

Megjelent:
Psychiatria Hungarica **15**, 641-687 (2000)

Az amfetamin-típusú drogok kultúrtörténete, kémiája, farmakológiája és toxikológiája[©]

Ujváry István

MTA Kémiai Kutatóközpont, Kémiai Intézet, Budapest
1525 Budapest, Pf. 17

Összefoglalás.

Az élénkséget, eufóriát és enyhe hallucinációt okozó szintetikus amfetamin-típusú stimuláns (ATS) drogokat hétvégeken fiatalok tízezrei használják kikapcsolódásra világszerte. Közülük az MDMA („Ecstasy”) a legnépszerűbb, különösen a táncos szórakozóhelyeken. Összefoglalónk elején röviden áttekintjük a legfontosabb természetes eredetű (efedrin, katinon és meszkalin) valamint szintetikus (amfetamin, metamfetamin, MDA, DOM és MDMA) fenetilamin származékok kultúrtörténetét. Ezután a vegyületek adrenerg, dopaminerg és szerotonerg rendszert érintő hatásmódját tárgyaljuk a legfrissebb biokémiai, neurofiziológiai és viselkedési vizsgálatok tükrében. A pszichoaktivitás sztereokémiai vonatkozásaira is kitérünk. Toxikológiai és bűnügyi jelentősége miatt tárgyaljuk az illicit ATS drogok és a lehetséges amfetamin-prekursor gyógyszerek metabolizmusát is. Mivel az MDMA-nak és rokon vegyületeinek akut és krónikus (neuro)toxicitását számos állatkísérlet és humán klinikai vizsgálat igazolja, felhívjuk a figyelmet ezen ATS drogok használatának kockázataira. Végezetül az ATS drogokkal kapcsolatos halálesetek jellegzetes adatait is áttekintjük.

Kulcsszavak: abúzus, amfetamin, dopamin, Ecstasy, efedrin, entaktogén, hallucinogén, kat, kockázat, MDMA, mérgezés, metabolizmus, neurotoxicitás, stimuláns, szerotonin, sztereokémia

[©]A szerző közleményét Alexander T. Shulginnak dedikálja 75. születésnapja alkalmából (2000. június 17.).

Amphetamine-type stimulants: pharmacohistory, chemistry, pharmacology and toxicology

Summary.

Synthetic amphetamine-type stimulants (ATSs) are recreational drugs that produce stimulant, euphoric, and mild hallucinogenic effects and are used by tens of thousands of young people worldwide during weekends. Among them MDMA ("Ecstasy") is the most popular, especially at dance parties. This review first briefly surveys the pharmacohistory of natural (ephedrine, khat, and mescaline) and synthetic (*e.g.*, amphetamine, methamphetamine, MDA, DOM, and MDMA) phenethylamine derivatives. Then the mode of action, involving adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems, of these compounds is discussed in the light of recent biochemical, neurophysiological and behavioral studies. The stereochemical aspects of the psychoactivity are also mentioned. Because of its toxicological and forensic importance, the metabolism of the illicit ATS drugs and their licit potential precursor medicinal agents is also considered. The acute and chronic (long-term) neurotoxicity of MDMA and its relatives, as demonstrated by numerous animal studies as well as by human clinical data, is discussed to call attention to the risk of the use of these substances. Finally, an overview on typical ATS-related deaths is given.

Key words: abuse, amphetamine, dopamine, Ecstasy, entactogen, ephedrine, hallucinogen, khat, MDMA, poisoning, metabolism, neurotoxicity, risk, stimulant, serotonin, stereochemistry

„Valóban, az embernek, elfajulás és szellemi halál büntetésének terhe alatt, tilos aláásnia létének alapvető feltételeit és felborítania a saját képességei és az azok gyakorlására szolgáló környezet között fennálló egyensúlyt, egyszóval: aláásni egyéni sorsát abból a célból, hogy egy újfajta végzettel helyettesítse.”

Ch. Baudelaire: Le Paradis Artificiels (1860) (1)

1. Bevezetés

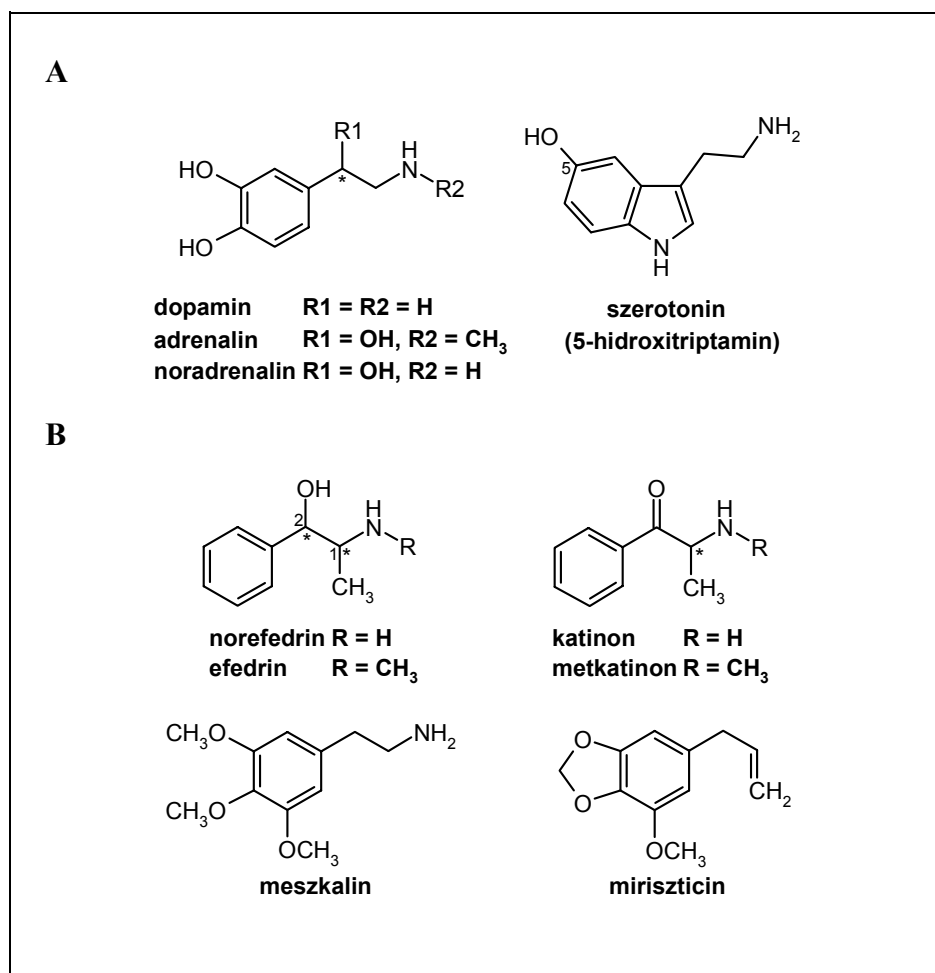
Az ember érzékelésének és tudatállapotának mesterséges befolyásolására évezredek óta használ különféle eredetű készítményeket. Erre a célra egyes mikroorganizmusok és növények bizonyos részeinek fogyasztása számos kultúrában ma is szokás (2, 3, 4). A növények és a mikrobák által termelt pszichoaktív vegyületek kivonása, azok szerkezetének azonosítása gyakran járult hozzá fontos élettani folyamatok megismeréséhez és eredményezett hasznos gyógyszert. A XX. században a pszichoaktív anyagok tárháza új tulajdonságokat hordozó mesterséges vegyületekkel bővült. Ezeknek a sokszor meglepő hatású anyagoknak tervszerű, lépésről-lépésre történő szerkezeti módosításai ugyancsak több korszerű gyógyszer kidolgozásához vezettek. Akad azonban néhány olyan különleges vegyület, amelynek gyakorlatba vétele ilyen vagy olyan okból nem történt meg. Az idegrendszerre ható anyagok e tekintetben kitüntetett helyet foglalnak el, és szemléltetik a kémia és a társadalom sajátos kapcsolatát: minél különlegesebbek egy anyag tulajdonságai, annál nagyobb az iránta való érdeklődés és esetenként az abúzus esélye. A viszonylag egyszerű és számtalan szerkezeti variációt lehetővé tevő természetes és szintetikus pszichostimuláns anyagok jól példázzák mindezt.

A fenetilamin szerkezeti egységgel jellemezhető amfetamin típusú drogok évtizedek óta ismertek, de a velük való visszaélés csak a 90-es években öltött világméretet. Ezek az illegálisan forgalmazott és használt anyagok hazánkban is elterjedtek, elsősorban a fiatalok körében. A táncos összejöveteleken használt „*diszkódrogok*” vagy „*klubdrogok*” (*club drugs*) közé tartozik - tágabb értelemben - a szintetikus eredetű MDMA, (met)amfetamin, GHB (γ -hidroxivajsav), ketamin, Rohypnol (flunitrazepam), LSD, PCP (phencyclidine), valamint a ritkábban felbukkanó varázsgombák. Ezek a pszichoaktív szerek azért is népszerűek, mert azt tartják róluk, hogy nem annyira veszélyesek és addiktívak, mint más drogok.

Amfetamin-típusú stimulánsnak (ATS) azokat a szerkezetileg rokon és többnyire szintetikus anyagokat nevezzük, amelyek szokásos adagban fogyasztva *élenkítő* (stimuláló), *étvágycsökkentő* (anorexigén) vagy társas *kapcsolatokat könnyítő* (entaktogén) hatást váltanak ki. A legfrissebb kutatások nyomán nemcsak e vegyületek sajátos viselkedés- és tudatmódosító hatásának módját kezdjük megismerni, de - széleskörű használatuk miatt - abúzusuknak ma még sokak által alábecsült rövid és hosszú távú kockázatai is megmutat-

koznak. A jelen tanulmány áttekintést kíván adni a legelterjedtebben használt ATS-ok kultúrtörténetéről és kémiájáról, valamint összefoglalja a vegyületek farmakológiai és toxikológiai tulajdonságait az elmúlt 10-15 év vizsgálati eredményeinek tükrében. (A jelen munka a korszerű addiktológiai szakirodalom WHO által javasolt terminológiáját (5, 6) illetve a DSM-IV (7) fogalomhasználatát követi.)

A központi idegrendszer (praktikus angol rövidítéssel CNS = Central Nervous System) ingerületátvivő anyagainak hatásmechanizmusa és biokémiája számos közös vonást mutat a perifériális idegrendszer, illetve a neuromuszkuláris ingerátvitel farmakológiájával. A neurotranszmitterek közül kulcsszerepük a katecholamin dopaminnak, adrenalinak és noradrenalinak valamint az indolvázas szerotoninnak van (1A. ábra). Az amfetamin-típusú stimulánsok és a rokon szerkezetű hallucinogének (1B. ábra) pszichoaktív hatása és toxicitása abban rejlik, hogy szerkezetük (azaz térbeli alakjuk és elektroneloszlásuk) nagyban hasonlít az említett neurotranszmitterekéhez.



1. ábra. A) Fenetilamin és indolil-etilamin típusú neurotranszmitterek. B) Növényi eredetű pszichostimulánsok. (A * a sztereoizomer molekulák négy különböző helyettesítőt tartalmazó szénatomját jelöli; részletesebben lásd 4. fejezet.)

2. A természetes és szintetikus fenetilamin-származékok kultúrfarmakológiája

2.1 Természetes eredetű pszichostimuláns anyagok

Hasonlóan számos korszerű gyógyszerhez, a droként használt pszichoaktív szerek előfutárai is a népi gyógyászatban alkalmazott különféle növényi kivonatok voltak.

Efedra alkaloidok. Az Euráziában és az amerikai kontinens mérsékelt éghajlatú vidékein termő csikófarkfélék (*Ephedra* spp.) kivonatának lázcsökkentő, stimuláló és fáradtságcsökkentő hatása több mint 5000 éve ismert (8, 9, 10). A *ma huang* néven ismert (a mandarin *má* és *huáng* karakterek jelentése ‘fű’ illetve ‘sárga’) és a már Sen-nung kínai császár gyógyszerkönyvében is említett népi gyógyszert az *Ephedra sinica*, *E. equisetina*, *E. intermedia*, *E. nebrodensis* és a *E. gerardiana* fajok szárított és elporított szárából készítik. *Ephedra* fajok nemcsak Ázsiaszerte (főként Kína, Pakisztán és Kazahsztán területén) és a Földközi-tenger vidékén, de az Amerikai kontinensen is előfordulnak (például az *E. trifurca*, melyből az ún. mormon tea készül). A hazánkban élő faj (*E. dystachya*, másképp *E. vulgaris*) védett növény. A kivonat fő hatóanyagát, az efedrint (1B. ábra) Japánban Nagai 1887-ben, illetve Európában Merck 1888-ban nyerte ki tisztán, a vegyület viszonylag egyszerű szerkezetét pedig a XX. sz. első évtizedeiben határozták meg. A 0,5–2,5 % összalkaloid-tartalmú *ma huang* kivonata a szimpatomimetikus főkomponens (-)efedrin mellett több rokon illetve izomer szerkezetű és hatású vegyületet, például norpszeudoefedrint is tartalmaz. Az efedrinnek az adrenalinhoz hasonló vérkeringést élénkítő és a légzőközpontot izgató hatását a kínai Ku Kuei Chen ismerte fel 1923-ban, és az anyag már 1926-ban forgalomba került, mint az első orálisan aktív asztmaellenes szer. Napjainkban seregnyi efedrintartalmú növényi kivonat és táplálkozáskiegészítő kapható (*Herbal Ecstasy*, *Cloud 9*, *Ultimate Xphoria*, *Metabolife 356*), bár az elmúlt években mérgezések és halálesetek miatt több országban korlátozták vagy szigorították forgalmazásukat (11, 12, 13). Tették ezt azért is, mert az efedrin és a pszeudoefedrin kiindulási anyaga (prekursora) a metamfetaminnak valamint metkatinonnak (14).

Egyébként a manapság a forgalomba kerülő efedrin jelentős hányada szintetikus eredetű.

Kat alkaloidok. A Kenyában és Etiópiában *khat* (magyaros átírással *kat*), a kávé őshazájában, Jemenben pedig *qat* és *miraa* néven, az Arab félszigeten általában pedig *khat* néven ismert és termesztett növény a *Catha edulis*. A bokorszerű növény friss, zsege leveles ágainak rágása étvágycsökkenést, élénkséget és eufóriát okoz. A hatás viszonylag nagy mennyiségű (napi 100-200 gramm) friss cserje elfogyasztása után jelentkezik. A jemeni és kelet-afrikai közösségek életéhez szorosan hozzátartozó, és több óráig is eltartó rituális jellegű katfogyasztás bizonyos tekintetben a nyugati kultúrában szokásos étkezés utáni kávézás, illetve teázás egyfajta alternatívája (15, 16, 17, 18, 19). Egyéb tekintetben a katrágcsálás a dohány ‘bagózásához’ vagy az andoki indiánok kokalevél-rágásához hasonlítható. A növény számos alkaloidja közül a pszichostimuláns hatás a noradrenalinhoz ill. pszeudoefedrinhez hasonló szerkezetű katinonnak (1B. ábra) tulajdonítható (20, 21). A friss levelekből izolálható vegyület szerkezetének megállapítása magyar kutató, Szendrei Kálmán érdeme.

A kat az 1990-es évek közepére – a friss hajtásokat naponta biztosító légiszállításnak „köszönhetően” a Észak-Amerikában és Nyugat-Európában is megjelent, bár jobbára csak a szokásukhoz ragaszkodni kívánó kelet-afrikai vagy jemeni bevándoroltak igényeinek kielégítésére (22).

A katinon *N*-metilezett származéka az ún. metkatinon. Ezt az efedrinből egyszerű oxidációval (23) nyerhető és így félszintetikus úton könnyen hozzáférhető kat-alkaloidot az 1930-as és 1940-es években átmenetileg a Szovjetunióban depresszió kezelésére használták. Később az USA-ban is felmerült a bevezetése, de mellékhatásai miatt erre nem került sor. Az 1980-as években azonban a zuglaboratóriumokban gyártott anyag megjelent az akkori Szovjetunióban (az ottani szlengben *effendi*, *cosmos*, *jeff* vagy *mulka*) majd az USA-ban (*cat*) (24, 25).

Meszkalin. A Mexikótól Texasig őshonos, lassan növe *Lophophora williamsii* (korábbi nevén *Anhalonium lewinii*) kaktusz levágott és megszáritott koronájából szeletelt, korong alakú *peyotl* elfogyasztása kaleidoszkópszerű víziókat, sajátos szinesztéziát idéz elő. Használata nemcsak sámánisztikus rituálékban, hanem gyógyszerként is elterjedt volt (26, 27, 28). (Itt kell megjegyezni, hogy a *meszkalin* és a *mescal button*, azaz meszkálgomb elnevezések etimológiailag félrevezetőek: a mexikói spanyolban a *mezcal* egy másfajta növényt, a tequilakészítéshez használt agávét jelöl.) Az Andok magaslatain élő indián törzsek egy rokon fajt, a San Pedro kaktuszt (*Echinopsis (Trichocereus) pachanoi*) alkalmazták hasonló kultikus célokra. A mexikói kaktusz bioaktív alkaloidját, a meszkalint (1B. ábra) a XIX. század végén, 1896-ban nyerte ki Arthur Heffter, a vegyület szerkezetét 1919-ban Ernst Späth állapította meg.

Az amerikai polgárháború után délről északra vándorolt amerikai indián vallási közösség, az 1918-ban alapított Őshonos Amerikai Egyház (*Native American Church*) tagjai az USA-ban ma törvényesen folytathatják a peyotlhasználatot a kereszténység elemeivel ötvöző, évezredek múlta visszanyúló szertartásaikban. (Azonban megtörtént, hogy a Rio Grande északi partja mentén egyre szűkülő területen termő növény helyett az olcsóbb szintetikus hatóanyaggal kellett beérniük.)

Érdemes - ha csak címszavakban is - kitérni a modern Amerika és Európa peyotl-kultuszára. Európában elsőként 1887-től Louis Lewin tanulmányozta behatóan a növényt és kivonatát. Tíz év múlva S. Weir Mitchell orvos, Havelock Ellis úttörő szexpszichológus és William Butler Yeats költő számolt be meszkalin-utazás alatti élményekről. 1927-ben a német Kurt Beringer, a francia Alexandre Rouhier majd Heinrich Klüver írt tanulmányt a meszkalinról. A laboratóriumok és rendelők steril világából kilépve a drog hamarosan nemcsak Humphry Osmondnak, a pszichedelikus szót megalkotó kutatópszichiáternek (29), hanem többek közt az amerikai irodalom fenegyerekének William Burroughsnek (*Junkie: confessions of an unredeemed drug addict*, 1953) is felkeltette a figyelmét. A beatkorszak pszichoaktív drogok iránt fogékony másik nagy alakja, Allen Ginsberg egy peyotlvíziós éjszaka után írta *Howl* (1955, *Üvöltés*) című klasszikus művét. A hallucinogén hatás érzékeltes leírását olvashatjuk Aldous Huxley korszakos művében (*The doors of perception*,

1954; *Az érzékelés kapui*, 1997) valamint *Carlos Castaneda* sajátos kultúrantropológiai tanbeszámolójában (*The teachings of Don Juan: a Yaqui way of knowledge*, 1968; magyarul: *Don Juan tanításai: A tudás megszerzésének jaki módja*, 1997). *Castaneda* beszámolójának hitelét azonban többen kétségbe vonják: a *mezcal* név ugyanis egy olyan, a liliomfélék rendjébe tartozó növényt jelöl (*Agave tequila*), amiben nincs meszkalin alkaloid, így a leírt tüneteket a növényből készült tequila is okozhatta (28, 30).

A második világháború náci Németországában felmerült a meszkalin használata a hírszerzésben. A dachau-i koncentrációs táborban a szert 30 rabon vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy az anyag személyek akaratátvitel-szerű befolyásolására ugyan nem alkalmas, de vallatáshoz használható (31, 32). A meszkalin ilyen jellegű tesztelése - más pszichoaktív anyaggal együtt - a háború után egy ideig tovább folyt az amerikai haditengerészetnél.

A meszkalint - bár viszonylag nagy adagjai szükségesek a hallucinogén hatás kifejtéséhez - mind a mai napig használják hallucinogének hatásfokbecslésére: emberkísérletekben 1 meszkalin egység (ME) az a tünetegyüttes, amit 350 mg meszkalin szulfát idéz elő.

Miriszticin. Az indonéziai eredetű szerecsendió, *Myristica fragrans* (nutmeg), szárított és őrölt magjából készült kivonat furcsa élvezeti szer (33, 34, 35). Nagy adagjainak (10-20 g) eufóriás és hallucinogén hatása a fogyasztás után 2-6 óra elteltével alakul ki. A kellemetlen mellékhatásoktól (fejfájás, hányinger, remegés, tachycardia, deperszonalizáció) sem mentes, amolyan pszeudohallucinogén pótszer ritkán használatos (lásd a fekete polgárjogi aktivista *Malcolm X* írásait börtönélményeiről) (36). Az őrölt dió illóolajának fő pszichoaktív hatóanyaga a miriszticin (1B. ábra). A nitrogénatomot nem tartalmazó - és inszekticid hatással is rendelkező - vegyület alapváza hasonlít a meszkalinéhoz és lényegében megegyezik az ATS vegyületekével. Feltételezhető (33, 37), bár egyértelműen nem bizonyított (38), hogy belőle a szervezetben az oldallánc kettőskötésének ammóniafelvételével egy amfetaminszármazék, az MMDA (5-metoxi-3,4-metiléndioxi-amfetamin) képződik.

2.2 Szintetikus pszichostimuláns anyagok

Az idegrendszert szabályozó kémiai anyagok és néhány ismert hatású népi gyógyszer, például az efedrin, szerkezetének felderítése a XIX. sz. végén és a XX. sz. elején utat nyitott egyes kóros idegi folyamatok gyógyszeres kezelésének. Mivel a természetes endogén anyagok terápiás alkalmazásának farmakokinetikai (például felszívódásuk a vér-agy gáton), és metabolikus akadályai vannak, kézenfekvőnek adódott rokon szerkezetű, várhatóan hatékonyabb és szelektívebb vegyületeket előállítása. Esetünkben a kiindulásul szolgáló fontosabb neurotranszmitterek az adrenalin (epinefrin), a noradrenalin (norepinefrin), a dopamin és a szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) (1. ábra) (39, 40, 41, 42, 43). A következőkben röviden áttekintjük ezen neurotranszmitterek hatását befolyásoló legfontosabb szintetikus ATS drogok történetét és farmakológiáját.

Amfetamin. Az egyszerű kémiai szerkezetű amfetamint tekinthetjük az ATS-ok „legkisebb kémiai és farmakológiai közös többszörösének”. Az amfetamint (*alfa-metil-fenetilamin*

vagy fenil-izopropilamin) először L. Edeleanu írta le Németországban 1887-ben, ugyanabban az évben, amikor az efedrint izolálták Japánban. A vegyület farmakológiai jelentőségét azonban csak 1927-ben ismerték fel, mint a nehezen hozzáférhető efedrin helyettesítőjét. Kezdetben asztma- és szénanátha-ellenes szerként valamint és ornyálkahártya-gyulladás kezelésére javallották. A recept nélkül forgalmazott *Benzedrine* inhalálószer - népszerű nevén *bennies* - 250 milligramm amfetaminnal és mentollal impregnált vattadarab, melynek nyolcadolt adagjait orálisan használták abúzusra (44). Az olcsó szimpatomimetikum az 1930-as évekre étvágycsökkentőként, továbbá narkolepszia, gyermekkori hiperaktivitás (*Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder, ADHD*) valamint - az akkori gazdasági válság következtében meglehetősen gyakori - depresszió kezelésében volt népszerű. Az ADHD gyógyszeres kezelésére 1936-ban elsőként az amfetamin racém elegyét, azt követően pedig a vegyület jobbra forgató sztereoizomerjét, a dextroamfetamint forgalmazták. A szert 1935. és 1946. közt használták még szkizofrénia, morfin addikció, szívelégtelenség, alacsony vérnyomás, sugárzási betegség, tengeribetegség és fejsérülések kezelésére is. A jobbára más, biztonságosabb szerekkel helyettesíthető amfetamin gyógyászati alkalmazása mára legtöbb országban, így hazánkban is megszűnt vagy szigorúan korlátozott. Meg kell azonban említeni, hogy a 3-9 éves korosztály 3-5 %-ánál előforduló hiperaktivitás kezelésére az amfetamin helyett javallott (vagy szülők által kért!) *methylphenidate* (*Centedrin, Ritalin*) használata az 1990-es évek közepére riasztó méreteket öltött az USA-ban, és terjedése aggodalomra ad okot Európában is (45).

Egy, a budapesti fiatalok körében végzet friss felmérés szerint az amfetamin porként vagy tablettaként az Ecstasy-nál is gyakrabban használt drog (46).

Az amfetamin néhány angol szleng elnevezése: *speed, amp, benz, black beauties, bomber, bombido* (injektálható forma), *crank, cris, crosstops*, és *turkey*, magyar nevei: *amfesz, amfi* és *turbó*. Magyarországon az amfetamin foszfát sója *Aktedron* néven volt forgalomban.

Az amfetamin pszichostimuláns hatása lehetővé teszi, hogy koncentrációképesség- és motivációhiánnyal kísért depresszió kezelésében is alkalmazzák. Erre egy irodalomtörténeti példa *Graham Greene* esete. Az író 1938-ban a pénzhiány rákényszerítette, hogy a *The Confidential Agent* (magyarul *Titkos megbízatás* címen megjelent) kémregényét - mániákus-depressziós állapotát így kordában tartva - hathetes *Benzedrine*-kúrán vágja össze, miközben délutánonként életművének kimagasló alkotásán, a *The Power and Glory* (*Hatalom és dicsőség*, 1984) című regényén is dolgozott (47). A beatnemzedék klasszikus műveire is „hatással volt” a szer: *Jack Kerouac* első műveinek írásához is *Benzedrine* diktálta a tempót és szolgáltatta az energiát; *Allen Ginsberg* verse a - megkésett - *Kaddish* (1958) egy háromnapos speedkúra alatt íródott; *William Burroughs* pedig a *Naked Lunch* (1959; *Meztelen ebéd*, 1992) és a *Junkie* (*Narkós*) című könyveiben ad érzékletes leírást az amfetamin hatásáról. Másrészt *Judy Garland* színésznő öngyilkosságban végződő esete intő példa arra, hogy a stimuláns amfetamin és hatásának ellensúlyozására altatóként bevett szedatohipnotikum barbiturátok rendszeres és alternáló használata tragédiához vezethet. A szer testi

és szellemi frissességet fokozó hatásából eredő rendkívüli munkabíráásra és teljesítményre magyar vonatkozású példa *Erdős Pál* matematikus közismert amfetamin abúzus (48).

A spanyol polgárháborúban, majd a II. világháborús frontok mindkét oldalán a harcoló alakulatok fáradtságának leküzdésére valamint éberségének és teljesítményének fokozására amfetamintablettákat rendszeresítettek. A háború alatt felhasznált többszáz millió adagból csupán az USA hadseregének mintegy 200 millió tablettát szállítottak (49). A szer ilyen célú használata máig megmaradt.

A háború utáni évtizedekben az amfetamin polgári használata - gyakorlatilag abúzus - mint étvágycsökkentő fogyasztószer és pszichostimuláns számos fejlett országban, különösen Ausztráliában, Hollandiában, Nagy-Britanniában és Svédországban, ugrásszerűen megnőtt, és az 1960-as években csúcsosodott. Ekkorra a tabletták és az inhalációs formuláció mellett elterjedt az intravénás amfetamininjekció is. Az amfetamint és származékait 1971-ben vonták nemzetközi ellenőrzés alá. Egy nemrég felmérés szerint 1993-ban az ellenőrzött - tehát nem illegális - gyártás mennyisége napi adagra számolva meghaladta az 1700 milliót (50) (korábbi adatokat illetően lásd például (51)). Az amfetamin jól példázza, hogy ha egy abúzusra alkalmas drog könnyen hozzáférhető, akkor használata előbb-utóbb járványszerű méreteket ölt.

Metamfetamin. Az amfetamin nitrogénnel metilézett származékát, a metamfetamint először az efedrin szerkezetmeghatározása során 1911-ben Nagai, illetve - tőle függetlenül - 1913-ban E. Schmidt állította elő a növényi alkaloid redukciójával (zugaratóriumok lényegében ezt az eljárást használják a vegyület gyártására ma is). A II. világháború alatt a japán hadseregben és hadiüzemekben főként metamfetamin töltötte be azt a szerepet, amit a többi Tengelyhatalmaknál és a velük szemben álló Szövetségeseknél az amfetamin. A háború utáni évtizedekben a metamfetamin sem került el az abúzust a már említett Japánon kívül sem (49), és az 1960-as évek közepétől az USA nyugati államaiban a fürdőkádban gyártott metamfetamin por (*bathtub crank*) injektálható formája főként a motorosok körében (*Hell's Angels*) volt népszerű (52). A szer illegális használata - mint a kokain olcsóbb és tartós hatású alternatívája (a „szegényember Prozac-ja”) - járványos méreteket különösen az 1980-as évek végén öltött (53, 54). A Távolsági eredetű és igen tiszta, áttetsző kristályos szer (*ice*, azaz „jég”) - mintegy az akkori marihuánaellenes kampányra válaszul - először Hawaii szigetén hódított. A hatóságok a tartós hatású metamfetamin szélesebb körű elterjedésétől tartottak, de ez nem következett be, a kokain, ha nem is tüntette el, de kiszorította a piacról. A *batu* („kő” a fülöp-szigetiek nyelvén), *shabu*, *glass*, *crystal*, *speed*, és *meth* neven is ismert drogot rendszerint inhalálják (például üvegpipából), bár intravénás adagolása is elterjedt. Bár a droghatás térkémi vonatkozásairól később részletesen is szó lesz, itt említjük meg, hogy amíg az amfetamin jobbára térszerkezeti izomerjeinek racém elegyeként volt illegális forgalomban, a „jég” az izomeregységes (+)-metamfetamin bázisból készült sósavas só. A sztereokémiailag egységes anyag természetes eredetű kiindulóanyagai a (-)-efedrin vagy ennek és a (+)-pszeudoefedrinnek elegyét (1B. ábra) tartalmazó *Ephedra*-kivonatok. A szimpatomimetikus hatású és csak nagyobb

dózisban pszichoaktív (-)-metamfetamin (*levmetamfetamin* vagy *levodezoxiefedrin*) a hatóanyaga az USA-ban orrnyálkahártya-gyulladás ellen használt *Vicks Inhaler*-nek, aminek bizarr homoerotikus viselkedést kiváltó hatását is leírták (55), és aminek az elmúlt években megjelent újszerű abúza is (Ecstasy-val kombinálják).

Az UNDCP felmérése szerint 1993-ban az ellenőrzött metamfetamingyártás mennyisége meghaladta a napi 250 millió adagot (14) (a drog illicit forgalmáról lásd még (56)).

MDA. Miután 1900. körül az adrenalin szerkezetét egyidejűleg több kutatócsoport is tisztázta, intenzív kutatások indultak meg, hogy a hatáshoz szükséges szerkezeti feltételeket megállapítsák és terápiásan alkalmazható szimpatomimetikumokat találjanak (57, 41). E vegyületek egyike volt az MDA (3,4-metiléndioxi-amfetamin), amit két rokonszerkezetű analógiával (DMA, PMA) együtt német kutatók írtak le elsőként 1910-ben (58). Az MDA-nak az efedrin és az amfetamin stimuláns hatásától eltérő, hallucinációktól sem mentes pszichoaktív hatását Gordon Alles, a California Egyetem kutatója fedezte fel az 1950-es években (27). Érdeemes utalni az efedrin és az amfetamin metiléndioxi-csoporttal történő helyettesítéséből eredő szerkezeti változtatásra: az így kapott vegyületek egyes fizikokémia tulajdonságai (alak, elektroneloszlás, stb.) eltérnek az adrenalinétól és dopaminétól, s közelítenek a szerotoninéhoz. Ennek a későbbiekben részletezett hatásmódosulás a következménye. Az MDA kis adagja (80-150 mg) orálisan alkalmazva egyrészt pupillatágulást, kismérvű izomtónus fokozódást és esetleg múló hányingert, másrészt órákig tartó szenzoros percepciófinomulást, enyhe eufóriát, szorongásoldódást, és fokozott empátiát idéz elő. Ez utóbbiak miatt felmerült a szer pszichoterápiái alkalmazása (59). Ki kell hangsúlyozni az MDA nem meszkalin-típusú, vizuális, illetve auditív élményeket nélkülöző hallucinogén jellegét. A szer nagyobb dózisa azonban az LSD-hez hasonló hallucinációt valamint amfetaminra jellemző hatást vált ki.

Az 1950-es években a pszichokémiai hadviselés iránt komoly érdeklődést mutató amerikai hadsereg kísérleteket folytatott az EA-1298 Edgewood Arsenal kódszámmal jelölt MDA-val is. Az akkoriban még ismeretlen humánfarmakológiai és -toxikológiai tulajdonságú anyaggal végzett kísérletek során egy pszichiátriai gondozott 500 mg intravénásan beadott MDA-tól halt meg (60).

Az MDA-ra a farmakológiai laboratóriumokon és pszichiátekeren kívül hamarosan a drogos szubkultúra is felfigyelt, és a szer az 1960-as évek második felében „*Mellow Drug of America*” (Amerika Kedélyes Drogja), „*Love Drug*” és „*Hug Drug*” neveken vált ismertté. A vegyületet az USA-ban 1970-ben vonták ellenőrzés alá. 1985-ben nagy nyilvánosságot kapott Ricarte és munkatársainak állatkísérletekről szóló beszámolója, melyben leírták, hogy az MDA nagy dózisban (>5 mg/kg) szelektíven roncsolta a patkányagy szerotonin-háztartásért felelős neuronjait (61).

MDMA. A németországi Darmstadt-ban székelő E. Merck gyógyszergyártó cég 1912. december 24-ikén szabadalmi bejelentést nyújtott be a néhány évvel korábban felfedezett adrenalin szerkezetével rokon, újszerű vegyületcsoportra (62). Az anyagok biológiai hatását a szabadalom nem említi. A vegyületcsoportból nem lett gyógyszer és sajátos biológiai

tulajdonságai csak évtizedek múltán, a feledés dobozából újra kicsomagolva mutatkoztak meg. A szabadalomban a már említett MDA mellett szerepel még annak *N*-metilezett származéka is, az MDMA (3,4-metiléndioxi-metamfetamin; egyéb kémiai elnevezései: *N*, α -dimetil- β -(3,4-metiléndioxifenil)-etilamin, *N*-metil- β -(3,4-metiléndioxifenil)-izopropilamin és *N*, α -dimetil-benzodioxol-5-etánamin). Az MDMA szabad bázisa folyékony halmazállapotú, de forgalomba jól kristályosodó sósavas sója kerül. A sóból készült drogok közhasználatban forgó angol elnevezései: *Ecstasy*, *XTC*, *MDM*, *Adam*, vagy egyszerűen csak *E*. (A drogot először a hatására utaló *Empathy* néven dobták utcára, de mivel ennek jelentését a fogyasztóközönség nemigen értette, a magánforgalmazó hangzatosabb márkanévre váltott.) Az MDMA Magyarországon *Ex*, *Exo*, *Eksztázi*, *Eki* vagy *X* neveken is ismert (46), de a hatóanyagot tartalmazó tablettába (*bogyó*) nyomott emblémák alapján a *galambos*, *napos*, *Mitsubishi*, *Popeye*, *Frédi*, *Béni*, és *mosoly* nevekkel is találkozhatunk. Jelen tanulmányban ragaszkodunk a vegyülettel foglalkozó kémiai, farmakológiai, pszichológiai és toxikológiai munkákban is használt MDMA elnevezéshez. Az 'Ecstasy' elnevezés használata csak akkor megengedett, amikor a fogyasztók által ellenőriz(het)etlen minőségű és hatóanyagtartalmú tablettával vagy kapszulával kapcsolatos esetekről van szó.

Az MDMA-t kémiai szakfolyóiratban először lengyel kutatók írták le 1960-ban (63), de a vegyülettel az amerikai hadsereg EA-1475 kódszámon már az 1950-es években végzett kísérleteket. A későbbiekben az MDMA és rokon pszichoaktív vegyületek alkalmazása úrhajósok tréningje során is felmerült. Az anyag újbóli felfedezéséről szóló első nyilvános beszámoló 1972-ből való, amikor az USA Illinois államában több metamfetaminszerű hallucinogén anyagokat találtak abúzusra használt porokban (64). Beható analitikai vizsgálatokkal sikerült megállapítani, hogy egyikük a ma MDMA-nak nevezett vegyület. Az anyag újszerű pszichoaktivitását azonban elsőként *Alexander Shulgin* és *David Nichols* 1978-as közleménye ismerteti részletesen (65). Ekkor a vegyület orvosi felügyelet melletti használata még nem ütközött törvénybe.

Az MDMA kultúrtörténetében az 1985. év mérföldkönek tekinthető. Bár a sajátos hatású vegyületről underground kiadványok már ezt megelőzően is írtak, és használata a *Grateful Dead* zenekar pszichedelikus koncertjein, illetve a texasi Dallas éjszakai klubjaiban elterjedt volt, a szer széleskörű publicitást ekkor kapott: népszerű magazinok (*Newsweek*, *Time*, *Life*, és *Rolling Stone*) és számos napilap közölt az MDMA-t elítélő vagy éppen dicsőítő írásokat (lásd (60)). Becslések szerint az USA-ban ekkor havonta 20 000 adagnak megfelelő Ecstasy tablettá került forgalomba, de ez a mennyiség hamarosan megsokszorozódott. A már idézett ENSZ felmérés szerint 1994-ben Nyugat-Európában közel 450 000 adagnak megfelelő Ecstasy készítményt foglaltak le (50). Az MDMA-t más ATS-sal együtt Nagy-Britanniában már 1977-ben ellenőrzés alá vonták, az USA-ban ez csak 1985-ben történt meg közvetlenül azután - és nem kis mértékben annak hatására - hogy Ricourte és munkatársai beszámoltak a rokonszerkezetű MDA neurotoxikus hatásáról (61). Megemlítendő, hogy a szervezetben metabolikus demetilézéssel MDMA-ból kismértékben MDA is keletkezik (66).

Az immáron tiltott drog évek múltán újra népszerűvé Angliában vált, ahova az 1980-as évek közepe táján egyrészt *Bhagwan Sri Rajneesh* guru Oregonból ideköltöző követői, illetve a kedvelt spanyol szigeten, Ibizaán töltött üdülésről visszaérkező fiatalok vitték magukkal (67, 68). Sorra alakultak az ún. *acid house* zenét játszó diszkóklubok, ahol a percenként 100 fölötti ritmusban lüktető és lézerfényeffektusokkal tarkított elektronikus (techno) zenére több ezer táncoló ropta a táncot bérelt hangárokból. (Bár az „acid” („sav”) szó eredetileg az 1960-as években használt LSD-re, azaz lizergsav-dietil-amid-ra utal, a mai klubokban ez a hallucinogén ritkán fordul elő.) Az estétől hajnalig tartó partik 100-120 mg MDMA-t tartalmazó Ecstasy-val indultak, amit - a fáradtságérzetet ellensúlyozandó – rendszerint további 1-2 kisebb dóziszú „rásegítő” (*booster*) tablettát követett. A szigetországból kiinduló acid house, majd ennek változata, a *rave*-kultusz az 1990-es évek elejére meghódította Nyugat-Európát és - immáron másodszer - az USA-t is (69). A drog feltartartozhatatlannak tűnő terjedését rendőrségi adatok is jól mutatják: 1999-ben az USA-ban 2,84 millió Ecstasy-tablettát és ennek többszörösének készítésére elegendő MDMA-port, Hollandiában pedig 3,66 millió Ecstasy-tablettát foglaltak le (70). Érthető, hogy az Ecstasy 15 év után ismét a *Time* magazin címlapsztorija lett (71). Nemzetközi felmérésekkel összehangban Magyarországon a fiatalok körében az Ecstasy a marihuána után az amfetaminnal együtt a legelterjedtebben használt drog, és az 1998-ban lefoglalt tabletták száma közel 12 000 volt, ami az előző évinek majdnem kétszerese (72).

Mivel a klasszikus hallucinogén LSD pszichoterápiái alkalmazása hozzáértők kezében ígéretesnek bizonyult, egyedülálló farmakopszichológiai hatása miatt az 1970-es évek közepén felmerült az MDMA ilyen használata is (73, 74). Az MDMA a későbbiekben jogászok és Zen-buddhizmussal foglalkozók meditációját segítő szerként is népszerű volt (75). Az MDMA viselkedésre gyakorolt, illetve pszichés hatásának sajátosságai a következők. Szokványos állatkísérletekben az MDMA (pontosabban a vegyület sztereoizomereinek elegye; lásd 4. fejezet) egyaránt mutatja az amfetamin stimuláns és a meszkalin hallucinogén klasszikus hatásait és e tekintetben hasonlít kémiai rokonára, az MDA-ra, emberkísérletekben azonban jelentősek az eltérések (65). Egy küszöbértéket meghaladó dózisban (50-125 mg) az MDMA - de különösen a nála valamivel gyengébb, nem euforikus hatású homológja, az MDBD (N-metil-benzodioxol-5-butánamin) - könnyed, felszabadult beszédességet, elmélyült empátiát valamint öröm- és elégedettségérzetet idéz elő. Csökken a szorongás, a külvilággal kapcsolatos negatív reakciók helyébe egyfajta nyitottsággal párosuló, feltétel nélküli elfogadás jelentkezik, ami - az akkoriban még legális hallucinogéneket pszichoterápiában elsők közt alkalmazó amerikai antropológus-pszichiáter *Claudio Naranjo* szerint (*The healing journey*, 1973) - a nietzschei „szeretetvallás” *amor fati*-jának (76) gyógyszeres előidézése. A szer bevétele után félórával enyhe stimuláns hatás alakul ki, ami 3-5 órán át tart. Eltorzult érzékelés vagy hallucináció nem tapasztalható. Ezért Nichols a pszichoaktív szerek ezen új csoportjának az *entactogen* (*entaktogén*) elnevezést javasolta (77, 78). A görög *en* (belül, belső) és *gen* (ered) valamint a latin *tactus* (érintés) szavak

összetételéből alkotott szót magyarra talán a *bensőleg megérintő* kifejezéssel lehetne fordítani.

Itt érdemes megemlíteni, hogy hosszadalmas előkészületek és humán neurotoxicitás-vizsgálatok után az USA egészségügyi főhatósága 1999-ben hozzájárult ahhoz, hogy az MDMA végső stádiumban levő rákos betegek szenvedését enyhítő pszichoterápiás fájdalomcsökkentő hatását tanulmányozzák. (Az MDMA állatkísérletekben korábban már antinociceptív hatásának bizonyult (79).)

Érdekes anekdotaként megemlítendő az MDMA kapcsolatteremtést és empátiát elősegítő tulajdonságának egy „hátdala”, az *Instant Házassági Szindróma*: a Harvard Egyetem egykori pszichológus professzora, a pszichedelikus szerek propagálójaként ismert *Timothy Leary* - részben saját tapasztalata alapján - arra intette a frissen megismerkedő és XTC-t fogyasztó párokat, hogy vigyázzanak a szer hatása alatt tett könnyelmű ígéreteikkel, és házasságkötési szándékukkal várjanak legalább néhány napot, amíg „ki nem józanodnak” (80).

Az MDMA történetének, használatának, kémiai és biológiai tulajdonságainak itt nem említett részletei számos összefoglalóban olvashatók (67, 68, 81, 82, 83, 84, 85). A közelmúltban összefoglaló adatok jelentek meg az 1990-es évek Ecstasy-használatának európai (86, 87) illetve hazai jellegzetességeiről (46, 88).

Egyéb fontosabb amfetamin-típusú stimulánsok, hallucinogének és entaktogének. Amint azt több évtizedes farmakológiai kutatások kiderítették, az amfetaminváz kisebb-nagyobb szerkezeti változtatásai nemcsak a vegyületek hatáserősségét, hanem gyakran hatástípusát is befolyásolják. Mielőtt az e csoportba sorolt fontosabb vegyületeket tárgyalnánk, meg kell említenünk az ATS és egyéb pszichoaktív vegyületek gyógyszer-kémiájával immáron négy évtizede foglalkozó kaliforniai vegyészt, az MDMA különleges hatásának egyik felfedezőjét, *Alexander Shulgint*, aki önmagát – szerényen, a tényekhez ragaszkodva - az MDMA *mostohaapjának* tekinti. Bár az MDMA-t először 1965-ben állította elő, annak pszichoaktív tulajdonságaira évek múlva egy san francisco-i diákja hívta fel a figyelmét. Azóta Shulgin 200-nál több különféle fenetilamin-származékot szintetizált farmakológiai és hatásmód-vizsgálatokra, és zömüknek a korábban megjelent szakcikkekből átvett előállítási receptjét rövid hatásleírással „pszichokémiai önéletrajzának” amolyan mellékleteként nemrég közzétette (89).

A *2,5-DMA* (2,5-dimetoxi-amfetamin) meszkalinnál mintegy nyolcszor erősebb hallucinogén hatását először Shulgin írta le 1969-ben (90). Az anyagot pár év múlva már zuglaboratóriumokban is előállították, és első utcai terjesztésekor a felhasználók meszkalinnak, illetve MDA-nak vélték. Érdekességként említenendő, hogy az anyagot egyidőben a fotográfiai ipar tonnás tételekben igényelte, ezért könnyen hozzáférhető volt.

A *DOM* (2,5-dimetoxi-4-metil-amfetamin) már 2-3 mg dózisban is ható erős hallucinogén, amit 1963-ban állított elő Shulgin (65). A szer először 1967-ben *STP* néven került utcai forgalomba San Franciscóban, és egy ideig kémiai mibenléte ismeretlen maradt. Az *STP* rövidítés egyébként a *Studebaker Test Products* (későbbiekben *Scientifically Treated*

Petroleum) közismert gépjárműolaj és hajtóanyag adalékanyag nevéből származik. A mozaikszó az 1960-as években *Serenity, Tranquility and Peace* - azaz *Derű, Nyugalom és Béke* - jelentést vette fel. Mivel a DOM hatékonyságával tisztában nem levő gyártók először 20 mg-os majd - a még mindig túl erős - 10 mg-os adagokban terjesztették a szert, a Haight-Ashbury környéki kórházaknak a szokatlanul erős és akár napokig tartó hatástól pánikba esett mérgezetek seregét kellett ellátniuk (91, 92).

Az *MDE* (*N*-etil-3,4-metiléndioxi-amfetamin vagy 3,4-metiléndioxi-etamfetamin) vagy *MDEA*, illetve *Éva* néven ismert *ATS* az *MDMA* (*Ádám*) homológ származéka: a nitrogénatomon metilcsoport helyett etilcsoportot tartalmaz. A vegyület pszichoaktivitása az *MDMA*-hoz hasonló, de gyorsabban kialakuló és rövidebb ideig tartó stimuláns hatása az entaktogén jelleget háttérbe szorítja. Az *Éva* Magyarországon sem ismeretlen: 1992-ben a Borsodchem Rt. fejlesztő részlegében holland megrendelésre - állítólagos állatgyógyászati kísérletekhez - mintegy 300 000 adagnak megfelelő hatóanyagot gyártottak, hazai joghézagok miatt gyakorlatilag legálisan (93). A rokonszerkezetű, de pszichofarmakológiailag lényegében hatástalan *EDMA* (3,4-etiléndioxi-*N*-metilamfetamin) vegyületből 1992-ben többszáz kilogrammot exportált Hollandiába a gyár.

A *PMA* (*para*-metoxi-amfetamin), egy viszonylag egyszerű szerkezetű *ATS*, amit az *MDA*-val együtt állítottak elő 1909-ben (58). Drogként 1973-ban jelent meg az amerikai kontinensen, nem sokkal azután, hogy erős hallucinogén tulajdonságát (1. táblázat) leírták (94). Riasztó a vegyület meredek dózis-hatás görbéje: míg 40 mg-nál kisebb adagban sem centrális, sem perifériás hatása sincs, a pszichoaktív hatás manifesztálódásához szükséges 60-80 mg dózisok igen gyakran vérnyomásemelkedést és kardiovaszkuláris zavarokat váltanak ki. Toxikológiai szempontból a *PMA* az egyik legveszélyesebb amfetamin-származék. A szer mérsékelt adagjai által kiváltott mérgezési tünetek izgatottság, nehéz légzés és fulladás, láz, vérnyomásemelkedés, valamint görcsök. Fatális kimenetelű mérgezések alapján terápiás indexe csupán 2,5 és már 150 mg adagja is halálos lehet.

A *4-MTA* (4-metiltio-amfetamin) a fent említett *PMA*-tól szerkezetileg abban különbözik, hogy nem metoxi-, hanem metiltio-csoport kapcsolódik az aromás gyűrűhöz. Mint éhségérzetet csökkentő vegyületet írták le 1963-ban (95). Hollandiában és az Egyesült Királyságban 1997. óta több halálos mérgezést okoztak az *4-MTA*-t önmagában vagy más *ATS*-t is tartalmazó *Superstrong* (*Szupererős*) *Ecstasy*, *Flatliners*, *MK* vagy *Goldeneagle* néven, illetve növényi kivonat és vitaminok keverékeként (*S-5 tablet*) árult tabletták (96). A halál oka gyaníthatóan a vegyület szerotonin-szintet növelő és MAO-gátló hatásának kombinációjából adódó *szerotonin-szindróma* (97) (lásd később). A vegyület és prekurzorai 2000. közepéig nem szerepeltek a tiltó listákon, azokat szabadon forgalmazhatták az említett országokon kívül Németországban, Portugáliában, Svájcban és Ausztráliában is. Az állatkísérletekben stimuláns, illetve hallucinogén hatást nélkülöző *4-MTA* entaktogén az adrenerg és dopaminerg rendszert nem befolyásolja, szelektív és hatékony szerotonin-felszabadító hatással rendelkezik, a szerotonerg hatás azonban nem párosul krónikus neurotoxicitással (98).

A *DOB* (2,5-dimetoxi-4-bróm-amfetamin) utcai forgalomba az 1980-as évek közepén került. A vegyület enyhe stimuláns, de a meszkalinnál 400-szor hatékonyabb hallucinogén, 2-3 mg(!) adagjai akár egy napig tartó hatást is kiválthatnak, emiatt nagy a túladagolás veszélye, ami halálos kimenetelű is lehet. Papírdarabba impregnálva *Bromo-DMA* és *Bromo-STP* néven terjesztik, de előfordult már *China White* (másnéven *Technos*, illetve *White Russians*) tablettákban is. Érdekessége, hogy a hatása alatt álló személy fizikai és lelki énjét mintegy objektív módon, kívülről figyeli, aminek akár kellemetlen pszichés következményei lehetnek. Radioizotópos vizsgálatok szerint a *DOB* szerotonin agonistaként posztszinaptikusan kötődik a 5-HT₂ receptorokhoz (99). Az analóg jódegyület (*DOI*) radioaktív izotóppal jelölt származékával patkányokon végzett autoradiografiás kísérletek kimutatták, hogy a vegyület - akár csak az LSD - az 5-HT₂ receptorokhoz kötődik (100).

Az amfetaminokénál egyszerűbb szerkezetű *2C-B* (4-bróm-2,5-dimetoxi-fenetilamin) 6-10 mg adagjai által kiváltott afrodisziás színezetű hallucinogén hatás rövid időtartamú, de még így is a legaktívabb fenilettilamin alapvázú vegyület. Utcai nevei: *Bromo*, *Spectrum*, *Erox*, vagy *Venus*. A közelmúltban nemcsak Ecstasy tablettákban, de önmagában is előfordult (101), sőt - félrevezetően - mint természetes eredetű kat-kivonatot (*Brominated cathinine*) propagálták (28).

Végül megemlítendő a *PCA* (*para*-klór-amfetamin), egy abúzusra nem használt, de laboratóriumi vizsgálatokban rendszeresen alkalmazott, étvágycsökkentő hatású amfetamin-származék (102). A dopaminerg és szerotonerg vegyület állatkísérletekben viselkedési, farmakológiai és neurotoxikológiai szempontból hasonló az MDMA-hoz.

Az 1. táblázat néhány jellegzetes hallucinogén emberkísérletekben talált megközelítő hatáserősségét mutatja.

1. táblázat. Néhány pszichostimuláns meszkalinhoz viszonyított hallucinogén-hatásfoka

<i>Vegyület</i>	<i>Hatáserősség (ME^a)</i>	<i>Irodalom</i>
meszkalin	1	[103]
DMPEA ^b	<1	[103]
eszkalin	6	[103]
tiomeszkalin	10	[103]
2C-B	30	[103]
PMA	6	[103]
TMA ^c	2	[103]
MDA	3	[103]
DOB	400	[103]
DOI	400	[103]
DOM (STP)	80	[103]
MMDA	3	[103]
3,4-DMA ^d	~0,5	[94]
2,5-DMA ^e	8	[90]
pszilocibin	25	[104]
LSD	5000	[103]

^a Meszkalin egység.

^b 3,4-Dimetoxi-fenetilamin.

^c 3,4,5-Trimetoxi-amfetamin.

^d 3,4-Dimetoxi-amfetamin.

^e 2,5-Dimetoxi-amfetamin.

3. Mit tartalmazhat az Ecstasy-tabletta?

Nemzetközi kimutatások szerint a lefoglalt Ecstasy-tabletták az esetek 15-25%-ban az MDMA mellett (vagy akár helyett) más biológiailag aktív anyagot is tartalmaznak, aminek két oka lehet. Egyrészt a hatóanyagot gyártó zuglaboratóriumok nem dolgoznak körültekintően és a terméket a szintézis során képződő melléktermékektől, szennyező anyagoktól nem tisztítják meg (erre a tiszta állapotában fehér kristály MDMA só elszíneződései utalhatnak). (Az ilyen jellegű szennyeződések veszélyének hírhedt példája egy opiát hatású petidin-analóg, a „designer drug” *MPPP* esete az 1980-as évek elején San Franciscóban. A termékben a kívánt vegyület mellett - mint az később kiderült - jelentős mennyiségű neurotoxikus szennyező anyag, *MPTP* volt, ami a fiatal drogosokban Parkinson-kórt okozott (83, 105, 106).) Másrészt a tabletták kizsérelői az MDMA-hoz

nyereségvágyból vagy hatásmódosítás céljából más - rendszerint pszichoaktív - anyagokat kevernek (az angol kifejezés erre *cut*, ami magyarra a „felüt” vagy „hózzávág” szavakkal fordítható). A gyakoribb kísérő- vagy helyettesítő anyagok a következők: aszpirin, koffein, efedrin, amfetamin, MDA, MDE, PMA, MBDB, 2C-B, ritkábban paracetamol, atropin, ketamin, fenciklidin, és - a közelmúltban – dextrometorphan (DXM), DOB, vagy 4-MTA (lásd például (107, 108)). Az egymást szinergizáló LSD és MDMA együttes fogyasztása az ún. *candyflipping* vagy *XL* (109). Hollandiában a közelmúltban olyan Ecstasy tablettákat is lefoglaltak, amelyek MDMA mellett sztrichnint tartalmaztak (108). A nyomokban is igen keserű ízű és mérgező, ma már jobbra csak rágcslóirtóként használt glicin-antagonista alkaloidot feltehetően CNS-izgató, akusztikus és vizuális ingerküszöböt csökkentő hatása miatt tették a tablettákba.

Egy dopaminerg triptaminszármazékot (*etryptamine*, *ET*, *Trip*) is találtak Ecstasy-szerű tablettákban (110, 111). Ez az antidepresszáns MAO-gátló gyógyszer *Monase* néven volt forgalomban egyes országokban, és MDMA-szerű hatása miatt abúza is előfordult (112).

Végül - csupán a „névrokonság” miatt - megemlítendő az egyszerű szerkezetű, ún. *Liquid Ecstasy* (kémiai nevén γ -hydroxy-butyric acid, *GHB*, azaz gamma-hidroxivajsav).

Ekvivalens hatású laktonja (*GBL*, azaz γ -butirolakton) is folyadék, de nátriumsója (*sodium oxybate*) szilárd fehér por. A GHB a GABA neurotranszmitter egy metabolitja. Több országban receptre is kapható és gyógyszerként érzéstelenítésre használják. Nyugtató és relaxáló hatású, és tartós eufóriát is okoz, kötődik a GABA_B receptorokhoz, de pontos hatásmódja nem ismert. Önmagában, illetve MDMA-val egyszerre vagy azt követően, annak hatását csillapítandó használatos.

Mind a szennyezett, mind a „felütött” tabletták nemvárt toxikológiai problémákat okozhatnak (lásd alább). Külföldön sok magánlaboratórium - anonimitást tiszteletben tartva – gyorstesztben vállal többé-kevésbé megbízható tablettabevizsgálást, az utóbbi időben szórakozóhelyek környékén is. Egyes szaklaboratóriumok az analitikai eredményeiket a világhálón rendszeresen közzéteszik (lásd például (108)).

Itt kell megemlíteni, hogy a nem kellő körültekintéssel dolgozó zuglaboratóriumok esetleg nem az MDMA szintézishez szükséges piperonil-aceton kiindulóanyagot rendelik meg, hanem annak homológját, amit egyes vegyszerkatalógusok ugyancsak ezen a néven árulnak, következésképp a végtermék MDMA helyett egy CH₂-csoporttal hosszabb oldalláncú analóg lesz (113, 114).

4. A térszerkezet (sztereokémia) szerepe az amfetamin-típusú stimulánsok hatásában

Az efedrin és a kat ismertetése során már jeleztük, hogy ezek a vegyületek a növényekben adott sztereoisomer formákban fordulnak elő. Ezért érdemes röviden kitérni az ATS vegyületek sztereokémiájának biokémiai és farmakológiai vonatkozásaira.

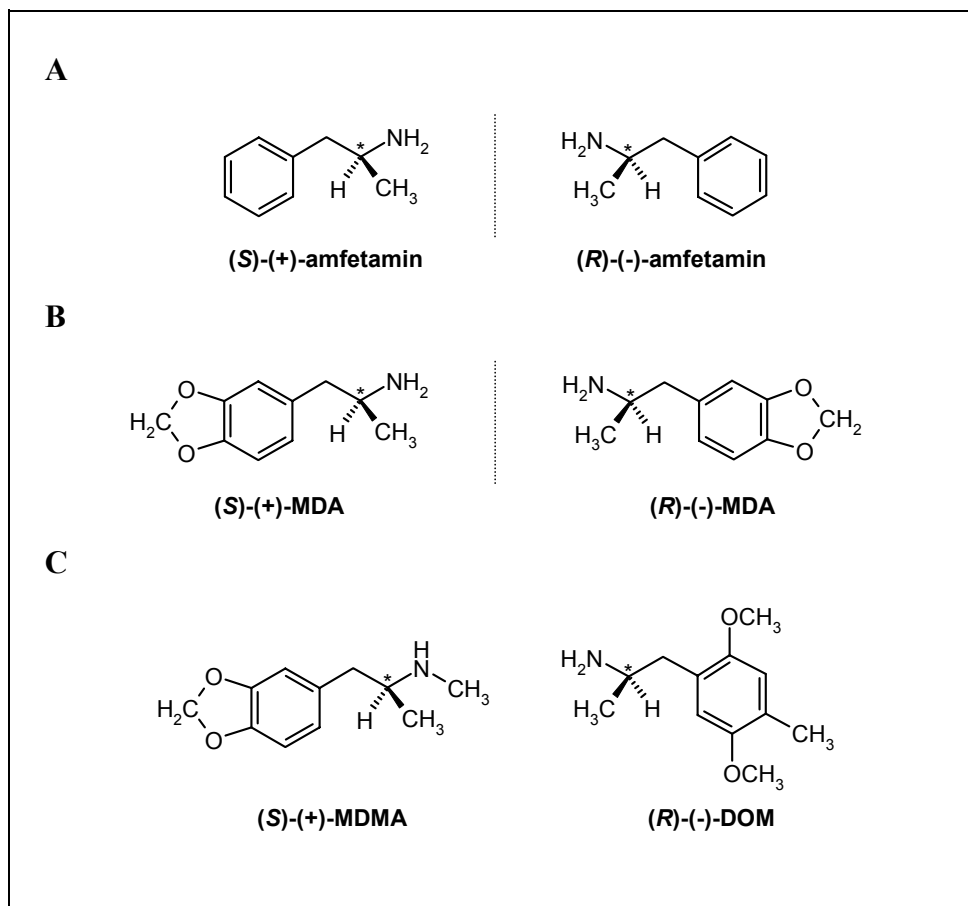
Háromdimenziós világunkban a szimmetria ellenpárjaként mindenütt ott rejlik az aszimmetria. Egy kézenfekvő példánál maradva: bal és jobb kezünk tükörképi viszonyban van egymással, egyik nem helyettesíthető a másikkal. (A tükörképi párok elnevezésére a

görög „kéz” szóból származó *királis* kifejezést használjuk.) Szervezetünk endogén bioaktív vegyületei és számos kívülről bejuttatott exogén anyag, köztük gyógy- és élvezeti szerek, így drogok legtöbbször tartalmaznak egy vagy több aszimmetriacentrumot. Mivel az élő szervezet enzimeit, a különféle receptorokat és a szállítófehérjéket alkotó aminosavak királisak, a belőlük képződött felületek vagy üregek nem egyformán fogadják el a hozzájuk kötődő kismolekulájú királis gyógyszerek (115) vagy pszichoaktív vegyületek (116, 117) sztereoizomerjeit.

A királis vegyületek jellemzésére egy könnyen mérhető fizikai tulajdonságukat, az optikai forgatóképességüket használjuk. A tükörképi párok (enantiomerek) a síkban polarizált fényt megegyező értékben, de ellentétes irányban fordítják el, optikai antipódok. Ha ez a forgatás az óramutató járásával egyező irányú, akkor jobbra forgató az anyag, amit a neve elé tett (+) jellel jelölünk, a balra forgató anyag (-) előjelet kap. A két enantiomert egyenlő arányban tartalmazó racém elegynek nincs forgatása, amire a név elé tett (\pm) jel utal. (Korábbi jelölés szerint a jobbra forgató anyagok *d*, a balra forgatók *l*, racém elegyük pedig *dl* előjelet kaptak.) A királis vegyületek aszimmetriacentrumának térbeli elrendeződését (konfigurációját) meghatározott szabályok alapján hozzárendelt (*R*) és (*S*) jelekkel különböztetjük meg egymástól.

Az aszimmetriacentrumot tartalmazó biológiailag aktív anyagok sztereokémiája nemcsak a gyógyszerek hatáshelyhez való kötődésének erősségét (kvantitatív különbségek), hanem szelektivitását, metabolizmusát és toxikológiáját (kvalitatív különbségek) is meghatározza. Az elmúlt évtizedben kiderült, hogy az ATS-ok több, korábban nehezen értelmezhető tulajdonsága - mint például a stimuláns és hallucinogén hatás együttes jelentkezése - is jórészt térkémi okokra vezethető vissza.

Az amfetamin enantiomerjei közül a jobbra forgató (*S*)-izomer (dextroamfetamin) (2A ábra) - kísérlettől függően - általában 4-10-szer hatékonyabb mint az (*R*)-izomer mind *in vitro*, mind *in vivo* (116, 118). Vizsgálatok szerint a két izomer hatáskülönbsége a dopaminerg és adrenerg rendszerre jelentősen eltérő. Továbbá, *in vivo* kísérleteknél a „hatáskülönbség” megállapításánál figyelembe kell venni, hogy a két enantiomer metabolizmusa eltérhet (119).



2. ábra. A) Az (S)- és (R)-amfetaminok térszerkezete. B) A stimuláns hatású, jobbra forgató (S)-(+)- és a hallucinogén hatású, balraforgató (R)-(-)-MDA tükörképi viszonya. C) Az entaktogén (S)-MDMA és a hallucinogén (R)-DOM szerkezete. (A * a molekulák aszimmetriacentrumát jelöli. A szaggatott vonal a papír síkja mögötti, a vastag vonal a papír síkja előtti kötést jelöl.)

Egy vegyület sztereoizomerjeinek eltérő pszichoaktivitására ékes példa Young és Glennon patkányokkal végzett diszkriminációs kísérletsorozata (120). A szerzők azt találták hogy az MDA két sztereoizomerje közül (2B. ábra) kokainra és amfetaminra jellemző stimuláns hatást csak az (S)-MDA, és az adrenerg hatásért ugyancsak az (S)-izomer a felelős. A meszkalinszerű hallucinogén hatást pedig csak az (R)-MDA okoz. Az MDA racém elegye természetesen az említett hatások kombinációját mutatja.

Az MDMA és a DOM két további példa arra, hogy eltérő kémiai és térszerkezet eltérő biológiai hatást eredményez (2C. ábra). A DOM racém elegyének LSD-szerű hatását csak a jobbra forgató (R)-izomer hordozza, antipódjának sem szimpatomimetikus, sem hallucinogén hatása nincs (121). Az MDMA esetén szinte kizárólag az (S)-izomer okozza az empátiát előidéző sajátos hatást (122, 123).

5. Az amfetamin-típusú stimulánsok és hallucinogének hatásmódja és farmakológiája

A pszichoaktív szerek a CNS-re hatnak és megváltoztatják a hangulatot, gondolkodási folyamatokat, a külvilági ingerek feldolgozását, vagy a viselkedést. Orvosilag indokolt

esetben közülük számos, mint legitim gyógyszer neuropszichológiai betegségek kezelésére használatos. Az ilyen szerek főhatásuk szerint több csoportra oszthatók fel, melyek közül csak kettővel, a pszichostimulánsokkal és a hallucinogénekkal foglalkozunk. E két csoportba tartozó anyagok közül is csak azokat az abúzusra használt vegyületeket tárgyaljuk, amelyek szerkezetileg a meszkalin fenetilamin alapvázából származtatható ATS-ok (1. ábra). Ezen anyagok hatásának közös tulajdonsága, hogy az idegrendszer neurotranszmitterei közül elsődlegesen a katekolamin-típusú, elsősorban a periférián ható *noradrenalin* és *adrenalin*, illetve a főként a CNS-re ható *dopamin* valamint a perifériára és a CNS-re egyaránt ható *serotonin* normális funkcióit zavarják meg. Ki kell hangsúlyozni, hogy a pszichoaktív szerek csupán a szervezet meglévő folyamatait módosítják, tehát nem hoznak létre új fiziológiai folyamatokat vagy viselkedési reakciókat.

A pszichoaktív szer hatáskifejtéséhez szükséges mennyisége összemérhető az adott neurotranszmitter mennyiségével, ami azt jelenti, hogy a hatáshely környékére nanogrammmnyi hatóanyagoknak kell eljutnia. A tárgyalandó drogok alapvetően vagy megemelik a neurotranszmitterek receptor környéki koncentrációját a szinapszisban (*indirekt hatás*), vagy önmaguk lépnek kapcsolatba a neurofiziológiai ingert kiváltó receptorral (*direkt hatás*). Az első esetben az adott hírvivőnek a receptor számára hozzáférhető mennyisége vagy bioszintézis indukálással vagy metabolizmus gátlással megnövekszik, vagy pedig szelektív transzportfolyamatok befolyásolásával, például a szinapszisba való visszavétel (*reuptake*) gátlásával. A második esetben a neurotranszmitterrel szerkezeti rokonságot mutató drog közvetlenül - agonistaként vagy antagonistaként - lép kölcsönhatásba a receptorral, aminek következtében a fiziológiai válaszreakció elmarad, vagy alapvetően módosul. Továbbá: ha egy anyag több neurotranszmitter rendszerre hat (ez vonatkozik egy sztereoizomer elegy különböző alkotóira is; lásd 4. fejezet), vagy éppen több szer fejt ki együttes hatást, a különféle hatástípusok kombinálódnak, és ennek toxikológiai következményei is lehetnek.

Az elmondottak azonban csak leegyszerűsített hatásmechanizmusok. A valóságban a helyzet bonyolultabb, hiszen egy neurotranszmitter, illetve drog kötődése elektrofiziológiai és biokémiai események kaszkádját indítja el (például *G-proteinek*hez kapcsolt receptorok esetén), ami rendszerint további neurotranszmitterek bekapcsolódásával jár. Ezért a szövet- vagy sejtpreparátumokkal végzett *in vitro* kísérletek eredményei egy anyag hatásmechanizmusát illetően önmagukban nem perdöntőek, a vizsgálatoknak ki kell egészülniük *in vivo* kísérletekkel is. További módszertani nehézséget jelent, hogy az elmúlt két évtized szigorú jogrendszere gyakorlatilag kizárta a nem betegségek kezelésére kifejlesztett pszichoaktív anyagok beható vizsgálatának mérvadó módszerét: a vegyületek emberekre gyakorolt hatásának tanulmányozását. Állatkísérletek eredményei ugyanis nem mindig extrapolálhatók emberekre (lásd például (124)). Többosztályú humánkísérletek elvégzéséhez jogi és etikai okok miatt csak ritka, többnyire tragikus esetekben volt mód (lásd az MPTP neurotoxikológiájának ügyét). E tekintetben előrelépést hozott a pozitron emissziós tomográfia (PET) és a mágneses magrezonancia (NMR) és más nem-invazív agyfunkció leképezési technikák (*functional neuroimaging*) megjelenése az elmúlt években (125).

A drogok farmakológiai és pszichológiai hatásának tárgyalásakor nem hagyható figyelmen kívül az agynak, tágabb értelemben az idegrendszer egészének homeosztázisra törekvő önszabályozó mechanizmusa sem. Ezért csak komplex humánfarmakológiai és biokémiai megközelítések adhatnak magyarázatot az ismétlődő vagy tartós droghatással járó következményekre (szenzitizáció, tolerancia, addikció, sóvárgás, megvonási tünetek) valamint arra a gyakori jelenségre, hogy egyesek nem szokványos módon reagálnak egy adott szerre. (A drogok génexpresszióra gyakorolt hatásainak ismertetése túlnő a jelen munka keretein.)

A következőkben először az említett neurotranszmitterek szerepét, majd a fontosabb pszichostimuláns és hallucinogén szerek jellegzetes hatásmechanizmusát és farmakológiáját tárgyaljuk röviden. Előrebocsájtjuk, hogy az egyes neurotranszmitterek receptorainak több, különböző neuroanatómiai lokalizációjú és fiziológiai szerepű altípusa van. A kisebb-nagyobb mértékben eltérő aminosav szekvenciájú altípusok elkülönítése és jellemzése az adott altípushoz szelektíven kötődő szintetikus (ritkábban természetes eredetű) vegyülettel és - újabban - molekuláris biológiai módszerekkel lehetséges. A téma bővebb kifejtése több részletes ismertetésben található (126, 127, 128, 129, 130, 131).

5.1 Neurotranszmitterek

Noradrenalin. A noradrenalin és az adrenalin rendkívül sokféle élettani folyamat szabályozásában vesz részt, és fontos a szerepük a szervezet homeosztázisának fenntartásában, a különféle fizikai vagy pszichikai stresszhatások ellensúlyozásában. A noradrenalin és az adrenalin a szimpatikus idegekben valamint - különösen az utóbbi - a mellékvese velő-állományában képződik és halmozódik fel. A dopaminnal közös biokémiai prekursoruk a tirozin. A CNS noradrenerg rendszerének szerteágazó neuronjai elsősorban az agytörzsben, a locus coeruleusból erednek, és a limbikus rendszerbe, a hippocampusba valamint a cortexbe is eljutnak. A locus coeruleus neuronok kapcsolatban állnak medullaris kolinerg neuronokkal, opioid peptid neuronokkal, a raphe-magok szerotonin neuronjaival, és a kortikotropin-fel szabadító hormon hypothalamicus neuronjaival, mely utóbbi a stressz-reakciókhoz teremti meg az adrenerg kapcsolatot. Az idegvégződéseken felszabaduló noradrenalin nemcsak a szinapszisban hat, hanem - más neurotranszmitterhez hasonlóan - diffúzióval távolabbi célsejtekhez is eljut (132).

A két katekolamin hatását a célszervekben eltérő arányban előforduló és eltérő fiziológiai funkciójú $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - és β -receptorok különféle altípusain fejt ki, aminek következtében adenil-cikláz valamint foszfolipázok aktiválódnak. A noradrenalin inaktiválása történhet enzimatis úton oxidációval (MAO) vagy *O*-metilezéssel (katekol-oximetil-transzferáz, COMT), illetve szelektív neuronális visszavétellel.

A noradrenalin és az adrenalin ébrenlést és készenléti állapotot, valamint fájdalom-csillapítást idéz elő és csökkenti az étvágyat. A szimpatikus izgató noradrenalin a periférián pupillatágulást, vérnyomás- és szívteljesítmény-növekedést, valamint hőemelkedést okoz („*fight/flight/fright*” tünetek). A CNS noradrenerg rendszerének nagy valószínűséggel

szerepe van az újdonságkeresésben, a hangulat és az ún. jutalmazási (*reward*) rendszer szabályozásában, valamint a drogmegvonási tünetekben is.

Dopamin. A CNS katekolaminjai közül a legnagyobb mennyiségben a dopamin fordul elő. Különösen a basalis ganglia (nucleus caudatus), a limbikus rendszer (nucleus accumbens és bulbus olfactorius), az amygdala, valamint a frontális lebeny egyes területei gazdagok dopaminban. A neurotranszmitter bioszintézisének első, sebességmeghatározó lépésében tirozin hidroxiláz hatására DOPA keletkezik, ami dopaminná dekarboxileződik. A keletkező katekolamin a preszinaptikus idegvégződések vezikuláiban tárolódik, vagy dopamin- β -hidroxiláz jelenlétében továbbalakul noradrenalinná.

Sejtszinten a dopamin farmakológiai hatását a D_1 és a D_2 főcsaládokba sorolható és G-proteinnel kapcsolt receptorokhoz kötődve fejt ki. A D_1 receptorok serkentik, a D_2 receptorok viszont gátolják a ciklikus AMP szintézisét. A D_1 receptorok motoros és kognitív funkciókat, valamint a kardiovaszkuláris rendszert szabályozzák, a D_2 receptorok ezen felül még az emóciókat és a viselkedést, valamint a prolaktinszekréciót is befolyásolják. A D_2 receptoroknak a szkizofrénia és Parkinson-kór patofiziológiájában van szerepük.

Meg kell említenünk, hogy a különleges élményeket és eufóriát kereső addiktív viselkedés biokémiai/farmakológiai modelljében hosszú ideig a dopaminnek tulajdonítottak egyedüli szerepet, napjainkra azonban egyértelművé vált, hogy a helyzet ennél sokkal összetettebb, és más neurotranszmitterek is szerephez jutnak (133, 134, 135).

A dopamin főként a preszinaptikus idegvégződésbe történő szelektív visszavétellel inaktiválódik. A kokain a visszavételért felelős dopamin-transzporter (DAT) fehérje gátlásával okoz dopaminerg hatást (136). A dopamin neurotranszmitter funkcióját a MAO és a COMT enzimek által katalizált metabolizmussal is elveszti. A szinapszisban egy másfajta, enzimek nélkül végbemenő gyökös mechanizmusú oxidációban a reaktív 6-hidroxi-dopamin képződik, melynek szerepe van a CNS dopaminszintjét megnövelő szerek neurotoxicitásában (137, 138, 139). A feldúsuló dopaminból - és a dopaminerg amfetaminből - viszonylag nagy mennyiségben képződő glutation-és cisztein-konjugátumok neurotoxikus hatását is kimutatták (140).

Szerotonin. A szerotonin biokémiai prekürzora az idegsejtbe aktív transzporttal bejutó triptofán aminosav, melyből első lépésben 5-hidroxitriptofán keletkezik, ami azonnal dekarboxileződik a neurotranszmitterré. A preszinaptikus idegvégződések szállítófehérjéi a szerotonint - a katekolaminokhoz hasonlóan - vezikulákban halmozzák fel, ahol a neurotranszmitter addig raktározódik, amíg - normális körülmények közt - idegingerület hatására a szinapszisba nem ürül.

A szerotonin seregyi fiziológiai és magatartási folyamat szabályozásában játszik szerepet: nemcsak a CNS egyik fontos neurotranszmittere, hanem a periféria kardiovaszkuláris és gasztrointesztinális rendszerének simaizom regulátora, de befolyásolja a vérlemezkék aktivitását is. Szerotoninnal hozható összefüggésbe a szenzoros érzékelés, a táplálékfelvétel, a hányás, a testhőmérséklet és az alvás-ébrenlét napi ritmusának

szabályozása. Ezen kívül hatással van olyan bonyolult viselkedési, illetve hangulati folyamatokra, mint például a kompulzivitás, az agresszivitás, az izgatottság és a depresszió. Újabb feltételezések szerint a dopaminerg rendszer mellett a szerotonerg rendszernek is van szerepe a sóvárgás (*craving*) pszichopatológiájában (141).

Az agyban főként a középagy raphe-magjainak neuronjai tartalmaznak szerotonint. Egyes helyeken, különösen a caudalis raphe-magokban, a szerotonerg és a katekolaminerg sejtek keverten fordulnak elő.

Az ATS-ok biokémiájának és farmakológiájának megértésében nagy jelentőségük van az 5-HT receptoroknak. A szerotoninrendszer feltérképezését és az 5-HT receptorok szelektivitásának vizsgálatát célzó gyógyszerkötődési és molekuláris biológiai kutatások kölcsönösen kiegészítő eredményeket hoztak. Az emlősökben ezidáig azonosított 15 féle 5-HT receptor altípus nagy változatosságot mutat, de szerkezetük és funkciójuk alapján négy fő receptorcsaládba csoportosíthatók. Az 5-HT₁, 5-HT₂ és 5-HT₄ típusú receptorok G-proteinekhez kapcsolódva különféle enzimek működését és elektromos membrán-folyamatokat, az 5-HT₃ típusú receptorok pedig ligandfüggő (szerotoninfüggő) kationcsatornát szabályoznak.

Az 5-HT₁ receptorok neuronjai a raphe-magokból indulva behálózzák a CNS-t, és a limbikus rendszerben sűrűsödnek. Funkciójukat tekintve gátolják az adenil-ciklázot valamint szabályozzák a K⁺ vagy a Ca²⁺ ioncsatornák működését. A hippocampus, az amygdala és a septum 5-HT_{1A} altípusú receptorainak a hangulat szabályozásában van szerepük. A 5-HT_{1A} receptor agonistája az anxiolitikus hatású *bupiron*. Sajátos módon - a kémiai szerkezet és a biológiai funkció egyfajta „áthallása” révén - az adrenerg receptorokon vérnyomás-csökkentőként ható *pindolol* egyben az 5-HT_{1A} altípushoz antagonistaként kötődik. A dorsalis raphe-magok 5-HT_{1A} receptorai a testhőmérséklet szabályozásában vesznek részt. A migrénelles *sumatriptan* az 5-HT_{1B} és 5-HT_{1D} altípusokhoz kötődik agonistaként. A substantia nigra és a basalis ganglionok 5-HT_{1D} receptorai a dopamin-háztartást is befolyásolják.

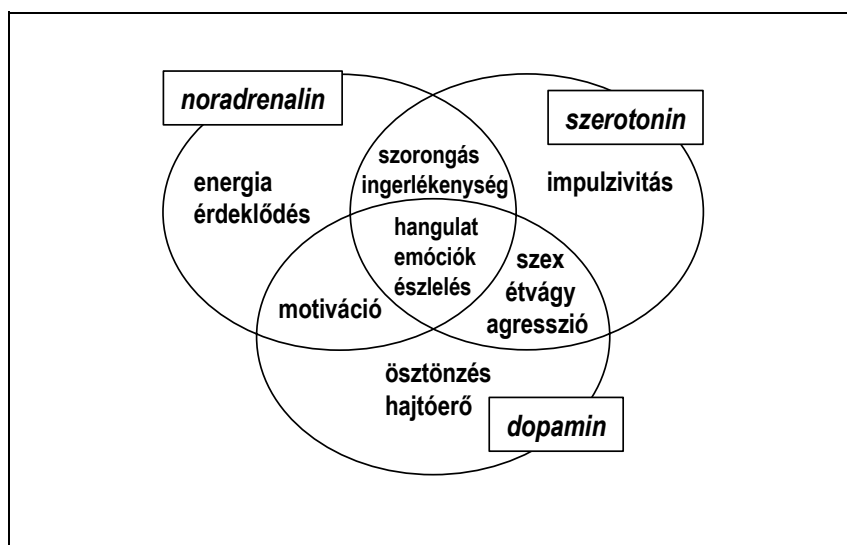
Az 5-HT₂ receptorok altípusai a periférián és a CNS-ben is előfordulnak. A másodlagos hírvivő rendszeren keresztül a foszfolipáz C-t aktiválják. Az 5-HT_{2A} receptort a periféria számos szövete, valamint a cortex, a claustrum és a basalis ganglia tartalmazza. Az 5-HT_{2B} receptorok elsősorban az agy bizonyos régióiban (amygdala, cerebellum, hipotalamusz), valamint a placentában, a tüdőben, a májban, szívben és a gasztrointesztinális traktusban találhatóak. Az 5-HT_{2C} receptoroknak főleg a CNS-ben van jelentőségük. A terápiában használt szerek közül a nemszelektív 5-HT₂ antagonistá migrénelles *methysergide*, a D₂/5-HT_{2A} receptorokra ható antipszichotikum *risperidone* és az 5-HT_{2A} antagonistaként ható vérnyomás-csökkentő *ketanserin* említendő. Az 5-HT_{2A} receptoroknak a szkizofrénia patogenézisében is szerepük van, aktiválásuk pszichotikus tüneteket okoz (142). Az indolil-etilamin és a fenetilamin hallucinogének különösen nagy affinitással kötődnek az 5-HT₂ receptorokhoz, és állatkísérletekben a kapcsolatos elektrofiziológiai és viselkedési válaszreakciók kialakulását a receptor szelektív antagonistái (például a *ritanserin*) hatékonyan

akadályozzák (143). Az LSD hatása a raphe-magok 5-HT_{2A} receptorainak gátlásával magyarázható (144), habár jellegzetes LSD-szerű viselkedés figyelhető meg olyan állatoknál is, amelyeknek raphe-magjait elroncsolták, illetve amelyeknél a szerotoninszintézist *p*-klórfenilalaninnal gátolták.

Megemlítendő még a periférián és a CNS-ben egyaránt előforduló 5-HT₃ receptorok, melyek perifériális antagonistái hatékony hányáscsillapítók (*ondansetron*). A periféria 5-HT₄ receptorain ható agonisták prototípusa a gyomor motilitását fokozó *cisaprid*. A CNS - főként a striatum, basalis ganglia és nucleus accumbens - 5-HT₄ receptorai feltehetőleg a dopaminerg, GABAerg és kolinerg rendszerekkel vannak kapcsolatban.

A szerotonin, miután neurotransmitter szerepét betöltötte, két fő úton távozhat el a szinapsziszból: vagy MAO enzim(ek) által katalizált oxidatív dezaminálással elbomlik (a metabolizmusvizsgálatokban jól használható fő bomlástermék az 5-hidroxi-indolecetsav, azaz *5-HIAA*), vagy pedig szelektív transzporttal újra visszakerül a preszinaptikus axonterminál vezikuláiba. A szelektív visszavételt az ún. *szerotonin transzporter (SERT)* fejezi végzi. A triciklikus antidepresszánsok (például az amitriptiline) nemcsak a SERT gátolják, hanem a noradrenalin visszavételért felelős transzportert is, ezért előnyösebbek a kevesebb mellékhatással rendelkező *szelektív szerotonin reabszorpció (reuptake) inhibitor (SSRI)* antidepresszánsok, mint például a *fluoxetin* (Prozac). Transzgenikus egerekkel végzett újabb vizsgálatok szerint a kokain nemcsak a dopamin transzporternek, hanem a SERT-nek a gátlásával is kivált drogfogyasztásra készítő viselkedést (145). A MAO-A enzim által katalizált szerotonin lebontás jelentősége nem alábecsülendő: olyan egyéneknél, illetve transzgenikus egereknél, amelyekben örökletes okokból hiányzik ez az enzim, fokozott agresszivitás figyelhető meg (146).

A 3. ábra összefoglalja a katekolaminok és a szerotonin kölcsönhatása által modulált viselkedési és pszichés folyamatok modelljét (147).



3. ábra. A noradrenalin, a dopamin és a szerotonin neurotranszmitter-rendszerek kölcsönhatása határozza meg a viselkedést.

5.2 Az amfetamin-típusú stimulánsok hatásmódja és farmakológiája

A neurotranszmitterekről elmondottak alapján jól értelmezhető a velük szerkezetileg rokon ATS vegyületek farmakológiája és viselkedést befolyásoló hatásmódja. Farmakokinetikai szempontból ezek a viszonylag lipofil szintetikus vegyületek abban különböznek a fenolos neurotranszmitterektől, hogy a vér-agy gáton könnyen átjutnak, továbbá az aminocsoport melletti α -metilcsoport sztérikus okokból gátolja a vegyület lebomlását.

Az amfetaminok farmakológiája. Ebben a csoportban az amfetamint és a metamfetamint, illetve - érintőleg - rokon szerkezetük és szimpatomimetikus hatásuk alapján a természetes eredetű efedrin és a katinon alkaloidokat tárgyaljuk.

Az amfetaminoknak négy alapvető farmakológiai hatása van: 1) fokozzák a *de novo* szintetizált katekolaminok kiürítését a szinapszisba; 2) gátolják a noradrenalin és dopamin visszavételét; 3) közvetlenül stimulálják az adrenerg receptorokat; továbbá 4) nagy dózisban MAO gátlók. A vegyületek akut és krónikus hatásának különbözősége neurokémiai szempontból arra vezethető vissza, hogy különbözőképp befolyásolják az egyes neurotranszmitterek CNS-szintjét, illetve azok egymáshoz viszonyított arányát.

Az amfetaminok hatására a dopamin egyrészt mobilizálódik a katekolamin-tároló vezikulumokból, másrészt - másodlagos hatásként - a visszavétel gátlásával pedig tovább dúsul a szinapszisban (148, 149). A koncentrált dopamin stimulálja a mezolimbikus rendszert, különösen a nucleus accumbenst, aminek felélékülés és fokozott pszichomotoros aktivitás a következménye. Újabb vizsgálatok szerint az amfetamin az extracelluláris dopaminszintet a nucleus accumbensnek az amygdalához kapcsolódó medioventralis részében növeli meg legjobban (150). A dopaminraktárak kiürülése az érintett idegvégződések tartós dopamin-

hiányát eredményezi. Egyes mérések szerint az amfetamin (151) és a metamfetamin (152) gátolja a dopamin bioszintézisében résztvevő tirozin-hidroxilázt is, ami tovább fokozza a neurotranszmitter hiányt.

Nagyobb dózisban az amfetaminok a basalis ganglionok nucleus caudatusában és putamenjében levő dopaminérzékeny neuronok ingerlésével hallucinációt és sztereotip viselkedést váltanak ki. Az amfetaminok anorexigén (étvágycsökkentő) hatása feltehetően a hipotalamusszal kapcsolatos, de jóllakottság-érzést kiváltó szerotoninérzékeny neuronok aktiválása is közrejátszhat. Az amfetaminok erős CNS stimuláns hatásukon kívül - az indirekt módon ható szimpatomimetikumokra jellemzően - a perifériás α - és β -adrenerg receptorokra is hatnak.

Embernél az amfetamin és a nála hatékonyabb metamfetamin átlagos egyszeri orális dózisának (5-20 mg) stimuláns hatása a bevétel után 1-2 óra múlva tetőzik és - ellentétben a kokainéval - hosszán, akár 6 óráig is eltart. A megfigyelhető tünetek: eufória, emelkedett vagy csökkent vérnyomás, a szív perctérfogatának növekedése (amit a szívritmus reflexes lassulása kísérhet), a légzőizmok relaxációja, gyakran testhőmérséklet-emelkedés, és a szervezetet a „*fight/flight/fright*” válaszra előkészítő egyéb fiziológiai változások. Az amfetamin kis adagban tartósan növeli a munkavégző képességet, segíti tanulást és a javítja az emlékezést, de - állatkísérletek tanúsága szerint (153) - nagyobb dózisok esetén sérülnek egyes memóriefunkciók.

Mérsékelt dózisok (20-50 mg) hatására a pszichostimuláns és az adrenerg hatások fokozódnak, aminek tünetei légzésserkentés, enyhe remegés, nyugtalanság, izgatottság valamint étvágycsökkenés és fokozott éberség. Nagyobb dózisokkal vagy ismételt adagolással az ébrenlét akár a biológiai korlátokig kitolható. Ebben az esetben a szer megvonását depresszió, kimerültség és tartós, mély alvás követi. A normális életritmus csak napok múlva áll vissza.

A nagy tisztaságú (+)-metamfetamin sósavas só („jég”) melegítéssel keletkezett „gőzét” inhalálva a hatóanyag közel 90%-a vérbe jut és a hatás percek alatt kialakul, hasonlóan az intravénás adagoláshoz (154).

Az amfetamin viselkedési válaszreakcióinak és farmakokinetikájának időbeni kapcsolatát a közelmúltban vizsgálták (155). A kísérletben patkányagy mikrodialízisével követték a szubkután beadott amfetamin és a caudate putamenben felszabaduló dopamin extracelluláris koncentrációváltozását és figyelték az állat viselkedését. A drog és a neurotranszmitter koncentrációja 30 perccel a beadás után egyidőben tetőzött, a stimuláns hatás valamivel később, 60 perccel a beadás után érte el a maximumot. Ezután az amfetamin és a dopamin extracelluláris koncentrációja gyorsan csökkent, a sztereotip viselkedés azonban még további 2,5 órán át változatlan maradt, jelezve, hogy a drog akut dózisa viszonylag maradandó hatást gyakorol a viselkedésre.

Állatkísérletekben megfigyelték, hogy a tartósan ismételt amfetamin és metamfetamin adagjai („*binge*”) által okozott viselkedési és mikrodialízissel mérhető neurokémiai változások különböznek az alkalmankénti akut kezelés által kiváltott válaszoktól (156): a

sztereotip mozgás az egyes adagolások után epizodikusan és kirobbanásszerűen jelentkezett, még hetekkel a drog megvonása után is. A drogok hatására jelentősen nőtt a dopaminszint a caudate putamenben és a nucleus accumbensben, míg szerotoninszint-változás ezekben a régiókban csak metamfetamin esetén volt megfigyelhető. Ezeket az eredményeket jól kiegészíti emberi agy PET vizsgálata, miszerint a (+)-amfetamin mániás tüneteket okozó dózisának (0,9-1,0 mg/kg per os) hatására a frontális cortex, a caudate nucleus és a putamen régiókban fokozódik a glükózmetabolizmussal összefüggő katecholaminerg - főként dopaminerg - rendszer működése (157).

Az amfetaminok szelektív neurotoxicitását először az 1960-as évek közepén PCA esetén írták le (102), a toxikus hatás pontos mechanizmusa azonban még ma sem ismert. Számos állatkísérlet és néhány humántoxikológiai megfigyelés alapján az amfetamin - és hozzá hasonlóan a metamfetamin - nagy dózisban maradandóan károsítja az agy dopaminerg és szerotonerg neuronjait, csökkenti a striatum dopamin- és szerotoninkoncentrációját valamint a két neurotranszmitter transzportfehérjéinek mennyiségét, továbbá gátolja a tirozin-hidroxiláz és triptofán-hidroxiláz aktivitását (158).

Absztinens metamfetamin- és metkatinon-fogyasztók agyának PET-vizsgálata szerint a caudate nucleus és putamen DAT sűrűsége a drogokat nem használókéhoz képest 16-25%-kal csökken (összehasonlításképp: korai stádiumú Parkinson-kóros betegeknel a csökkenés 47-68%), ami dopaminnal kapcsolatos neurotoxicitásra utal, habár neuroadaptív folyamatok sem zárhatók ki (159). Elhunyt krónikus amfetaminhasználók agyának vizsgálata azt mutatta, hogy a striatumban a jellegzetes dopaminerg markerek (dopamin, tirozin-hidroxiláz és DAT) szintje a normálnál alacsonyabb volt (160). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy bár az ATS drogok rendszeres használata nem okoz azonnali pszichiátriai vagy neurológiai betegséget, de növeli az agy dopaminerg rendszerével kapcsolatos neuro-pszichiátriai problémák kockázatát.

A metamfetamin neurotoxicitását okozó mechanizmusok felderítését célzó állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy a drog hatására keletkező szabad gyökök vagy más oxidatív ágensek (*oxidatív stressz*) roncsolják a neurotranszmitter visszavételéért felelős DAT-ot (161, 162). Transzgenikus egerekkel végzett kísérletek szerint a nitrogén-oxid-szintáz (NOS) enzimnek is szerepe van a striatum dopaminerg rendszerének metamfetamin okozta károsodásában (163).

Az amfetaminok krónikus használatata esetén kialakuló pszichotikus rendellenességek közül a szkizofréniához hasonló tünetekkel járó *amfetamin-pszichózist* kell megemlíteni (164). Ennek során kezdeti kíváncsiságot követő gyanakvás, majd vizuális, auditív és taktilis („bogarok mászkálnak a bőr alatt”) hallucinációk, agresszivitásba torkoló - és akár öngyilkossággal végződő - paranoid téveszmék jelentkeznek, a memória és a tájékozódás azonban érintetlen marad. (Egyes vélemények szerint Adolf Hitler háború alatti személyiségváltozása az 1942-től az öngyilkosságáig rendszeresen kapott metamfetamin-injekciók következtében kialakult amfetamin-pszichózissal magyarázható (165).)

Ki kell hangsúlyozni, hogy - korábbi feltételezésekkel szemben - a szkizofrénia nem értelmezhető egyetlen neurotranszmitter anyagcsere zavarával. A szkizofrénia és más pszichózisok farmakológiája a dopamin mellett a szerotonin, a glutamát és a GABA rendszerek dinamikus egyensúlyának kibillenésével függ össze (166, 167). Az amfetamin-pszichózis az egyéntől és a droghasználat jellegétől és gyakoriságától függően, fokozatosan, hetek-hónapok alatt alakul ki és a drog elhagyása után rendszerint egy hónapon belül megszűnik. Stressz hatására azonban esetenként visszatérhet ("bevillanhat") a paranoiás, hallucinációkkal kísért állapot (*flashback*) (168, 169). Az amfetaminok iránti függőség és a megvonási tünetek nem olyan súlyosak, mint az ópiumok esetén.

Az amfetamin és más szerek kölcsönhatásának következményeivel kapcsolatban két állatkísérletet említünk. Krónikus alkoholadagolást követő alkoholemegvonás (absztinencia) után adott amfetaminnak a stimuláns hatása markánsabb volt, mint etanollal nem kezelt állatok esetén, másszóval az alkohol szenitizálta az állatokat egy másik drogra (170). Az álmatlanság vagy alvászavarok ellen használt, manapság népszerű „természetes” antioxidáns melatonin jelentősen potencírozta a metamfetamin szerotonin-rendszerre gyakorolt neurotoxicitását, ami nemcsak meglepő, de intő is, ugyanis elképzelhető, hogy amfetaminabúzus esetén a stimuláns szer álmatlanságot okozó hatását melatoninnal próbálják ellensúlyozni, aminek nemvárt következményei lehetnek (171).

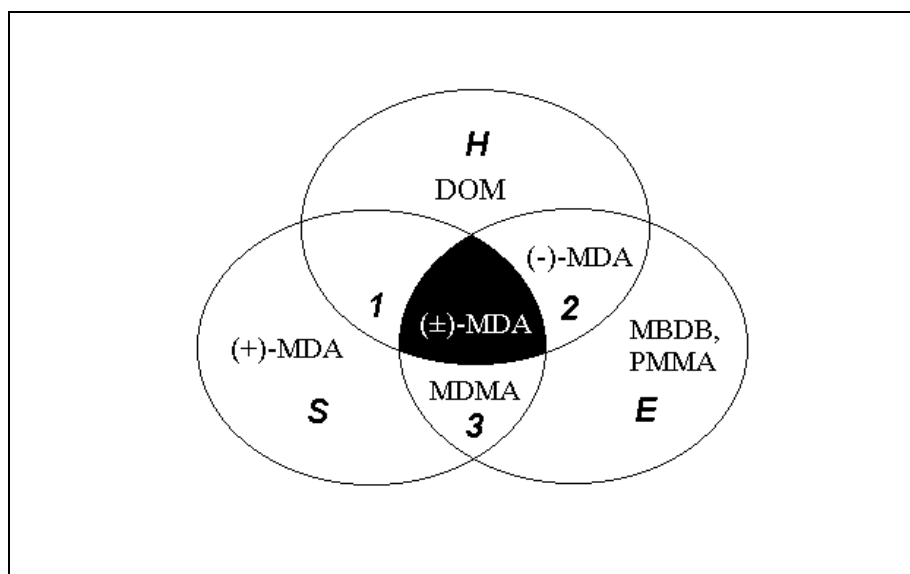
Mivel mindennapi stimulánsunk, a koffein gyakran fordul elő Ecstasy-tabletták „adalékanyagként”, érdemes megemlíteni kölcsönhatását ATS-drogokkal. A xantinszármazék koffein a CNS adenzin receptorainak blokkolása révén dopamint felszabadítva stimulálja a katekolaminerg rendszert (172), és így indirekt módon felerősíti a metamfetamin ilyen hatását (173).

Amfetaminok fogyasztását követően más stimuláns szerekkel, így például kokainnal szemben átmeneti kereszt-tolerancia jelentkezik, ami az utóbbi drog nagyobb mennyiségének fogyasztására késztet (174). Azonban ezt némiképp ellensúlyozza, hogy a drog nemkívánt, negatív hatásaival szembeni érzékenység is fokozódik.

A természetes eredetű ATS anyagok közül az efedrin és a katinon hatása a dopaminerg és szerotonerg rendszerre kvalitatíve megegyezik az amfetaminéval. A két alkaloid, illetve az ezeket tartalmazó növényi készítmények az amfetaminéhoz hasonló hatásokat és pszichotikus tüneteket okozhatnak (175, 176, 177). Az amfetamin és a félszintetikus metkatinon hatásmódja valamint farmakológiai és neurotoxikológiai tulajdonságaik ugyancsak számos közös vonást mutatnak (178, 179, 180).

Az esetleges gyógyszer-kölcsönhatásokon kívül számolni kell környezeti tényezőkkel is. Kísérleti állatoknál régóta ismert, hogy zsúfoltság, zaj és magas hőmérséklet fokozza az amfetamin és más szimpatomimetikus szerek toxicitását (*aggregációs toxicitás*) (181, 182). Humánkísérletekben (+)-amfetamin hatására a csoportban tartott kísérleti alanyok testhőmérséklete és pulzusszáma magasabb volt, mint az izoláltan tartottaké (183), ami részben magyarázza az Ecstasy-nak diszkókban illetve rave-partikon tapasztalt sajátos mérgezési tüneteit.

Az MDMA, mint entaktogén. Glennon és munkatársai MDA-val és MDMA-val, valamint az *N*-metil-1-(4-metoxifenil)-2-aminopropán (PMMA) analóggal végzett vizsgálataikban nemcsak e drogok kettős - CNS-stimuláns és hallucinogén - hatásának eredetét tisztázták, hanem bizonyítékkal szolgáltak egy új hatóanyagcsoport, az entaktogének (empatogének) elkülönítésére is (120, 184, 185). Amint azt korábban említettük, állatkísérletek szerint az MDA két sztereoizomerje közül a hallucinogén hatásért az (*R*)-izomer, míg a stimuláns hatásért az (*S*)-izomer felelős. (Emlékeztetünk arra, hogy a hallucinogén hatás a szerotonerg, a stimuláns hatás pedig a dopaminerg rendszerhez kapcsolódik.) Az Ecstasy-tablettákban lévő racém MDMA nemcsak stimulál, hanem nagy adagban vizuális hallucinációt is okoz. Az entaktogén alaphatást hordozó izomertiszta (*S*)-MDMA mentes e két (mellék)hatástól, és az MBDB homológoknak sincsenek ilyen tulajdonságai. Ez a kémiai szerkezettől függő hatásmódosulás még jobban kidomborodik a PMMA esetén, ezért ez a vegyület az entaktogén (empatogén) szerek prototípusának tekinthető. A modell összefoglalását szemlélteti a 4. ábrán látható Venn-diagram.



4. ábra. A klasszikus hallucinogén (**H**), az amfetamin-típusú stimuláns (**S**) és az entaktogén (**E**) hatású szerek viszonyát ábrázoló Venn-diagram. Eszerint például a DOM a **H**, a (+)-amfetamin az **S**, az MBDB és a PMMA pedig az **E** szegmensbe tartozik. Az MDA izomerelege a középső közös (fekete) metszetbe, az MDMA pedig - sajátos tulajdonságai alapján - a **3** metszetbe illeszthető.

Közelmúltban végzett kettős vak és placebo kontrollált humánvizsgálatok eredményei megerősítették, hogy az entaktogén MDE által kiváltott pszichológiai, endokrin és akarattól független (autonóm) válaszreakciók jól megkülönböztethetők a hallucinogén psilocibin és a stimuláns (+)-metamfetamin hatásaitól (186). Az alkalmazott pszichológiai tesztekben (*Positive and Negative Symptoms Scale*, *Bech-Rafaelson Mania* és *Melancholia Scales*, *Hallucinogenic Rating Scale*, *Altered State of Consciousness* kérdőív valamint *State Anxiety Inventory*) az MDE sajátos pszichoaktivitása kismértékben ugyan, de általában szignifikánsan elkülönült a másik két anyag hatásától. Továbbá, az MDE - szerotonerg

tulajdonságából fakadóan - jelentősen megemelte a vér kortizol és prolaktin szintjét, míg a pszilocibinnel és a metamfetaminnal kezelt egyének megfelelő szérumszintjei nem tértek el a kontrollcsoporttól. A három szer hasonló kardiovaszkuláris válaszreakciókat indukált, bár az MDE esetén növekedett meg leginkább a szívteljesítmény (indirekt katekolaminerg hatás) és a testhőmérséklet (szerotonerg hatás). Igen figyelemre méltó, hogy az MDE hatása alatt lévő egyének önmaguk ezeket a tüneteket nem észlelték vagy legalábbis nem foglalkoztatták őket a külső megfigyelő által oly nyilvánvaló fiziológiai változások (*pszicho-vegetatív szétkapcsolás*). Parallel PET vizsgálatok az agyi glükózmétabolizmus jelentős különbségeit mutatták aszerint, hogy a kapott drog hallucinogén, stimuláns vagy entaktogén volt-e (187). Metamfetamin és MDE esetén agykérgi hipo-, illetve kisagyi hipermetabolizmus tapasztalható, MDE hatására azonban a frontális régiókban észlelt métabolizmus jobban csökkent, mint metamfetamin esetén és kognitív feladatok métabolizmus-aktiváló hatását az entaktogén vegyület nyomta el leginkább.

Az MDMA-val végzett hasonló pszichológiai tesztek (*Adjective Mood* és *Altered State of Consciousness* kérdőívek) és kardiovaszkuláris vizsgálatok eredményei is igazolták a drog tipikus hallucinogénektől és stimulánsoktól eltérő hatását (188).

Az MDMA és rokon vegyületek farmakológiája és neurotoxicitása. Az ide sorolt, benzodioxol-vázat tartalmazó drogok összetett farmakológiai és viselkedésbefolyásoló hatással rendelkeznek. Amint már említettük, a vegyületek szerkezetétől függően vagy a stimuláns, vagy a hallucinogén, vagy pedig az új típusú entaktogén hatás kerül előtérbe. Itt részletesen elsősorban az MDMA farmakológiáját és neurotoxikológiáját tárgyaljuk (82, 189, 190). (A teljesség kedvéért utalunk egy kutyákkal és patkányokkal végzett toxicitásvizsgálatra, melyben az állatoknak 4 héten keresztül MDMA-t adagoltak 3-15, illetve 10-100 mg/kg dózisban és részletes viselkedési, klinikai-biokémiai, továbbá hisztológiai megfigyeléseket végeztek, melyeket itt nem részletezünk (191).)

Az MDMA egyszeri adagjának fő neurofarmakológiai következményei egyrészt azonnal jelentkező, másrészt másodlagosan, rendszerint ismételt adagolás és hosszabb idő után megmutató hatások.

Számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálat azt mutatta, hogy a drog néhány óráig tartó elsődleges, akut hatására megemelkedik a katekolaminok és a szerotonin extracelluláris koncentrációja elsősorban az előagyban, de a striatumban valamint az agytörzsben is. Az érintett agyi régiók szerotonin-metabolitjainak mennyisége is jól kimutathatóan megnő, így az 5-HIAA koncentráció drog hatására bekövetkező változásának követése megfelelő analitikai módszerekkel rutin eljárás az akut droghatás vizsgálatában.

A neurotranszmitterek szintjének megemelkedése a megfelelő receptorok aktiválását eredményezi. Az MDMA dominánsan szerotonerg drog, így különbözik a dopaminerg kokain és amfetamin stimulánsoktól. Ennek a biokémiaiilag *in vitro* mérhető szerotonerg hatásnak a sztereoszelektivitása azonos a viselkedési (pszichoaktivitási) vizsgálatokban tapasztalttal: az (S)-(+)-MDMA hatékonyabb, mint az (R)-(-) enantiomer (192, 193). Az MDMA és az MDA azon túlmenően, hogy hatékonyan növelik a szerotoninszintet, az 5-HT

receptorokra is kifejtenek közvetlen és sztereoselektív szerotonerg hatást: a hallucinogén hatást hordozó (*R*) izomerek kötődnek nagyobb - bár mérsékelt - affinitással a [³H]ketanserinnel illetve [³H]DOB-bal jelölhető 5-HT₂ receptorhoz (194).

Jelenleg nem ismert, hogy az MDMA szerotonerg hatása mely 5-HT receptor altípus aktiválásával kapcsolatos. Genetikusan módosított, 5-HT_{1B} receptorhiányos (*knockout*) egerekkel végzett kísérletek azt sugallják, hogy a drog által kiváltott mozgásstimuláló hatás ennek a receptornak az aktiválásával függ össze (195).

Az LSD és az MDMA szinergizáló hatása (candyflipping) feltehetően abban rejlik, hogy a szerotonin receptorokra ható LSD szenitizálja a receptorokat az MDMA által felszabadított szerotoninra (109).

A (+)-MDMA főhatásának molekuláris mechanizmusára vonatkozó hipotézis a szerotonerg neuronok szerotoninforgalmát jól tükröző vérlemezkékkel végzett kísérleteken alapszik (196, 197). Eszerint a drog a szerotonin extracelluláris koncentrációját úgy növeli meg, hogy egyrészt a szinapsziból a szerotonin visszavételét végző imipramin-érzékeny és a plazmamembránhoz kötődő szállítófehérjéről, másrészt a reszerpin-érzékeny vezikuláris szállítófehérjéről szorítja le a neurotranszmittert. A sztereoselektív transzportfolyamatokon kívül a lipofil amin az idegvégződések normális sav/bázis egyensúlyának kibillentésével is előidézhetheti a neurotranszmitter kiáramlását a neurotranszmitter raktárakból: a drog a vezikulumokba bediffundálva megváltoztatja a bázikus katekolaminokat mintegy visszatartó belső savas pH-t, következésképpen a neurotranszmitterek akadály (pontosabban energiabefektetés) nélkül szabadon kidiffundálhatnak az intra- majd az extracelluláris fázisba. A pH gradiens megszűnésével összefüggő folyamatnak a hozzájárulása a droghatáshoz azonban nem tűnik jelentősnek.

A szerotonintranszport felfüggesztésén alapuló hipotézist megerősítik azok a vizsgálatok, amelyekben olyan genetikusan módosított egereket használtak, amelyekből a szerotonin szállítófehérjét kódoló gén hiányzott (198). A szállítófehérje hiányában ezeken az állatokon az (+)-MDMA-nak mozgást stimuláló, indirekt szimpatomimetikus hatása nem jelentkezett, ugyanakkor a (+)-amfetamin továbbra is stimulánsnak bizonyult, ami az utóbbi drognak a kísérleti állatokban sértetlen dopamintranszportot megcélzó hatásmódját igazolja.

Az MDMA-nak a szerotonintranszportot befolyásoló mechanizmuson alapuló hatását igazolják azok a humán vizsgálatok, amelyekben az ismert SSRI citaloprammal végeztek (199). Az *Adjective Mood* és az *Altered State of Consciousness* kérdőívekre alapozott tesztekben az MDMA 1,5 mg/kg dózisának entaktogén jellegű pszichoaktivitását 40 mg citalopram szignifikánsan csökkentette. Érdekes módon a hasonló SSRI fluoxetinnek nincs ilyen hatása (200, 201).

További kísérleti eredmények is kiegészítik és finomítják az MDMA-nak a szerotonin-visszavételt gátló hatásmódjáról alkotott eddigi képet. A dopamin és a szerotonin extracelluláris koncentrációjának *in situ* mérése ciklikus voltammetriával elektromosan stimulált élő patkányagyban azt mutatta, hogy a drog hatására a substantia nigra és a dorsalis raphe-

magok szerotonintartalma illetve a caudate putamen - és valamelyest a nucleus accumbens - dopamintartalma növekedett meg (202).

Az MDMA dopaminerg hatását további állatkísérlet is igazolja (190): hatására dopamin szabadul fel a hippocampus és a striatum noradrenerg neuronjaiból (203) valamint a nucleus accumbensben (204). Az MDMA által indukált extracelluláris dopaminszint emelkedésének további okai is lehetnek. Patkányokkal végzett *in vivo* mikrodialízises vizsgálatok szerint az MDMA hatására indirekt módon aktiválódó 5-HT receptorok áttételesen dopamin-kibocsátást indukálnak a striatumban, ami az 5-HT_{2A/2C} antagonistá ritanserinell ellensúlyozható (205). Ugyanez a vizsgálat még azt is kimutatta, hogy az MDMA a substantia nigra dopaminszintjét azáltal is megemeli, hogy szerotonerg hatására felfüggesztődik a GABAerg rendszer dopamin felszabadulást gátló negatív visszacsatolása.

Megemlítendő, hogy amíg az MDMA nagy dózisban határozottan CNS-stimuláns, a homolog MBDB esetén ez a dopaminerg hatás jelentéktelen (78, 82) (lásd még később). A tioéter analóg 4-MTA pedig még hatékonyabb és szelektívebb SERT gátló (98).

Az MDMA-nak a noradrenerg rendszerre gyakorolt közvetlen hatásáról nincs sok adat. Kimutatták, hogy a drog a hippocampusban noradrenalin felszabadulást indukál, minden bizonnyal a neurotranszmitter szállítófehérjéire hatva (206). Feltételezhető, hogy az MDMA és hasonló stimulánsok gátolják a noradrenalin metabolizmusát, illetve közvetve - szerotonerg hatásuk révén - aktiválják a noradrenalin receptorokat.

A közelmúltban felvetődött olyan ATS-abúzus kezelésére használható szerek kifejlesztésének lehetősége, amelyek megakadályozzák a stimulánsok kötődését a biogén aminok transzportfehérjéihez, ugyanakkor neurotranszmitter felszabadulást nem okoznak, így nem pszichoaktívak. Az egyik ilyen vegyület az indatraline, mely *in vitro* meggátolja a metamfetamin és az MDMA kötődését a szerotonin, a dopamin és a noradrenalin visszavételét végző szállítófehérjékhez (207). Hasonló eredményeket értek el a szerotonin-felszabadulást gátló MDL 72222 (208), illetve a dopamin felszabadulását gátló CGS 10746B (209) kísérleti anyagokkal, melyek patkányoknál megakadályozták, hogy a kokain és az MDMA jellegzetes viselkedési válaszreakciókat váltson ki.

Érdekes eredményeket adott néhány MDMA-analóg patkányok hormonkiválasztására gyakorolt hatásának vizsgálata (210). Az MBDB, az MTA és egy indán származék (MMAI) megnövelte az ACTH, a kortikoszteron, a prolaktin és a renin vérplazma-koncentrációját. Az oxitocinszintet azonban csak a MTA és az MMAI emelte meg, és a szerotonerg hatásra egyébként érzékeny vazopresszin-kiválasztásra egyik tesztvegyület sem hatott. A vegyületek hatása általában felfüggeszthető volt az SSRI fluoxetinnel, kivéve az MTA ACTH-stimuláló hatását, ami az utóbbi drog dopaminerg vagy MAO-A gátló hatásával függhet össze.

Az előző eredmények kiterjesztésének tekinthető humán „kettős vak” kísérletekben részletesen vizsgálták az MDMA 75 és 125 mg egyszeri adagjának a szervezetre gyakorolt hatását (211). A várt kardiovaszkuláris tünetek (mydriasis, vérnyomás- és pulzusszám növekedés) mellett a vérplazma kortizol- és prolaktinszintjének megemelkedése volt

megfigyelhető, a drog a növekedési hormon szintjét nem befolyásolta. Korábban MDMA-t fogyasztó, de a vizsgálatot megelőzően hosszabb ideig absztinens személyekkel végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a drog hatására megváltozott prolaktin- és kortizonszint mintegy 12 hónap alatt normalizálódik (212).

Az MDMA másodlagosan jelentkező krónikus hatása a CNS tartós szerotoninhiánya és az agyi szerotonerg neuronok idegvégződéseinek roncsolódása, melyet először MDA esetén mutattak ki (61). Az MDA-val végzett kísérletben patkányoknak szubkután adott napi 2 x 5 mg/kg-nál nagyobb dózisok a striatum és a hippocampus szerotoninszintjének jelentős és tartós csökkenését idézték elő anélkül, hogy a dopamin illetve a noradrenalin koncentráció változott volna. Négy napos adagolást követő 2. héten az állatok agyának szövettani vizsgálata a striatum és a hippocampus idegvégződéseinek degenerációját mutatta.

Ezt a fajta szelektív neurotoxicitást az MDMA-val számos kísérleti állat - köztük több majomfaj - esetén is megfigyelték (84, 213, 214). Érdekes módon az MDMA egerek szerotonerg rendszerét kevésbé károsítja, neurotoxicitás csupán a striatum dopaminerg neuronjain figyelhető meg (215). Egy másik figyelemre méltó megfigyelés, hogy rágszálók szerotonerg neuronjai a drog megvonása után nagyrészt regenerálódnak (216, 217). Főemlősök esetén azonban a szerotonintartalmú axonterminálisok megújulása igen lassú, vagy csak részleges, amit nemrég autoradiográfus és immunocitokémiai vizsgálatok is megerősítettek (218). Majmok esetén a legérzékenyebb az előagy (a neocortex, a hippocampus, a caudate nucleus, a putamen és a thalamus egyes régiói). Habár a legtöbb elpusztult idegsejt lassan újraserjradzik, a sérült agyrégiók innervációja csak részleges, és a neocortex szerotonerg axonjainak degenerációja még másfél év múlva is érzékelhető.

Az MDMA neurotoxicitását drogfogyasztók agyának PET (219, 220, 221, 222), SPECT (223) és MRI (224) vizsgálatai is igazolták. A közelmúltban beszámoltak egy olyan humán esetről, melyben egy kilenc éven át Ecstasy-t fogyasztó és drogmérgezésben elhunyt fiatal agyának striatumában jelentősen csökkent szerotoninszintet találtak (225). A caudatus, a putamen és a nucleus accumbens drogot nem fogyasztókéhoz viszonyított dopaminszintje a nucleus accumbenst kivételével alig csökkent, a szerotoninszint azonban rendre 77, 78 illetve 50 %-kal alacsonyabb volt.

Meg kell jegyezni, hogy nemcsak a benzodioxol-vázis MDA és MDMA, hanem a *para*-helyzetben klóratomot tartalmazó PCA és a metoxicsoportot tartalmazó PMA is szelektív szerotonerg neurotoxin; a fenilgyűrűn nem helyettesített amfetamin és metamfetamin azonban csak a dopaminerg neuronokat roncsolja (226). A vegyületek pszichoaktív illetve neurotoxikus hatásait külön-külön meghatározó szerkezeti elemek felderítését célzó munkák során olyan ATS-t is előállítottak, amely mentes a neuronokra káros hatásoktól (227, 228).

Patkányokkal végzett mikrodialízis vizsgálatok szerint MDMA előkezelés egyrészt jelentősen fokozza a kokain dopaminszint növelő hatását a nucleus accumbensben (229) és egyben fokozott viselkedési válaszreakciót vált ki a drog újabb adagjai esetén (230), aminek jelentősége lehet a multidrog abúzusban.

A közelmúltban fény derült egyes pszichostimulánsok és a *neuropeptid Y* kölcsönhatásának részleteire (231). Ez a szimpatikus idegvégződések katekolamin-tartalmú vezikulumaiban tárolt neuromodulátor serkenti a testnedvek ozmózisát szabályozó vazopresszinszekréción és szerepet játszik a dopaminnal kapcsolatos különböző neuropszichiátriai betegségekben is. A metamfetamin és a (+)-MDMA - jelek szerint a dopamin D₁ receptoron hatva - tartósan csökkentette a neuropeptid Y koncentrációját a patkányagy nucleus accumbensében és nucleus caudatusában, a globus pallidus és a substantia nigra neuromodulátor szintjét azonban nem befolyásolta.

A stressz és a droghasználat (abúzus), tolerancia, szenitizáció, a drogfogyasztásra hajlamosító egyedi tényezők illetve a megvonási tünetek (például a diszfória) kölcsönös kapcsolatának összefüggése régóta ismert és amfetaminok esetén is behatóan tanulmányozott kérdés (130, 232, 233). A stressz hatására kiválasztódó kortikotropin a mellékveséből egyrészt kortizolt, másrészt adrenalint mobilizál, de a dopaminerg és a szerotonerg rendszer is érintve van. A szerotonin kortikoszteroid-szekréción kiváltó válaszával függ össze egyes antidepresszánsok (például SSRI-ok) alkalmazása a poszttraumás stressz szindróma kezelésében. A stresszelt szervezetnek a homeosztázis fenntartására törekvő válaszában a glükokortikoidoknak az immunrendszerre gyakorolt hatása is szerepet játszik.

Állatkísérletek szerint az MDMA a kortikoszteroid mobilizálása révén közvetve szabályozza a hippocampus egyes régióiban az 5-HT_{1A} receptorfehérje szintézisét (234). Az említett vizsgálati eredmények azt sejtetik, hogy az MDMA-abúzus sajátos agyi elváltozásokat és pszichopatológiai tüneteket idézhet elő (235, 236).

Meg kell említeni, hogy az MDMA akut dopaminerg és szerotonerg stimulációból eredő kellemes hatását viszonylag tartós diszfória követi, amit többek közt a neurotranszmitter táruk kiürülésének következménye. Ezt erősítik meg majmokkal végzett önadagolási kísérletek is: az állatok nagy dózisu MDMA injekciók után átmenetileg beszüntetik (vagy visszafogják) az intravénás önadagolást (237).

Állatkísérletek szerint az MDMA *in vitro* jelentősen fokozza a *c-fos* gén mRNA expresszióját a nucleus accumbensben (238) és a striatumban (239), ami a drognak a neuronális plaszticitást és a viselkedést tartósan befolyásoló hatására utal.

Az ATS-ok akut toxicitási tünetei jól értelmezhetők egyrészt a szerotoninszint növelő, másrészt a MAO-gátló hatás kombinációjából kialakuló szerotomimetikus reakcióval, az ún. *szerotonin-szindrómával* (240, 241). Az MDMA és szerkezeti rokonai önmagukban is MAO-A gátlók (242, 243). Egyes MAO-inhibitorok - így a phenelzine (244) - kölcsönhatása triptofánnal, SSRI-kal (például fluoxetinnel), illetve szerotonin-agonista szerekkel (például a petidin, a dextromorphan, és a tramadol analgetikumokkal), továbbá egyes antihisztaminokkal illetve triciklusos antidepresszánsokkal régóta ismert. A kezdeti eufóriát követő szerotonin-szindróma gyorsan jelentkező és akár fatális is váló tünetei: akathisia-szerű nyugtalanság, izomrángás, zavartság, fokozott reflexingerlékenység, szájszárazság, izzadás, erekció, extrémül felfelé fordult szemgolyók, reszketés, végül eszméletvesztéshez

vezető görcsös rohamok. A súlyos esetekben szükséges gyors beavatkozás gyógyszerei a cyproheptadine és a chlorpromazine szerotonin-antagonisták.

Érdeemes megemlíteni, hogy a szelektív MAO-B inhibitor *l*-deprenil (szelegilin) patkányokban megvédte a striatumot, a hippocampust és a frontális lebenyt az MDMA akut neurotoxicitásától (245). A drog szerotonerg rendszerre korlátozódó szelektív toxicitása minden bizonnyal a hatására extracellulárisan mobilizált dopamin metabolizmusával függ össze: a szerotonerg idegvégződés MAO-B enzimjének egyik feladata az „idegen” monoaminok lokális metabolikus „eltakarítása”, melynek során a feldúsult dopamin oxidációjának melléktermékeként reaktív gyökös oxigén specieszek (ROS) keletkeznek. Az ennek következtében végbemenő membránlipid-peroxidáció valamint más oxidatív stresszhatások vezetnek az idegvégződés degenerációjához (246, 247). A katekolamin-oxidációt végző MAO-B gátlása tehát megakadályozza a neurotoxitásért végső soron felelős ROS felszaporodását. A szelegilinen kívül állatkísérletekben neuroprotektív hatásúak még szabadgyök fogók (például egyes nitronok) és antioxidánsok (például az aszkorbinsav és a cisztein) (ugyanakkor lásd (248), és a melatoninnak a metamfetamin-neurotoxicitást fokozó, már említett hatását (171)). Érdeemes azonban rámutatni, hogy az *l*-deprenilnek ez a védőhatása csak az MDMA-val szemben érvényesül, és nem terjed ki más ATS-ra; a PCA neurotoxikus hatását MAO-B gátlók nem mérséklék (249). Megemlítendő, hogy a (+)-amfetamin, a (+)-metamfetamin (250), továbbá az *l*-deprenil a belőle keletkező (-)-amfetamin és (-)-metamfetamin metabolitok révén (251) egerekben védőhatásúnak bizonyult a humán Parkinson-kórt előidéző MPTP striatális neurotoxicitásával szemben.

Az MDMA által közvetetten generált szabad gyökök neurotoxikus hatását igazolja az is, hogy a humán szuperoxid-dizmutáz gén szekvenciáját hordozó transzgenikus egerek rezisztensek az MDMA és az MDA szóban forgó letális hatására (252). Hasonló következtetések vonhatók le azon *in vitro* vizsgálatok eredményeiből, melyek szerint a NO bioszintézisének gátlói kivédtek a metamfetaminnak és az MDMA-nak dopaminerg és szerotonerg sejtekre gyakorolt neurotoxicitását (253). A fentieket kiegészíti az a megfigyelés, hogy állati és humán szerotonerg idegsejtkulturákban az MDMA citotoxicitása a programozott sejthalál (*apoptosis*) indukálásával is összefügg (254). A szabad gyökök neurotoxikus szerepére utalnak még azok a vizsgálatok is, amelyekben a kísérleti állatok metamfetamin vagy MDMA hatására megemelkedett testhőmérsékletét csökkentő gyógyszerek, köztük a dizocilpin és egyes NMDA-antagonisták (255), a ketanserin (256) valamint a pentobarbiton (257) védő szerepét mutatták ki. Ugyanakkor ellentmondásosak az eredmények a NOS-gátlók hatásmódját illetően: egyes állatkísérletek szerint védőhatásuk oka az, hogy - egyelőre felderítetlen mechanizmussal - ellensúlyozzák a hipertermiát (258), más kísérletek szerint a NOS-inhibitorok hipotermiától független neuroprotektív tulajdonságukat a szövetkárosító hatással is rendelkező NO bioszintézisének gátlásának köszönhetik (259). Végezetül - az Ecstasy-fogyasztás tipikus körülményei miatt (zsúfolt diszkó és táncról amúgy is felhevült test) - fontos megemlíteni, hogy a környezet hőmérsékletének

csökkentése egyben csökkenti az ATS-ok szóban forgó toxikológiai kockázatát, legalábbis állatkísérletek tanúsága szerint (256).

2. táblázat. Állatkísérletekben az MDMA neurotoxicitása ellen védőhatásúnak bizonyult vegyületek

<i>Hatásmód / Vegyület</i>	<i>Irodalom</i>
<i>Szerotonin-visszavétel gátlók</i>	
fluoxetin	[84,247]
citalopram	[84]
<i>Szerotonin antagonisták</i>	
MDL 11939	[84]
ritanserin	[84]
ketanserin	[256]
methiothepin (nem szelektív)	[84]
<i>Dopamin antagonisták</i>	
haloperidol	[84]
<i>Dopamin felszabadulás antagonistái</i>	
γ -butirolakton	[84]
α -methyl- <i>p</i> -tirozin	[84]
<i>Dopamintranszport gátlók</i>	
mazindol	[260]
<i>Monoamin-oxidáz gátlók</i>	
szelegilin	[245]
<i>GABA-funkciót fokozó anyagok</i>	
chlormethiazole	[84]
pentobarbitone	[84,248]
<i>Izgató aminosav antagonisták</i>	
dizocilpine	[84]
dextrorphan	[84]
AR-R15896AR	[261]
CGS 19755	[255]
<i>Altató-nyugtatók</i>	
klorál hidrát	[262]

Mind a MDMA tanulmányozásában résztvevő kísérleti személyek, mind a drogot használók számára fontos kérdést: mennyire károsítja az idegrendszert egy adag MDMA? E kérdés tekintetében nincs egyetértés a kutatók közt, aminek gyökerét abban kell keresni, hogy állatkísérletek alapján emberre vonatkozó következtetéseket nehéz levonni. A toxicitást illetően ugyanakkor az már ismert, hogy a főemlősök - így az ember - érzékenyebben reagálnak a drogra, mint a rágcsálók, melyekre vonatkozóan a legtöbb adat gyűlt össze. Egyesek szerint - az eddigi állatkísérletek egyértelműen neurotoxicitást bizonyító adatait tekintve - a drog már egy alkalommal fogyasztva is okoz idegrendszeri károsodást; van azonban, aki úgy véli: a humán kísérletekben használt egyszeri akut dózis (például 1,7 mg/kg per os) mérhetően redukálja ugyan a szerotonin-markereket, de ez a változás átmeneti, az idegsejtek működése rövid idő alatt normalizálódik (263).

Az MDMA pszichobiológiai kockázata. A MDMA és rokonai ismételt fogyasztásának tartós utóhatásaként számos nemkívánt érzelmi és hangulati tünet ismert, melyek közül a leggyakoribbak a következők (236): Ecstasy-pszichózis, pánikroham, flashback, depresszió és deperszonalizációs zavar, de előfordult vizuális hallucináció és kényszeres-rögeszmés zavar is. Összetettebb szindrómát találtak nemrég az MDMA mellett más drogot is használók deliriumos eseteinél (264).

Absztinens Ecstasy-fogyasztókkal végzett egyéves vizsgálatosorozatban a személyiség (*MMPI 2, Tridimensional Personality* kérdőív), az agresszivitás (*Buss-Durkee Hostility Inventory*) valamint a depresszió (*HRSD*) változását tanulmányozták (212). A szerotonerg rendszer lassú regenerálódásával magyarázhatók az eleinte tartósan magas értéket mutató, de idővel csökkenő agresszivitási teszteredmények. Ugyanakkor maradandóan magasak voltak a depressziós és az újdonságkeresési tesztekben elért pontszámok. Az utóbbinak egy magyarázata az lehet, hogy a drogfogyasztás egy eleve meglévő személyiségi alapvonás következménye.

Különös figyelmet érdemelnek az MDMA rendszeres fogyasztásának magasabb rendű értelmi funkciókra gyakorolt hatásai, melyek a homloklebeny, a hippocampus és a thalamus szerotonerg rendszereinek károsodásából eredhetnek (236). Az 1990-es évek végén drogfogyasztókkal végzett vizsgálatok sorra megerősítették azoknak az állatkísérleteknek az eredményeit, amelyekben azt találták, hogy az MDMA másodlagos hatásaként a tanulási készség és a memória sérül (265). Az Ecstasy-fogyasztókra vonatkozó első ilyen megfigyelések szerint a drogot sűrűn használóknak a *Wechsler Memóriaskála* szerint mérve enyhén mérsékelt verbális memóriazavaraik voltak (266). További, nagyszámú Ecstasy-fogyasztóval végzett felmérések mindezt igazolták és a verbális memória deficitje mellett vizuális emlékezeti problémákat is regisztráltak (267, 268, 269, 270). Meg kell említeni, hogy a fenti vizsgálatokban a drogot egyáltalán nem fogyasztó kontrollcsoport mellett kivétel nélkül absztinens droghasználók vettek részt, azaz olyanok, akik a vizsgálatot megelőzően hetekig nem fogyasztottak Ecstasy-t.

Valószínűsíthető, hogy a több különböző drogot használók kognitív zavarai a szerotonerg rendszert károsító MDMA-ra vezethetők vissza (271). SPECT vizsgálatokkal sikerült össze-

függést teremteni egyrészt a memóriazavar, másrészt az agy szerotoninszintjének csökkenésével és ezzel egyidejűleg az 5-HT_{2A} receptorok számának növekedésével (272).

Az emberi agyműködés elektroencefalográfias (EEG) vizsgálata viszonylag egyszerű és olcsó módszer pszichoaktív anyagok vizsgálatára. Általánosságban véve MDMA hatására az agy több régiójában megnövekszik az α - és β -ritmusok aktivitása, ugyanakkor csökken a δ -aktivitás, mely tünetek az agykéreg mentális funkcióinak lassulására és - közvetve - a szer neurotoxicitására utalnak (273). Többcsatornás EEG (ún. LORETA) vizsgálatok hasonló globális és lokális elektromos aktivitásváltozásokat regisztráltak (274). A szer által kiváltott hangulati változások ugyancsak jól követhetők voltak ez utóbbi módszerrel.

Érdekeselek azok a galambokkal (275) és csirkékkel (276), mint viszonylag olcsó alternatív modellekkel elvégezhető magatartásvizsgálatok, melyek segítségével embereken ismert hatású illetve új vegyületek stimuláns és/vagy hallucinogén hatástípusba sorolása, vagy e hatások előrejelzése oldható meg.

Végül itt kell megemlíteni a gépjárművezetés kockázatát drogbefolyásolt állapotban. Az Ecstasy népszerűvé válása óta szaporodtak azok a nemegyszer fatális kimenetelű - köznyelven *diszkóbalesetek*nek hívott - balesetek valamint veszélyes közlekedés miatti igazoltatások, amelyekben a vezető vére MDMA-t vagy más ATS-t tartalmazott (277, 278, 279). Statisztikai elemzések szerint azonban ez a növekedés elmarad a drog fogyasztásának az elmúlt években mérhető terjedési ütemétől. Hozzáteendő azonban, hogy az MDMA és a forgalomra veszélyes magatartás között közvetlen, ok-okozati összefüggés nehezen állapítható meg.

6. Amfetamin-típusú vegyületek metabolizmusa

Az ATS vegyületek szerkezetbeni sorsának és lebomlásának ismerete nemcsak farmakológiájuk pontos megértéséhez szükséges, de pszichiátriai, toxikológiai, valamint bűnügyi szempontból is fontos (119, 280, 281). A metabolizmus biokémiai és genetikai hátterének ismerete ugyancsak nélkülözhetetlen a droghasználattal összefüggő kóros gyógyszer-kölcsönhatások és idiopátiás, illetve idioszinkratikus tünetek felderítésében és kezelésében.

A bázikus amfetamin egy része a májban metabolizálódik, de mintegy 80%-a változatlan formában a vizelettel távozik a szervezetből. Az ATS-ok kiürülést elősegítő metabolizmusában a következő hat enzimatikus folyamat jelentős: 1) aromás hidroxilezés, 2) alifás hidroxilezés, 3) *N*-dealkilezés, 4) oxidatív dezaminálás, 5) *N*-oxidáció és 6) konjugáció a bázikus nitrogénen. A hidroxilált termékek szulfát vagy glükuronid konjugátumként távoznak a szervezetből. A metabolitok azonban nem minden esetben inaktívak és köztitermékként biológiailag aktív vegyületek képződhetnek: az MDMA *N*-demetilezéssel kismértékben MDA-vá, a metamfetamin hasonló folyamatban amfetaminná alakul, az amfetaminból pedig az oxidációval noradrenalin-szerű termék keletkezhet. A vegyületek gyűrűn hidroxilált (fenolos) metabolitjainak CNS hatása jelentéktelen, de kardiovaszkuláris aktivitása hangsúlyozottabb.

Mivel a különböző állatfajok eltérően bonthatják le ezeket a pszichoaktív anyagokat, ezért humánfarmakológiai szempontból egyedül embereken végzett metabolizmusvizsgálatok adatai a mérvadóak. Az aromás gyűrűnek és oldalláncnak oxidatív metabolizmusát hormonok és xenobiotikumok által regulált *citokróm P-450* (CYP) izoenzimek végzik, melyek hatékonysága és szubsztrátspecifitása eltérő. Emberben a CYP2B, CYP2C, CYP2D és CYP3A családok izoenzimjei, míg a kísérleti állatként elterjedten használt patkányokban a CYP3A és a CYP2B család izoenzimjei a jelentősek. Emberben az ATS-ok metabolizmusában fontos szerepe van a CYP2D6 izoenzimnek. Megemlítendő, hogy genetikai polimorfizmus miatt elégtelenül működő CYP enzimeket termelnek egyes populációk (például az európaiak 7-10%-a), akik bizonyos szerekre érzékenyen reagálnak (282). Az MDMA metabolizmus-vizsgálatában alkalmas modellnek bizonyultak nőstény Sprague-Dawley és Dark Agouti patkányok, melyek CYP2D1 enzimjei megfelelnek a hatékonyan illetve a gyengén metabolizáló humán fenotípusnak (283).

Rekombináns humán enzimpreparátummal végzett *in vitro* kísérletek szerint amfetaminok lebontásában a CYP enzimek mellett részt vesz az aminocsoportot oxidáló *flavin mono-oxigenáz* is, mely első, bioaktivációs lépésként neurotoxikus hidroxilamin köztiterméket szolgáltat (284). Meg kell még említeni az amfetaminok, köztük az MDMA mérsékelt MAO gátló hatását is (242, 285), ami befolyásolja a dopamin és noradrenalin anyagcserét és toxikológiai következményekkel is járhat (286).

Az MDMA és a metamfetamin oldalláncának lebomlása (például demetilézés) megegyezik (119, 287). Az MDMA emberi szervezetben végbemenő metabolizmusát CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A izoenzimek katalizálják. Jelentősége miatt külön kell foglalkoznunk MDMA aromás gyűrűjének sajátos átalakulásával. A vegyület metabolizmusát különböző állatokban ebből a szempontból tanulmányozva megállapították, hogy a benzodioxol gyűrűt CYP2 izoenzimek oxidatív demetilézéssel a megfelelő difenollá alakítják (288). A képződött difenol további oxidációs lépésben reaktív neurotoxikus kinonná alakul (289). Humán CYP enzimpreparátumokkal végzett vizsgálatok ezzel összhangban voltak (290, 291, 292, 293), és az is bebizonyosodott, hogy az MDA, az MDE és az MBDB is hasonlóképp metabolizálódik (294, 295). Itt csak utalunk rá, hogy benzodioxol „toxofór” csoportot tartalmaznak az inszekticidek oxidatív metabolizmusát gátló, így azok toxicitását fokozó szezámolaj és a piperonil-butoxid szinergisták is (296, 297). Ugyanez a gyűrűrendszer található meg a korábban említett miriszticin illóolajban is.

Az ATS-ok hatásmódjával kapcsolatban részletesen tárgyaltuk a sztereoizomerek eltérő biológiai tulajdonságait (4. fejezet). Nemcsak a receptorok, de a különféle bontó enzimek is mutatnak hasonló sztereoszelektivitást, azaz a királis drogok egyik izomerje hatékonyabban, pontosabban nagyobb sebességgel metabolizálódik, mint a másik. Ennek ékes bizonyítéka, hogy racém drogoknak a vizeletben megjelenő enantiomerjei közül az egyik túlsúlyban van. Humán farmakokinetikai vizsgálatok szerint a „pszichoaktívabb” (S)-(+)-MDMA gyorsabban metabolizálódik, így a vizeletben - szükségszerűen - a másik enantiomer dominál (298, 299). Hasonló következtetés vonható le egy (±)-MDMA és más drogok

együttes fogyasztásából eredő halálos mérgezési esetek boncolási analízisének adataiból (300): az epében visszamaradt (*R*)-izomer mennyisége 58 mg/l, az (*S*)-izomeré 15 mg/l volt; a májban e két izomer 5,0 mg/l, illetve 1,4 mg/l mennyiségben volt jelen.

A különböző sztereoizomerek eltérő sebességgel végbemenő metabolizmusa és kiürülése farmakológiai szempontból különösen akkor válik izgalmassá, amikor az egyes izomerek pszichoaktivitása eltérő. Erre kiváló példa az MDA, melynek - amint azt említettük - az (*R*)-izomerje hallucinogén, az (*S*)-izomerje pedig stimuláns hatású. Arra vonatkozóan azonban - legalábbis a szerző tudomása szerint - nincs adat, hogy a „kettős hatású” racém MDA bevétele után a hallucinogén és stimuláns komponensek eltérő sebességű metabolizmusa, pontosabban a visszamaradó anyagok időben változó aránya, milyen viselkedésbeli következményekkel jár az intoxikáció időtartama alatt („*dinamikus pszichoaktív*”).

A 3. táblázat néhány ATS laboratóriumi vizsgálatokban meghatározott jellemző felezési idejét ($t_{1/2}$) mutatja irodalmi adatok alapján (119). Az adatok tájékoztató jellegűek, mert a hatóanyagok metabolizmusa és kiürülése nagy egyéni variációt mutat és függ a szer dózisától, az adagolás módjától, tápláléktól valamint esetleges gyógyszer-kölcsönhatástól (például több szer együttes használata). A vizelet savanyítása ($\text{pH} < 7$) a bázikus aminok gyorsabb kiürüléséhez vezet. A megadott $t_{1/2}$ értékek a kémiai analízissel mért értékek, a „viselkedési felezési idő” a közölteknél rövidebb.

3. táblázat. Néhány amfetamin-típusú stimuláns felezési ideje^a

<i>Vegyület</i>	<i>Kísérleti egyed</i>	<i>Felezési idő (t_{1/2})</i>
(<i>S</i>)-(+)-amfetamin	ember	7 ± 1,2 h
(<i>S</i>)-(+)-amfetamin	patkány	57 ± 5 min
(<i>R</i>)-(-)-amfetamin	ember	11 ± 2,1 h
(±)-amfetamin	ember	4,6 h
(±)-amfetamin ^b	ember	15,3 h
(+)-metamfetamin	patkány	45 min
efedrin	ember	3,3 h
norefedrin	ember	2,99 h
pszeudoefedrin	ember	4 - 7 h
katinon	ember	~3 h
(<i>S</i>)-(+)-MDMA	patkány	74 min
(<i>R</i>)-(-)-MDMA	patkány	100 min
(±)-MDMA ^b	ember	7,9 - 8,7 h
(±)-MDMA ^c	ember	2,7 - 8,6 h
(±)-MDMA ^d	ember	5 - 10 h
(<i>S</i>)-(+)-MDMA ^e	ember	3,6 ± 0,9 h
(<i>R</i>)-(-)-MDMA ^e	ember	5,8 ± 2,2 h
PCA	patkány	8,5 h

^a Forrás: amennyiben más utalás nincs, Ref. [119]

^b Forrás: Ref. [211].

^c Forrás: Ref. [301].

^d Forrás: Ref. [294].

^e Forrás: Ref. [298].

6.1 Tiltott amfetamin-típusú vegyületek, mint legális anyagok bomlástermékei

Elsőként kell említeni az 1960-as években hazánkban kifejlesztett szelektív MAO-B gátlót, az *N*-propargil-metamfetaminszármazékot, mely *deprenil* néven vált ismertté. A jelenleg forgalomban lévő és elsősorban időskori Parkinson-kór kezelésre használt *Eldepryl* csak az egyik sztereoizomert, az (*R*)-(-)-deprenilt (szelegilin, *l*-deprenil) tartalmazza. Az (*R*)-(-)-deprenil oxidatív *N*-dealkilezéssel keletkező metabolitjai a sztereokémiaiilag változatlan konfigurációjú (*R*)-metamfetamin és az (*R*)-amfetamin (119, 302, 303, 304). Mivel az amfetaminoknak csak az (*S*) sztereoizomerje hordoz pszichostimuláns hatást, az optikai antipód abúzusával elméletileg nem kell számolni. Több állatkísérlet egybehangzó eredménye - lásd például (305, 306, 307) -, és a gyógyszer humán klinikai alkalmazásának két évtizedes tapasztalatai szerint valóban ez a helyzet, a szelegilin nem okoz függőséget (308). Mindezt kiegészíti egy közelmúltban végzett vizsgálat, melyben patkány *in vivo* mikrodialízise azt mutatta, hogy a szelegilin extrém nagy dózisban (sc. 10 mg/kg) megemeli

ugyan a caudate putamen dopaminszintjét (309), de ez nem a csekély mennyiségben keletkező (*R*)-metamfetaminnak tulajdonítható, hanem a szelegilinnek a dopaminrendszerre gyakorolt és a MAO-B gátlástól független, eddig fel nem derített sajátos hatásmechanizmusából eredhet.

A metabolikus folyamatok kapcsán végezetül érdemes megemlíteni azokat a nemzetközi gyakorlatban gyógyszerként legálisan használt anyagokat, amelyek a szervezetben lebomlásuk során kisebb-nagyobb mértékben ATS vegyületekké alakul(hat)nak (4. táblázat) (310).

4. táblázat. Metabolizmussal amfetamin-típusú stimuláns vegyületté alakuló gyógyszerek^a

<i>Gyógyszernév</i>	<i>Fő gyógyszerhatás</i>	<i>ATS metabolit vagy fragmens</i>
amphetaminil	pszichostimuláns, anorexigén	amfetamin
benzphetamine	anorexigén	metamfetamin, amfetamin
clobenzorex	anorexigén, pszichostimuláns, szimpatomimetikum	amfetamin
<i>l</i> -deprenyl (szelegilin)	Parkinson-kór ellen	amfetamin
dimethylamphetamine	nincs gyógyászati használata	metamfetamin, amfetamin
dimethylpropion ^b	anorexigén	<i>N</i> -metil-pszseudoefedrin
ethylamphetamine	anorexigén, pszichostimuláns, szimpatomimetikum	amfetamin
famprofazone	antipiretikum, anorexigén	metamfetamin, amfetamin
fencamine	pszichostimuláns	metamfetamin, amfetamin
fenethylline	pszichostimuláns	amfetamin
fenproporex	anorexigén, pszicho- stimuláns	amfetamin
furfenorex	anorexigén	metamfetamin, amfetamin
mebeverine ^c	antispazmodikum	PMA
mefenorex	anorexigén, pszicho- stimuláns	amfetamin
mesocarb (Sydnocarb)	pszichostimuláns	amfetamin
prenylamine	vazodilátor	amfetamin

^a Forrás: amennyiben más utalás nincs, Ref. [310].

^b Forrás: Ref. [313].

^c Forrás: Ref. [314].

Fel kell azonban hívni a figyelmet arra, hogy a vizeletből, vérből vagy más testváladékból vagy szövetekből érzékeny analitikai módszerekkel már kis mennyiségben detektálható (311, 312) ATS jelenléte nem feltétlenül jelenti azt, hogy nemkívánt pszichoaktív hatás vagy abúzus alakul ki (lásd például *l*-deprenil korábban ismertetett példáját).

7. Amfetamin-típusú stimulánsok klinikai toxikológiája

Minden kémiai anyagnak, legyen az háztartási vegyszer, gyógyszer vagy állati illetve növényi toxin, van nemkívánatos mellékhatása. Gyógyszerek esetén hatóságilag megkövetelt, hogy az adott vegyület minél biztonságosabban legyen használható, azaz a kívánt gyógyhatás és a nemkívánt – nemritkán egészségre káros - mellékhatás eléréséhez szükséges dózisok jelentősen eltérjenek, a terápiás index minél nagyobb legyen. A gyógyszerfejlesztés többéves folyamatában szélés körű laboratóriumi állatkísérletek és klinikai humánkísérletek biztosítják, hogy csak kockázatmentesen – vagy az előírások betartása mellett minimális kockázattal – használható anyagok kerüljenek forgalomba. (Természetesen szándékos túladagolás esetén mérgezés még így is előfordul.) Emiatt magától értetődő, hogy a kellő alaposágú humántoxikológiai vizsgálatokon át nem esett szerek fogyasztása jelentős kockázattal jár.

A különféle kémiai anyagok élő szervezetre gyakorolt - visszafordítható vagy maradandó - mérgező hatása egyszeri adagolást követő *akut* (heveny), illetve kisebb dózisok többszöri, tartós adagolását követő *szubakut* vagy *krónikus* (idült) toxicitási tünetekkel jellemezhetők. Több hatóanyag egyidejű adagolása esetén nemritkán *kumulatív* hatások tapasztalhatók, melyek jellege, illetve a mérgezés lefutása nehezen megjósolható. Az életfontosságú fiziológiai funkciókat bénító anyagoknak rendszerint nagy az állatkísérletekben LD₅₀ értékkel jellemzett akut toxicitása. Például a légzőközpontot bénító heroin egéren mért intravénás LD₅₀ értéke 21,8 mg/kg. Az 5. táblázat néhány gyakori ATS és más drog különböző állatfajokon meghatározott akut LD₅₀ értékét tünteti fel.

Amíg a pszichoaktív szerek akut toxicitásának kockázatbecslése humán vonatkozásban állatkísérleti adatok alapján lényegében megoldott, a krónikus méreghatás jellegének, megelőzésének és esetleges visszafordíthatóságának vizsgálata alkalmas állatmodell hiányában nehézségbe ütközik. Mivel a különféle kísérleti állatfajok eltérően reagálhatnak ugyanazon kémiai szerre, ezért állatokon észlelt toxicitástünetek extrapolálása emberre nem probléma-mentes. Ugyanakkor a laboratóriumi állatkísérletek adatai támpontul szolgálnak humán mérgezések (esettanulmányok), illetve emberi szövetekből nyert sejtenyészettel, receptor- vagy kötőfehérjékkel, enzimpreparátumokkal végzett kísérletek értékeléséhez.

5. táblázat. Néhány amfetamin-típusú stimuláns és más gyakran használt szer állatkísérletben meghatározott akut toxicitása

<i>Vegyület</i>	<i>Kísérleti állat, adagolás módja^a</i>	<i>LD₅₀ (mg/kg)^b</i>	<i>Irodalom</i>
fenetilamin HCl	egér, sc	470	[315]
meszkalin HCl	egér, ip	212	[315]
	majom, iv	130	[315]
(±)-amfetamin szulfát	egér, orális	24,2	[315]
(+)-amfetamin szulfát	egér, ip	12	[316]
(-)-amfetamin szulfát	egér, ip	116	[316]
(+)-metamfetamin HCl	egér, ip	70	[315]
(-)-efedrin HCl	egér, ip	244	[316]
(+)-efedrin HCl	egér, ip	248	[316]
(+)-pszeudoefedrin HCl	egér, ip	201	[316]
metkatinon HCl	egér, iv	106	[315]
	egér, orális	342	[315]
DOB HCl	egér, ip	100-125	[317]
	egér, sc	146-168	[121]
DOM (STP)	egér, ip	89	[318]
MDA	egér, ip	68	[315]
	majom, iv	6	[315]
MDMA	egér, ip	97	[315]
	majom, iv	22	[315]
MDE	egér, ip	102	[315]
MBDB	egér, ip	120	[317]
etryptamine	egér, orális	48	[110]
methylphenidate HCl	egér, orális	190	[315]
miriszticin	patkány, ip	>1000	[319]
kokain	patkány, iv	17,5	[315]
morfin HCl	egér, iv	226-318	[315]
heroin	egér, iv	21,8	[315]
LSD	egér, iv	46	[315]
	nyúl, iv	0,3	[315]
koffein	egér, orális	127-137	[315]
Δ ⁹ -THC	patkány, orális	730-1270	[315]
	patkány, iv	40	[315]

^a Rövidítések: iv = intravénás, ip = intraperitoneális, sc = szubkután.

^b LD₅₀: a kísérleti állatok felének pusztulását okozó dózis az adagolást követő 24. órában (környezeti hőmérséklet: 24-26°C).

Mérgezéses esetek post mortem vizsgálata valamint drogfogyasztók biokémiai és viselkedéstanulmányokkal kiegészített epidemiológiai vizsgálata mellett manapság egyre gyakoribbak az önkéntesekkel végzett és kellően kontrollált humánfarmakológiai és viselkedési kísérletek. Az agyműködésről valós képet adó különféle kísérleti módszerek ugyan csak nagyban hozzásegítenek a drogok hatásmechanizmusának és toxicitásának tanulmányozásához, a droghatás alapjainak megértéséhez.

Az amfetamin általában már 20-30 mg adagban is kiválthat toxikus tüneteket. Idült használat esetén tolerancia alakul ki, és emiatt egy nagyságrenddel nagyobb dózis sem halálos.

Az MDMA és MDA dóziszfüggő akut mérgezési tünetei közül tachycardia, szájszárazság, szájjár, fogcsikorgatás, szemtekerezgés valamint izomfeszültség illetve izomfájdalom a jellegzetesek. Nagyobb adagban vizuális hallucinációk, nyugtalanság, hipertermia, és pánik-roham tapasztalható (lásd még 6. táblázat).

Az MDMA-nak az immunrendszerre gyakorolt hatása egyelőre alig ismert. Önkéntesekkel végzett vizsgálataikban azt találták, hogy a drog 100 mg-jának, mint kémiai stresszornak a hatására átmenetileg csökken a CD4 T-helper sejtek és az érett CD3 T-limfociták száma, mérséklődik a fitohemagglutinin-stimulált limfocita-proliferáció, ugyanakkor növekszik a vérplazma kortizon koncentrációja (320). Egyidejű alkoholfogyasztás fokozta az MDMA immunomoduláló hatását.

Állatkísérletek és humán klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy egyes drogok rendszeres használata rákot okozhat és genotoxikus következményekkel is járhat (321). ATS szerekre vonatkozóan azonban csak szórványosan vannak adatok. Így például a PMA és hasonló amfetaminszármazékok a vemhes egereknél nagy adagban (100 mg/kg) mortalitást és jelentős mértékű magzatreszorpciót, az életképes utódokban pedig különféle fejlődési rendellenességeket okoztak (322). Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy vemhes patkányoknak adagolt MDMA az újszülöttekben nem okoz kárt a szerotonerg rendszerben. Hasonlóképp, az újszülöttek életük első négy hetében - egészen a születés utáni 28-35. napig - rezisztensek a drog neurotoxicitásával szemben, ami vagy a még fejlődésben levő agy alacsony dopaminszintjével (323), vagy a fiatalabb állatokban még kialakulatlan termoregulációval (324) függ össze.

Az Egyesült Királyságban végzett tízéves felmérés szerint MDMA-t fogyasztó terhes anyák gyermekeinek 15,4%-a veleszületett rendellenességgel jött világra, és viszonylag gyakori volt a lábdeformitás (325). Az ATS drogok embriotoxicitásának oka nem ismert, de feltételezhető, hogy káros hatásuk összefügg az embriogenezisben fontos katekolaminok és a szerotonin anyagcseréjének zavarával (326).

A kat állatokban mutagénnek, embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult (327, 328), és a tartós katfogyasztás orális rákkeltő hatása ember esetén valószínűsített (329). Fel kell azonban hívni a figyelmet arra, hogy a kat nemcsak a pszichoaktív hatásért felelős katinont és rokon fenetilaminokat tartalmaz, hanem egy sereg más vegyületet is, melyek biológiai hatása kevésbé tanulmányozott.

7.1 Mérgezések diszkódrogokkal, avagy: eksztázis és agónia

Az ATS drogok használatának kockázatát mi sem bizonyítja jobban, mint a velük kapcsolatos súlyos mérgezések és halálesetek. A 6. táblázat az MDMA és rokon szerek által kiváltott akut mérgezés jellegzetes tüneteit mutatja (84, 330, 331).

6. táblázat. Az MDMA és rokon stimulánsok által okozott mérgezési tünetek

<i>Érintett szervrendszer</i>	<i>Tünetek</i>
Központi idegrendszer	nyugtalanság, kóma, görcs, izommerevség, hipertermia, izzadás, pupillatágulás, pánik, paranoia
Kardiovaszkuláris rendszer	tachycardia, kamrai aritmia, hiper- majd hipotenzio, spontán vérzés
Gasztrointesztinális rendszer	sárgaság, hepatomegalia
Vizeletkiválasztó rendszer	oliguria, myoglobinuria
Biokémiai megfigyelések	metabolikus acidózis, hyperkalaemia, emelkedett kreatinin- és CPK-szint, magas májfunkciós teszt-eredmények, hypoglykaemia
Hematológiai megfigyelések	disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC)

Az MDMA által kiváltott mérgezési tünetek enyhítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Különösen vonatkozik ez a hipertermia ($>40^{\circ}\text{C}$) kezelésére. A "szombat esti láz" enyhítése történhet azonnali levegőztetéssel és testhűtéssel (például hidegvizes takaróval) vagy gyógyszeres kezeléssel. Ez utóbbira általában dantrolen injekció javallott, bár a gyógyszer pontos hatásmechanizmusáról megoszlanak a vélemények (332, 333). Szükség esetén a nyugtalanság és görcsök kezelése szokványos módon történhet (például diazepammal). A metabolikus acidózis ugyancsak korrigálható. Az esetleges alacsony vérnyomás gyorsan kiürülő gyógyszerrel kezelendő. A drog idegrendszeri (szerotonerg) hatásának gyógyszeres ellensúlyozása jelenleg nem megoldott.

Sürgősségi ellátásban célravezető aktív szén és gyomormosás kombinált alkalmazása, melynek segítségével például egy 50 Ecstasy-tablettát belevő - és a szakszerű ellátás után 2 nappal felépülő - öngyilkosjelölt gyomrából 2,8 gramm MDMA-t sikerült néhány órával az önmérgezés után eltávolítani (334, 335, 336). Hasonlóképp életmentő volt gyomormosás, aktív szén, nátrium szulfát és intravénás furosemide együttes alkalmazása egy olyan mérgezési esetben, amelynél 40 Ecstasy-tabletta bevétele után 13 órával a vérplazma MDMA koncentrációja 4,3 mg/l volt (337). Egy hasonlóan súlyos esetben (vérplazma MDMA koncentrációja 6,5 mg/l volt) a légzési problémák intubációval, a hipertermia ($>41^{\circ}\text{C}$) pedig jeges-vizes hűtéssel voltak kézben tarthatók (338). További súlyos, de eredményesen kezelt Ecstasy-mérgezésről is olvashatunk az irodalomban (339).

Feltétlenül említeni kell a diszkódrogok fogyasztásával kapcsolatos folyadékvesztés ellensúlyozásának kérdését. Kihangsúlyozandó, hogy csupán folyadékkal az MDMA-mérgezés nem antidotálható; sőt, a túlzott vízivás cerebrális ödémát okozhat (340, 341). Az izzadás

miatti víz-és nátriumvesztés (hyponatraemia!) ellensúlyozására elegendő óránként fél liter folyadék és valamilyen sós sütemény fogyasztása (342, 343).

Az említettekén kívül leírt akut vagy krónikus mérgezési tünetek, illetve megbetegedések a következők: veseelégtelenség (344, 345), hepatotoxicitás (346), antidiuretikus hormon kiválasztási zavarok (347), vírusos hepatitisre emlékeztető májgyulladás (348, 349), mediastinumgyulladás (350), aplasztikus anaemia (351), tartós szívritmuszavarok (352), aknészerű arci bőrgyulladás („Ecstasy-pattanás”) (353), Parkinson-kór (354, 355), valamint a szemtávulító ideg kétoldalú bénulása (356).

Mérgezések diagnózisára jól alkalmazható a komputertomográfia (CT) is. Ennek segítségével mutattak ki Ecstasy-tabletta által okozott agyvérzést, mely minden bizonnyal a tablettá amfetamintartalmának perifériás és centrális adrenerg hatására következett be, ugyanis az MDMA-nak ilyen mellékhatása nincs (357, 358). Ismert MDMA által kiváltott agyvelői fehérállomány elváltozás, aminek feltehető oka a lipiddartalmú myelin oxidatív sérülése (359). Drog-naiv és MDMA-fogyasztók agyi glükózforgalmának összehasonlító PET vizsgálata a drogfogyasztók limbikus rendszerében a metabolizmus csökkenését, frontális cortexében pedig fokozódását mutatta (360). A szubakut és krónikus MDMA-fogyasztás hatására az agy egyes régióinak véráramlásában bekövetkező változások jól követhetők voltak *mágneses rezonanciás képalkotó (MRI)* és ún. *magányos foton emissziós CT (SPECT)* segítségével (361). A vizsgálat szerint a drog hatására a látókérgi, a caudatus, a superior parietalis és a dorsolateralis frontalis régiókban alakulnak ki átmeneti vérellátási zavarok.

A különféle drogkeverékek szándékolt vagy nem-tudatos használatából adódó (pszicho)-toxikus tünetek („*bad trips*”) jól ismertek és nem újkeletűek (362, 363, 364). A közelmúltban különféle gyógyszerek és az MDMA, illetve más ATS drog kölcsönhatásából eredő súlyos mérgezési eseteket is leírtak. Az AIDS-kezelésében használt HIV-1 proteáz-inhibitor *ritonavir* CYP2D6-gátló hatása akadályozhatja az MDMA metabolizmusát, ami szerotonin-szindrómához vezethet (365, 366). A szerotonerg fluoxetin is fokozhatja az ATS-ok toxicitását (367), habár az SSRI antidepresszánsok nem egyformán befolyásolják az MDMA hatását (201).

Egy közelmúltban leírt szokatlan mérgezési balesetben tájékozatlan vagy félrevezetett fiatalok MDA helyett a műanyaggyártásban azonos rövidítéssel jelölt *metilén-4,4'-dianilin* fehér porát szedték be (368). A kólikás hasi fájdalmakkal és májmérgezés tüneteivel kórházba került pácienseknél 2 nap múltán akut sárgaság lépett fel, a laboratóriumi vizsgálatok még napokig cholestasisra utaltak. Az 5. és 7. nap közt 40°C-t elérő láz lépett fel. A vizelet analitikai vizsgálata 130 mg/l metilén-4,4'-dianilint mutatott ki.

7.2 Halálos mérgeзések - „*danse macabre*”

Bár a halálos kimenetelű Ecstasy-mérgeзések - különösen a kezdetben - nagy publicitást kaptak (369) és nem kevés a táncparketten indult, de boncasztalon végződő mérgeзések száma, a szert használói mind a mai napig kockázatmentesnek tartják. Egy angliai és skóciai felmérés adatai alapján az Ecstasy-fogyasztással kapcsolatos évi haláloзási arányok a 15-24 éves korosztályban 0,02 és 0,53 ezrelékre becsülhetők; heroinra vonatkozóan az arányok 0,91 és 8,15 ezrelék (370). A felmérés a korcsoport autóbalesetből eredő haláloзását 0,1 ezrelékre teszi. Az akut és halálos kimenetelű mérgeзések viszonylag kis száma azonban a biztonságosság hamis látszatát keltik, ugyanis nem tükrözik az MDMA-nak ma már emberen is bizonyított krónikus neurotoxicitását. A 7. táblázat az 1985-ben leírt első esettől kezdődően ismerteti néhány fatális mérgeзés jellegzetes adatait. Megjegyzendő, hogy ATS-mérgeзés nemcsak diszkóban, hanem szűkebb baráti körben, például házibulin is előfordul.

Magyarországon 1995. és 1999. közt az ATS fogyasztással összefüggésbe hozható halálesetek száma kilenc, ami az összes drogfogyasztással kapcsolatos haláleset 0,6%-a (72, 371, 372). Ezekben az esetekben a vizelet és a vér analízise amfetamin és metamfetamin mellett több más drog (rendszerint morfinszármazékok és kannabinoidok) együttes jelenlétét mutatta (373). Bár két mérgeзésnél ki lehetett mutatni MDMA-t illetve PMA-t, kizárólag MDMA által okozott fatális mérgeзés eddig nem ismert. A nemzetközi és a hazai adatok szerint a mérgeзésekben a férfiak aránya jóval nagyobb a nőkénel, ami lényegében tükrözi a drogfogyasztók felmérések szerinti összetételét.

7. táblázat. Az MDMA és más amfetamin-típusú stimulánsok szerepe halálos kimenetelű mérgezésekben

<i>Eset kor/nem^a/ország</i>	<i>Drog</i>	<i>Klinikai tünetek, halálokok</i>	<i>Vérplazma-elemzés jellemzői adatai</i>	<i>Irodalom</i>
18/n/USA	MDMA, alkohol	akut MDMA mérgezés	1,0 mg/l MDMA, 0,04% etanol	[369,374]
22/f/USA	MDMA	áramütéses baleset	MDMA kimutatható	[369,374]
25/f/USA	MDE	atherosclerosis	0,95 mg/l MDE	[369,374]
32/f/USA	MDMA	asztma	1,2 mg/l MDMA	[369,374]
21/f/USA	MDE	idiopatiás cardiomyopathia	2,0 mg/l MDE	[369,374]
35/f/USA	MDMA	akut MDMA mérgezés	1,46 mg/l MDMA	[375]
34/f/USA	MDMA	hirtelen szívhalál	2 mg/l MDMA	[376]
16/n/UK	MDMA	hipertermia, DIC ^b	0,42 mg/l MDMA	[377]
18/f/UK	MDMA	hipertermia, DIC ^b	0,36 mg/l MDMA	[378]
20/f/UK	MDMA, AMF ^c	hipertermia, DIC ^b	1,26 mg/l MDMA, 0,1 mg/l AMF ^c	[378]
18/f/UK	MDMA	veseelégtelenség, hipertermia, DIC ^b	1,26 mg/l MDMA	[379]
21/f/UK	MDMA, MDE, MDA, AMF ^c	fulladás akut multidrog mérgezés miatt, tüdőödéma, rhabdomyolysis	2,1 mg/l MDMA, 3,5 mg/l MDE, 8,5 mg/l MDA, 0,256 mg/l AMF ^c	[380]
20/f/USA	MDMA, kokain, heroin	akut multidrog mérgezés	2,9 mg/l MDMA, 0,97 mg/l benzoil-ekgonin, 0,11 mg/l morfin	[300]
29/f/USA	MDMA	közlekedési baleset	2,14 mg/l MDMA	[381]
18/n/UK	AMF ^c	tachycardia, hipertermia	1,47 mg/l AMF ^c	[382]
22/f/UK	MDMA, MDA, MDE, LSD	hipertermia, DIC ^b	0,55 mg/l MDMA, 0,24 mg/l MDA, 0,49 mg/l MDE	[382]
31/f/Görögo.	MDE	DIC ^b	3,1 mg/l MDE	[383]
19/f/NSZK	MDE	pulmonalis ödéma, szervek súlyos vérbősége, fulladás	12 mg/l MDE	[384]
26/n/Ausztrália	MDMA, PMA	hipertermia	0,82 mg/l MDMA, 2,2 mg/l PMA	[367]
22/n/Ausztrália	PMA	DIC ^b , rhabdomyolysis	0,34 mg/l PMA	[385]
23/f/Ausztrália	PMA, AMF ^c , MET ^d	rhabdomyolysis, szív- megállás	3,7 mg/l PMA, 0,26 mg/l AMF ^c , 3,1 mg/l MET ^d	[385]
27/n/Spanyolo.	MDE	légzés- és szívmegállás	1,2 mg/l MDE	[386]
53/f/USA	MDMA	rhabdomyolysis, hipertermia	3,05 mg/l MDMA	[387]
19/f/Olaszo.	MDMA, MDA	hipertermia, DIC ^b	7,1 mg/l MDMA, 0,2 mg/l MDA	[388]
20/f/Olaszo.	MDMA, MDA, MDE	hipertermia, DIC ^b	0,18 mg/l MDMA, 0,12 mg/l MDA, 1,59 mg/l MDE	[388]
26/f/USA	MDMA, MDA, kokain, morfin	akut multidrog mérgezés	4,4 mg/l MDMA, 0,08 mg/l MDA, 0,28 mg/l kokain, 0,36 mg/l morfin	[225]

^a f = férfi, n = nő.

^b DIC = disszeminált intravaszkuláris koaguláció.

^c AMF = amfetamin.

^d MET = metamfetamin.

8. Zárógondolat

Különös hajlandóságot érzünk aziránt, hogy a velünk kapcsolatba kerülő anyagokat - legyenek azok gyógyszerek, növényvédő szerek vagy élvezeti cikkek - fekete-fehér alapon, ártalmatlannak vagy mérgezőnek könyveljük el. Az igazi probléma azonban nem egy adott anyag mérgező voltából, hanem a használatakor felmerülő *kockázat*ból adódik. E kockázat helyes becslése a vegyület tulajdonságain kívül számításba veszi a direkt és indirekt káros hatásokat, amilyen például a használat módja, intenzitása és gyakorisága, valamint a felhasználó állapota. Nem hagyható figyelmen kívül a környezet befolyása sem. Az azonnal észlelhető káros hatásokon kívül figyelembe veendő a nem rögtön jelentkező, késleltetett ártalmak. Következésképpen egy veszélytelennek tartott szer károsabbnak bizonyulhat az egészségre, mint egyes közismert és joggal rettegett mérgek. A kockázat felméréséhez és vállalásához nélkülözhetetlen az adott kémiai anyag - esetünkben pszichostimuláns - tulajdonságainak és használata lehetséges következményeinek alapos ismerete (389, 390, 391).

A mindössze másfél évtizedes népszerűségnek örvendő ATS, az MDMA *Janus-arcának* jóideig csak a kellemes, „mosolygó” oldalát mutatta. Bár tragikus kimenetelű mérgezések korábban is előfordultak, a viszonylag újkeletű drog gyakori használatának igazi árnyoldalai csak az utóbbi néhány évben mutatkoztak meg. Úgy tűnik, a szer hatására fokozatosan olyan lelki, viselkedési és élettani változások történnek, amelyeket a használó alig érzékel, és amelyek kezdetben nem utalnak a szer káros voltára. Különösen nagy a kockázata a seregnyi biológiai és viselkedési - köztük értelmi - funkciót szabályozó szerotonerg neuronok maradandó sérülésének. Tudományos szempontból azonban az MDMA és rokon származékai nemcsak problémát jelentenek az egészségügynek: segítségükkel az agy egészséges és kóros működésének eddig rejtve maradt pszichobiológiai folyamatai válhatnak megismerhetővé.

9. Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Szomor Katalinnak, Keller Évának, Benkő Andrásnak és Fülöp Zoltánnak az adatgyűjtésben nyújtott segítségért, valamint Cseke Évának és Szendrei Kálmánnak a kézirat gondos átolvasásáért és hasznos tanácsaikért. Ez a munka az Ifjúsági és Sportminisztérium támogatásával készült (pályázatszám: 4-04/B/99).

IRODALOM

1. BAUDELAIRE C: A mesterséges mennyországok, (Ford.: Hárs Ernő) Gondolat Kiadó: Budapest, 1990, pp. 55-56.
2. SCHULTES RE, HOFMANN A: Plants of the Gods: Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers, Healing Arts Press: Rochester, Vermont, 1992, pp. 192.
3. RUDGLEY R: The Alchemy of Culture: Intoxicants in Society, British Museum Press: London, 1993, pp. 160.
4. DEKORNE J: Pszichedélikus sámánizmus: pszichotróp növények termesztése, feldolgozása és sámáni alkalmazása, Ursa Maior: Budapest, 1997, pp. 140.
5. GEREVICH J: Az addikció fogalmköre és diagnózisa. Új tendenciák az addiktív kórképek terminológiájában, Orvosi Hetilap, 1994, 135(51): 2-11.
6. NÉMETH A, GEREVICH J (szerk.): Addikciók, Medicina Könyvkiadó: Budapest, 2000, pp. 278.
7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Press: Washington, DC, 1994, pp. 886.
8. RETI L: Ephedra bases. In: Manske RHF and Holmes HL. (eds.), The Alkaloids: Chemistry and Physiology, Academic Press, Inc.: New York, 1953, p. 339-362.
9. SCHULTES RE: The future of plants as sources of new biodynamic compounds. In: Swain T. (ed.), Plants in the Development of Modern Medicine, Harvard University Press: Cambridge, Massachusetts, 1972, p. 103-124.
10. LEWIS WH: Plants used medically by indigenous peoples. In: Nigg HN and Seigler D. (eds.), Phytochemical Resources for Medicine and Agriculture, Plenum Press: New York, 1992, pp. 33-74.
11. WILLS S: Drugs of Abuse, The Pharmaceutical Press: London, 1997, p. 132-134 és 188.
12. DUFFY M: Side effects raise flag on dangers of ephedra. The New York Times, Oct 12 1999.
13. U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Ephedrine: evidence for Abuse. Docket No. 98N-0148. April 10, 1998.
14. UNDP: Amphetamine-Type Stimulants: A Global Review. Technical Series No. 3, UNDP: Vienna, 1996, pp. 139. (Magyarul: Amfetamin típusú stimulánsok: globális áttekintés. Kábító-szerügyi Koordinációs Bizottság Technikai Sorozat, 1/1998. Ford: Hódosy A. és Kiss A.).
15. KENNEDY JG: The Flower of Paradise: The Institutionalized Use of Qat in North Yemen, D. Reidel Publishing Co.: Dordrecht, 1987, pp. 268.
16. BAYER I: A kábítószer, Gondolat: Budapest, 1989, p. 178-181.
17. BRENNEISEN R, ELSOHLY MA: Socio-economic poisons: khat, the natural amphetamine. In: Nigg HN and Seigler D. (eds.), Phytochemical Resources for Medicine and Agriculture, Plenum Press: New York, 1992, pp. 97-116.
18. BÁLINT GS, BÁLINT E: Khat (*Catha edulis*) - egy növény amfetaminszerű hatóanyaggal, Orvosi Hetilap, 1995, 136: 1063-1066.
19. COCKBURN A: Yemen, National Geographic, 2000, 197: 30-53.
20. SZENDREI K: The chemistry of khat, Bull. Narcotics, 1980, 32(3): 5-36.
21. CROMBIE L, CROMBIE WML, WHITING DA: Alkaloids of khat (*Catha edulis*). In: Brossi A. (ed.), The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology, Academic Press, Inc.: San Diego, 1990, pp. 139-164.
22. PERRINE DM: The Chemistry of Mind-Altering Drugs, American Chemical Society: Washington, DC, 1996, pp. 201-203.

23. HYDE JF, BROWNING E, ADAMS R: Synthetic homologs of d,l-ephedrine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, 50: 2287-2292.
24. DeRUITER J, HAYES L, VALAER A, CLARK CR, NOGGLE FT: Methcathinone and designer analogues: synthesis, stereochemical analysis, and analytical properties, *J. Chrom. Sci.*, 1994, 32: 552-564.
25. DAL CASON TA, YOUNG R, GLENNON RA: Cathinone: an investigation of several *N*-alkyl and methylenedioxy-substituted analogs, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 58: 1109-1116.
26. BAYER I: A kábítószér, Gondolat: Budapest, 1989, p. 188-190.
27. STAFFORD P: *Psychedelics Encyclopedia* (3rd ed.), Ronin Publishing, Inc.: Berkeley, CA, 1992, p. 103-115.
28. PERRINE DM: *The Chemistry of Mind-Altering Drugs*, American Chemical Society: Washington, DC, 1996, p. 255-331.
29. OSMOND H: A review of the clinical effects of psychotomimetic agents, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66: 418-434.
30. OTT J: *Pharmacotheon: Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History*, Natural Products Co.: Kennewick, WA, 1992, p. 81-115.
31. LEE MA, SHLAIN B: *Acid Dreams: The Complete Social History of LSD: The CIA, The Sixties, and Beyond*, Grove Weidenfeld: New York, 1992, pp. 345.
32. PROCTOR RN: *The Nazi War on Cancer*, Princeton University Press: Princeton, NJ, 1999, pp. 380.
33. SHULGIN AT: Possible implication of myristicin as a psychotropic substance, *Nature*, 1966, 210: 380-384.
34. FORREST JE, HEACOCK RA: Nutmeg and mace, the psychotropic spices from *Myristica fragrans*, *Lloydia*, 1972, 35: 440-449.
35. WOOLF A: Essential oil poisoning, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1999, 37: 721-727.
36. WILLS S: *Drugs of Abuse*, The Pharmaceutical Press: London, 1997, p. 181-182.
37. OSWALD EO, FISHBEIN L, CORBETT BJ: Metabolism of naturally occurring propenyl-benzene derivatives. I. Chromatographic separation of ninhydrin-positive materials of rat urine, *J. Chromatogr.*, 1969, 45: 437-445.
38. LEE HS, JEONG TC, KIM JH: In vitro and in vivo metabolism of myristicin in the rat, *J. Chromatogr. B*, 1998, 705: 367-372.
39. BLOOM FE: Neurotransmission and the central nervous system. In: Hardman JG and Limbird LE. (eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill: New York, 1996, pp. 267-293.
40. SANDERS-BUSH E, MAYER SE: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG and Limbird LE. (eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill: New York, 1996, pp. 249-263.
41. HOFFMAN BB, LEFKOWITZ RJ: Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG and Limbird LE. (eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill: New York, 1996, pp. 199-248.
42. VIZI ESz: A vegetatív idegrendszer gyógyszerterana. In: Fürst Zs. (szerk.), *Gyógyszerteran, Medicina Könyvkiadó Rt: Budapest*, 1998, pp. 118-183.
43. VIZI ESz: Neurokémia a pszichiátriában. In: Füredi J. (szerk.), *A pszichiátria magyar kézikönyve, Medicina Könyvkiadó Rt.: Budapest*, 1998, pp. 33-42.

44. MONROE RR, DRELL HJ: Oral use of stimulants obtained from inhalers, *JAMA*, 1947, 135: 909-914.
45. COUNCIL OF EUROPE: Attention Deficit/Hyperkinetic Disorders: Their Diagnosis and Treatment with Stimulants, Council of Europe Publishing: Strasbourg, 2000, pp. 113.
46. DEMETROVICS Zs: Drog és disco Budapesten. Táncos szórakozóhelyeket látogató fiatalok szociodemográfiai jellemzői és drogfogyasztási szokásai, Budapest Szociális Forrásközpont: Budapest, 1998, pp. 118.
47. GREENE G: Ways of Escape, Simon & Schuster: New York, 1980, p. 92-93.
48. SCHECHTER B (ford. Gyárfás V): Agyam nyitva áll! Erdős Pál matematikai utazásai, Vince Kiadó és Park Kiadó: Budapest, 1999, pp. 192.
49. KLEE H (ed.): Amphetamine Misuse: International Perspectives on Current Trends, Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1997, pp. 330.
50. UNDP: Amphetamine-Type Stimulants: A Global Review, UNDP: Vienna, 1996, pp. 139.
51. BAYER I: A kábítószer, Gondolat: Budapest, 1989, p. 167-177.
52. MILLER MA: History and epidemiology of amphetamine abuse in the United States. In: Klee H. (ed.), Amphetamine Misuse: International Perspectives on Current Trends, Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1997, pp. 113-133.
53. CHO AK: Ice: a new dosage of an old drug, *Science*, 1990, 249: 631-634.
54. CHO AK: Ice: d-methamphetamine hydrochloride. In: Korenman SG and Barchas JD. (eds.), Biological Basis of Substance Abuse, Oxford University Press: New York, 1993, pp. 299-307.
55. FERRANDO RL, McCORVEY E Jr, SIMON WA, STEWART DM: Bizarre behavior following the ingestion of levo-desoxyephedrine, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1988, 22: 214-217.
56. UNITED NATIONS INTERNATIONAL DRUG CONTROL PROGRAMME (1997) World Drug Report, Oxford University Press: Oxford, p. 332.
57. BARGER G, DALE HH: Chemical structure and sympathomimetic action of amines, *J. Physiol.*, 1910-1911, 41: 19-59.
58. MANNICH C, JACOBSON W: Über Oxyphenyl-alkamine und Dioxyphenyl-alkamine, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1910, 43: 189-197.
59. NARANJO C, SHULGIN AT, SARGENT T: Evaluation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) as an adjunct in psychotherapy, *Med. Pharmacol. Exp.*, 1967, 17: 359-364.
60. SHULGIN A, SHULGIN A: PIHKAL: A Chemical Love Story, Transform Press: Berkeley, California, 1991, p. 717.
61. RICAURTE G, BRYAN G, STRAUSS L, SEIDEN L, SCHUSTER C: Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals, *Science*, 1985, 229: 986-988.
62. E. MERCK (Darmstadt): Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylamino-propanen bzw. deren am Stickstoff monoalkylierten Derivaten. Német szabadalom 274,350 (Benyújtás dátuma: 1912. december 24.; megadás dátuma: 1914. május 16.)
63. BINIECKI S, KRAJEWSKI E: Otrzymywanie DL-N-metylo- β -(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-izopropyloaminy i D,L-N-metylo- β -(3,4-dwumetoksyfenylo)-izopropyloaminy, *Acta Polon. Pharm.*, 1960, 17: 421-425.
64. SREENIVASAN VR: Problems in identification of methylenedion (sic!) and methoxy amphetamines, *J. Criminal Law, Criminol. Pol. Sci.*, 1972, 63: 304-312.

65. SHULGIN AT, NICHOLS DE: Characterization of three new psychotomimetics. In: Stillman RC and Willette RE. (eds.), *The Psychopharmacology of Hallucinogens*, Pergamon Press: New York, 1978, pp. 74-83.
66. VEREBEY K, ALRAZI J, JAFFE JH: The complications of 'ecstasy' (MDMA), *JAMA*, 1988, 259: 1649-1650.
67. EISNER B: *Ecstasy: The MDMA Story*, Ronin Publishing, Inc: Berkeley, CA, 1989, pp. 228.
68. SAUNDERS N: *Ecstasy and the Dance Culture*, Nicholas Saunders, 1995, pp. 320.
69. BECK J, ROSENBAUM M: *Pursuit of Ecstasy: The MDMA Experience*, State University of New York Press: Albany, 1994, pp. 239.
70. United States Department of Justice, DEA Congressional Testimony (R. A. Fiano) July 25, 2000. (<http://www.usdoj.gov/pubs/cngrtest>)
71. *Time*, June 5, 2000, 155(23).
72. RITTER I (szerk.): *Jelentés a magyarországi kábítószer-helyzetről, Ifjúsági és Sportminisztérium: Budapest, 1999, pp. 175.*
73. GREER GR, TOLBERT R: The therapeutic use of MDMA. In: Peroutka SJ. (ed.), *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, Kluwer Academic Publishers: Boston, 1990, pp. 21-35.
74. SEYMOUR RB, SMITH DE: Psychological and psychiatric consequences of hallucinogens. In: Tarter RE, Ammerman RT, and Ott PJ. (eds.), *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*, Plenum Press: New York, 1998, pp. 241-251.
75. WATSON L, BECK J: New Age seekers: MDMA use as an adjunct to spiritual pursuit, *J. Psychoactive Drugs*, 1991, 23: 261-270.
76. NIETZSCHE F: *Ecce homo. Miképpen lesz az ember az, aki*, (Fordította: Horváth Géza) *Magyar Filozófiai Szemle*, 1989, 30: 707-784.
77. NICHOLS DE: Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new class of therapeutic class: entactogens, *J. Psychoactive Drugs*, 1986, 18: 305-313.
78. NICHOLS DE, HOFFMAN AJ, OBERLENDER R, JACOB P III, SHULGIN AT: Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: representatives of a novel therapeutic class, *J. Med. Chem.*, 1986, 29: 2009-2015.
79. CRISP T, STAFINSKY JL, BOJA JW, SCHECHTER MD: The antinociceptive effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989, 34: 497-501.
80. Lásd Ref. (67), p. 48-50.
81. SHULGIN AT: The background and chemistry of MDMA, *J. Psychoactive Drugs*, 1986, 18: 291-304.
82. PEROUTKA SJ (ed.): *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, Kluwer Academic Publishers: Boston, 1990, pp. 244.
83. UJVÁRY I: Természetes és szintetikus kábítószerkémiája. *Magyar Kémikusok Lapja*, 1994, 49: 49-57.
84. GREEN AR, CROSS AJ, GOODWIN GM: Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"), *Psychopharmacology*, 1995, 119: 247-260.

85. McCANN UD, MERTL M, RICAURTE GA: Ecstasy. In: Tarter RE, Ammerman RT, and Ott PJ. (eds.), *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*, Plenum Press: New York, 1998, pp. 567-577.
86. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA): *Extended Annual Report on the States of the Drugs Problem in the European Union*, Office for Official Publications of the European Communities: Luxemburg, 1999, pp. 94.
87. CALAFAT A, STOCCO P, MENDES F, SIMON J, VAN DE WIJNGAART G, SUREDA P, PALMER A, MAALSTÉ N, ZAVATTI P: Characteristics and Social Representation of Ecstasy in Europe, IREFREA: Palma de Mallorca, 2000, pp. 252.
88. ELEKES Zs, PAKSI B: *Drogok és fiatalok. Középiskolások droghasználata, alkoholfogyasztása és dohányzása az évezred végén Magyarországon*. ISMertető 8. Ifjúsági és Sportminisztérium, Budapest, 2000, pp. 136.
89. SHULGIN A, SHULGIN A: PIHKAL: A Chemical Love Story, Transform Press: Berkeley, California, 1991, pp. 978.
90. SHULGIN AT, SARGENT T, NARANJO C: Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics, *Nature*, 1969, 221: 537-541.
91. SNYDER SH, FAILLACE L, HOLLISTER L: 2,5-Dimethoxy-4-methyl-amphetamine (STP): a new hallucinogenic drug, *Science*, 1967, 158: 669-670.
92. HOLLISTER LE, MACNICOL MJ, GILLESPIE HK: An hallucinogenic amphetamine analog (DOM) in man, *Psychopharmacologia*, 1969, 14: 62-73.
93. UJVÁRY I: Ádám és Éva: a kémiai dzsungel tiltott gyümölcsei, *Élet és Tudomány*, 1993, 48(3): 74-75.
94. SMYTHIES JR, JOHNSON VS, BRADLEY RJ, BENINGTON F, MORIN RD, CLARK LC: Some new behavior-disrupting amphetamines and their significance, *Nature*, 1967, 216: 128-129.
95. HOLLAND GF, BUCK CJ, WEISSMAN A: Anorexigenic agents: aromatic substituted 1-phenyl-2-propylamines, *J. Med. Chem.*, 1963, 6: 519-524.
96. ELLIOTT SP: Fatal poisoning with a new phenylethylamine: 4-methylthioamphetamine (4-MTA), *J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24: 85-89.
97. GILLMAN PK: Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia, *Med. J. Austr.*, 1997, 167: 109 és 111.
98. HUANG X, MARONA-LEWICKA D, NICHOLS DE: p-Methylthioamphetamine is a potent new non-neurotoxic serotonin-releasing agent, *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 229: 31-38.
99. TITELER M, LYON RA, GLENNON RA: Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens, *Psychopharmacology*, 1988, 94: 213-216.
100. McKENNA DJ, MATHIS CA, SHULGIN AT, SARGENT T, SAAVEDRA JM: Autoradiographic localization of binding sites for [¹²⁵I]DOI, a new psychotomimetic radioligand, in the rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 137: 289-290.
101. GIROUD C, AUGSBURGER M, RIVIER L, MANGIN P, SADEGHIPOUR F, VARESIO E, VEUTHEY JL, KAMALAPRIJA P: 2C-B: a new psychoactive phenylethylamine recently discovered in Ecstasy tablets sold on the Swiss black market, *J. Anal. Toxicol.*, 1998, 22: 345-354.

102. FULLER RW, HENDERSON MG: Neurochemistry of halogenated amphetamines. In: Cho AK and Segal DS. (eds.), *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*, Academic Press: San Diego, 1994, pp. 209-242.
103. SHULGIN AT: Hallucinogens. In: Wolff ME. (ed.), *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons: New York, 1981, pp. 1109-1137.
104. O'BRIEN R, COHEN S: *The Encyclopedia of Drug Abuse, Facts on File*: New York, 1992, pp. 500.
105. LANGSTON JW, BALLARD P: Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis, *Science*, 1983, 219: 979-980.
106. TREVOR A, CASTAGNOLI N Jr, SINGER TP: Pharmacology and toxicology of MPTP: a neurotoxic by-product of illicit designer drug chemistry. In: Redda KK, Walker CA, and Barnett G. (eds.), *Cocaine, Marijuana, Designer Drugs: Chemistry, Pharmacology, and Behavior*, CRC Press: Boca Raton, 1989, pp. 187-200.
107. SHERLOCK K, WOLFF K, HAY AWM, CONNER M: Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department, *J. Accid. Emerg. Med.*, 1999, 16: 194-197.
108. Például: <http://londontox.org>; <http://ecstasy.org/testing/index>; <http://www.dancesafe.org> (2000. október 25-ki állapot)
109. SCHECHTER MD: 'Candyflipping': synergistic discriminative effect of LSD and MDMA, *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 341: 131-134.
110. DALDRUP T, HELLER C, MATTHEISEN U, HONUS S, BRESGES A, HAARHOFF K: Etryptamin, eine neue Designer-Droge mit fataler Wirkung, *Z. Rechtsmed.*, 1986, 97: 61-68.
111. KREBS KM, GEYER MA: Behavioral characterization of alpha-ethyltryptamine, a tryptamine derivative with MDMA-like properties in rats, *Psychopharmacology*, 1993, 113: 284-287.
112. GLENNON RA: MDMA-like stimulus effects of α -ethyltryptamine and the α -ethyl homolog of DOM, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993, 46: 459-462.
113. SHULGIN AT, JACOB P III: 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-aminobutane: a potential toxicological problem, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1982, 19: 109-110.
114. NOGGLE FT Jr, CLARK CR, PITTS-MONK P, DERUITER J: Liquid chromatographic and mass spectral analysis of 1-phenyl-3-butanamines: homologues of the amphetamines, *J. Liquid Chrom.*, 1991, 14: 557-571.
115. NOSZÁL B, SCHILLER Z: Gyógyszer- és kábítószervegyületek kiralitásának statisztikai jellemzése, *Acta Pharmaceut. Hung.*, 1999, 69: 85-90.
116. VAN KAMMEN DP, NINAN PT, HOMMER D: Amphetamine enantiomers: psychopharmacological effects. In: Smith DF. (ed.), *CRC Handbook of Stereoisomers: Drugs in Psychopharmacology*, CRC Press, Inc.: Boca Raton, Florida, 1984, pp. 297-315.
117. NICHOLS DE, OBERLENDER R, McKENNA DJ: Stereochemical aspects of hallucinogenesis. In: Watson RR. (ed.), *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*, CRC Press: Boca Raton, 1991, pp. 1-39.
118. MOORE KE: Amphetamines: biochemical and behavioral actions in animals. In: Iversen LL, Iversen SD, and Snyder SH. (eds.), *Handbook of Psychopharmacology*, Plenum Press: New York, 1978, pp. 41-98.

119. CHO AK, KUMAGAI Y: Metabolism of amphetamine and other arylisopropylamines. In: Cho AK and Segal DS (eds.), *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*, Academic Press: San Diego, 1994, pp. 43-77.
120. YOUNG R, GLENNON RA: A three-level operant procedure differentiates the stimulus effects of *R*(-)-MDA from *S*(+)-MDA, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 276: 594-601.
121. BENINGTON F, MORIN RD, BEATON J, SMYTHIES JR, BRADLEY RJ: Comparative effect of stereoisomers of hallucinogenic amphetamines, *Nature (London) New Biol.*, 1973, 242: 185-186.
122. ANDERSON GM III, BRAUN G, BRAUN U, NICHOLS DE, SHULGIN AT: Absolute configuration and psychomimetic activity. In: Barnett G, Trsic M, and Willette RE. (eds.), *Quantitative Structure-Activity Relationships of Analgesics, Narcotic Antagonists, and Hallucinogens*, NIDA Research Monograph 22, U.S. Government Printing Office: Washington, D.C., 1978, pp. 27-32.
123. STEELE TD, NICHOLS DE, YIM GKW: Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [³H]monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain, *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36: 2297-2303.
124. VOLLENWEIDER FX, REMENSBERGER S, HELL D, GEYER MA: Opposite effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sensorimotor gating in rats versus healthy humans, *Psychopharmacology*, 1999, 143: 365-372.
125. KAUFMAN MJ (ed.): *Brain Imaging in Substance Abuse*, Humana Press: Totowa, New Jersey, 2000, pp. 425.
126. KORENMAN SG, BARCHAS JD: *Biological Basis of Substance Abuse*, eds., Oxford University Press: New York, 1993, pp. 516.
127. JULIEN RM: *A Primer of Drug Action, A Concise Nontechnical Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs*, 7th ed., W.H. Freeman & Co: New York, 1995, pp. 511.
128. ALI SF, TAKAHASHI Y: *Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse: Cocaine, Ibogaine, and Substituted Amphetamines*, eds., The New York Academy of Sciences: New York, 1996, pp. 452.
129. RÁCZ J: *Addiktológia: tünettan és intervenciók*, HIETE: Budapest, 1999, pp. 191.
130. SZÉKELY JI: Újabb adatok a drog-abúzus etiológiájáról és korszerű gyógyszeres kezeléséről I, *Psychiat. Hung.*, 1998, 13: 685-716.
131. SZÉKELY JI: Újabb adatok a drog-abúzus etiológiájáról és korszerű gyógyszeres kezeléséről II, *Psychiat. Hung.*, 1999, 14: 165-198.
132. VIZI ES: Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system, *Pharmacol. Rev.*, 2000, 52: 63-89.
133. DI CHIARA G, TANDA G, CADONI C, ACQUAS E, BASSAREO V, CARBONI E: Homologies and differences in the action of drugs of abuse and a conventional reinforcer (food) on dopamine transmission: an interpretative framework of the mechanism of drug dependence, *Adv. Pharmacol.*, 1998, 42: 983-987.
134. ROBBINS TW, EVERITT BJ: Drug addiction: bad habits add up, *Nature*, 1999, 398: 567-570.
135. CAINE SB: Cocaine abuse: hard knocks for the dopamine hypothesis?, *Nature Neurosci.*, 1998, 1: 90-92.

136. GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG: Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter, *Nature*, 1996, 379: 606-612.
137. ASANUMA M, HIRATA H, CADET JL: Attenuation of 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic nigrostriatal lesions in superoxide dismutase transgenic mice, *Neuroscience*, 1998, 85: 907-917.
138. KOSTRZEWA RM, BRUS R: Destruction of catecholamine-containing neurons by 6-hydroxydopa, an endogenous amine oxidase cofactor, *Amino Acids*, 1998, 14: 175-179.
139. STORCH A, KAFTAN A, BURKHARDT K, SCHWARZ J: 6-Hydroxydopamine toxicity toward human SH-SY5Y dopaminergic neuroblastoma cells: independent of mitochondrial energy metabolism, *J. Neural Transm.*, 2000, 107: 281-293.
140. BAI F, LAU SS, MONKS TJ: Glutathione and *N*-acetylcysteine conjugates of α -methyl-dopamine produce serotonergic neurotoxicity: possible role in methylenedioxy-methamphetamine-mediated neurotoxicity, *Chem. Res. Toxicol.*, 1999, 12: 1150-1157.
141. CICCOCIOPPO R: The role of serotonin in craving: from basic research to human studies, *Alcohol Alcohol.*, 1999, 34: 244-253.
142. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ: Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms, *Brain Res.*, *Brain Res. Rev.*, 2000, 31: 302-312.
143. GLENNON RA: Pharmacology of hallucinogens. In: Tarter RE, Ammerman RT, and Ott PJ. (eds.), *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*, Plenum Press: New York, 1998, pp. 217-227.
144. JAKAB RL, GOLDMAN-RAKIC PS: 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: Possible site of action of hallucinogenic and psychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95: 735-740.
145. ROCHA BA, FUMAGALLI F, GAINETDINOV RR, JONES SR, ATOR R, GIROS B, MILLER GW, CARON MG: Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice, *Nature Neurosci.*, 1998, 1: 132-137.
146. CASES O, SEIF I, GRIMSBY J, GASPARD P, CHEN K, POURNIN S, MÜLLER U, AGUET M, BABINET C, SHIH JC, DE MAEYER E: Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA, *Science*, 1995, 268: 1763-1767.
147. HEALY D, McMONAGLE T: The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression, *J. Psychopharmacol.*, 1997, 11: S25-S31.
148. SULZER D, CHEN TK, LAU YY, KRISTENSEN H, RAYPORT S, EWING A: Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport, *J. Neurosci.*, 1995, 15: 4102-4108.
149. SAUNDERS C, FERRER JV, SHI L, CHEN J, MERRILL G, LAMB ME, LEEB-LUNDBERG LMF, CARVELLI L, JAVITCH JA, GALLI A: Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine sensitive mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97: 6850-6855.
150. PONTIERI FE, TANDA G, DI CHIARA G: Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92: 12304-12308.

151. ELLISON G, EISON MS, HUBERMAN HS, DANIEL F: Long-term changes in dopaminergic innervation of caudate nucleus after continuous amphetamine administration, *Science*, 1978, 201: 276-278.
152. KOGAN FJ, NICHOLS WK, GIBB JW: Influence of methamphetamines on nigra and striatal tyrosine hydroxylase activity and striatal dopamine levels, *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, 36: 363-371.
153. BLOKLAND A, HONIG W, PRICKAERTS J: Effects of haloperidol and *d*-amphetamine on working and reference memory performance in a spatial cone field task, *Behav. Pharmacol.*, 1998, 9: 429-436.
154. MENG Y, DUKAT M, BRIDGEN DT, MARTIN BR, LICHTMAN AH: Pharmacological effects of methamphetamine and other stimulants via inhalation exposure, *Drug Alcohol Depend.*, 1999, 53: 111-120.
155. KUCZENSKI R, MELEGA WP, CHO AK, SEGAL DS: Extracellular dopamine and amphetamine after systemic amphetamine administration: comparison to the behavioral response, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 282: 591-596.
156. SEGAL DS, KUCZENSKI R: Repeated binge exposures to amphetamine and methamphetamine: behavioral and neurochemical characterization, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 282: 561-573.
157. VOLLENWEIDER FX, MAGUIRE RP, LEENDERS KL, MATHYS K, ANGST J: Effects of high amphetamine dose on mood and cerebral glucose metabolism in normal volunteers using positron emission tomography (PET), *Psychiatry Res.: Neuroimaging*, 1998, 83: 149-162.
158. GIBB JW, HANSON GR, JOHNSON M: Neurochemical mechanisms of toxicity. In: Cho AK and Segal DS. (eds.), *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*, Academic Press: San Diego, 1994, pp. 269-295.
159. McCANN UD, WONG DF, YOKOI F, VILLEMAGNE V, DANNALS RF, RICAURTE GA: Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428, *J. Neurosci.*, 1998, 18: 8417-8422.
160. WILSON JM, KALASINSKY KS, LEVEY AI, BERGERON C, REIBER G, ANTHONY RM, SCHMUNK GA, SHANNAK K, HAYCOCK JW, KISH SJ: Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users, *Nature Medicine*, 1996, 2: 699-703.
161. FLECKENSTEIN AE, METZGER RR, WILKINS DG, GIBB JW, HANSON GR: Rapid and reversible effects of methamphetamine on dopamine transporters, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 282: 834-838.
162. YAMAMOTO BK, ZHU W: The effects of methamphetamine on the production of free radicals and oxidative stress, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 287: 107-114.
163. ITZHAK Y, GANDIA C, HUANG PL, ALI SF: Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 284: 1040-1047.
164. WYATT SA, ZIEDONIS D: Psychological and psychiatric consequences of amphetamines. In: Tarter RE, Ammerman RT, and Ott PJ. (eds.), *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*, Plenum Press: New York, 1998, pp. 529-544.
165. HESTON LL, HESTON R Adolf Hitler: A Medical Descent That Changed History, Baypoint Press: Portland, OR, 1999, pp. 269.

166. VOLLENWEIDER FX: Advances and pathophysiological models of hallucinogenic drug action in humans: a preamble to schizophrenia research, *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31: 92-103.
167. SZEKERES G, KÉRI S, JANKA Z: A szkizofrénia glutamát elmélete, *Psychiat. Hung.*, 2000, 15: 40-46.
168. SATO M: A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. In: Kalivas PW and Samson HH. (eds.), *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction Vol. 654*, The New York Academy of Sciences: New York, 1992, pp. 160-170.
169. YUI K, GOTO K, IKEMOTO S, ISHIGURO T, KAMADA Y: Increased sensitivity to stress and episode recurrence in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis, *Psychopharmacology*, 1999, 145: 267-272.
170. MANLEY SJ, LITTLE HJ: Enhancement of amphetamine- and cocaine-induced locomotor activity after chronic ethanol administration, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 281: 1330-1339.
171. GIBB JW, BUSH L, HANSON GR: Exacerbation of methamphetamine-induced neurochemical deficits by melatonin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 283: 630-635.
172. SNYDER SH, KATIMS JJ, ANNAU Z, BRUNS RF, DALY JW: Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78: 3260-3264.
173. KURIBARA H: Caffeine enhances the stimulant effect of methamphetamine, but may not affect induction of methamphetamine sensitization of ambulation in mice, *Psychopharmacology*, 1994, 116: 125-129.
174. FISCHMAN MW, SCHUSTER C, JAVAID J, HATANO Y, DAVIS J: Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1985, 235: 677-682.
175. CAPWELL RR: Ephedrine induced mania from a herbal diet supplement, *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152: 647.
176. CRITCHLOW S, SEIFERT R: Khat-induced paranoid psychosis, *Br. J. Psychiatr.*, 1987, 150: 247-249.
177. KALIX P, GLENNON RA: Further evidence for an amphetamine-like mechanism of action of the alkaloid cathinone, *Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35: 3015-3019.
178. GYGI MP, FLECKSTEIN AE, GIBB JW, HANSON GR: Role of endogenous dopamine in the neurochemical deficits induced by methcathinone, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 283: 1350-1355.
179. SPARAGO M, WLOS J, YUAN J, HATZIDIMITRIOU G, TOLLIVER J, DAL CASON TA, KATZ J, RICAURTE G: Neurotoxic and pharmacologic studies on enantiomers of the N-methylated analog of cathinone (methcathinone): a new drug of abuse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279: 1043-1052.
180. COZZI NV, SIEVERT MK, SHULGIN AT, JACOB P III, RUOHO AE: Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by β -ketoamphetamines, *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 381: 63-69.
181. CHANCE MRA: Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1946, 87: 214-219.
182. HOHN R, LASAGNA L: Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice, *Psychopharmacologia*, 1960, 1: 210-220.
183. DE WIT H, CLARK M, BRAUER LH: Effects of d-amphetamine in grouped versus isolated humans, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 57: 333-340.

184. GLENNON RA, YOUNG R, DUKAT M, CHENG Y: Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 57: 151-158.
185. YOUNG R, GLENNON RA: Cocaine-stimulus generalization to MDA optical isomers: a reevaluation, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 57: 115-118.
186. GOUZOULIS-MAYFRANK E, THELEN B, HABERMEYER E, KUNERT HJ, KOVAR KA, LINDENBLATT H, HERMLE L, SPITZER M, SASS H: Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and *d*-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study, *Psychopharmacology*, 1999, 142: 41-50.
187. GOUZOULIS-MAYFRANK E, SCHRECKENBERGER M, SABRI O, ARNING C, THELEN B, SPITZER M, KOVAR KA, HERMLE L, BULL U, SASS H: Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and *d*-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [¹⁸F]FDG, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 20: 565-581.
188. VOLLENWEIDER FX, GAMMA A, LIECHTI M, HUBER T: Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("Ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers, *Neuropsychopharmacology*, 1998, 19: 241-251.
189. McKENNA DJ, PEROUTKA SJ: Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy"), *J. Neurochem.*, 1990, 54: 14-22.
190. WHITE SR, OBRADOVIC T, IMEL KM, WHEATON MJ: The effects of methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system, *Progr. Neurobiol.*, 1996, 49: 455-479.
191. FRITH CH, CHANG LW, LATTIN DL, WALLS RC, HAMM J, DOBLIN R: Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1987, 9: 110-119.
192. NICHOLS DE, LLOYD DH, HOFFMAN AJ, NICHOLS MB, YIM GKW: Effects of certain hallucinogenic amphetamine analogues on the release of [³H]serotonin from rat brain synaptosomes, *J. Med. Chem.*, 1982, 25: 530-535.
193. SCHMIDT CJ, LEVIN JA, LOVENBERG W: *In vitro* and *in vivo* neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain, *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36: 747-755.
194. SCHMIDT CJ: Neurochemistry of ring-substituted amphetamine analogs. In: Cho AK and Segal DS. (eds.), *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*, Academic Press: San Diego, 1994, pp. 151-175.
195. SCEARCE-LEVIE K, VISWANATHAN SS, HEN R: Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT_{1B} receptor, *Psychopharmacology*, 1999, 141: 154-161.
196. 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: 1817-1821.
197. SCHULDINER S, STEINER-MORDOCH S, YELIN R, WALL SC, RUDNICK G: Amphetamine derivatives interact with both plasma membrane and secretory vesicle biogenic amine transporters, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 44: 1227-1231.

198. BENDEL D, MURPHY DL, ANDREWS AM, WICHEMS CH, FELTNER D, HEILS A, MÖSSNER R, WESTPHAL H, LESCH K-P: Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") in serotonin transporter-deficient mice, *Mol. Pharmacol.*, 1998, 53: 649-655.
199. LIECHTI ME, BAUMANN C, GAMMA A, VOLLENWEIDER FX: Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram, *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22: 513-521.
200. McCANN UD, RICAURTE GA: Reinforcing effects of (±)-3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 13: 214-217.
201. STEIN DJ, RINK J: Effects of "Ecstasy" blocked by serotonin reuptake inhibitors, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60: 485.
202. IRAVANI MM, ASARI D, PATEL J, WIECZOREK WJ, KRUK ZL: Direct effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices, *Synapse*, 2000, 36: 275-285.
203. SHANKARAN M, GUDELSKY GA: Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1998, 61: 361-366.
204. OBRADOVIC T, IMEL KM, WHITE SR: Repeated exposure to methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters nucleus accumbens neuronal responses to dopamine and serotonin, *Brain Res.*, 1998, 785: 1-9.
205. YAMAMOTO BK, NASH JF, GUDELSKY GA: Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and γ -aminobutyric acid in the substantia nigra, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 273: 1063-1070.
206. FITZGERALD JL, REID JJ: Effects of methylenedioxymethamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices, *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 191: 217-220.
207. ROTHMAN RB, PARTILLA JS, BAUMANN MH, DERSCH CM, CARROLL FI, RICE KC: Neurochemical neutralization of methamphetamine with high-affinity nonselective inhibitors of biogenic amine transporters: a pharmacological strategy for treating stimulant abuse, *Synapse*, 2000, 35: 222-227.
208. BILSKY EJ, REID LD: MDL72222, a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist, blocks MDMA's ability to establish a conditioned place preference, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 39: 509-512.
209. 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, 59: 215-220.
210. LI Q, MURAKAMI I, STALL S, LEVY AD, BROWNFIELD MS, NICHOLS DE, VAN DE KAR LD: Neuroendocrine pharmacology of three serotonin releasers: 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butane (MBDB), 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan (MMAI) and *p*-methylthioamphetamine (MTA), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279: 1261-1267.

211. MAS M, FARRÉ M, DE LA TORRE R, ROSET PN, ORTUÑO J, SEGURA J, CAMÍ J: Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 290: 136-145.
212. GERRA G, ZAIMOVIC A, FERRI M, ZAMBELLI U, TIMPANO M, NERI E, MARZOCCHI GF, DELSIGNORE R, BRAMBILLA F: Long-lasting effects of (\pm)3,4-methylenedioxy-methamphetamine (Ecstasy) on serotonin system function in humans, *Biol. Psychiatry*, 2000, 47: 127-136.
213. MÜCK-ŠELER D, TAKAHASHI S, DIKSIC M: The effect of MDMA (3,4-methylenedioxy-methamphetamine) on the 5-HT synthesis rate in the rat brain: an autoradiographic study, *Brain Res.*, 1998, 810: 76-86.
214. SCHEFFEL U, SZABO Z, MATHEWS WB, FINLEY PA, DANNALS RF, RAVERT HT, SZABO K, YUAN J, RICAURTE GA: In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity - A positron emission tomography study in the living baboon brain, *Synapse*, 1998, 29: 183-192.
215. LOGAN BJ, LAVERTY R, SANDERSON WD, YEE YB: Differences between rats and mice in MDMA (methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity, *Eur. J. Pharmacol.*, 1988, 152: 227-234.
216. SABOL KE, LEW R, RICHARDS JB, VOSMER GL, SEIDEN LS: Methylenedioxy-methamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part I: Synaptosomal uptake and tissue concentrations, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 276: 846-854.
217. LEW R, SABOL KE, CHOU C, VOSMER GL, RICHARDS J, SEIDEN LS: Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 276: 855-865.
218. FISCHER C, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, KATZ J, RICAURTE G: Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"), *J. Neurosci.*, 1995, 15: 5476-5485.
219. McCANN UD, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS RF, RICAURTE GA: Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin in human beings, *Lancet*, 1998, 352: 1433-1437.
220. McCANN UD, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS RF, RICAURTE GA: Toxic effect of MDMA on brain serotonin neurons (Authors' reply), *Lancet*, 1999, 353: 1270-1271.
221. McCANN UD, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS RF, RICAURTE GA: Positron emission tomography findings in heavy users of MDMA, *Lancet*, 1999, 353: 592-593.
222. 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, 112-113: 143-146.
223. SEMPLE DM, EBMEIER KP, GLABUS MF, O'CARROLL RE, JOHNSTONE EC: Reduced *in vivo* binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users, *Br. J. Psychiatr.*, 1999, 175: 63-69.
224. CHANG L, ERNST T, GROB CS, POLAND RE: Cerebral 1H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "Ecstasy") users, *J. Magnet. Reson. Imaging*, 1999, 10: 521-526.

225. KISH SJ, FURUKAWA Y, ANG L, VORCE SP, KALASINSKY KS: Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user, *Neurology*, 2000, 55: 294-296.
226. STEELE TD, KATZ J, RICAURTE GA: Evaluation of the neurotoxicity of *N*-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aminopropane (*para*-methoxyamphetamine, PMMA), *Brain Res.*, 1992, 589: 349-352.
227. JOHNSON MP, FRESCAS SP, OBERLENDER R, NICHOLS DE: Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-methylaminoindan: similarities to 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine (MDMA), *J. Med. Chem.*, 1991, 34: 1662-1668.
228. PARKER MA, MARONA-LEWICKA D, KURRASCH D, SHULGIN AT, NICHOLS DE: Synthesis and pharmacological evaluation of ring-methylated derivatives of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine, *J. Med. Chem.*, 1998, 41: 1001-1005.
229. MORGAN AE, HORAN B, DEWEY SL, ASHBY CR Jr: Repeated administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine augments cocaine's action on dopamine in the nucleus accumbens: a microdialysis study, *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 331: R1-R3.
230. KALIVAS PW, DUFFY P, WHITE SR: MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats, *Neuropsychopharmacology*, 1998, 18: 469-479.
231. WESTWOOD SC, HANSON GR: Effects of stimulants of abuse on extrapyramidal and limbic neuropeptide Y systems, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288: 1160-1166.
232. PIAZZA PV, MACCARI S, DEMINIERE JM, LE MOAL M, MORMEDE P, SIMON H: Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 2088-2092.
233. PIAZZA PV, ROUGE-PONT F, DEMINIERE JM, KHAROUBI M, LE MOAL M, SIMON H: Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration, *Brain Res.*, 1991, 567: 169-174.
234. AGUIRRE N, FRECHILLA D, GARCÍA-OSTA A, LASHERAS B, DEL RÍO J: Differential regulation by methylenedioxyamphetamine of 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor density and mRNA expression in rat hippocampus, frontal cortex, and brainstem: the role of corticosteroids, *J. Neurochem.*, 1997, 68: 1099-1105.
235. JANSEN KL: Ecstasy (MDMA) dependence, *Drug Alcohol Depend.*, 1999, 53: 121-124.
236. McGUIRE P: Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use, *Toxicol. Lett.*, 2000, 112-113: 153-156.
237. LAMB RJ, GRIFFITHS RR: Self-injection of *d,l*-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the baboon, *Psychopharmacology*, 1987, 91: 268-272.
238. ERDTMANN-VOURLIOTIS M, MAYER P, RIECHERT U, HOLLT V: Acute injection of drugs with low addictive potential (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine, lysergic acid diamide) causes a much higher c-fos expression in limbic brain areas than highly addicting drugs, *Brain Res., Mol. Brain Res.*, 1999, 71: 313-324.
239. SCHATZ DS, KAUFMANN WA, SCHULIGOI R, HUMPEL C, SARIA A: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) induces c-fos-like protein and mRNA in rat organotypic dorsal striatal slices, *Synapse*, 2000, 36: 75-83.
240. STERNBACH H: The serotonin syndrome, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148: 705-713.
241. GILLMAN PK: The serotonin syndrome and its treatment, *J. Psychopharmacol.*, 1999, 13: 100-109.

242. LEONARDI ET, AZMITIA EC: MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac), *Neuropsychopharmacology*, 1994, 10: 231-238.
243. SCORZA MC, CARRAU C, SILVERIA R, ZAPATA-TORRES G, CASSELS BK, REYES-PASADA M: Monoamine-oxidase inhibitory properties of some methoxylated and alkylthio amphetamine derivatives. Structure-activity relationships, *Biochem. Pharmacol.*, 1997, 54: 1361-1369.
244. KASKEY GB: Possible interaction between an MAOI and "Ecstasy", *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149: 411-412.
245. SPRAGUE JE, NICHOLS DE: The monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced lipid peroxidation and long-term serotonergic deficits, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 273: 667-673.
246. CADET JL, BRANNOCK C: Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems, *Neurochem. Int.*, 1998, 32: 117-131.
247. SHANKARAN M, YAMAMOTO BK, GUDELSKY GA: Involvement of the serotonin transporter in the formation of hydroxyl radicals induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine, *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 385: 103-110.
248. COLADO MI: In vivo evidence against clomethiazole being neuroprotective against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of rat brain 5-HT nerve terminals by a free radical scavenging mechanism, *Neuropharmacology*, 1999, 38: 307-314.
249. SPRAGUE JE, JOHNSON MP, SCHMIDT CJ, NICHOLS DE: Studies on the mechanism of *p*-chloroamphetamine neurotoxicity, *Biochem. Pharmacol.*, 1996, 52: 1271-1277.
250. SZIRÁKI I, KARDOS V, PATTHY M, PÁTFALUSI M, BUDAI Gy: Methamphetamine protects against MPTP neurotoxicity in C57BL mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 251: 311-314.
251. SZIRÁKI I, KARDOS V, PATTHY M, PÁTFALUSI M, GAÁL J, SOLTI M, KOLLÁR E, SINGER J: Amphetamine-metabolites of deprenyl involved in protection against neurotoxicity induced by MPTP and 2'-methyl-MPTP, *J. Neural Transm.*, 1994, 41: 207-219.
252. CADET JL, LADENHEIM.B, BAUM I, CARLSON E, EPSTEIN C: CuZn-superoxide dismutase (CuZnSOD) transgenic mice show resistance to the lethal effects of methylenedioxyamphetamine (MDA) and of methylenedioxymethamphetamine (MDMA), *Brain Res.*, 1994, 655: 259-262.
253. CERRUTI C, SHENG P, LADENHEIM B, EPSTEIN CJ, CADET JL: Involvement of oxidative and L-arginine-NO pathways in the neurotoxicity of drugs of abuse in vitro, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, 22: 381-382.
254. SIMANTOV R, TAUBER M: The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells, *FASEB J.*, 1997, 11: 141-146.
255. FARFEL GM, SEIDEN LS: Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. I. Experiments using 3,4-methylenedioxymethamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 272: 860-867.
256. MALBERG JE, SABOL KE, SEIDEN LS: Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 278: 258-267.

257. COLADO MI, ESTEBAN B, O'SHEA E, GRANADOS R, GREEN AR: Studies on the neuroprotective effect of pentobarbitone on MDMA-induced neurodegeneration, *Psychopharmacology*, 1999, 142: 421-425.
258. TARASKA T, FINNEGAN KT: Nitric oxide and the neurotoxic effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 280: 941-947.
259. ZHENG Y, LAVERTY R: Role of brain nitric oxide in (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity in rats, *Brain Res.*, 1998, 795: 257-263.
260. SHANKARAN M, YAMAMOTO BK, GUDELSKY GA: Mazindol attenuates the 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced formation of hydroxyl radicals and long-term depletion of serotonin in the striatum, *J. Neurochem.*, 1999, 72: 2516-2522.
261. COLADO MI, GRANADOS R, O'SHEA E, ESTEBAN B, GREEN AR: Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA ('ecstasy')-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896AR, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 124: 479-484.
262. SCHMIDT CJ, BLACK CK, ABBATE GM, TAYLOR VL: Chloral hydrate anesthesia antagonizes the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 191: 213-216.
263. VOLLENWEIDER FX, GAMMA A, LIECHTI M, HUBER T: Is a single dose of MDMA harmless?, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21: 598-600.
264. ALCIATI A, SCARAMELLI B, FUSI A, BUTTERI E, CATTANEO ML, MELLADO C: Three cases of delirium after "ecstasy" ingestion, *J. Psychoactive Drugs*, 1999, 31: 167-170.
265. MARSTON HM, REID ME, LAWRENCE JA, OLVERMAN HJ, BUTCHER SP: Behavioural analysis of the acute and chronic effects of MDMA treatment in the rat, *Psychopharmacology*, 1999, 144: 67-76.
266. KRYSTAL JH, PRICE LH, OPSAHL C, RICAURTE GA, HENINGER GR: Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function?, *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 1992, 18: 331-341.
267. BOLLA KI, McCANN UD, RICAURTE GA: Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users, *Neurology*, 1998, 51: 1532-1537.
268. PARROTT AC, LASKY J: Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance, *Psychopharmacology*, 1998, 139: 261-268.
269. PARROTT AC, LEES A, GARNHAM NJ, JONES M, WESNES K: Cognitive performance in recreational users of MDMA or 'ecstasy': evidence for memory deficits, *J. Psychopharmacol.*, 1998, 12: 79-83.
270. McCANN UD, MERTL M, ELIGULASHVILI V, RICAURTE GA: Cognitive performance in (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study, *Psychopharmacology*, 1999, 142: 417-425.
271. MORGAN MJ: Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA), *Psychopharmacology*, 1999, 141: 30-36.
272. RENEMAN L, BOOIJ J, SCHMAND B, VAN DEN BRINK W, GUNNING B: Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission, *Psychopharmacology*, 2000, 148: 322-324.

273. DAFTERS RI, DUFFY F, O'DONNELL PJ, BOUQUET C: Level of use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence, *Psychopharmacology*, 1999, 145: 82-90.
274. GAMMA A, FREI E, LEHMANN D, PASCUAL-MARQUI RD, HELL D, VOLLENWEIDER FX: Mood state and brain electric activity on Ecstasy users, *NeuroReport*, 2000, 11: 157-162.
275. EVANS SM, JOHANSON C-E: Amphetamine-like effects of anorectics and related compounds in pigeons, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987, 241: 817-825.
276. BRONSON ME, JIANG W, DERUITER J, CLARK CR: A behavioral comparison of Nexus, cathinone, BDB, and MDA, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995, 51: 473-475.
277. CRIFASI J, LONG C: Traffic fatality related to the use of methylenedioxymethamphetamine, *J. Forensic Sci.*, 1996, 41: 1082-1084.
278. DAVIES JP, EVANS R, NEWINGTON DP: Ecstasy related trauma, *J. Accid. Emerg. Med.*, 1998, 15: 436.
279. MØRLAND J: Toxicity of drug abuse - amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use, *Toxicol. Lett.*, 2000, 112-113: 147-152.
280. CALDWELL J: The metabolism of amphetamines in mammals, *Drug Metab. Rev.*, 1976, 5: 219-280.
281. CODY J: Issues pertaining to monitoring the abuse of amphetamines in workplace drug testing, *Forensic Sci. Rev.*, 1994, 6: 81-96.
282. SCHWAB M, SEYRINGER E, BRAUER RB, HELLINGER A, GRIESE E-U: Fatal MDMA intoxication, *Lancet*, 1999, 353: 593-594.
283. MALPASS A, WHITE JM, IRVINE RJ, SOMOGYI AA, BOCHNER F: Acute toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Sprague-Dawley and Dark Agouti rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1999, 64: 29-34.
284. CASHMAN JR, XIONG YN, XU L, JANOWSKY A: *N*-Oxygenation of amphetamine and methamphetamine by the human flavin-containing monooxygenase (form 3): role in bioactivation and detoxication, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288: 1251-1260.
285. ROBINSON JB: Stereoselectivity and isoenzyme selectivity of monoamine oxidase inhibitors. Enantiomers of amphetamine, *N*-methylamphetamine and deprenyl, *Biochem. Pharmacol.*, 1985, 34: 4105-4108.
286. KUCZENSKI R, SEGAL DS: Neurochemistry of amphetamine. In: Cho AK and Segal DS. (eds.), *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*, Academic Press: San Diego, 1994, pp. 81-113.
287. HELMLIN H-J, BRACHER K, BOURQUIN D, VONLANTHEN D, BRENNEISEN R, STYK J: Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS, *J. Anal. Toxicol.*, 1996, 20: 432-440.
288. KUMAGAI Y, WICKHAM KA, SCHMITZ DA, CHO AK: Metabolism of methylenedioxyphenyl compounds by rabbit liver preparations. Participation of different cytochrome P450 isozymes in the demethylation reaction, *Biochem. Pharmacol.*, 1991, 42: 1061-1067.
289. BAI F, LAU SS, MONKS TJ: Glutathione and *N*-acetylcysteine conjugates of α -methyl-dopamine produce serotonergic neurotoxicity: possible role in methylenedioxymethamphetamine-mediated neurotoxicity, *Chem. Res. Toxicol.*, 1999, 12: 1150-1157.

290. TUCKER GT, LENNARD MS, ELLIS SW, WOODS HF, CHO AK, LIN LY, HIRATSUKA A, SCHMITZ DA, CHU TYY: The demethylation of methylenedioxyamphetamine ("Ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6), *Biochem. Pharmacol.*, 1994, 47: 1151-1156.
291. CHU T, KUMAGAI Y, DISTEFANO EW, CHO AK: Disposition of methylenedioxyamphetamine and three metabolites in the brains of different rat strains and their possible roles in acute serotonin depletion, *Biochem. Pharmacol.*, 1996, 51: 789-796.
292. WU D, OTTON SV, INABA T, KALOW W, SELLERS EM: Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6, *Biochem. Pharmacol.*, 1997, 53: 1605-1612.
293. LIN LY, DI STEFANO EW, SCHMITZ DA, HSU L, ELLIS SW, LENNARD MS, TUCKER GT, CHO AK: Oxidation of methamphetamine and methylenedioxyamphetamine by CYP2D6, *Drug Metab. Dispos.*, 1997, 25: 1059-1064.
294. MAURER HH, BICKEBOELLER-FRIEDRICH J, KRAEMER T, PETERS FT: Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'), *Toxicol. Lett.*, 2000, 112-113: 133-142.
295. KRETH K-P, KOVAR K-A, SCHWAB M, ZANGER UM: Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy" related designer drugs, *Biochem. Pharmacol.*, 2000, 59: 1563-1571.
296. CASIDA JE: Mixed function oxidase involvement in the biochemistry of insecticide synergists, *J. Agric. Food Chem.*, 1970, 18: 753-772.
297. HODGSON E, PHILPOT RM: Interaction of methylene dioxyphenyl (1,3-benzodioxole) compounds with enzymes and their effects on mammals, *Drug Metab. Rev.*, 1974, 3: 231-301.
298. FALLON JK, KICMAN AT, HENRY JA, MILLIGAN PJ, COWAN DA, HUTT AJ: Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3,4-methylenedioxyamphetamine (Ecstasy) in humans, *Clin. Chem.*, 1999, 45: 1058-1069.
299. HENSLEY D, CODY JT: Simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, methylenedioxyamphetamine (MDA), methylenedioxyamphetamine (MDMA), and methylenedioxyethylamphetamine (MDEA) enantiomers by GC-MS, *J. Anal. Toxicol.*, 1999, 23: 518-523.
300. MOORE KA, MOZAYANI A, FIERRO MF, POKLIS A: Distribution of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) stereoisomers in a fatal poisoning, *Forensic Sci. Int.*, 1996, 83: 111-119.
301. DE LA TORRE R, FARRÉ M, ORTUÑO J, MAS M, BRENNEISEN R, ROSET PN, SEGURA J, CAMÍ J: Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 49: 104-109.
302. REYNOLDS GP, ELSWORTH JD, BLAU K, SANDLER M, LEES AJ, STERN GM: Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 6: 542-544.
303. MAURER HH, KRAEMER T: Toxicological detection of selegiline and its metabolites in urine using fluorescence polarization immunoassay (FPIA) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and differentiation by enantioselective GC-MS of the intake of selegiline from abuse of methamphetamine or amphetamine, *Arch. Toxicol.*, 1992, 66: 675-678.
304. MAHMOOD I: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline, *Clin. Pharmacokinet.*, 1997, 33: 91-102.

305. TÍMÁR J, KNOLL B, KNOLL J: (-)-Deprenyl (selegiline) is devoid of amphetamine-like behavioral effects in rats, *Acta Physiol. Hung.*, 1992, 79: 131-137.
306. YASAR S, BERGMAN J: Amphetamine-like effect of l-deprenyl (selegiline) in drug discrimination studies, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994, 56: 768-773.
307. TÍMÁR J, GYARMATI Z, BARNA L, KNOLL B: Differences in some behavioral effects of deprenyl and amphetamine enantiomers in rats, *Physiol. Behav.*, 1996, 60: 581-587.
308. YASAR S, WINGER G, NICKEL B, SCHULZE G, GOLDBERG SR: Preclinical evaluation of l-deprenyl: lack of amphetamine-like abuse potential. In: Szelenyi I. (ed.), *Inhibition of Monoamine Oxidase B*, Birkhaeuser: Basel 1993, p. 215-233.
309. MELEGA WP, CHO AK, SCHMITZ D, KUCZENSKI R, SEGAL DS: *l*-Methamphetamine pharmacokinetics and pharmacodynamics for assessment of in vivo deprenyl-derived *l*-methamphetamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288: 752-758.
310. MUSSHOF F: Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine, *Drug Metab. Rev.*, 2000, 32: 15-44.
311. WOLFF K, FARRELL M, MARSDEN J, MONTEIRO MG, ALI R, WELCH S, STRANG J: A review of biological indicators of illicit drug use, practical considerations and clinical usefulness, *Addiction*, 1999, 94: 1279-1298.
312. VERESS T: A kábítószer-fogyasztás bizonyításának lehetőségei, *Belügyi Szemle*, 2000(2): 68-79.
313. MARKANTONIS SL, KYROUDIS A, BECKETT AH: The stereoselective metabolism of dimethylpropion and monomethylpropion, *Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35: 529-532.
314. KRAEMER T, BICKEBOELLER-FRIEDRICH J, MAURER HH: On the metabolism of the amphetamine-derived antispasmodic drug mebeverine: gas chromatography-mass spectrometry studies on rat liver microsomes and on human urine, *Drug Metab. Dispos.*, 2000, 28: 339-347.
315. BUDAVARI S: *The Merck Index*, 12th ed., Merck & Co., Inc: Whitehouse Station, NJ, 1996, pp. 1741.
316. FAIRCHILD MD, ALLES A: The central locomotor stimulatory activity and acute toxicity of the ephedrine and norephedrine isomers in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1967, 158: 135-139.
317. VALTER K, ARRIZABALAGA P: *Designer Drugs Directory*, Elsevier Science S.A.: Amsterdam, 1998, pp. 212.
318. HO BT, McISAAC WM, AN R, TANSEY LW, WALKER KE, ENGLERT LF Jr, NOEL MB: Analogs of α -methylphenethylamine (amphetamine). I. Synthesis and pharmacological activity of some methoxy and/or methyl analogs, *J. Med. Chem.*, 1970, 13: 26-30.
319. HALLSTRÖM G, THUVANDER A: Toxicological evaluation of myristicin, *Natural Toxins*, 1997, 5: 186-192.
320. PACIFICI R, ZUCCARO P, FARRÉ M, PICHINI S, DI CARLO S, ROSET PN, ORTUÑO J, SEGURA J, DE LA TORRE R: Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study, *Life Sci.*, 1999, 65: PL309-PL316.
321. LI J-H, LIN L-F: Genetic toxicology of abused drugs: a brief review, *Mutagenesis*, 1998, 13: 557-565.
322. BUTTAR HS, MOFFATT JH, FOSTER BC: Developmental toxicity of 4-substituted amphetamines in mice, *Reprod. Toxicol.*, 1996, 10: 301-310.

323. AGUIRRE N, BARRIONUEVO M, LASHERAS B, DEL RÍO J: The role of dopaminergic systems in the perinatal sensitivity to 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 286: 1159-1165.
324. BROENING HW, BOWYER JF, SLIKKER W Jr: Age-dependent sensitivity of rats to the long-term effects of the serotonergic neurotoxicant (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) correlates with the magnitude of the MDMA-induced thermal response, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 275: 325-333.
325. McELHATTON PR, BATEMAN DN, EVANS C, PUGHE KR, THOMAS SHL: Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure, *Lancet*, 1999, 354: 1441-1442.
326. SCHROETER S, BLAKELY RD: Drug targets in the embryo: studies on the cocaine- and antidepressant-sensitive serotonin transporter. In: Ali SF and Takahashi Y. (eds.), *Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse*, The New York Academy of Sciences: New York, 1996, pp. 239-255.
327. TARIQ M, QURESHI S, AGEEL AM, AL-MESHAL IA: The induction of dominant lethal mutations upon chronic administration of khat (*Catha edulis*) in albino mice, *Toxicol. Lett.*, 1990, 50: 349-353.
328. ISLAM MW, AL-SHABANAH OA, AL-HARBI MM, AL-GHARABLY NM: Evaluation of teratogenic potential of khat (*Catha edulis* Forsk.) in rats, *Drug Chem. Toxicol.*, 1994, 17: 51-68.
329. SOUFI HE, KAMESWARAN M, MALATANI T: Khat and oral cancer, *J. Laryngol. Otol.*, 1991, 105: 643-645.
330. O'CONNOR B: Hazards associated with the recreational drug 'ecstasy', *Br. J. Hosp. Med.*, 1994, 52: 507-514.
331. WILLIAMS H, DRATCU L, TAYLOR R, ROBERTS M, OYEFESO A: "Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department, *J. Accid. Emerg. Med.*, 1998, 15: 322-326.
332. WATSON JD, FERGUSON C, HINDS CJ, SKINNER R, COAKLEY JH: Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. Does dantrolene have a place?, *Anaesthesia*, 1993, 48: 1057-1060.
333. DOWSETT RP: Deaths attributed to "ecstasy" overdose, *Med. J. Austr.*, 1996, 164: 700.
334. RAMCHARAN S, MEENHORST PL, OTTEN JMMB, KOKS CHW, DE BOER D, MAES RAA, BEIJNEN JH: Survival after massive Ecstasy overdose, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1998, 36: 727-731.
335. RELLA JG, NELSON LS: Recovery after Ecstasy intoxication, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1999, 37: 341.
336. VAN HEIJST A: Ecstasy intoxication and gastric lavage, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1999, 37: 345.
337. REGENTHAL R, KRÜGER M, RUDOLPH K, TRAUER H, PREISS R: Survival after massive "ecstasy" (MDMA) ingestion, *Intensive Care Med.*, 1999, 25: 640-641.
338. BROWN C, OSTERLOH J: Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA ("Ecstasy"), *JAMA*, 1987, 258: 780-781.
339. HALL AP, LYBURN ID, SPEARS FD, RILEY B: An unusual case of Ecstasy poisoning, *Intensive Care Med.*, 1996, 22: 670-671.

340. MATTHAI SM, SILLS JA, DAVIDSON DC, ALEXANDROU D: Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water, *Br. Med. J.*, 1996, 312: 1359.
341. MATTHAI SM, DAVIDSON DC, SILLS JA: Authors' reply, *Br. Med. J.*, 1996, 313: 690.
342. FINCH E, SELL L, ARNOLD D: Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug, *Br. Med. J.*, 1996, 313: 690.
343. WILKINS B: Hyponatraemia must be treated with low water input, *Br. Med. J.*, 1996, 313: 689-690.
344. FAHAL IH, SALLOMI DF, BELL GM: Acute renal failure after ecstasy, *Br. Med. J.*, 1992, 305: 29.
345. BINGHAM C, BEAMAN M, NICHOLLS AJ, ANTHONY PP: Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13: 2654-2655.
346. JONES AL, SIMPSON KJ: Mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13: 129-133.
347. SATCHELL SC, CONNAUGHTON M: Inappropriate antidiuretic hormone secretion and extreme rises in serum creatinine kinase following MDMA ingestion, *Br. J. Hosp. Med.*, 1994, 51: 495.
348. DYKHUIZEN RS, BRUNT PW, ATKINSON P, SIMPSON JG, SMITH CC: Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis, *Gut*, 1995, 36: 939-941.
349. FIDLER H, DHILLON A, GERTNER D, BURROUGHS A: Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxymetamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis, *J. Hepatol.*, 1996, 25: 563-566.
350. QUIN GI, McCARTHY GM, HARRIES DK: Spontaneous pneumomediastinum and ecstasy abuse, *J. Accid. Emerg. Med.*, 1999, 16: 382.
351. CLARK AD, BUTT N: Ecstasy-induced very severe aplastic anaemia complicated by invasive pulmonary mucormycosis treated with allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant, *Clin. Lab. Haematol.*, 1997, 19: 279-281.
352. BRODY S, KRAUSE C, VEIT R, RAU H: Cardiovascular autonomic dysregulation in users of MDMA ("Ecstasy"), *Psychopharmacology*, 1998, 136: 390-393.
353. WOLLINA U, KAMMLER H-J, HESSELBARTH N, MOCK B, BOSSECKERT H: Ecstasy pimples - a new facial dermatosis, *Dermatology*, 1998, 197: 171-173.
354. MINTZER S, HICKENBOTTOM S, GILMAN S: Parkinsonism after taking ecstasy, *New Engl. J. Med.*, 1999, 340: 1443.
355. MINTZER S, HICKENBOTTOM S, GILMAN S: More about parkinsonism after taking ecstasy, *New Engl. J. Med.*, 1999, 341: 1401.
356. SCHROEDER B, BRIEDEN S: Bilateral sixth nerve palsy associated with MDMA ("Ecstasy") abuse, *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, 129: 408-409.
357. HUGHES JC, McCABE M, EVANS RJ: Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'Ecstasy', *Ann. Emerg. Med.*, 1993, 10: 372-374.
358. GALLOWAY G, SHULGIN AT, KORNFELD H, FREDERICK SL: Amphetamine, not MDMA, is associated with intracranial hemorrhage, *J. Accid. Emerg. Med.*, 1995, 12: 231-232.
359. BERTRAM M, EGELHOFF T, SCHWARZ S, SCHWAB S: Toxic leukoencephalopathy following "ecstasy" ingestion, *J. Neurol.*, 1999, 246: 617-618.

360. OBROCKI J, BUCHERT R, VÄTERLEIN O, THOMASIU R, BEYER W, SCHIEMANN T: Ecstasy - long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography, *Br. J. Psychiatr.*, 1999, 175: 186-188.
361. CHANG L, GROB CS, ERNST T, ITTI L, MISHKIN F, JOSE-MELCHOR R, POLAND RE: Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study, *Psychiatry Res.: Neuroimaging*, 2000, 98: 15-28.
362. TAYLOR RL, MAURER JI, TINKLENBERG JR: Management of "bad trips" in an evolving drug scene, *JAMA*, 1970, 213: 422-425.
363. SCHIFANO F, DI FURIA L, FORZA G, MINICUCI N, BRICOLO R: MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients, *Drug Alcohol Depend.*, 1998, 52: 85-90.
364. PEDERSEN W, SKRONDAL A: Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study, *Addiction*, 1999, 94: 1695-1706.
365. HENRY JA, HILL IR: Fatal interaction between ritonavir and MDMA, *Lancet*, 1998, 352: 1751-1752.
366. HARRINGTON RD, WOODWARD JA, HOOTON TM, HORN JR: Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and γ -hydroxybutyrate, *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159: 2221-2224.
367. BYARD RW, GILBERT J, JAMES R, LOKAN RJ: Amphetamine derivative fatalities in South Australia - is "Ecstasy" the culprit?, *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1998, 19: 261-265.
368. TILLMANN HL, VAN PELT FN, MARTZ W, LUECKE T, WELP H, DORRIES F, VEUSKENS A, FISCHER M, MANNS MP: Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane: acute liver damage after presumed ecstasy consumption, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1997, 35: 35-40.
369. DOWLING GP: Human deaths and toxic reactions attributed to MDMA and MDEA. In: Peroutka SJ. (ed.), *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, Kluwer Academic Publishers: Boston, 1990, pp. 63-75.
370. GORE SM: Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin, *Lancet*, 1999, 354: 1265-1266.
371. Nemzeti stratégia a kábítószer-probléma visszaszorítására, Ifjúsági és Sportminisztérium: Budapest, 2000.
372. Jelentés a kábítószerfogyasztókról és kezelésükről 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 években, Egészségügyi Minisztérium/OSAP: Budapest, 2000:
373. Felszeghy Endre és Dunay György (Semmelweis Egyetem, Igazságügyi Orvostani Intézet, Budapest) vizsgálatai alapján Keller Éva magánközlése.
374. DOWLING GP, McDONOUGH ET, BOST RO: 'Eve' and 'Ecstasy': A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA, *JAMA*, 1987, 257: 1615-1617.
375. BOST RO: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other amphetamine derivatives, *J. Forensic Sci.*, 1988, 33: 576-587.
376. SUAREZ RV, RIEMERSMA R: 'Ecstasy' and sudden cardiac death, *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1988, 4: 339-341.
377. CHADWICK IS, CURRY PD, LINSLEY A, FREEMONT AJ, DORAN B: Ecstasy, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia, *J. R. Soc. Med.*, 1991, 84: 371.

378. HENRY JA, JEFFREYS KJ, DAWLING S: Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy"), *Lancet*, 1992, 340: 384-387.
379. CAMPKIN NTA, DAVIES UM: Another death from Ecstasy, *J. R. Soc. Med.*, 1992, 85: 61.
380. FORREST AR, GALLOWAY JH, MARSH ID, STRACHAN GA, CLARK JC: A fatal overdose with 3,4-methylenedioxyamphetamine derivatives, *Forensic Sci. Int.*, 1994, 64: 57-59.
381. CRIFASI J, LONG C: Traffic fatality related to the use of methylenedioxyamphetamine, *J. Forensic Sci.*, 1996, 41: 1082-1084.
382. COX DE, WILLIAMS KR: 'ADAM' or 'EVE' - a toxicological conundrum, *Forensic Sci. Int.*, 1996, 77: 101-108.
383. TSATSAKIS AM, MICHALODIMITRAKIS MN, PATSALIS AN: MDEA related death in Crete: a case report and literature review, *Vet. Hum. Toxicol.*, 1997, 39: 241-244.
384. WEINMANN W, BOHNERT M: Lethal monointoxication by overdosage of MDEA, *Forensic Sci. Int.*, 1998, 91: 91-101.
385. FELGATE HE, FELGATE PD, JAMES RA, SIMS DN, VOZZO DC: Recent paramethoxyamphetamine deaths, *J. Anal. Toxicol.*, 1998, 22: 169-172.
386. ARIMANY J, MEDALLO J, PUJOL A, VINGUT A, BORONDO JC, VALVERDE JL: Intentional overdose and death with 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA; "Eve"), *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1998, 19: 148-151.
387. WALUBO A, SEGER D: Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'Ecstasy': case report and review of the literature, *Hum. Exp. Toxicol.*, 1999, 18: 119-125.
388. FINESCHI V, CENTINI F, MAZZEO E, TURILLAZZI E: Adam (MDMA) and Eve (MDEA) misuse: an immunohistochemical study on three fatal cases, *Forensic Sci. Int.*, 1999, 104: 65-74.
389. HEGADOREN KM, BAKER GB, BOURIN M: 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining risk to humans, *Neurosci. Behavioral Rev.*, 1999, 23: 539-553.
390. LAVIOLA G, ADRIANI W, TERRANOVA ML, GERRA G: Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models, *Neurosci. Behavioral Rev.*, 1999, 23: 993-1010.
391. BOOT BP, MCGREGOR IS, HALL W: MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks, *Lancet*, 2000, 355: 1818-1821.