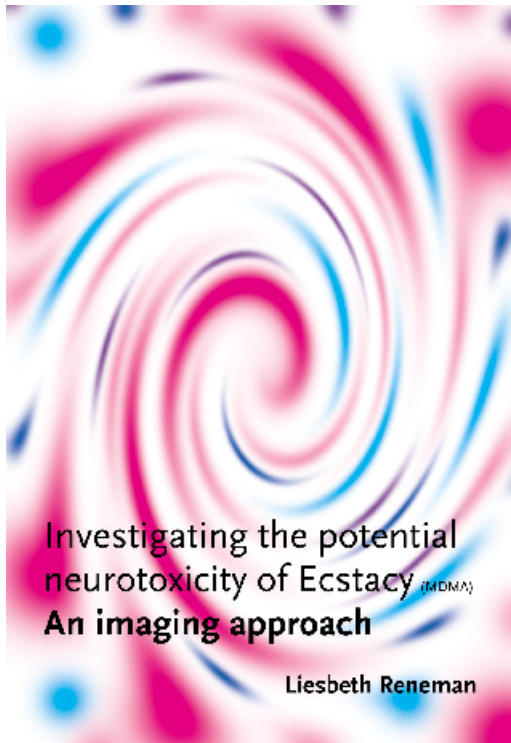


Liesbeth Reneman

Beeldvormend onderzoek naar de neurotoxiciteit van Ecstasy



Op 6 december 2001 promoveerde drs. L. Reneman aan de Universiteit van Amsterdam op haar promotieonderzoek getiteld 'Investigating the potential neurotoxicity of Ecstasy (MDMA): an imaging approach'. Haar promotor was prof.dr. G.J. den Heeten (afdeling Radiologie AMC), en haar copromotoren waren dr. J. Booij (afdeling Nucleaire Geneeskunde AMC), prof.dr. W. van den Brink (afdeling Psychiatrie AMC) en prof.dr. W.B. Gunning (afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie AMC).

Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste bevindingen en conclusies uit haar onderzoek.

Inleiding

In Nederland wordt naar schatting door 40.000 jeugdigen en jongvolwassenen regelmatig Ecstasy (XTC) gebruikt. Het werkzame bestanddeel van XTC is 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA). XTC wordt door de gebruikers geslikt om in een andere geestesgesteldheid met meer empathie te raken of vanwege het stimulerende effect, waardoor er langer gedanst kan worden.

MDMA zorgt voor afgifte van serotonine (5-HT) uit de opslagplaatsen in serotonerge neuronen, en remt daarnaast de heropname van de neurotransmitter. In eerste instantie leidt dit tot een overvloed aan 5-HT. Op den duur ontstaat echter, om nog onduidelijke redenen, schade aan 5-HT producerende neuronen. Hierdoor ontstaat juist een tekort aan 5-HT met alle functionele gevolgen van dien: geheugenproblemen, depressies en veranderingen in persoonlijkheid zijn bij regelmatige gebruikers van deze partydrug beschreven. Begin jaren tachtig werd duidelijk dat MDMA bij proefdieren selectief 5-HT-neuronen beschadigt. Deze beschadiging kan al optreden bij doseringen die ongeveer overeenkomen met de dosis die door jongeren en jongvolwassenen recreationeel wordt gebruikt. Bij apen is er een forse afname van het aantal 5-HT-neuronen: in enkele hersengebieden zelfs met 80-90%.

Er is echter nog weinig bekend over de schadelijke effecten van XTC op het menselijk brein en mogelijke functionele gevolgen daarvan. Door de recente ontwikkeling van brain imaging-technieken als single photon emission computed tomography (SPECT) en magnetic resonance imaging (MRI), is het echter mogelijk geworden de effecten van XTC op het menselijk brein *direct* te bestuderen. Doel van dit proefschrift was de potentiële schadelijke effecten van XTC bij de mens te onderzoeken met behulp van SPECT en MRI. Voor het SPECT-onderzoek werden in totaal 69 proefpersonen – een ongekend hoog aantal voor een dergelijke studie – onderzocht. De onderzochte groep bestond uit niet-gebruikers, recente gebruikers (die het afgelopen jaar nog slikten, maar niet in de drie weken voorafgaand aan het onderzoek) en ex-gebruikers (die ten minste een jaar geen XTC meer hadden genomen). Een methodologisch probleem waar veel voorafgaande studies mee te maken hebben gehad is dat XTC-slikkers vaak ook andere middelen gebruiken. Om dat te ondervangen werden alle deelnemers – dus zowel gebruikers als niet-gebruikers – met behulp van flyers uit dezelfde *setting* gerekruteerd: de party *scene*. Daarnaast werden neuropsychologische testen gebruikt om inzicht te krijgen in de gevolgen van XTC op het geheugen, aangezien 5-HT een belangrijke rol speelt bij geheugen. Tot slot werden in enkele pilotstudies verschillende MRI-technieken gebruikt in een poging om de functionele gevolgen van XTC-geïnduceerde schade nader te onderzoeken.

Vrouwen gevoeliger voor de schadelijke effecten van XTC op 5-HT-neuronen

De schadelijke effecten van XTC op 5-HT-neuronen werden bestudeerd door het visualiseren en kwantificeren van 5-HT-transporters. 5-HT-transporters vormen een belangrijk structureel onderdeel van het presynaptisch 5-HT-neuron en zijn een betrouwbare marker voor de integriteit van 5-HT-neuronen gebleken. Wij gebruikten [¹²³I]β-CIT, een ligand dat zich aan 5-HT-transporters bindt, en SPECT.

We observeerden een significante afname in 5HT-transporters bij vrouwelijke, maar niet bij mannelijke zware gebruikers van XTC. Dit wijst erop dat vrouwen gevoeliger zijn voor de schadelijke effecten van XTC dan mannen [1]. Deze XTC-geïnduceerde veranderingen bleken in de meeste, doch niet alle hersengebieden van vrouwelijke gebruiksters reversibel: bij de ex-zware gebruiksters werden geen afwijkingen meer aangetroffen. Daarnaast was er een indicatie dat matig XTC-gebruik effecten heeft op de pariëto-occipitale en de occipitale cortex van vrouwen. Deze hersengebieden bleken in proefdierstudies ook bijzonder gevoelig te zijn voor MDMA-effecten.

Waarom vrouwen anders reageren op XTC dan mannen is niet bekend. Misschien is het een hormonaal effect – oestrogenen beïnvloeden de 5-HT-huishouding. Wellicht ook zijn de geslachtsverschillen in XTC-gevoeligheid terug te voeren op geslachtsgebonden patronen in druggebruik.

XTC tast geheugen langdurig aan

Niet alleen bij recente gebruikers, maar ook bij ex-gebruikers – mensen die al meer dan een jaar geen XTC meer slikten – werden geheugenproblemen gevonden. In tegenstelling hiertoe was het aantal 5-HT-transporters in de cortex (hersengebied betrokken bij geheugen) bij recente, maar niet bij ex-XTC-gebruikers, lager dan bij controles [2,3]. Deze bevindingen duiden erop dat, terwijl neurotoxische effecten van XTC op 5-HT-neuronen in de cortex reversibel lijken, de effecten van XTC op het geheugen langdurig kunnen zijn.

Mogelijk ligt de discrepantie aan de meetmethode, waarbij niet alle hersengebieden die betrokken zijn bij het functioneren van het geheugen bestudeerd konden worden. In de hippocampus bijvoorbeeld kunnen 5-HT-transporters niet betrouwbaar gemeten worden met SPECT. Het is niet ondenkbaar dat de afname in die gebieden groter is, of de regeneratie minder. Voor één specifiek hersendeel – de visuele cortex – bestaan al aanwijzingen dat het herstel daar achterblijft. Misschien geldt dat ook wel voor andere delen van het brein. Een andere mogelijkheid: de reparatie van 5-HT-neuronen is niet functioneel. Ze zijn er wel maar ze doen het niet meer.

XTC en MRI

¹H-MRS – In een groep mannelijke XTC-gebruikers en controles werden single voxel proton MR-spectroscopie (¹H-MRS)-studies verricht [4,5]. Een afname van het aminozuur *N*-acetylaspartaat (NAA) – zoals gemeten met ¹H-MRS – is een robuuste maar niet-specifieke marker voor neuronale schade. Creatine (Cr) wordt vaak als referentieneurometabooliet gebruikt, aangezien deze metabooliet niet verandert bij een groot aantal hersenziekten. NAA/Cr-ratio's waren verlaagd in de frontale cortex van de XTC-gebruikers, waarbij de mate van XTC-gebruik significant geassocieerd was met NAA/Cr-ratios.

Diffusie-MRI – We gebruikten diffusie-MRI in een kleine groep XTC-gebruikers en controles [6]. De achterliggende idee was dat – ten opzichte van diffusie in vrij water – de moleculaire beweging van water in weefsel beperkt wordt door cellulaire structuren. Afbraak van deze barrières (zoals axonen) zal een verhoging van de zogenaamde apparent diffusion coefficient (ADC) veroorzaken. Aangezien verlies van 5-HT-axonen een van de 'trade-marks' is van MDMA-geïnduceerde schade bij proefdieren, leek het voor de hand te liggen deze techniek te gebruiken bij XTC-gebruikers. In lijn met onze verwachtingen vonden we een verhoogde ADC-waarde in de globus pallidus van XTC-gebruikers. Deze verandering in de globus pallidus zou een uiting kunnen zijn van door XTC geïnduceerde (niet 5-HT-specifieke) weefselveranderingen. Dit is in overeenstemming met casusbeschrijvingen waarbij de globus pallidus bijzonder gevoelig lijkt te zijn voor de effecten van XTC.

Perfusie-gewogen MRI. – Aangezien het bekend is dat 5-HT een sterke vasoconstrictor is, werd met perfusie-MRI het cerebraal bloedvolume (rCBV) bestudeerd in een kleine groep recente als ook ex-XTC-gebruikers [6,7]. Bij recente gebruikers werd een laag rCBV (duidend op vasoconstrictie) gemeten in de globus pallidus, terwijl bij ex-gebruikers juist een hoge waarde (duidend op vasodilatatie) werd gevonden. Dit komt overeen met de hypothese dat recent gebruik van XTC gepaard gaat met hoge 5-HT-concentraties (vasoconstrictie), terwijl ex-gebruik juist met een 5-HT-tekort (vaatverwijding) samengaat. De resultaten wijzen op een mogelijke relatie tussen het serotonerge systeem en door MDMA geïnduceerde cerebrovasculaire accidenten.

Conclusies

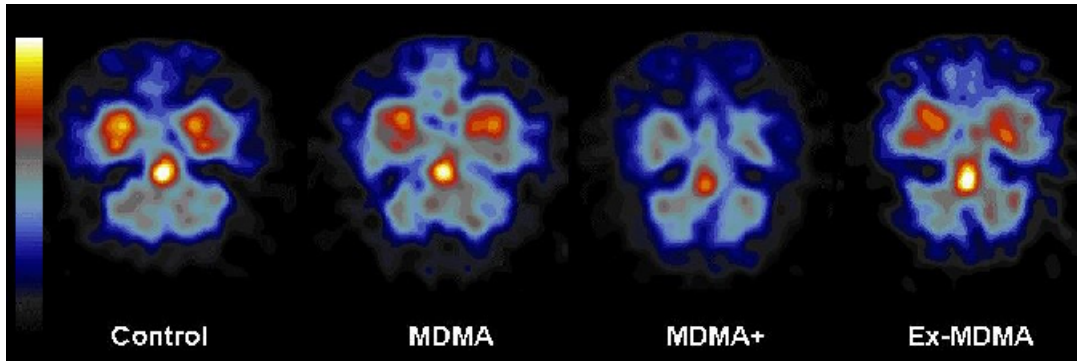
De bevindingen van de in dit proefschrift beschreven studies roepen belangrijke vragen op over de veiligheid van gebruik van XTC door mensen. Alvorens over te kunnen gaan tot volksgezondheidsmaatregelen en een wijziging van de voorlichtingsboodschap ten aanzien van XTC, zullen enkele van de resultaten van deze studie in vervolgonderzoek moeten worden bevestigd, met name die welke betrekking hebben op geslachtsverschillen en (on)omkeerbaarheid van de neurotoxische effecten van XTC. Men dient zich te realiseren dat de onderzoeken retrospectief van karakter waren en dat sprake is van een relatief kleine steekproef, waarbij de verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd in deels overlappende populaties. De resultaten kunnen dus beïnvloed zijn door selectiebias en confounding door factoren die de kans verhogen om XTC te gaan gebruiken. Daarom kan op dit moment niet met zekerheid gesteld worden dat mensen die XTC gebruiken kans lopen op door XTC geïnduceerde schade.

Toekomstige studies zullen vragen met betrekking tot causaliteit, beloop en klinische relevantie van de bevindingen verder moeten uitzoeken. Duidelijk zal zijn dat beeldvormende technieken een grote bijdrage kunnen leveren aan onze kennis van de lange- en kortetermijneffecten van XTC – naast andere drugs en medicijnen – in het menselijk brein. Dat deze technieken relatief weinig invasief zijn en in de tijd herhaald kunnen worden bij hetzelfde individu, zijn cruciale eigenschappen die een betere risico-inschatting van dit in potentie urgente gezondheidsprobleem mogelijk maken.

Amsterdam, 6 december 2001

*Mw. dr. L. Reneman, radioloog in opleiding
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Radiologie, G1-214
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Tel. 020-566 91 11
Fax 020-566 91 19
E-mail: l.reneman@amc.uva.nl*

Figuur 1 (Copyright *Lancet* [1])



[¹²³I]β-CIT SPECT-scans van vrouwelijke proefpersonen: een controle (control), een matige XTC-gebruikster (MDMA), een zware gebruiker (MDMA+) en een ex-zware gebruiker (ex-MDMA).

Transversale slices op het niveau van het mesencephalon. Bij de XTC-gebruikers varieert de [¹²³I]β-CIT-activiteit van laag (zwart) naar hoog (wit) en is deze geschaald naar het maximum in de slice van de controleproefpersoon. De figuur laat een afname van 5-HT-transporters zien in het mesencephalon van de XTC+- gebruiker.

Referenties

1. Reneman L, Booij J, Bruin K de, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001;358:1864-9.
2. Reneman L, Booij J, Schmand B, Brink W van den, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 2000;148:322-4.
3. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, Wolff FA de, Brink W van den, Heeten GJ den, Booij J. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:901-6.
4. Reneman L, Majoie CBLM, Schmand B, Brink W van den, Heeten GJ den. Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry* 2001;50:550-4.
5. Reneman L, Majoie CBLM, Flick H, Heeten GJ den. Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:231-7.
6. Reneman L, Majoie CBLM, Habraken JBA, Heeten GJ den. Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion MR imaging. *Radiology* 2001;220:611-7.
7. Reneman L, Habraken JB, Majoie CBLM, Booij J, Heeten GJ den. MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;21:1001-7.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.