

## Effects of Ecstasy on the Nervous System

Amirreza Katebi<sup>1</sup>, Yasmina Katebi<sup>2</sup>, Fereshte Golab<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, Alame Tabatabaei University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Farzanegan 1 High School, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 26 Dec 2016

Revised: 24 Jan 2017

Accepted: 26 Jan 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Ecstasy is a strong hallucinogenic drug, which is widely used as a street drug. It can improve mood and social relationships in the short term. Studies in humans and animals have shown that ecstasy can cause toxic effects on the nervous system. Although many research has been done on ecstasy but its mechanism of action is still not fully understood. Ecstasy is capable to inhibit serotonin in axon terminals of the brain in rats and mice. It destroyed neurons in the hippocampus, basal ganglia, insula, and parietal cortex. Heat gain, high blood pressure, arrhythmia, liver dysfunction, seizures, memory loss as well as cognitive and mood disorders are among toxic effects of this drug. There are some reports of its toxic effects on the nervous system. Evidence suggest that it can cause resistant psychotic disorders and depression in some consumer. Investigations have shown that the major cause of complications of this drug is reduction of serotonergic system activities. Frequent use of ecstasy (or its addiction) can cause the loss and degradation of the serotonergic neurons.

**Conclusion:** Use of ecstasy is increasing and prevention of its damage to nervous system should be considered. Administration of neuroprotective substances may prevent these complications.

### Key words:

1. Brain
2. Serotonin
3. Depression

\*Corresponding Author: Fereshte Golab

E-mail: Fgolab520@gmail.com

## اثرات اکستازی بر سیستم عصبی

امیر رضا کاتبی<sup>۱</sup>، یاسمینا کاتبی<sup>۲</sup>، فرشته گلاب<sup>\*۳</sup>

گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبایی، تهران، ایران

<sup>۱</sup>دپارستان فرزانگان ۱، تهران، ایران

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات سلوی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۷ بهمن ۱۳۹۵

اصلاحیه: ۵ بهمن ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۶ دی ۱۳۹۵

## چکیده

**مقدمه:** اکستازی یک داروی توهم‌زای قوی است که به طور گسترده به عنوان یک داروی خیابانی استفاده می‌شود. این دارو می‌تواند خلق و خو و ارتباطات اجتماعی را در کوتاه مدت بهبود بخشد. مطالعات در انسان‌ها و حیوانات نشان داده است که اکستازی می‌تواند سبب اثرات سُمی بر روی سیستم عصبی شود. اگرچه تحقیقات بسیاری بر روی اکستازی انجام شده است اما مکانیسم عمل آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اکستازی قادر است سروتونین را در پایانه‌های آکسونی معزز موش‌های صحرایی و موش سوری مهار کند. نورون‌ها را در هیپوکامپ، هسته‌های قاعده‌ای، قشر جزیره و آهیانه تخریب می‌کند. افزایش حرارت، فشار خون بالا، آریتمی، اختلال عملکرد کبد، تشنج، از دست دادن حافظه و همچنین اختلالات شناختی و خلقی از جمله اثرات سُمی این دارو هستند. گزارشاتی از اثرات سُمی آن بر سیستم عصبی وجود دارد. شواهد اظهار می‌کند که آن می‌تواند باعث اختلالات روانی پایدار و افسردگی در برخی از مصرف کنندگان شود. تحقیقات نشان داده است که علت عدمه عوارض این دارو کاهش فعالیت‌های سیستم سروتونرژیک است. استفاده مکرر از اکستازی (یا اعتیاد به آن) می‌تواند سبب از بین رفت و تخریب نورون‌های سروتونرژیک شود. **نتیجه‌گیری:** استفاده از اکستازی در حال افزایش است و پیشگیری از آسیب به سیستم عصبی باید مورد توجه قرار گیرد. استفاده از مواد محافظت کننده عصبی ممکن است از این عوارض جلوگیری کند.

### کلید واژه‌ها:

- ۱. معزز
- ۲. سروتونین
- ۳. افسردگی

\* نویسنده مسئول: فرشته گلاب

آدرس الکترونیکی: Fgolab520@gmail.com

# شناخت

## مقدمه

با اتصال به حامل گیرنده سروتونین عمل می کند که منجر به آزادسازی و تخلیه سریع سروتونین و دوبامین از پایانه های پیش سیناپسی می شود<sup>(۱۲، ۱۴)</sup>. مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی نشان می دهد اکستازی منجر به صدمات پایدار نورون های سروتونرژیک شده و اثرات آگونیستی مستقیم قوی بر گیرنده های دوبامین دارد<sup>(۱۵، ۱۶)</sup>. اکستازی می تواند منجر به بیماری روانی با اثرگذاری بر مسیرهای سروتونرژیک و دوبامینرژیک شود<sup>(۱۷)</sup>. عملکرد سروتونین در مغز فراتر از یک ناقل عصبی<sup>(۲)</sup> است و بسته به نوع گیرنده خود می تواند اثرات تنگ و یا گشاد کنندگی بر روی عروق مغزی داشته باشد<sup>(۱۸)</sup>. همچنین تأثیرات نوروتروفیک بر روی مغز دارد<sup>(۱۹)</sup> که تنها محدود به تکامل مغز نیست و حتی دیده شده که می تواند نورون زایی<sup>(۴)</sup> را در هیپوکامپ بالغین ایجاد کند<sup>(۲۰)</sup>. در یک تحقیق کوچک بر روی پانزده مصرف کننده اکستازی، کاهش حافظه پس از مصرف پیوسته دیده شد و با ترک آن برای مدتی بیشتر از سی و شش ماه بهبودی حاصل شد. مطالعات انجام شده بر روی پریمات ها نیز نشان دهنده کاهش حافظه بوده است<sup>(۹)</sup>.

صرف کنندگان برای چند ساعت احساس خوشحالی، خوشبینی و صلح طلبی داشته و تعاملات اجتماعی خوبی دارند<sup>(۱۷)</sup>. اثر اکستازی به صورت اعتیاد، اختلال حافظه، پارانوییا، خواب نا آرام، دندان قروچه، اختلالات بینایی، تعریق فراوان و ضربان قلب بالا می باشد. پس از سپری شدن چند ساعت ممکن است افسردگی و خستگی هم به وجود آید. هایپرترمی یکی از اثرات اکستازی است که می تواند باعث دهیدراتاسیون شده و به دنبال آن مرگ ناگهانی هم اتفاق افتد<sup>(۲، ۱۵)</sup>. اثر جانبی کوتاه مدت آن شامل افزایش دما، تعریق فراوان و از دست دادن آب و الکترولیت های بدن است. عوارض میان مدت دندان قروچه، افزایش ضربان قلب و فشار خون، اسهال، اختلال در تطابق مردمک و عوارض دراز مدت آن شامل بدینی، افسردگی، تحریک بذیری و بی خوابی است<sup>(۴)</sup>. در زمان های طولانی تر صدمه به مغز در مسیر سروتونرژیک، اختلالاتی در استریاتوم، هیپوکامپ، لوب پیش بیشانی<sup>(۵)</sup> و پایانه های آکسونی در لوب پس سری<sup>(۶)</sup> از عوارض قابل ملاحظه این دارو می باشد<sup>(۲۱)</sup>.

### عوارض مغزی

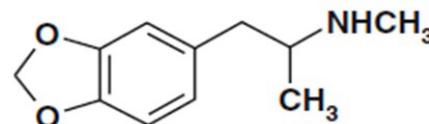
هایپرترمی می تواند باعث تخریب سلول و از بین رفتن نورون ها شود. در مطالعات انجام شده در موش های آزمایشگاهی مشخص شده است که هایپرترمی ایجاد شده وابسته به دوز است و عوارض جدی تری به همراه دارد. تحقیقات نشان می دهند استفاده طولانی مدت اکستازی می تواند آپوپتوز و نکروز را در نورون های هیپوکامپ موش صحرایی القاء نماید که با تغییرات میزان بیان کاسپازها و خانواده Bcl2 مشخص می شود.

<sup>۱</sup> 3,4 – Methylendioxymethamphetamine, MDMA

<sup>۲</sup> Mescaline

<sup>۳</sup> Neurotransmitter

اکستازی<sup>(۱)</sup> یک داروی محرک سیستم عصبی بوده که اولین بار در سال ۱۹۱۲ ساخته شد و در سال ۱۹۷۰ به عنوان دارو برای بیماران عصبی مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۸۰ به صورت داروی خیابانی به شکل روتین استفاده شد. در حال حاضر نیز به عنوان دارو در مهمانی های رقص مورد استفاده قرار می گیرد<sup>(۱)</sup>. گزارش ها در سال ۲۰۱۴ نشان می دهند که بین ۹ تا ۲۹ میلیون نفر در سنین ۱۵ تا ۶۴ سالگی از اکستازی استفاده می کردند یعنی حدود دو تا شش درصد کل مردم جهان که درصدی برابر درصد کوکائین است<sup>(۲)</sup>. مصرف این دارو در خیلی از کشورها غیر قانونی بوده و فقط برای گارهای تحقیقاتی استفاده می شود<sup>(۴-۷)</sup>. اکستازی جزء مشتقات حلقوی آمفاتامین ها می باشد. به لحاظ ساختاری با ترکیبات توهمزا، مسکالین<sup>(۲)</sup> و همچنین انتقال دهنده های عصبی مونوآمین مرتبط است (تصویر ۱-۸). آمفاتامین ها بعد از حشیش بیشترین مصرف را دارند<sup>(۹)</sup>. اکستازی به عنوان یک داروی ضد اشتها و تنظیم کننده خلق و خو در بعضی افراد مورد استفاده قرار می گیرد. وقتی از طریق دهان مصرف می شود بین ۳۰ تا ۴۵ دقیقه بعد اثرات خود را نشان می دهد که برای ۳-۶ ساعت دوام دارد. از سال ۲۰۱۶ استفاده از آن به عنوان دارو برای مصارف پزشکی ممنوع شده است<sup>(۱۰)</sup>.



**3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)**

تصویر ۱- ساخته اکستازی<sup>(۸)</sup>.

### اثرات فارماکولوژیکی

این دارو به شکل قرص های خوارکی، آدامس جویدنی، کپسول و تزریقی وجود دارد. نوع خالص آن که در تحقیقات استفاده می شود به شکل پودری سفید رنگ متشکل از کریستال های ریز سفید است که در صورت وجود ناخالصی به صورت قرمز و قهوه ای دیده می شود.

mekanisem دقیق علایم ایجاد شده توسط اکستازی به خوبی دانسته نشده است<sup>(۱۱)</sup> شواهدی از مطالعات انسانی و حیوانی نشان دادند که اکستازی منجر به تخلیه ذخایر سروتونین مغزی می شود<sup>(۱۲)</sup>. این دارو با اتصال به پل های مونوآمینی پیش سیناپسی و به ویژه

<sup>۴</sup> Neurogenesis

<sup>۵</sup> Prefrontal lobe

<sup>۶</sup> Occipital lobe

کننده اکستازی تغییراتی را در تالاموس نشان داد که کاهش آکسون‌ها بود<sup>۷</sup> و همچنین افزایش هم‌زمان گردش خون که احتمالاً ناشی از تخلیه سروتونین بوده است (۳۴).

اختلالات روانی که بعد از مصرف اکستازی ایجاد می‌شود با چندین خصوصیت ویژه اکسیزوفرنی که شامل اجتماع گریزی، اضطراب و فقدان انگیزه می‌باشد مشابه است. تنها راه تشخیص افتراقی این دو بیماری بررسی تاریخچه بیمار و گرفتن شرح حال است که در صورت مصرف اکستازی پیش‌آگهی بهتر می‌باشد (۱۱). با استفاده از روش‌های تصویربرداری بافت عصبی شامل MRI-PET-SPECT عموماً بافت مغز را در استفاده کنندگان اکستازی طبیعی نشان دادند (۳۵، ۳۶). با این وجود در یک مطالعه، ارتباطی میان دوره طولانی تر مصرف اکستازی و کاهش حجم کلی مغز گزارش شده است (۳۵) مطالعه دیگری کاهش تراکم ماده خاکستری را در چندین ناحیه از قشر را نشان داده است (۳۷). مطالعات نشان می‌دهند استروس اکسیدانتیو<sup>۸</sup> در ایجاد عوارض اکستازی بر روی سیستم عصبی مؤثر است (۳۸). همچنین جانسون و همکارانش نشان دادند کاهش ویتامین در تشدید عوارض سیستم عصبی و نکروز کبدی مؤثر است (۳۹). بنابراین استفاده از عوامل آنتی اکسیدان می‌تواند در کاهش عوارض اکستازی نقش داشته باشد.

#### نتیجه‌گیری

صرف مکرر و دوز بالای اکستازی منجر به تخریب انتخابی و پایدار پایانه‌های آکسونی سروتونرژیک در نواحی مختلف مغزی می‌شود و باعث صدمه به اجسام سلولی در نواحی مانند هیپوکامپ شده و حافظه را کاهش می‌دهد و همچنین باعث صدمه به اجسام سلولی در نواحی مانند هیپوکامپ شده و حافظه را کاهش می‌دهد. گاهی باعث ایجاد سایکوز می‌شود.

علاوه بر تغییرات ساختمانی اختلال شناختی به‌ویژه از لحاظ حوزه حافظه و یادگیری و بیماری‌های سایکوزیس با علایم توهمند با مصرف اکستازی مرتبط است. با وجود اینکه نتایج به دست آمده در همه مطالعات یکسان نیست ولی ارتباط میان مصرف و ضایعات فوق در بسیاری از تحقیقاتی که به خوبی طراحی و کنترل شده‌اند دیده شده است که در مواردی حتی پس از مصرف کم آن هم دیده شده است. به نظر می‌رسد مصرف این ماده به عنوان یک داروی خیابانی روز به روز رو به افزایش است. بنابراین بهترین راه حل استفاده از مواد محافظت کننده عصبی<sup>۹</sup> برای جلوگیری از عوارض است. در ضمن چون این ماده دمای بدن را افزایش داده و باعث تعریق فراوان می‌شود استفاده فراوان مایعات سرد به‌ویژه آب در مهمانی‌هایی که اکستازی استفاده می‌شود ضروری می‌باشد.

همچنین فاکتورهای التهابی و NFKB نیز به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابند. افزایش دما گاهی به شکل مستقیم و گاهی به شکل فعل شدن مسیرهای مرگ سلولی در مغز می‌تواند ضایعات نورونی بجای بگذارد. با گذشت زمان استفاده مداوم این دارو می‌تواند در حیوانات آزمایشگاهی باعث کاهش حافظه اضافی شود. افزایش التهاب هم به دنبال استفاده از اکستازی می‌تواند صدمه نورونی را در موش صحرایی افزایش دهد. در گزارشاتی اثرات محافظتی بعضی داروها مانند پنتوکسی فیلین و N-استیل سیستئین و همچنین آگونیست گیرنده آدنوزین بر سلول‌های مغزی مشخص شده است (۲۱-۲۸).

افزایش دما باعث ایجاد ضایعاتی در مغز می‌شود که به دنبال آن سد خونی -مغزی باز شده و عروق کوچک مغزی و ماده سفید دچار مشکلاتی می‌شوند و انواع سوم قادر خواهند بود وارد مغز شوند (۲۹، ۳۰). در ضمن این دارو سیستم ایمنی را سرکوب کرده و عوارض التهابی در دستگاه عصبی مرکزی به وجود می‌آورد (۶، ۷). سکته مغزی، تشننج، ادم مغز، کما و گاهی عوارض سایکوتیک به دنبال مصرف طولانی به وجود می‌آید (۷). اکستازی می‌تواند بعد از یک بار مصرف، سایکوزیس و پارانوییای پایدار ایجاد کند. در اکتبر سال ۲۰۱۰ مقاله‌ای منتشر شد مبنی بر اینکه یک دختر هفده ساله آفریقایی -آمریکایی بدون هیچ سابقه سایکوتیک پزشکی پس از استفاده از قرص اکستازی صدای خاصی را می‌شنید. در حالی که در تاریخچه خانوادگی او هیچ سابقه‌ای از بیماری روانی حتی در بستگان درجه دو هم وجود نداشت (۱۷). او حریم شخصی خود و دیگران را در نظر نمی‌گرفت، از سلط آشغال غذا می‌خورد و به تدریج احسان ترس و فرار از اجتماع در او افزایش می‌یافتد. علاوه بر این، مطالعات با اسپکتروسکوپی غلظت بالاتری از نشانگر سلول‌های گلیال را در کسانی که مصرف بیشتر اکستازی دارند را نشان داده‌اند که خود دلیلی بر افزایش سلول‌های گلیال به‌ویژه آستروسیت‌ها است که معمولاً در التهابات برای جلوگیری از افزایش حجم ضایعه به وجود می‌آیند (۳۱).

مطالعه دیگری کاهش وابسته به دوز ان استیل اسپارتات را در قشر پیشانی<sup>۷</sup> مصرف کنندگان اکستازی نشان داده‌اند (۳۲). این یافته‌ها می‌توانند ناشی از صدمات نوروتوكسیک و نیز تکثیر سلول‌های گلیال باشد که نشان می‌دهد یک مکانیسم ترمیمی بعد از مصرف اکستازی اتفاق می‌افتد (۹). یک مطالعه نشان داد که گردش خون مغز در ناحیه گلوبوس پالیدوس که معمولاً غنی از سروتونین است افزایش می‌یابد که می‌تواند به دنبال اتساع عروقی ناشی از کاهش تون سروتونرژیک به دنبال صدمه به آکسون‌های سروتونرژیک باشد (۳۳). اخیراً یک مطالعه بزرگ بر روی هفتاد و یک مصرف

<sup>7</sup> Frontal cortex

<sup>8</sup> Oxidative stress

<sup>9</sup> Neuroprotective

## منابع

1. Organization WH. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence: World Health Organization; 2004.
2. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(11): 1067-76.
3. Malenka R, Nestler E, Hyman S. Reinforcement and addictive disorders. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience. 2<sup>nd</sup>. New York: McGraw-Hill Medical. 2009. p. 364-75.
4. Meyer JS. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Subst Abuse Rehabil.* 2013; 4: 83-99.
5. Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs.* 2014; 46(1): 37-43.
6. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remiao F, et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* 2012; 86(8): 1167-231.
7. Puerta E, Aguirre N. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): neurodegeneration versus neuromodulation. *Pharmaceuticals.* 2011; 4(7): 992-1018.
8. Capela JP, Carmo H, Remiao F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol.* 2009; 39(3): 210-71.
9. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of drugs of abuse—the case of methylenedioxymphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(3): 305-17.
10. Barceloux DG. Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants. John Wiley & Sons. 2012.
11. Van Kampen J, Katz M. Persistent psychosis after a single ingestion of 'Ecstasy'. *Psychosomatics.* 2001; 42(6): 525-7.
12. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology.* 2000; 152(3): 230-48.
13. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008; 20(5): 391-402.
14. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxymphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction.* 2006; 101(3): 348-61.
15. Sarkar S, Schmued L. Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010; 11(5): 460-9.
16. White S, Obradovic T, Imel K, Wheaton M. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1996; 49(5): 455-79.
17. Patel A, Moreland T, Haq F, Siddiqui F, Mikul M, Qadir H, et al. Persistent psychosis after a single ingestion of "Ecstasy"(MDMA). *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(6). doi: 10.4088/PCC.11l01200.
18. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 355-66.
19. Yan W, Wilson CC, Haring JH. 5-HT1a receptors mediate the neurotrophic effect of serotonin on developing dentate granule cells. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997; 98(2): 185-90.
20. Brezun J, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience.* 1999; 89(4): 999-1002.
21. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Ebrahimzadeh Bideskan AR, Asadi-Shekaari M, Kheradmand H, et al. The role of adenosine receptor agonist and antagonist on Hippocampal MDMA detrimental effects; a structural and behavioral study. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(4): 459-69.
22. Kermanian F, Soleimani M, Ebrahimzadeh A, Haghiri H, Mehdizadeh M. Effects of adenosine A2a receptor agonist and antagonist on hippocampal nuclear factor-kB expression preceded by MDMA toxicity. *Metab Brain Dis.* 2013; 28(1): 45-52.
23. Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M, Joghatai MT, Hashemi M, Shafaroodi H, et al. Effect of pentoxifylline on ischemia- induced brain damage and spatial memory impairment in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2012; 15(5): 1083-90.
24. Soleimani M, Katebi M, Alizadeh A, Mohammadzadeh F, Mehdizadeh M. The role of the A2A receptor in cell apoptosis caused by MDMA. *Cell J.* 2012; 14(3): 231-6.
25. Kermanian F, Soleimani M, Pourheydar B, Samzadeh-

- Kermani A, Mohammadzadeh F, Mehdizadeh M. Effects of adenosine A<sub>2a</sub> receptor agonist and antagonist on cerebellar nuclear factor-kB expression preceded by MDMA toxicity. *Med J Islam Repub Iran.* 2014; 28: 120.
26. Soleimani Asl S, Mousavizadeh K, Pourheydar B, Soleimani M, Rahbar E, Mehdizadeh M. Protective effects of N-acetylcysteine on 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in male Sprague-Dawley rats. *Metab Brain Dis.* 2013; 28(4): 677-86.
27. Behroozaghdam M, Hashemi M, Javadi G, Mahdian R, Soleimani M, Sharifi ZN, et al. The effect of MDMA and pentoxifylline drug on bad/bcl-xl gene dosage expression changes on rat liver. *Journal of Paramedical Sciences. Journal of Paramedical Sciences.* 2015; 6(3): 97-103.
28. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Bideskan ARE, Hami J, Kheradmand H, et al. Adenosine A<sub>2a</sub> receptors activate nuclear factor-kappa B (NF-κB) in rat hippocampus after exposure to different doses of MDMA. *Molecular & Cellular Toxicology.* 2014; 10(1): 59-66.
29. Kousik SM, Napier TC, Carvey PM. The effects of psychostimulant drugs on blood brain barrier function and neuroinflammation. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 121. doi: 10.3389/fphar.2012.00121.
30. Boyle NT, Connor TJ. Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced immunosuppression: a cause for concern? *Br J Pharmacol.* 2010; 161(1): 17-32.
31. Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE. Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3, 4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA, "ecstasy") users. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI.* 1999; 10(4): 521-6.
32. Reneman L, Majoe CB, Flick H, den Heeten GJ. Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(2): 231-7.
33. Reneman L, Majoe CB, Habraken JB, den Heeten GJ. Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion mr imaging 1. *Radiology.* 2001; 220(3): 611-7.
34. de Win MM, Jager G, Booij J, Reneman L, Schilt T, Lavini C, et al. Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus. *Br J Psychiatry.* 2008; 193(4): 289-96.
35. Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, et al. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res.* 2000; 98(1): 15-28.
36. Gamma A, Buck A, Berthold T, Vollenweider FX. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) users and control subjects: a [<sup>18</sup>F]DOPA-positron emission tomography study. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2001; 21(1): 66-71.
37. Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 72(3): 225-35.
38. Riezzo I, Cerretani D, Fiore C, Bello S, Centini F, D'errico S, et al. Enzymatic–nonenzymatic cellular antioxidant defense systems response and immunohistochemical detection of MDMA, VMAT2, HSP70, and apoptosis as biomarkers for MDMA (Ecstasy) neurotoxicity. *J Neurosci Res.* 2010; 88(4): 905-16.
39. Johnson EA, Shvedova AA, Kisin E, O'Callaghan JP, Kommineni C, Miller DB. d-MDMA during vitamin E deficiency: effects on dopaminergic neurotoxicity and hepatotoxicity. *Brain Res.* 2002; 933(2): 150-63.