

**giuseppe montefrancesco**

Uno dei maggiori problemi che accompagnano l'uso dell'ecstasy (MDMA) è la sua neurotossicità o ancora di più la persistenza di tale effetto nei neuroni interessati e l'eventuale irrecuperabilità del danno.

Il meccanismo tossico dell'ecstasy è legato alla capacità di determinare nel tempo una progressiva ( e forse) stabile perdita di serotonina dai neuroni corrispondenti. In particolare, nei modelli animali, si osserva un danno degli assoni serotoninergici, e non del corpo, e secondo alcuni ciò poteva essere legato ad un metabolita della stessa serotonina. Nell'uomo il trasferimento di tali evenienze tossiche non era stato ancora chiaramente dimostrato.

*A dimostrare il danno vi sono studi di imaging in cui la riduzione nella funzione di neurotrasmettitore da parte della serotonina appare dovuta alla permanente ed elevata riduzione del trasportatore pre-sinaptico assonale di serotonina (particolarmente nella corteccia cerebrale ove i prolungamenti sono molto presenti).*

*Quando ciò accade, in modo corrispondente, i recettori post-sinaptici di tipo 2A per la serotonina si riducono (compensatoriamente, è come una sorta di tolleranza ) e in particolare quando sono stimolati acutamente da una grande quantità di serotonina – proprio come accade con l'uso di ecstasy – ; al contrario essi aumentano (per una compensazione inversa alla precedente) se scarsamente stimolati.*

La necessità di comprendere se questo avviene nei consumatori è data anche dall'enorme quantità di persone, principalmente giovani, che utilizzano la sostanza.

Negli Stati Uniti, secondo i risultati 2010 del National Survey on Drug use and Health, sono circa **16 milioni gli individui**, di età maggiore di 12 anni, che hanno "ingerito" ecstasy **almeno una volta nella loro vita** e circa **700 mila** nel mese precedente all'inizio dell'indagine.

Il lavoro è stato condotto presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Vanderbilt ed è stato pubblicato online sul numero di dicembre dell'**Archives of General Psychiatry**.

I partecipanti allo studio sono state 14 donne, poliassunte di sostanze d'abuso compreso l'ecstasy e, come controlli, altre 10 donne che non avevano mai assunto ecstasy; le prime comunque nei 3 mesi precedenti l'avvio della ricerca non si erano autosomministrate l'ecstasy e questo dava la certezza di un tempo sufficientemente lungo per vedere se gli eventuali danni si verificavano e se persistevano, malgrado il periodo astinenziale.

Per verificare quanto ipotizzato è stata utilizzata la PET (tomografia ad emissione di positroni) che consente di osservare la variazione di sistemi ricettoriali. Nel caso specifico si poteva determinare se l'uso **ecstasy** si associava ad una cronica e **persistente riduzione della serotonina** e della sua funzione di "neurotrasmettere" nel sistema cerebrale di queste donne, attraverso **l'aumento dei corrispondenti recettori serotoninergici 2A**.

In linea generale, il sesso (il genere) ha mostrato di influenzare la tossicità delle droghe d'abuso. 27

Le donne paiono metabolizzare l'ecstasy in modo diverso dai maschi. 28 e riportano effetti soggettivamente più pronunciati, come quelli di tipo allucinogeno, ad esempio. 29 Sebbene la maggior parte degli studi non riporta l'associazione tra il genere e i livelli del trasportatore della serotonina negli utilizzatori di ecstasy, alcuni studi osservano che le maggiori riduzioni del trasportatore della serotonina interessano le donne. 19,22 Queste hanno anche una minore concentrazione di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA, un metabolita della serotonina) rispetto ai consumatori maschi. 30 Inoltre, il recettore della serotonina 2A mostra anch'esso delle differenze di genere; le donne presentano minori livelli di questo tipo di recettori per la serotonina. 31,32

*(i numeri sono relativi ai riferimenti bibliografici del lavoro originale e sono riportati in caso di ulteriori approfondimenti)*

Secondo le conclusioni del lavoro, l'uso ricreativo di ecstasy si associa negli esseri umani, ad un perdurante aumento della densità dei recettori della serotonina di tipo 2A conseguente alla deplezione dello stesso neurotrasmettitore; ciò accade in varie regioni cerebrali e non si correla in modo statisticamente significativo al tempo di astinenza dall'uso di ecstasy.

Dato l'ampio ruolo della serotonina nel cervello umano (sonno, umore, appetito, eccitazione sessuale ed altro ancora), la possibilità di un uso terapeutico dell'MDMA e la sua diffusa popolarità, questi risultati hanno rilevanti implicazioni per la salute pubblica.

## **Conclusions**

The recreational use of MDMA is associated with long-lasting increases in serotonin 2A receptor density. Serotonin2A receptor levels correlate positively with lifetime MDMA use and do not decrease with abstinence. These results suggest that MDMA use produces chronic serotonin neurotoxicity in humans. Given the broad role of serotonin in human brain function, the possibility for therapeutic MDMA use, and the widespread recreational popularity of this drug, these results have critical public health implications.

---

### **ONLINE FIRST**

## **Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users**

Christina R. Di Iorio, EdM; Tristan J. Watkins, BA; Mary S. Dietrich, PhD; Aize Cao, PhD; Jennifer U. Blackford, PhD; Baxter Rogers, PhD; Mohammed S. Ansari, PhD; Ronald M. Baldwin, PhD; Rui Li, MSc; Robert M. Kessler, MD; Ronald M. Salomon, MD; Margaret Benningfield, MD; Ronald L. Cowan, MD, PhD

**Arch Gen Psychiatry.** Published online December 5, 2011. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.156

Mostra prima

## **prova per la funzione serotonina cronici Altered nella corteccia cerebrale dei Female 3,4-Metilenediossimetamfetamina poliassuntori**

Christina R. Di Iorio, EdM ; Tristan J. Watkins, BA , Maria S. Dietrich, PhD ; Aize Cao, PhD ; Jennifer U. Blackford, PhD ; Baxter Rogers, PhD , Mohammed S. Ansari, PhD ; Ronald M. Baldwin , PhD , Li Rui, MSc ; Robert M. Kessler, MD ; Ronald M. Salomon, MD ; Margaret Benningfield, MD ; Ronald L. Cowan, MD, PhD

**Arch. Gen. Psychiatry. Pubblicato online il 5 Dicembre 2011. doi:**  
10.1001/archgenpsychiatry.2011.156

**Contesto** MDMA (3,4-metilendiossimetamfetamina, anche popolarmente conosciuta come "ecstasy") è una droga ricreativa popolare che produce perdita di assoni serotonina nei modelli animali. Se MDMA produce una riduzione cronica della serotonina nell'uomo rimane controverso.

**Obiettivo** Per determinare se l'uso di MDMA è associato a riduzione cronica di serotonina nella corteccia cerebrale delle donne si riflette in un aumento della serotonina <sub>2A</sub> livelli di recettore.

**Progettazione** trasversale caso-controllo studio di confronto della serotonina <sub>2A</sub> livelli di recettori in astinenza femminile MDMA poliassuntori con quelli di donne che non hanno utilizzato MDMA (all'interno del gruppo di progettazione valutare l'associazione tra consumo una tantum MDMA e serotonina <sub>2A</sub> recettori).

Caso i partecipanti erano astinenti da uso di MDMA per almeno 90 giorni, come verificato da analisi di campioni di capelli.

La serotonina <sub>2A</sub> livelli di recettori nella corteccia cerebrale sono stati determinati utilizzando serotonina <sub>2A</sub> -specifico la tomografia ad emissione di positroni con fluoro radiolegante 18-setoperone etichettato come tracciante.

**Impostazione** Accademico laboratorio medico centro di ricerca.

---

## **Neurotossicità dell'ecstasy nell'uomo (meglio nella donna)**

Uno dei maggior problemi che accompagnano l'uso dell'ecstasy (MDMA) e la sua neurotossicità; o ancora di più la permanenza di tale effetto tossico nei neuroni interessati e se vi è eventuale ricuperabilità.

Il meccanismo dell'azione neurotossica dell'ecstasy è legato alla sua capacità di determinare nel tempo una progressiva ( e forse) stabile perdita di serotonina dai neuroni. In particolare, nei modelli animali si osserva una perdita degli assoni, e non del corpo, dei neuroni serotoninergici mentre nell'uomo il trasferimento di tale evidenza non è stato ancora del tutto chiaramente dimostrato.

*Consistenti evidenze della riduzione nella funzione di neurotrasmettitore da parte della serotonina sono date da studi di imaging in cui si nota una riduzione permanente ed elevata del trasportatore presinaptico assonale di serotonina (particolarmente presenti nella corteccia cerebrale).*

*In modo corrispondente, i recettori postsinaptici di tipo 2° per la serotonina si riducono (compensatoriamente, è come una sorta di tolleranza ) quando sono stimolati acutamente da una grande quantità di serotonina – ciò accade con l'uso proprio di ecstasy – e aumentano (per una compensazione inversa alla precedente - se scarsamente stimolati).*

*Studi su animali (ratti) mostrano che le deplezioni di serotonina conseguente alla somministrazione di vari dosi di ecstasy producono un aumento del binding per i recettori serotoninergici 2° nella corteccia frontale di questi animali.*

La necessità di comprendere se ciò accade nei consumatori è dato anche dall'enorme quantità di persone, principalmente giovani, che utilizza la sostanza.

Negli Stati Uniti, secondo i risultati 2010 del National Survey on Drug use and Health, sono circa **16 milioni gli individui**, di età maggiore di 12 anni, che hanno usato ecstasy **almeno una volta nella loro vita** e circa 700 mila nel mese precedente all'inizio dell'indagine.

Il lavoro è stato condotto presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Vanderbilt ed è stato pubblicato online sul numero di dicembre dell'**Archives of General Psychiatry**.

I partecipanti allo studio sono state 14 donne, poliassuntrici di sostanze d'abuso compreso l'ecstasy e, come controlli, altre 10 donne che non avevano mai assunto ecstasy; le prime comunque nei 3 mesi precedenti l'avvio della ricerca non si erano autosomministrate l'ecstasy e questo dava la certezza di un tempo sufficientemente lungo per vedere se gli eventuali danni si verificavano e se persistevano, malgrado il periodo astinenziale.

To determine whether MDMA use is associated with chronic reductions in serotonin signaling in the cerebral cortex of women as reflected by increased serotonin<sub>2A</sub> receptor levels.

Per verificare quanto ipotizzato è stata utilizzata la PET (tomografia ad emissione di positroni) che consente di osservare la variazione di sistemi ricettori. Nel caso specifico si poteva determinare se l'uso di MDMA (ecstasy) si associava ad una cronica e persistente riduzione della serotonina e della sua funzione di "neurotrasmettere" nel sistema cerebrale di queste donne, **attraverso l'aumento dei corrispondenti recettori serotoninergici 2A.** (*l'aumento poteva considerarsi compensatorio, una sorta di up-regulation, in risposta alla cronica deprivazione di serotonina*)

*Perché hanno scelto le donne; perché c'è una riduzione della serotonina !!!! azione sull'umore, sonno, appetito, il desiderio sessuale, e molte altre ancora*

*La neurotossicità interessa*

In linea generale, il sesso (il genere) ha mostrato di influenzare la tossicità delle droghe d'abuso. 27

Le donne paiono metabolizzare l'ecstasy in modo diverso dai maschi. 28 e riportano effetti soggettivamente più pronunciati, come quelli di tipo allucinogeno, ad esempio. 29 Sebbene la maggior parte degli studi non riporta l'associazione tra il genere e i livelli del trasportatore della serotonina negli utilizzatori di ecstasy, una minoranza di studi osserva che le maggiori riduzioni nel livello del trasportatore della serotonina interessano le donne. 19,22 Queste hanno anche una minore concentrazione di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA, un metabolita della serotonina) rispetto ai consumatori maschi. 30 Inoltre, il recettore della serotonina 2A mostra anch'esso delle differenze di genere; le donne presentano minori livelli di questo tipo di recettori per la serotonina. 31,32

Secondo le conclusioni del lavoro, l'uso ricreativo di ecstasy si associa ad un aumento, che perdura nel tempo, della densità dei recettori della serotonina di tipo 2A; ciò in varie regioni cerebrali: occipito-parietale, temporale, occipito-temporo-parietale, frontale e fronto-parietale e non si correla in modo statisticamente significativo al tempo di astinenza dall'uso di ecstasy.

## **Conclusioni**

L'uso ricreazionale di MDMA si associa ad un persistente incremento della densità dei recettori 2A per la serotonina che si correla positivamente con il tempo d'uso e non si riduce con una successiva mancata assunzione (astinenza).

Questi risultati suggeriscono che, negli esseri umani, l'uso ricreazionale di MDMA produce una cronica neurotossicità che interessa i neuroni serotoninergici.

Dato l'ampio ruolo della serotonina nel cervello umano, la possibilità per l'uso terapeutico MDMA, e la popolarità diffusa ricreativi di questa droga, questi risultati hanno implicazioni rilevanti per la salute pubblica critica.

## **Conclusions**

The recreational use of MDMA is associated with long-lasting increases in serotonin2A receptor density. Serotonin2A receptor levels correlate positively with lifetime MDMA use and do not decrease with abstinence. These results suggest that MDMA use produces chronic serotonin neurotoxicity in humans. Given the broad role of serotonin in human brain function, the possibility for therapeutic MDMA use, and the widespread recreational popularity of this drug, these results have critical public health implications.

Inoltre il tempo d'uso è apparso correlare

I principali criteri di esclusione sono stati non farmacologiche legate *DSM-IV* Asse I disturbi psichiatrici e malattia medica generale.

### **Outcome principale Misure**

corticale serotonina  $2A$  potenziale non displaceable legame al recettore (serotonina  $2A$  BP<sub>ND</sub>).

**Risultati** consumatori di MDMA è aumentato il recettore per la serotonina  $2A$  BP<sub>ND</sub> in occipito-parietale (19,7%), temporale (20,5%), occipito-temporale-parietale (18,3%), frontale (16,6%), e frontoparietal (18,5%), regioni (corretto  $P < .05$ ).

Consumo una tantum MDMA era positivamente associato con serotonina  $2A$  BP<sub>ND</sub> in frontoparietal ( $\beta = 0,665$ ,  $p = 0,007$ ), occipito-temporale ( $\beta = 0,798$ ,  $p = .002$ ), frontolimbic ( $\beta = 0,634$ ,  $p = .02$ ), e frontale ( $\beta = 0,691$ ,  $p = .008$ ) le regioni.

Al contrario, non ci sono regioni in cui l'uso di MDMA è risultato inversamente associato con i livelli di recettore.

Non ci sono stati effetti statisticamente significativi della durata di astinenza MDMA sulla serotonina  $2A$  BP<sub>ND</sub>.

Secondo le conclusioni del lavoro, l'uso ricreativo di ecstasy si associa ad un aumento, che perdura nel tempo, della densità dei recettori della serotonina di tipo  $2^{\circ}$

I livelli aumentati di questi recettori si correlano positivamente con il consumo **una tantum MDMA** e non diminuiscono con l'astinenza. Questo significa che il danno prima prodotto perdura nel tempo, ovvero si innesca una cronica neurotossicità anche **in modelli umani** e non viene risolta dal non utilizzo della sostanza.

Gli autori pongono infine non solo il problema

Questi risultati suggeriscono che l'uso di MDMA produce serotonina neurotossicità cronica negli esseri umani. Dato l'ampio ruolo della serotonina nel cervello umano, la possibilità per l'uso terapeutico MDMA, e la popolarità diffusa ricreativi di questa droga, questi risultati hanno implicazioni per la salute pubblica critica.

**Conclusions** The recreational use of MDMA is associated with long-lasting increases in serotonin<sub>2A</sub> receptor density. Serotonin<sub>2A</sub> receptor levels correlate positively with lifetime MDMA use and do not decrease with abstinence. These results suggest that MDMA use produces chronic serotonin neurotoxicity in humans. Given the broad role of serotonin in human brain function, the possibility for therapeutic MDMA use, and the widespread recreational popularity of this drug, these results have critical public health implications.

**Context** MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine, also popularly known as "ecstasy") is a popular recreational drug that produces loss of serotonin axons in animal models. Whether MDMA produces chronic reductions in serotonin signaling in humans remains controversial.

**Objective** To determine whether MDMA use is associated with chronic reductions in serotonin signaling in the cerebral cortex of women as reflected by increased serotonin<sub>2A</sub> receptor levels.

**Design** Cross-sectional case-control study comparing serotonin<sub>2A</sub> receptor levels in abstinent female MDMA polydrug users with those in women who did not use MDMA (within-group design assessing the association of lifetime MDMA use and serotonin<sub>2A</sub> receptors). Case participants were abstinent from MDMA use for at least 90 days as verified by analysis of hair samples. The serotonin<sub>2A</sub> receptor levels in the cerebral cortex were determined using serotonin<sub>2A</sub>-specific positron emission tomography with radioligand fluorine 18-labeled setoperone as the tracer.

**Setting** Academic medical center research laboratory.

**Participants** A total of 14 female MDMA users and 10 women who did not use MDMA (controls). The main exclusion criteria were nondrug-related *DSM-IV* Axis I psychiatric disorders and general medical illness.

**Main Outcome Measures** Cortical serotonin<sub>2A</sub> receptor nondisplaceable binding potential (serotonin<sub>2A</sub>BP<sub>ND</sub>).

**Results** MDMA users had increased serotonin<sub>2A</sub>BP<sub>ND</sub> in occipital-parietal (19.7%), temporal (20.5%), occipitotemporal-parietal (18.3%), frontal (16.6%), and frontoparietal (18.5%) regions (corrected  $P < .05$ ). Lifetime MDMA use was positively associated with serotonin<sub>2A</sub>BP<sub>ND</sub> in frontoparietal ( $\beta = 0.665$ ;  $P = .007$ ), occipitotemporal ( $\beta = 0.798$ ;  $P = .002$ ), frontolimbic ( $\beta = 0.634$ ;  $P = .02$ ), and frontal ( $\beta = 0.691$ ;  $P = .008$ ) regions. In contrast, there were no regions in which MDMA use was inversely associated with receptor levels. There were no statistically significant effects of the duration of MDMA abstinence on serotonin<sub>2A</sub>BP<sub>ND</sub>.

**Conclusions** The recreational use of MDMA is associated with long-lasting increases in serotonin<sub>2A</sub> receptor density. Serotonin<sub>2A</sub> receptor levels correlate positively with lifetime MDMA use and do not decrease with abstinence. These results suggest that MDMA use produces chronic serotonin neurotoxicity in humans. Given the broad role of serotonin in human brain function, the possibility for therapeutic MDMA use, and the widespread recreational popularity of this drug, these results have critical public health implications.

**Author Affiliations:** Department of Psychiatry, School of Medicine (Ms Di Iorio, Drs Dietrich, Blackford, Ansari, Kessler, Salomon, Benningfield, and Cowan, and Messrs Watkins and Li), Psychiatric Neuroimaging Program (Ms Di Iorio, Drs Dietrich, Cao, Blackford, and Cowan, and Mr Watkins), Addiction Center (Ms Di Iorio and Drs Dietrich, Cao, Blackford, and Cowan), School of Nursing (Dr Dietrich), and Institute of Imaging Science (Drs Cao and Rogers), Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; and Institute for Neurodegenerative Disorders, New Haven, Connecticut (Dr Baldwin)

Uso ricreativo di Ecstasy - l'illecito di stupefacenti "rave" che produce sensazioni di euforia e il calore emotivo - è associata a cambiamenti cronici nel cervello umano, Vanderbilt University hanno scoperto gli investigatori.

I risultati, riportati in linea 5 dicembre in *Archives of General Psychiatry*, aggiungere alla crescente evidenza che l'ecstasy produce lunga durata neurotossicità serotonina negli esseri umani, ha detto Ronald Cowan, MD, Ph.D., professore associato di Psichiatria.

#### Related

- Altre notizie dal Vanderbilt University Medical Center
- Vanderbilt University Medical Center [↗](#)

"Il nostro studio fornisce alcune delle prove più forti fino ad oggi che il farmaco provoca la perdita cronica di serotonina negli esseri umani."

Il neurotrasmettitore serotonina, una molecola di segnalazione critica, ha un ruolo nella regolazione dell'umore, l'appetito, il sonno, apprendimento e memoria.

Il presente studio è importante, ha detto Cowan, perché MDMA (ecstasy nome chimico) può avere benefici terapeutici ed è ora in fase di sperimentazione come trattamento post-traumatico da stress e ansia associati al cancro.

"E' essenziale capire i rischi associati all'uso di ecstasy", ha detto Cowan. "Se la notizia continua a venire fuori che l'MDMA è in fase di test terapeutico ed è sicuro, sempre più persone tendono ad auto-somministrarsi il farmaco. Abbiamo bisogno di conoscere la dose alla quale il farmaco diventa tossico.

"I nostri studi suggeriscono che se si usa Ecstasy ricreativo, più si usa, i cambiamenti del cervello più si ottiene."

In questo studio, Cowan e colleghi hanno usato la tomografia a emissione di positroni (PET) per esaminare i livelli di serotonina-2A recettori in varie regioni del cervello, nelle donne che avevano fatto uso di ecstasy (ma non nei 90 giorni precedenti l'imaging) e nelle femmine che non avevano mai usato la droga. Hanno limitato i loro studi alle femmine perché il lavoro precedente ha mostrato specifiche differenze di genere nei livelli di recettore della serotonina.

Hanno trovato che gli utenti di ecstasy avevano aumentato i livelli di serotonina-2A recettori e che il consumo una tantum superiori del farmaco (dosi più elevate) correlata con i livelli più elevati del recettore della serotonina. I risultati sono coerenti con alcuni studi in modelli animali, con crescenti livelli di recettori per compensare la perdita di serotonina, ha detto Cowan.

Cowan e colleghi hanno riportato all'inizio di quest'anno che l'ecstasy una maggiore attivazione del cervello in tre aree del cervello associate con l'elaborazione visiva, che suggeriva una perdita di efficienza del cervello. Insieme, i due studi forniscono prove convincenti che l'ecstasy provoca cambiamenti duraturi nelle funzioni cerebrali della serotonina, ha detto Cowan.

"E' davvero fondamentale per sapere se questo farmaco sta causando danni a lungo termine del cervello perché milioni di persone lo stanno utilizzando", ha detto.

Il 2010 Indagine nazionale sul consumo di droga e la salute stima che 15,9 milioni gli individui 12 anni di età negli Stati Uniti avevano fatto uso di ecstasy nel corso della vita; 695.000 persone avevano fatto uso di ecstasy nel mese prima di essere esaminati.

Cowan è interessato a determinare le dosi di ecstasy, che sono tossici, e se ci sono vulnerabilità genetica alla tossicità. Se gli studi clinici dimostrano che il farmaco ha effetti terapeutici, è fondamentale conoscere i rischi, ha detto.

---

Oltre alla necessità di determinare se MDMA uso è associato a perdita della serotonina cronica negli esseri umani, ulteriori prove sono necessarie per quanto riguarda gli effetti del MDMA sulle donne.

Abbiamo quindi concentrato sul reclutamento femminile MDMA.

Female and male users metabolize MDMA differently,<sup>28</sup> with female MDMA users reporting more pronounced subjective effects, such as hallucinogen-like effects. <sup>29</sup>

Although most studies do not report an association between sex and serotonin transporter levels in MDMA users, a minority of studies reported greater reductions in the serotonin transporter level <sup>19,22</sup> in female users.

Female MDMA users also had lower 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA, a serotonin metabolite) levels than did male MDMA users.<sup>30</sup>

Additionally, serotonin<sub>2A</sub> receptor binding has also been associated with sex differences, with women having reduced serotonin<sub>2A</sub> binding levels compared with men.<sup>31,32</sup>

We therefore focused on recruiting female MDMA users.

Le prove di oggi suggerisce che r umana

In addition to the need to determine whether MDMA use is associated with chronic serotonin loss in humans, more evidence is needed regarding the effects of MDMA on women.

Sex has been shown to influence toxicity to drugs of abuse.<sup>27</sup>

The evidence to date suggests that human r