišična rigidnost tipa svinčene cevi pri MNS (Demirkian, 1996). Izključiti moramo tudi infekcijo in metabolne motnje (feokromocitom, hipertireoza).

Poleg že opisanih anksioznih, psihotičnih in ostalih motenj v sklopu akutne intoksikacije so opisane še depresivne motnje ter pacientka s katatonim stuporjem v sklopu hiponatriemije s popolno neodzivnostjo 72 ur po zaužitju MDMA in popolno amnezijo za to obdobje (Mueller, 1998). Pogosto klinično sliko zabrišejo primesi, ki so dodane MDMA.

Od laboratorijskih preiskav priporočajo določitev MDMA in ostalih drog v krvi in urinu; kompletne hematološke in biokemične preiskave, ki so v navadi pri hujših telesnih prizadetostih.

Od ostalih preiskav priporočajo CT glave, EEG ter pregled očesnega ozadja.

Terapija pri akutni zastrupitvi z MDMA

Urgentna stanja zdravimo takoj, nadaljnja obravnava internističnih stanj pa se nadaljuje na intenzivni internistični enoti. V prvi uri po zaužitju MDMA je smiselno opraviti lavažo želodca in dajanje aktivnega oglja ob previdnostnih ukrepih. Forsiranega bruhanja ne izvajamo. Epileptične napade zdravimo po standardni shemi z diazepamom, fenitoinom in barbiturati. V primeru insuficience dihanja dajemo kisik, po potrebi pacienta intubiramo in ventiliramo. V primeru hipertenzije dajemo kratko delujoče substance, ker ji lahko sledi spontana hipotenzija. Dajemo

natrijev nitroprusid 10 µg/kg/min v infuziji in titriramo. Pri tahikardiji ne dajemo nič, če ni hemodinamskih sprememb. Če se pojavijo znaki hipoperfuzije in hipotenzije ob tahikardiji, dajemo propranolol 1 mg do 5 mg/5 min i.v.. V primeru ventrikularne tahikardije dajemo lidokain 1 mg/kg i.v. v bolusu in ponavljamo 0,5 mg/kg na 5 do 10 minut. V primeru hipotenzije damo infuzije izotoničnih raztopin 10 do 20 ml/kg, pacienta položimo v Trendelenburgov položaj. Če ni odgovora, damo dopamin v infuziji 200 do 400 mg v 250 ml fiziološke raztopine, titriramo 2 do 5 µg/kg/min ali pa noradrenalin 4 ml 0,1% raztopine v 100 ml 5% glukoze. Začetna doza je 2 do 3 ml (8 do 12 µg)/min. Vzdrževalna doza pa 0,5 do 1 ml/min.

Terapija serotoniniskega sindroma

V študijah na živalih so razvoj sindroma preprečili z blokado 5HT_{1A} receptorjev. Uporabili so metisergid, ciproheptadin in klorpromazin. Blokada 5HT₂ receptorjev ni preprečila razvoja sindroma. Priporoča se tudi uporaba pri človeku, vendar je premalo opravljenih študij, ki bi podprle učinkovitost teh substanc. Opisana je tudi blokada 5HT_{1A} receptorjev s propranololom in mirtazapinom. Opisani so tudi učinki nitroglicerinskih preparatov, ki povzročijo regulacijo »navzdol« serotoninskih receptorjev. Priporočene doze ciproheptadina 4 do 8 mg per os na 1 do 4 ure do terapevtskega učinka ali do maksimalne doze 32 mg. Uporaba bromokriptina je kontraindicirana, ker ima serotonergični učinek. Znan je tudi smrtni izid. Številne študije opisujejo uporabo dantrolena pri hipertermiji za zmanjšanje mišične hiperaktivnosti (Schuster, 1998). Daje se v dozi 1 do 10 mg/kg i.v.

Obravnava pacienta z izključno psihičnimi motnjami (20)

Prvi cilj obravnave je fizična varnost pacienta in drugih. Pacient naj bo v mirnem prostoru z minimalnimi senzornimi dražljaji, vendar ne sme biti sam zaradi možnosti samopoškodovanja zaradi blodenj ali halucinacij. Prisotnost znane osebe je lahko pomirjajoča. Če pacient ni akutno agitiran in če ne grozi, je uporaba fizičnih ovirnic kontraindicirana, ker poveča anksioznost in tveganje za rhabdomiolizo. Najpogosteje se pacienta pomirja verbalno, t.i. »talking down«. Če to ne zadostuje, so

sredstvo izbora benzodiazepini zaradi sedativnega in mišično-relaksantnega učinka. Če je učinek peroralne terapije prepočasen ali če jo pacient odklanja, se priporoča lorazepam i.m. 2 mg/1 uro do učinka. Če to ne zadostuje se priporoča haloperidol 5 do 10 mg per os ali 2 mg i.m.. Priporoča se previdna uporaba zaradi nižanja praga za konvulzije. Čeprav nekateri avtorji menijo, da je ta razlog pretirano poudarjen, je v tem primeru previdnost upravičena, ker je MDMA pogosto dodan strihnin, ki ima prokonvulzivni učinek. Fenotiazini so kontraindicirani, povezujejo jih s smrtnimi izidi v primeru jemanja DOM. Poslabšajo lahko tudi nediagnosticirano zastrupitev z antiholinergiki, povzročijo komo, odpoved KVS.

Običajno si pacienti opomorejo po nekaj urah in jih lahko odpustimo v skrb sorodnikom oz. drugim zanesljivim osebam. Če znaki psihoze ne minejo v dveh dneh, moramo pomisliti tudi na zastrupitev z dolgodelujočimi substancami (DOM, PCP), lahko pa gre za sočasno ali že prej prisotno psihično motnjo ali nevrolško bolezen.

Obravnavajo paničnih napadov oz. »bad tripa« je v prvi vrsti verbalno pomirjanje, po potrebi pa damo benzodiazepine. Fenotiazini so kontraindicirani, ker substanca, ki je povzročila panični napad, ni znana. Zdravljenje delirija, povzročenega z MDMA, poteka po enakih principih kot omenjeno zdravljenje intoksikacije. Rezidualni simptomi po zdravljenju intoksikacije lahko trajajo še nekaj tednov. Opisujejo anksioznost, depresijo, nespečnost in psihotične simptome, ki bodo opisani kasneje.

ŠKODLJIVO UŽIVANJE MDMA (F16.1)

Škodljivo uživanje pomeni rabo MDMA, ki povzroča telesne in duševne okvare zdravja. Telesne okvare so opisane v sklopu nevrotoksičnosti, mednje pa štejemo tudi posledice zapletov, ki jih povzroči akutna zastrupitev. Ker so lahko ti zapleti povzročeni z eno samo dozo MDMA, pomeni, da je že enkratno jemanje škodljivo. Duševne okvare zdravja, ki jih uvrščamo v kategorijo škodljivega uživanja, so predvsem že omenjene anksiozne in depresivne motnje ter motnje spanja, ostale motnje pa so uvrščene v druge kategorije, predvsem v residualne motnje (F16.7).

Največ je opisanih pacientov s panično motnjo, tudi z agorafobijo in obsesivno kompulzivno motnjo (Creighton, 1991). Serotonin ima ključno vlogo v regulaciji spanja. V primeru prizadetega serotonininskega sistema je spanje skrajšano v celoti, motena pa je predvsem druga faza spanja. Opisana je tudi vloga serotonina pri inhibiciji nasilnega vedenja. Nizek nivo metabolitov serotonina korelira s pogostostjo impulzivnega, nasilnega reagiranja. Zmanjšan prenos serotonina v CZS zmanjša učinek kaznovanja na vedenje (Kaplan, 1998). Dvig nivoja serotonina v sinapsi, povzročen z zdravili, ponovno vzpostavi vedenjski učinek kaznovanja.

SINDROM ODVISNOSTI OD MDMA(F16.2)

V nemški študiji, ki je v letu 1995 zajela 3000 adolescentov in mladih odraslih med 14 in 24 letom v Muenchnu, so avtorji ugotavljali prevalenco uporabe, zlorabe in odvisnosti od MDMA, amfetaminov in halucinogenov (Schuster, 1998). MDMA in amfetamine je jemalo 3,6% moških in 1,6% žensk, ostale halucinogene pa 3% moških in 2% žensk. Glede na podatke iz prejšnje študije je to pomenil dvakraten porast za vse substance. Avtorji ocenjujejo, da je približno 2/3 uživalcev rednih. V DSM IV. je navedena prevalenca odvisnosti in škodljivega uživanja za omenjene substance približno 1%. Avtorji navajajo, da imajo omenjene substance velik potencial za razvoj odvisnosti. Porast uporabe je največji med mlajšimi starostnimi skupinami, tveganje za eksperimentiranje pa je prisotno do približno 24. leta. Porast jemanja MDMA lahko pripišemo prepričanju, da je MDMA relativno varna droga. Učinki, ki jih uporabniki navajajo kot razlog za jemanje (pozitivni učinki), so:

zmanjšanje občutka utrujenosti; zmanjšanje občutka lakote; zmanjšanje inhibicij; povečan občutek družabnosti; občutek energetske polnosti; občutek empatičnosti; povečana zgovornost in odprtost do drugih; povečana senzualnost; pojavljanje prijetnih čustvenih valov; evforija; globlje doživljanje glasbe; spremenjeno vidno zaznavanje in vidne iluzije; včasih intenzivnejše doživljanje vidnih predstav; občutje jasnosti in mirnosti s hkratno odsotnostjo občutij agresivnosti, jeze in »obrambne« naravnosti; povečano zavedanje čustev; zmanjšanje občutja oddaljenosti ali odtujenosti od

drugih; spremenjeno doživljanje časa; povečana sposobnost obnavljanja »pozabljenih« spominov.

Bolj kot pri večini drugih drog je pomemben učinek vnaprejšnjih pričakovanj uporabnika in socialnega konteksta uporabe. Poleg stimulativnega delovanja je torej pomemben tudi t.i. »empatogeni« učinek. Pogosto se uporablja tudi izraz entaktogeni učinek, kar pomeni, da droga spodbuja vzpostavitev notranjega stika oz. stika s samim s seboj. Negativni oz. neprijetni učinki, ki eksperimentatorje odvrčajo od nadaljnje uporabe, so fiziološki in psihični učinki. Najpogostejši neprijetni fiziološki učinki so:

zglobki in mišični krči, mišična napetost, predvsem v čeljustnih mišicah, nistagmus, slabosti.

Najpomembnejši takojšni negativni učinek je že opisani »bad trip«. Podoben, po dinamiki pa nasproten pojav, so nekajminutne epizode izpraznitve ali izgube čutnih zaznav (vidnih in slušnih), ki se zgodijo med plesom in prestrašijo uporabnika. Naslednji dan in še nekaj dni po zaužitju MDMA se najpogosteje pojavijo:

utrujenost, izčrpanost, mišične bolečine, motnje spanja (prevelika utrujenost), letargija in brezvoljnost, paranoično doživljanje sveta, depresivno razpoloženje.

Največ negativnih učinkov se pojavlja pri odvisnikih, ki drogo uporabljajo dalj časa in v večjih količinah. Predvsem se pojavljajo:

anksioznost, zmedenost, panični napadi, nespečnost, psihotične epizode, «flash back».

Razvije se specifična vrsta tolerance, ki se nanaša predvsem na empatogene in entaktogene učinke MDMA. Kot že omenjeno, se razvije izredno hitro, že po prvi dozi. Zato poskušajo uporabniki iste učinke doseči z uporabo več droge, kar ima za posledico več stimulativnega učinka in vedno manj halucinogenih in empatogenih učinkov, hitro se začnejo povečevati negativni in zmanjševati pozitivni učinki. Verjetno je ta pojav razlog, da uporabniki s povečano uporabo MDMA kmalu prekinejo in ga ne jemljejo kompulzivno daljši čas. Če za daljši čas prekinejo z jemanjem, ponovno dosežejo želeni učinek. Po podatkih, ki

niso dokazani, traja toleranca od 1 do 3 tednov. Do fizične zasvojenosti ne pride, ni »nepremagljivega« hlepenja po drogi (craving), ki bi ga lahko olajšal samo nov odmerek droge.

Zdravljenje odvisnosti od MDMA poteka po enakih načelih kot zdravljenje odvisnosti od ostalih psihoaktivnih substanc. Po podatkih terapevtov se v Sloveniji ni zdravil še noben pacient zgolj zaradi odvisnosti od MDMA, seveda pa so znani primeri zdravljenja oseb, odvisnih od drugih PAS, ki so občasno jemali MDMA.

Ni dokazov za obstoj odtegnitvenega stanja oz. odtegnitvenega stanja z delirijem zaradi uživanja MDMA (F16.3, F16.4). Delirij je opisan le v sklopu intoksikacije.

PSIHOTIČNA MOTNJA POVZROČENA Z JEMANJEM MDMA (F16.5)

Psihотиčne motnje so relativno redke. V študiji, ki zajema londonske psihiatrične klinike, poročajo o osmih obravnavanih bolnikih s psihozo v letih 1990 do 1992 (Creighton, 1991). Najpogosteje opisani simptomi so anksioznost, nasilno vedenje, čustvena nestabilnost, evforija, preganjalne blodnje in halucinacije. Halucinacije so večinoma vidne, slušne in cenestetične, blodnje pa pretežno preganjalne, pa tudi druge, predvsem fantastične, nanašalne in ljubosumnostne. V splošnem pa na osnovi simptomov oz. klinične slike ni možno ločiti psihoz, povzročenih z MDMA ali drugimi halucinogenimi substancami, od ostalih psihoz (Creighton, 1991). Pri enem pacientu se je razvila psihoza po eni dozi MDMA, ostali pa so jemali MDMA v povprečju 56 tednov. Sumili so, da je MDMA vzrok za njihove težave in so prenehali z jemanjem, vendar so simptomi trajali naprej. Afektivnih simptomov pri teh pacientih niso opazili. Pri pacientih je bila pogosta psihiatrična obolevnost v družinski anamnezi, prav tako so bile pogoste predhodne psihične motnje pri uporabi drugih drog. Uporaba MDMA je pri nekaterih predisponiranih pacientih sprožila psihotične, depresivne in panične motnje, podobne »funkcionalnim« motnjam, pri drugih pa je bila psihopatološka simptomatika bolj »organska«. Vidne iluzije in halucinacije so v povezavi z lezijami v okcipitalnem in temporalnem lobusu. Morda je to posledica neurodegenerativnih učinkov MDMA na serotoninske nevrone.

AMNESTIČNI SINDROM POVZROČEN Z MDMA (F16.5)

Opisan je amnestični sindrom po uporabi polovice tablete MDMA. Pacientka je bila sprejeta zaradi psihoze, zdravljena s klopazinom in odpuščena (Dinse, 1997). Ponovno je bila sprejeta čez 2 meseca zaradi spominskih motenj. Diagnosticiran je bil amnestični sindrom, ki se je v 9 mesecih le delno izboljšal. MRI, ki je bil narejen 3 tedne po sprejemu, je pokazal bilateralne lezije globusa palidusa in hipokampusa, ki so na kontrolnem izvidu čez 2 meseca deloma izginile. Nevropatološke študije navajajo, da je v globusu palidusu obilo nevronov, ki sproščajo serotonin. Obstaja verjetnost, da je lokalno sproščeni serotonin povzročil vazospazme v omenjenih strukturah. Lezije v globusu palidusu so bile klinično neme, hipokampalne lezije pa so bile vzrok za amnestični sindrom.

RESIDUALNA ALI POZNO NASTOPAJOČA PSIHOTIČNA MOTNJA ZARADI UPORABE MDMA (F16.7)

V omenjeni študiji sta opisana 2 pacienta z derealizacijo in depersonalizacijo (Creighton, 1991). Pri enem pacientu so se derealizacije in depersonalizacije ter vidne zaznavne motnje pojavile 2 tedna po edini dozi MDMA. Nekateri avtorji opisujejo to stanje kot disociativno psihozo. Prav tako opišejo 2 pacienta s pretežno vidnimi zaznavnimi motnjami brez blodenj in s popolno realitetno kontrolo. Za razliko od znanih opisov motenj vidnih zaznav pri flashbackih pri teh pacientih simptomi niso bili ponovitev doživetij iz obdobja intoksikacije. Bili so tudi bolj kontinuirani, pri flashbackih pa so epizodične narave.

Med pozno nastopajoče motnje spada tudi flashback. Pojavljajo se pri 15 do 80% uživalcev halucinogenov. So spontane, prehodne ponovitve doživetij, ki jih povzroči substanca med intoksikacijo. Trajajo par sekund ali par minut, lahko pa tudi dlje. Običajno ima oseba popolni uvid v patološko naravo motnje.

Obstajajo tudi podatki o blagi do zmerni subklinični prizadetosti kognitivnih funkcij pri kroničnih uživalcih MDMA, kar bi lahko bila posledica prizadetega serotoninanskega sistema.

PRIKAZ PACIENTA

21-letnega bolnika M. F. so v večernih urah pripeljali reševalci v sprejemno ambulanto psihiatričnega oddelka mariborske bolnišnice. Bil je brez dokumentov, premočen (zunaj je deževalo) in pomanjkljivo oblečen. Ker je bilo že ob prvem kontaktu s pacientom očitno, da ne bo možno dobiti urejenih anamnestičnih podatkov, je dežurna psihiatrinja poklicala dežurno splošno zdravnico, ki ga je napotila. Ta pove, da je pacienta pregledala v reševalnem avtomobilu, zatem ko so ga našli v podhodu železniške postaje vsega tresočega. Ker je bolnik omenil, da je zaužil ecstasy, ga je napotila na psihiatrični oddelek. Kasneje je bolnik povedal domačo telefonsko številko. Zdravnica je zvedela od matere, da fanta pogrešajo že 6 dni, odkar je odšel v diskoteko in se ni vrnil. Nameravali so poklicati policijo.

V psihičnem statusu psihiatrinja ugotavlja, da je pacient osebnostno še zadovoljivo orientiran, časovno slabše, krajevno in situacijsko pa je bil popolnoma dezorientiran. Težko ga je bilo vezati v pogovor, urejenih podatkov se ni dalo dobiti. Povedal je, da je v soboto vzel ecstasy, tekočega datuma pa ni vedel. Povedal je tudi, da je spil 3 steklenice piva. Duktus je bil disociiran. Prepuščen sam sebi si je ogledoval roko, šepetal, se polglasno pogovarjal sam s sabo in gestikuliral. Povedal je, da ga boli noga, da ima notri ljudi. Čustveno je bil nepristen. Zaudarjal je po alkoholu. Na oddelek je šel prostovoljno. Na hodniku je postal močno prestrašen in je želel oditi. Internistični in nevrološki status sta bila v mejah normale, sledov poškodb ni bilo. Laboratorijski izvidi, vključno z elektroliti, TSH in preiskavo seruma na borelijo, so bili v mejah normale. Preiskave urina na droge so bile negativne, EEG posnetek je bil normalen, EKG pa je pokazal sinusno bradikardijo 54/min.

V prvih dneh po sprejemu se je klinična slika spreminjala. Občasno je bil pacient prestrašen, agitiran, tudi suicidalen. Občasno se je umiril in psihično dokaj uredil. Prisotna so bila obdobja zmedenosti. Tožil je tudi zaradi slabosti in glavobola. Dan po sprejemu je bila uvedena antipsihotična terapija, zaradi distoničnih kriz je dobival tudi biperiden. Krajši čas je ob zmedenosti dobival klometiazol. Peti dan hospitalizacije se je pojavila diskretna levostranska hemipareza in pacient je bil urgentno poslan na CT glave. Možganovina je bila nekoliko edematozna,

zanesljivih postinfarktnih ishemičnih lezij, znakov krvavitve ali ekspanzivnega procesa ni bilo videti. Konziliarni nevrolog ugotavlja rahlo upočasnjenost in nekoliko nižje položen desni ustni kot. Očesno ozadje je bilo brez sprememb. Bolnik je nato dva dni dobival infuzije po 500 ml 20% manitola in Lasix. Stanje se je po dveh dneh znatno izboljšalo, epizode zmedenosti z nemiro so povsem izginile, prav tako somatske težave, ostale pa so blodnje. Bolnik je bil precej živahen in nedistanciran. V tretjem tednu je bil premeščen iz sprejemnega oddelka, vendar je prišlo v četrtem tednu do ponovnega poslabšanja stanja. Postal je izrazito megalomansko blodnjav, prepričan v svoje že skoraj božje sposobnosti. Sporazumeval se je le z gibi rok in v to pritegnil še dva akutno psihotična bolnika. Po zvišanju doze flufenazina in večjem nadzoru pri jemanju terapije se je stanje ponovno izboljšalo. Kasneje je povedal, da je v zadnjih dveh letih kar pogosto imel občutke glede svojih izjemnih sposobnosti, ni pa mogel potrditi, koliko je bilo to stanje v povezavi z jemanjem droge. Za obdobje pred sprejemom je ostal amnestičen.

RAZPRAVA O PACIENTU

Prvi pomislek velja napotitvi pacienta. Dežurna splošna zdravnica je pacienta napotila na psihiatrični oddelek zaradi podatka, da je zaužil ecstasy in sprememb v psihičnem statusu. Ker psihiatrični oddelek nima možnosti dovolj hitro opraviti potrebnih laboratorijskih in drugih preiskav, je to izguba dragocenega časa. Iz predhodnih opisov patofizioloških dogajanj je popolnoma jasno, da je diagnostika urgentna. Ob sprejemu in prve dni hospitalizacije je bilo iz klinične slike možno sumiti na delirij. Podatki, ki so bili v prid diagnoze z drogo povzročene psihotične motnje, so verjetne predhodne psihotične epizode in normalni laboratorijski izvidi, vključno z elektroliti. Zaradi razvoja nevroloških simptomov je bil opravljen CT glave, ki je odkril možganski edem, čeprav je obstajala indikacija za CT glave zaradi klinične slike že prej. Izboljšanje stanja po antiedematozni terapiji potrjuje diagnozo delirija ob zvišanem intrakranialnem pritisku (Bonhoefferjev akutni eksogeni reakcijski tip psihoorganskega sindroma). Prav tako pa je iz poteka bolezni jasno, da je bil pacient psihotičen. Zelo verjetno je, da je šlo za psihotično motnjo, povzročeno z MDMA. Ali je MDMA pri pacientu

sprožil latentno psihopatologijo v smislu shizofrenije ali druge psihotične motnje, je seveda pomembno prognostično vprašanje, na katerega pa trenutno ni možno odgovoriti. Glede na predhodno jemanje MDMA tudi ni izključena posledica nevrotoksičnega učinka. Na žalost v popisu bolezni ni podatka o družinski anamnezi. Prav tako ni izključen vpliv marihuane in alkohola.

Pri pacientu je šlo torej za mešano sliko psihoze in delirija. To sicer ni tako zelo redko stanje, če pomislimo na z zdravili povzročene delirije pri zdravljenju psihoz, je pa to pomembno diagnostično vprašanje, še posebej ob sprejemu. Pri akutni intoksikaciji z MDMA bi lahko delirantno sliko povzročila še številna druga stanja, kot so odpoved jeter ali ledvic, hiponatriemija, epileptični napadi, subarahnoidalna krvavitev, intracerebralna krvavitev, poškodba glave, primesi v drogi in tudi sama intoksikacija. Kaj je pri M. F. povzročilo možganski edem, ni jasno. Sledov poškodbe glave ni bilo, lahko pa je bila vzrok hiponatriemija, ki se je v naslednjih dneh korigirala.

Kot je navedeno, je terapija s fenotiazini pri intoksikaciji z MDMA kontraindicirana, torej zdravljenje s flufenazinom ni bil dober izbor. Še bolj nevarna bi bila uporaba antipsihotika, ki z blokado alfa 1-adrenergičnih receptorjev povzroča hipotenzijo. Iz izkušenj vemo, da so pri višjih dozah omenjenih antipsihotikov zaradi sedacije in hipotenzije pacienti lahko somnolentni ali celo soporozni. Prav tako pa pri zvišanem intrakranialnem pritisku sčasoma pride do somnolence, soporja in kome. V tem primeru bi lahko motnjo zavesti pripisali stranskemu učinku ali predoziranju zdravila, še posebej, če ne bi imeli podatka o zaužitju MDMA. Iz tega primera je jasno, da je treba biti ob sumu na intoksikacijo z MDMA izredno previden, diagnostika mora biti opravljena takoj. Omenjeno je že mnenje, da je pri zastrupitvi z MDMA potrebno monitoriranje pacientov, vendar je izvedba tega v realnosti vprašljiva. Če ima pacient izključno psihične motnje, pa ni odveč vsaj pogosto snemanje EKG, ki pa je obvezno pred uporabo antipsihotika.

ZAKLJUČEK

MDMA je v medicino prišel dokaj neopazno, nekaj pozornosti so povzročili prvi, ki so umrli. Pravzaprav ga je medicina proizvedla (Merck

- za zdravljenje prevelikega apetita) in tudi uporabljala (psihoterapevti), sedaj pa je v našem času in prostoru prisoten v takšnih razsežnostih, kakršnih se morda še ne zavedamo. S tem je seveda še kako prisoten tudi v medicini, čeprav v relativno redkih primerih glede na razširjenost uporabe, so pa zato toliko bolj resni in zapleteni.

LITERATURA

1. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. » Ecstasy« Psychosis and Flashbacks. *British Journal of Psychiatry* 1991; 159: 713-715.
2. Dekleva B. Ekstazi in plesne droge. Društvo za razvijanje preventivnega in prostovoljnega dela. Pedagoška fakulteta v Ljubljani, 1999: 10-17.
3. Demirkian M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy Intoxication; An Overlap Between Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Clinical Neuropharmacology* 1996; 19: 157-164.
4. Dinse H. Ecstasy (MDMA) Intoxication. An Overview. *Anesthesist* 1997; 46(8): 697-703.
5. Fisher C, Hatzidimitrou G, Wlos J, et al. Reorganisation of Ascending 5-HT Axon Projections in Animals Previously exposed to the Recreational Drug MDMA (Ecstasy). *Journal of Neuroscience* 1995; 15: 5476-5485.
6. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
7. Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and Catatonic Stupor after Taking Ecstasy (MDMA). (Letter). *Lancet* 1996; 374: 1052.
8. Mc Cann UD, Ricaurte GA. Lasting Neuropsychiatric Sequelae of MDMA (Ecstasy) in Recreational Users. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1991; 2: 302-305.
9. McGuire PK, Cope H, Fahry TA. Diversity of Psychopathology Associated with Use of 3,4 Methylendioxyamphetamine (Ecstasy). *British Journal of Psychiatry* 1994; 165: 391-395.
10. McGuire PK, Fahy TA. Chronic Paranoid Psychosis after Misuse of MDMA (Ecstasy). *British Medical Journal* 1991; 302: 697.

11. Milroy CM, Clark JC, Forest AR. Pathology of Deaths Associated with »Ecstasy« and »Eve« Misuse. *Journal of Clinical Pathology* 1996; 49: 149-153.
12. Mueller PD, Korey WS. Death by »Ecstasy«: The Serotonin Syndrome? *Annals of Emergency Medicine* 1998; 32 : 377-380.
13. Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatraemia and Death after »Ecstasy« Ingestion. *Medical Journal of Australia* 1997; 166 (3): 136137.
14. Schuster P, Lieb R, Lamaertz C. Is the Use of Ecstasy and Hallucinogenes increasing? Results of a Community Study. *European Adict. Res* 1998; 4 (1-2): 75-82.
15. Semple DM, Ebmeir KP, Glabus MF, O' Carrol RE, Johnstone EC. Reduced in vivo Binding to the Serotonin Transport in the Cerebral Cortex of MDMA(Ecstasy) Users. *British Journal of Psychiatry* 1999; 175: 63-69.
16. Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A Pure Amnestic Syndrome after MDMA (Ecstasy), Ingestion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 62: 418-419.
17. Steele TD, McCanne NA, Ricaurte GA. MDMA (Ecstasy) Pharmacology and Toxicology in Animals and Humans. *Addiction* 1994; 89: 539-555.
18. Sternbach H. The Serotonin Syndrome. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 705-713.
19. The ICD10 Clasifiction of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Org. Geneva 1992.
20. Wilkins NJ, Bradley TC, Gorelick DA. Management of Stimulant Hallucinogen, Marijuana and Phencyclidine Intoxication and Withdrawal, in: Graham AW, Schulz TK, Wilford BB, eds. *Principles of Addiction Medicine 2' Ed.* American Society for Addiction Medicine inc. Chevi Chase Maryland 1998.