

# KOGNITIVE OG PSYKISKE LANGTIDSEFFEKTER AV ECSTASY

Annie Diesen



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultetet i Oslo

07.02.20

Veiledere: Prof. dr. med. Dag Jacobsen og overlege Stine Marie Havig.

<b>KOGNITIVE OG PSYKISKE LANGTIDSEFFEKTER AV ECSTASY</b>	<b>0</b>
<i>Abstract - English</i>	2
<i>Abstrakt - Norsk</i>	3
<i>Introduksjon</i>	4
Farmakologi	5
Bruk og virkning	6
Nevrotoksisk mekanisme	6
<i>Metode</i>	8
<i>Resultater</i>	9
Kognitiv funksjon	9
Psykopatologi	14
<i>Diskusjon</i>	16
<i>Begrensninger</i>	19
<i>Fremtidige studier</i>	20
<i>Konklusjon</i>	21
<i>Tabeller</i>	22
<i>Litteraturliste</i>	29

## **Abstract - English**

**BACKGROUND:** Ecstasy (MDMA) is a synthetic substance that is increasingly being used as a recreational drug. Its potential role in the treatment of post-traumatic stress disorder is currently being investigated in several countries. Animal studies have shown that ecstasy produces serotonergic neurotoxic damage in the brain, suggesting that this can also be the case for humans. Such neurotoxicity is thought to create deficits in cognitive function and psychological wellbeing. This literature review aims to present cognitive and psychiatric long-term effects of ecstasy observed in humans in studies from the last 15 years. The results will be compared with a similar literature review published in Norway in 2006.

**METHOD:** After two separate searches in PubMed, 25 studies on cognitive- and 7 studies on psychiatric long-term effects of ecstasy were included in the review. These studies were then assessed for findings of increased cognitive dysfunction or psychiatric disorders, and whether the results persisted after controlling for other drug use. Signs of recovery were also assessed.

**RESULTS:** Amongst the included studies, 20 out of 25, and 4 out of 7 studies on cognitive and psychiatric long-term effects, respectively, concluded with having found signs of such long-term effects in ecstasy users.

**CONCLUSION:** This literature review found a stronger association between ecstasy use and reduced cognitive function than with psychiatric disorders. These results are in accordance with those published in 2006, by Høiseth et al. Furthermore, it was found that some of the long-term effects of ecstasy use may be reversible. There is still a need for controlled studies in this field, to eliminate confounding factors that create uncertainties with these results.

## **Abstrakt - Norsk**

**BAKGRUNN:** Ecstasy (MDMA) er et syntetisk stoff som i økende grad benyttes som rusmiddel. Samtidig foregår det studier i flere land på stoffets potensiale i behandlingen av posttraumatisk stresslidelse. Dyrestudier har vist at ecstasy fører til serotonerg nevrotoksisk skade i hjernen, noe som kan tyde på at dette også forekommer hos mennesker. Slik nevrotoksisitet er tenkt å kunne føre til kognitiv dysfunksjon og redusert psykisk velvære. Denne litteraturgjennomgangen har som formål å presentere kognitive og psykiske langtidseffekter observert hos ecstasybrukere i studier fra de siste 15 årene. Resultatene vil så sammenlignes med en lignende litteraturgjennomgang publisert i Norge i 2006.

**METODE:** Etter to søk i PubMed, ble 25 studier om kognitive langtidseffekter og 7 studier om psykiske langtidseffekter av ecstasy inkludert i litteraturgjennomgangen. Studiene ble vurdert etter om de viste tegn til økt forekomst av redusert kognitiv funksjon eller psykiske lidelser, og hvorvidt resultatet forble etter kontroll for annen rusbruk. Tegn til recovery (bedring) ble også undersøkt.

**RESULTAT:** Blant de inkluderte studiene, konkluderte 20 av 25, og 4 av 7 studier om henholdsvis kognitive og psykiske langtidseffekter, med å ha funnet tegn til dannelse av slike langtidseffekter etter bruk av ecstasy.

**KONKLUSJON:** Denne litteraturgjennomgangen fant en tydeligere sammenheng mellom ecstasybruk og redusert kognitiv funksjon enn med psykiske lidelser. Disse resultatene er forenelige med de publisert i 2006, av Høiseth et al. I tillegg, fant gjennomgangen at det er mulig at noen av langtidseffektene etter ecstasybruk er reversible med tiden. Det er fortsatt et behov for kontrollerte studier på dette emnet, for å eliminere konfunderende faktorer som skaper usikkerhet ved de aktuelle resultatene.

## Introduksjon

Ecstasy er en betegnelse på det psykoaktive stoffet MDMA (3,4-metylendioksimetamfetamin), men begrepet brukes også om andre beslektede stoffer som MDA (metylen-dioksy-amfetamin), MDEA (metylen-dioksy-etylmetamfetamin) og mCPP (1,3-klorfenylpiperazin).

MDMA ble først oppdaget, og tatt patent på, av det tyske laboratoriet Merck i 1912, og da gitt navnet «Methylsafrylamin» [1]. På dette tidspunktet var molekylet kun et ledd i syntesen av et annet stoff med hemostatiske egenskaper. Det var ikke før 15 år senere, i 1927, at det samme laboratoriet utførte de første dokumenterte farmakologiske testene på MDMA, og det ble oppdaget at stoffet hadde kun delvis effekt på det sympatiske nervesystemet, til tross for å ha lignende struktur som adrenalin og ephetonin. Bruken av MDMA som rusmiddel begynte først på 1970-tallet [2]. I samme tidsperiode vekket stoffet interessen til enkelte behandlere i psykiatrien, ettersom det ble observert å gi trygghet, emosjonell åpenhet, og redusert depresjon og angst hos noen pasienter [3, 4].

Dyreforsøk viste allerede på midten av 1980-tallet tegn til nevrotoksisitet etter inntak av MDMA, og at det i stor grad dreide seg om affeksjon av serotonerge nevroner [5]. Også i nyere tid, har bildestudier av ecstasybrukere vist tegn til slik affeksjon [6, 7]. Ettersom det serotonerge systemet har vist seg viktig for funksjoner som inkluderer regulering av humør, impuls kontroll, hukommelse og atferd tilknyttet kognitiv funksjon [8-10], vil det være naturlig å forvente at en eventuell nevrotoksisitet som følge av MDMA vil kunne gå utover disse funksjonene.

Til tross for at ecstasy har vært illegalt å bruke siden midten av 1980-tallet [11, 12], har bruken av stoffet hatt en gradvis økning i Europa [13]. En lik trend har også blitt observert i Norge, spesielt i Oslo. De siste publiserte dataene fra Rusundersøkelsen til Statistisk Sentralbyrå og Folkehelseinstituttet, viste at det i Norge i 2017 var 2,1 % av personer mellom 16 og 34 år som hadde benyttet MDMA det siste året [14]. Dette ser ut til å være en dobling fra 2014. En annen studie utført av Folkehelseinstituttet i 2017, undersøkte rusmiddelbruken blant "folk på byen" i Oslo og andre byer på Østlandet [15]. Blant denne gruppen i Oslo sa mer enn 14% at de hadde brukt MDMA det siste året. I Oslo var MDMA det eneste rusmiddelet som økte i bruk mellom 2014 og 2017, sammenlignet med de mest brukte rusmidlene cannabis, amfetamin, kokain og andre nye psykoaktive stoffer.

I tillegg til i dag å være et rusmiddel, spesielt populært som et såkalt "partydop", foregår det nå også studier på MDMA sitt potensiale i behandling av posttraumatisk stresslidelse (PTSD) [16, 17]. Dette kommer blant annet av at stoffet er tenkt å kunne ha en gunstig effekt på tillitsforholdet mellom pasienten og terapeuten, og å hjelpe pasienten med å distansere seg fra angsten [18]. Behovet for å kartlegge mulige negative konsekvenser av ecstasybruk, synes derfor å være viktig for mange mennesker.

Denne litteraturgjennomgangen har som hensikt å kartlegge kognitive og psykiske langtidseffekter av ecstasy, ved å gjennomgå publiserte studier fra de siste 15 årene på emnet. Funnene vil så sammenlignes med en tidligere lignende litteraturgjennomgang av Høiseth et al., publisert i Tidsskriftet i 2006 [19], og nye funn vil bli fremhevet.

### ***Farmakologi***

MDMA er et ring-substituert metamfetaminderivat, med lignende effekter som både amfetamin og metamfetamin. I likhet med amfetaminer, er MDMA et syntetisk stoff som ikke finnes i naturen. Til forskjell fra disse to andre stoffene, har MDMA en spesiell affinitet for serotonintransportør (SERT). Ved å virke som substrat til SERT, reverserer den transportretningen til serotonin over membranen, noe som fører til økt mengde serotonin i synapsespalten. MDMA har også den samme effekten på vesikulære transportører i nerveterminalen, og tømmer vesiklene for serotonin og andre monoaminer. I tillegg forekommer det binding til noradrenalintransportøren (NET), og i mindre grad til dopamintransportøren (DAT). MDMA har også en svak affinitet til noen monoaminoreseptorer, blant annet serotoninreseptorer [20]. Stimulering av serotoninreseptorer synes å være ansvarlig for den hallusinogene effekten som ecstasy kan gi [21].

MDMA metaboliseres i hovedsak av CYP2D6, CYP1A2 og CYP3A4 til 3,4-dihydroksimetamfetamin (HHMA), og deretter av COMT til 4-hydroksi-3-metoksimetamfetamin (HMMA). I tillegg til dette, kan MDMA N-demetyleres av CYP1A2, og i mindre grad CYP2D6, til dens aktive metabolitt, 3,4-metyldioksimetamfetamin (MDA) [22]. Halveringstiden til MDMA er på 8-9 timer [23].

### ***Bruk og virkning***

En vanlig brukerdose av ecstasy er på 80-125 mg [24]. Stoffet finnes på markedet som pulver, tabletter og kapsler. Den vanligste inntaksmåten er å svelge stoffet, men det er også mulig å sniffe, injisere eller røyke det.

Effekten inntreffer etter 20 til 60 minutter, og varer i 3 til 5 timer. MDMA har både svakt sentralstimulerende og hallusinogene virkninger. Rusopplevelsen kan derfor ligne både virkningen av sentralstimulerende stoffer som amfetamin og kokain, og hallusinogene stoffer som meskalin og LSD. Virkningene er avhengig av størrelsen på dosen, men også av den sosiale sammenhengen som stoffene brukes i. Hallusinasjoner forekommer vanligvis ikke etter inntak av små doser. MDMA gir typisk en avslappet og euforisk tilstand, med emosjonell åpenhet, empati, reduksjon av negative tanker og redusert inhibisjon. Lyder og farger kan oppleves sterkere.

Ecstasy ser ut til å gi en akutt toleranseeffekt. Dette ses ved at gjentatt dosering innenfor et kort tidsrom, og dermed en økning av plasmanivået av MDMA/MDA, ikke ser ut til å øke den subjektive opplevelsen av rusmiddelet [25]. Dannelse av avhengighet er samtidig mindre vanlig, sammenlignet med andre rusmidler. Når avhengighet forekommer, innebærer det trolig mindre fysiologiske abstinenssymptomer og flere psykiske symptomer [26].

MDMA vil også kunne gi akutte fysiologiske responser, som kan være farlige. Dette inkluderer hypertensjon (som kan gi subaraknoidalblødning, intrakraniell blødning og cerebralt infarkt), takykardi, hypertermi (doseavhengig, som kan føre til rhabdomyolyse, disseminert intravaskulær koagulasjon og akutt nyresvikt), og økt plasmakonsentrasjon av prolaktin og kortisol [23]. Disse fysiologiske responsene skyldes primært serotonineffekten.

### ***Nevrotoksisk mekanisme***

Studier på rotter og aper har vist reduksjon i serotonin og SERT i hjernen etter administrasjon av MDMA [27]. Musestudier har påvist langvarig degenerasjon av dopaminerge nerveterminaler i musehjerter, men dette har ikke blitt observert i studier på mennesker [28]. Cellestudier (in vitro) har vist at både MDMA og i større grad enkelte av metabolittene til MDMA, mer spesifikt metabolittene til MDA, kan utløse mitokondrieskader og apoptose i kortikale nevroner, som forverres av hyperterme omgivelser. Samtidig har

intracerebroventrikulær (ICV) administrasjon av MDMA i hjernen til rotter og mus ikke produsert en nevrotoksisk effekt, i motsetning til ICV administrering av metabolittene [27]. Disse funnene tyder på at den nevrotoksiske effekten i stor grad skyldes perifert dannede metabolitter av MDMA, og i mindre grad MDMA selv. Dette kan komplisere overførbarheten fra prekliniske studier til klinikken, da metabolismen til MDMA ikke nødvendigvis er helt lik hos forsøksdyrene som hos mennesker [29]. Mekanismen for den nevrotoksiske effekten MDMA har i hjernen ser ikke bare ut til å innebære dannelsen av stoffets metabolitter, men også av reaktive molekyler (ROS, RNS) som følge av nedbrytning av økt frigitte neurotransmittere ved hjelp av MAO-B [27].

Prekliniske studier på dyr indikerer, som nevnt, at det finnes nevrotoksiske skadefølger etter bruk av MDMA. På bakgrunn av dette er det etiske begrensninger for utførelse av kontrollerte studier på friske mennesker, med gjentatte doser av stoffer som kan mistenkes å være nevrotoksiske. Studiene som utføres på langtidseffekter er dermed i hovedsak retrospektive, noe som medfører en del svakheter. Evidensen som presenteres for fravær eller tilstedeværelse av langvarig nevrotoksisk skade av ecstasy på mennesker er derfor ikke like sterk.



## Metode

Formålet med litteraturgjennomgangen var å studere hvilke potensielle langtidseffekter ecstasy har. For 15 år siden ble en norsk artikkel med lignende problemstilling publisert [19], med fokus på kognitive og psykiske langtidseffekter. Denne gjennomgangen vil nå, basert på et tilsvarende søk, se om det er nye data på dette området.

Det ble utført to søk på PubMed, for perioden 2004-2019:

1. (ecstasy OR mdma) AND (cognitive impairment)
2. (ecstasy OR mdma) AND (psychopathology)

Søkene fikk henholdsvis 89 og 35 treff. Videre ble alle abstrakter lest, og artiklene filtrert basert på eksklusjonskriteriene oppgitt under.

Inklusjonskriterier: primærstudier utført på mennesker, skrevet på engelsk / norsk. (bare 1 artikkel fjernet pga. språk)

Eksklusjonskriterier: case-presentasjoner, oversiktsartikler/meta-analyser, studier om virkningsmekanisme (eks. toksisk mekanisme, geners betydning o.l.), bare fokus på akutte/subakutte effekter, studier om prevalens eller predisponerende faktorer for bruk.

Videre ble tre artikler ekskludert på bakgrunn av allerede å ha vært inkludert i artikkelen til Høiseth et al. Bare artikler som utgjorde en del av søkeresultatet i PubMed ble vurdert og inkludert. Dette resulterte i 25 studier om kognitive langtidseffekter og 7 studier om psykopatologiske langtidseffekter. Fem av alle de inkluderte studiene var longitudinelle studier.

Alle de inkluderte studiene ble utført utenfor Norge, og alle deltakerne brukte ecstasy som rusmiddel.

Studiene ble så vurdert etter om de rapporterte signifikante funn hos ecstasybrukerne, eller om brukernes ytelse korrelerte med ecstasybruken. Hvorvidt studien hadde undersøkt tegn til recovery ble også vurdert. For å skape en oversikt over hvilke kognitive funksjoner og psykiske lidelser som ble undersøkt i de ulike studiene, ble denne informasjonen også samlet i tabeller.

## Resultater

De gjennomgåtte artiklene presenteres summarisk nedenfor. Resultatene er også oppsummert i tabell 1 og 4.

### *Kognitiv funksjon*

Hukommelse og læring, oppmerksomhet og impulsivitet, psykomotorikk, språkevner, sosial kognisjon og eksekutiv funksjon er alle evner som inngår i begrepet *kognitiv funksjon*. Disse evnene kan igjen deles inn i mer spesifikke egenskaper. For eksempel, består eksekutiv funksjon blant annet av evnen til beslutningstaking, inhibisjon, planlegging og benyttelse av arbeidshukommelse. Oppmerksomhet inkluderer evnen til selektiv oppmerksomhet, delt oppmerksomhet, og evnen til å skifte oppmerksomhet. Disse funksjonene er nært knyttet til, og beskrives også ofte som eksekutive funksjoner. Sosial kognisjon inkluderer evnen til gjenkjennelse av følelser. Studiene som nå skal presenteres har undersøkt deltakernes kapasitet på en eller flere av disse evnene. En oversikt over hvilke studier som undersøker hvilke spesifikke kognitive funksjoner, er oppgitt i tabell 2.

Hanson et al. [30] sammenlignet grad av impulsivitet og beslutningstaking til ecstasybrukere med andre rusmiddelbrukere og ikke-brukere. De fant dårligere beslutningstaking og impulsivitet i ecstasygruppen sammenlignet med ikke-bruker-kontroller, men det var ingen signifikant forskjell mellom de to rusmiddelgruppene. Økt rusbruk det siste året var assosiert med økt impulsivitet og dårligere beslutningstakingsevne. Forfatterne konkluderte med at slik atferd kan være predisponerende for rusbruk generelt, og at det også mulig kan øke etter bruk av MDMA og andre rusmidler.

Quednow et al. [31] studerte hvorvidt det kunne observeres objektive forskjeller i impulsivitet og beslutningstaking hos ecstasybrukere sammenlignet med cannabisbrukere og ikke-rusbrukere. De tre objektive testene som ble utført viste sammenlagt at ecstasybrukerne hadde økt impulsivitet og påvirket beslutningstakingsevne, sammenlignet med de to kontrollgruppene. Disse resultatene var spesielt assosiert med tung ecstasybruk, i form av å ha inntatt mange store doser.

Roiser et al. [32] studerte også sammenhengen mellom impulsivitet og ecstasybruk, i tillegg til risikoatferd, hukommelse og eksekutiv funksjon. Ecstasybrukerne ble delt inn i en

nåværende bruker-gruppe, og en tidligere brukergruppe som hadde et gjennomsnitt på 2,8 år siden siste inntak av ecstasy. De fant ingen signifikante gruppeforskjeller mellom ecstasybrukerne og andre rusbrukere, men fant at de mest impulsive MDMA-brukerne var de samme som gjorde det dårligst på tester for visuell episodisk- og arbeidshukommelse. Graden av impulsivitet korrelerte med flere faktorer, blant annet kumulativ livsdose ecstasy, men også bruk av tobakk og enkelte andre rusmidler. Dette ble vurdert som en mulig indikasjon på at de mest impulsive individene er mest sårbare for eventuell nevrotoksisitet forårsaket av MDMA.

Hansons og Luciana [33] sammenlignet ecstasybrukere med kontroller på en rekke kognitive tester, og fant flere områder der ecstasybrukerne gjorde det signifikant dårligere enn kontrollene. De konkluderte med at dette kunne tyde på en frontostriatal affeksjon. Disse resultatene korrelerte ikke med kumulativ livsdose ecstasy inntatt, men blant annet med frekvens av bruk og størrelsen på dosene.

Noen år senere, utførte Hanson og Luciana en ny studie [34] med mange av de samme kognitive testene, men denne gangen med kontroller som benyttet andre rusmidler, i tillegg til en ikke-brugergruppe. Forfatterne observerte en tendens til dårligere testresultater hos rusbrukere som benyttet ecstasy, men fant at dette resultatet korrelerte med cannabisbruk, heller enn ecstasybruk. De diskuterte at det trolig var rusbruken generelt som var årsaken til den observerte temporale og frontoparietale dysfunksjonen, og ikke nødvendigvis ecstasybruken.

Lignende resultater fant Lamers et al. [35], som sammenlignet en gruppe ecstasybrukere som også benyttet cannabis med en gruppe som bare benyttet cannabis, i tillegg til rusfrie kontroller. De fant ingen øvrige kognitive langtidseffekter i ecstasygruppen enn de som ble observert i cannabisgruppen, og konkluderte med at den observerte gruppeforskjellen måtte skyldes cannabisbruk, fremfor ecstasybruk.

Clark et al. [36] undersøkte selv-rapportert og objektivt testet impulsivitet i nåværende og tidligere ecstasybrukere, cannabisbrukere og rusmiddel-naive deltakere. Begge ecstasybrukergruppene hadde økt selvrapporing av impulsivitet, men dette ble ikke funnet for de objektive testene for impulsivitet. Det ble derimot sett for cannabisbrukerne.

En annen studie [37] som sammenlignet tidligere ecstasybrukere med nåværende ecstasybrukere og andre rusmiddelbrukere, fant at de nåværende ecstasybrukerne fikk signifikant dårligere resultater på de kognitive testene generelt, sammenlignet med de andre gruppene. De som hadde brukt ecstasy tidligere, med en abstinensid på minst 6 måneder, hadde derimot ingen signifikante gruppeforskjeller fra andre rusmiddelbrukere.

Tilsvarende resultater fikk studien til Hadjiefthyvoulou et al. [38], som fant at nåværende ecstasybrukere hadde høyere selvrapporing av reduksjon av eksekutive funksjoner enn de som ikke hadde brukt ecstasy, mens de med over 6 måneder abstinens hadde lignende resultater som de som aldri hadde brukt ecstasy. Dette resultatet forble signifikant, etter å ha kontrollert for inntak av andre rusmidler. Gruppen undersøkte også forskjeller i selvrapporing svikt i kognisjon og hukommelse mellom ecstasybrukere og andre rusmiddelbrukere, i tillegg til å sammenligne resultater på objektive hukommelsestester [39]. De fant da både en økt selvrapporing og signifikant dårligere resultater på de objektive testene, på hverdagshukommelse og prospektiv hukommelse hos ecstasybrukere. En lenger abstinensid korrelerte med lavere selvrapporing av kognitiv svikt. Et lignende forhold mellom abstinensid og resultatene på de objektive målingene ble observert, men dette var ikke statistisk signifikant.

Medina et al. [40] undersøkte verbal læreevne, ulike aspekter av hukommelse, oppmerksomhet og eksekutiv funksjon. Ecstasygruppen hadde dårligere resultater på verbal læring og hukommelse, og økt kumulativ livstidsdose korrelerte negativt med resultatene. Forfatterne konkluderte med at dette tydet på hippocampuspåvirkning, som følge av ecstasybruk.

Bedi og Redman [41] fant også en negativ korrelasjon mellom verbal hukommelse og kumulativ livsdose ecstasy inntatt, men fant ingen signifikant gruppeforskjell mellom ecstasybrukere, cannabisbrukere og en kontrollgruppe som ikke benyttet illegale rusmidler. Det ble også funnet en negativ korrelasjon mellom redusert oppmerksomhet og arbeidshukommelse, og rusmisbruk generelt. Forfatterne konkluderte med at tung ecstasybruk kunne ha en negativ effekt på kognisjonen, men at denne trolig ikke var klinisk merkbar.

Yip og Lee [42, 43], som undersøkte både evne til emosjonell gjenkjennelse og kognisjon, fant at ecstasybrukere hadde signifikant lavere resultater på tester vedrørende hukommelse,

oppmerksomhet, verbal flyt og figural flyt, i tillegg til nedsatt gjenkjennelse av tristhet og avsky. Denne studien var den eneste som hadde rekruttert ecstasybrukere uten annen rusbruk, i denne litteraturgjennomgangen.

En annen studie [44] som inkluderte en cannabis-kontrollgruppe, og en kontrollgruppe som hverken brukte cannabis eller ecstasy, undersøkte hvorvidt eksekutive funksjoner kunne ses påvirket av ecstasybruk. Forfatteren fant signifikante gruppeforskjeller for spesifikke kognitive funksjoner, som inhibisjon, kognitiv fleksibilitet og hukommelsesoppdatering. Et av disse tre funnene korrelerte med kumulativ livstidsbruk av ecstasy, men ikke cannabis.

En longitudinell studie av Wagner et al. [45] fant signifikant redusert visuell assosiativ læring, i form av gjenkjennelse, men ikke reduksjon på andre undersøkte kognitive tester. Forfatterne konkluderte med at dette tyder på en affeksjon av serotonerg funksjon i hippocampus, etter bruk av ecstasy.

de Sola et al. [46] utførte også en longitudinell studie over to år. Ved baseline fant forfatterne at ecstasybrukerne hadde en signifikant dårligere ytelse på verbal flyt, som er en eksekutiv funksjon, sammenlignet med to kontrollgrupper, men alle gruppene hadde resultater innenfor normalområdet. De tyngre brukerne (over 100 tabletter kumulativ livstidsdose) hadde i tillegg dårligere visuell episodisk hukommelse, visuell arbeidshukommelse og prosesseringshastighet. Etter to år hadde ecstasybrukerne fremdeles dårligere resultater på verbal flyt enn både rusfrie kontroller og cannabisbrukerne. Forfatterne konkluderte med at de observerte gruppeforskjellene, som kunne skyldes subkliniske langtidseffekter av ecstasy, persisterer etter to års kontinuerlig bruk.

De resterende studiene om kognitive langtidseffekter har også undersøkt brukernes hjerneaktivitet i tillegg til deres ytelse på kognitive tester, ved hjelp av elektroencefalografi (EEG), funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) og funksjonell MR (fMRI).

Tre av de fire studiene som benyttet seg av EEG, fant tegn til langtidseffekter på EEG-målingene, under utførelsen av kognitive tester [47-49]. Burgess et al. [48] observerte at ecstasybrukerne hadde lavere amplitude på EEG under en hukommelsesoppgave, sammenlignet med kontrollgruppene. Roberts et al. [49] fant høyere amplitude på områder som kunne tyde på affeksjon av inhibisjonsprosesser. Disse to studiene fant samtidig ingen

gruppeforskjeller for ytelse på de kognitive testene [48, 49]. Den tredje av de studiene som viste funn på EEG [47], fant nedsatt amplitude på noen områder som kunne relateres til nedsatt evne til informasjonsbehandling. Denne studien observerte også at tunge ecstasy-brukere hadde signifikant flere feil på en oppgave som krevde evne til å opprettholde oppmerksomhet, sammenlignet med kontrollene. Oppgaven ble regnet for å teste "lavere kognitiv funksjon". Dette ble ikke observert for de moderate ecstasy-brukerne.

Som en del av den større longitudinelle studien til de Sola et al. [46], ble omtrent halvparten av deltakerne inkludert i en 12-måneders oppfølging med EEG-målinger [50]. de Sola fant ikke ulikheter i EEG-målingene til ecstasygruppene sammenlignet med kontrollene, men, slik som nevnt tidligere, litt dårligere resultater på de kognitive testene, dog lå resultatene innenfor normalområdet.

Andre studier har benyttet fMRI for å studere hjerneaktiviteten under utførelsen av oppgaver. Daumann et al. [51] observerte at ecstasybrukerne hadde tilsvarende resultater på hukommelsesoppgavene som kontrollene, men et endret aktiveringsmønster. Deres konklusjon var at resultatet kunne tyde på avvikende venstre hippocampusfunksjon hos ecstasybrukerne. De fant ingen dose-korrelasjon mellom BOLD-signalet og kumulativ livstidsdose ecstasy inntatt.

Jacobsen et al. [52] benyttet også fMRI under oppmerksomhetstester. Til tross for at ecstasybrukerne hadde en tendens til tregere reaksjonstid på oppgavene, som også var signifikant for noen deloppgaver, var det ingen signifikante forskjeller i testresultater hos ecstasybrukerne sammenlignet med kontroller. På en annen side, viste også denne studien redusert venstre hippocampus-aktivering hos ecstasybrukerne, under de vanskeligste oppgavene. Både kumulativ livsdose ecstasy og abstinensid korrelerte med hippocampus-aktiveringen, men ikke med testresultatene eller reaksjonstid.

Salomon et al. studerte hjerneaktiviteten under utførelsen av fingertappingøvelser ved hjelp av fMRI [53]. Denne studien viste redusert kommunikasjon i talamus og putamen hos ecstasybrukere. Dette så også ut til å korrelere med kumulativ dose.

fNIRS er en annen bildemodalitet benyttet i disse studiene. Roberts and Montgomery [54] undersøkte hemoglobins oksygenbinding under utførelse av en kognitiv test, ved hjelp av

fNIRS. Studien fant ingen gruppeforskjeller i testresultater, mens fNIRS viste endret oksygenbinding hos ecstasybrukerne, under utførelse av de mest krevende oppgavene. Forskergruppen undersøkte de samme studiedeltakerne igjen, men under utførelsen av en annen kognitiv test [55], og fant igjen tilsvarende resultater. Resultatene til fNIRS fra begge studiene korrelerte med både kumulativ livsdose og abstinensid. Forfatterne konkluderte med at resultatene kunne tyde på økt blodgjennomstrømming og aktivering av prefrontale områder, som en kompensasjonsmekanisme etter mulig nevrotoksisitet.

Oppsummert, fant 20 av 25 studier signifikante kognitive langtidseffekter hos ecstasybrukere, hvorav tolv av disse hadde kontrollert for annen rusbruk (tabell 1). Av de undersøkte kognitive funksjonene, var det flest studier som fant tegn til redusert verbal hukommelse hos ecstasybrukere [33, 40-42]. Redusert verbal flyt, som utgjør en del av eksekutiv funksjon, og redusert oppmerksomhet, var også funn som ble rapportert i henholdsvis tre og fire studier hver [33, 42, 46, 52]. Redusert arbeidshukommelse ble funnet i to studier [33, 41]. For noen av gruppeforskjellene, er det presisert at disse forskjellene alle utgjør en del av det normale spekteret, og at det dermed ikke indikerer kognitiv svikt i den grad at det er klinisk merkbart [41, 46].

Studier utført med EEG viste lavere amplitude over venstre parietallapp under en oppgave for verbal hukommelse [48], lavere amplitude på et område som koblet til informasjonsbehandling [47], og høyere amplitude over to elektroder som kunne indikere påvirkning av inhibisjonskontroll, noe som utgjør en del av eksekutiv funksjon [49]. Studier med fMRI-undersøkelser fant påvirket hippocampus-aktivitet [51, 52] og talamus-kommunikasjon [53]. Ved hjelp av fNIRS, har ecstasybrukere blitt observert å ha økt blodgjennomstrømming og oksygenbruk i hjernen under utførelse av oppgaver for eksekutiv funksjon, noe som kan tyde på en kompensasjonsmekanisme [54, 55].

Øvrige funn er vist i tabell 3, som en sammenlagt oversikt over alle resultatene til studiene.

### ***Psykopatologi***

Studier som omhandler mulige psykiske langtidseffekter har undersøkt hvorvidt ecstasy bruk kan være assosiert med økt forekomst av blant annet depresjon, angst, somatisering, spiseforstyrrelser, psykose og tvangslidelser. Depresjon og angst ble oftest undersøkt i disse

studiene. En fullstendig oversikt over hvilke psykopatologier som har blitt studert i hver enkelt studie, er oppgitt i tabell 5.

de Win et al. [56] utførte en longitudinell studie på nye ecstasybrukere, der deltakerne ble undersøkt før og etter deres første inntak av ecstasy. Etter å ha inntatt ecstasy, hadde deltakerne signifikant færre tegn til depresjon, og flere tegn til impulsivitet, sammenlignet med baseline. Ingen forskjeller ble observert for spenningssøkende atferd. Disse funnene forble signifikante etter kontroll for bruk av andre rusmidler.

En annen longitudinell studie av Wagner et al. undersøkte hvorvidt psykiske symptomer oppstod før eller etter debut av ecstasybruk. Både ecstasybrukere og amfetaminbrukere ble studert, men hvorvidt noen av amfetaminbrukerne ikke benyttet ecstasy i tillegg har ikke blitt presisert i artiklene til studien. Kumulativ livstidsdose er heller ikke blitt presisert, og disse verdiene fremkommer derfor ikke i tabell 4. Et stort utvalg av psykiske lidelser ble undersøkt ved hjelp av Symptom Checklist-90 (SCL-90). De fant ingen gruppeforskjeller i testresultater, og dermed ingen assosiasjon mellom ecstasybruk og utvikling av psykopatologi [57, 58].

Milani et al. [59] benyttet også SCL-90 til å undersøke forekomst av depresjon, angst og somatisering hos en stor gruppe ecstasybrukere og kontroller. De fant økt forekomst av slik psykopatologi hos mannlige, men ikke kvinnelige, rusmiddelbrukere sammenlignet med kontroller som ikke benyttet rusmidler. Dette gjaldt både rusmiddelbrukere som ble betegnet som "tunge" ecstasybrukere og de som ikke benyttet ecstasy. Forfatterne konkluderte med at menn var utsatt for å utvikle psykopatologi som konsekvens av rusmiddelbruk, mens kvinner oftere hadde psykopatologi forut for rusmiddelbruken.

På en annen side har Sumnall et al. [60], som ba deltakerne i studien fylle ut ulike skalaer for psykopatologi, funnet en sammenheng mellom ecstasybruk og økt score på Beck Anxiety Inventory, noe som kan indikere en assosiasjon mellom ecstasybruk og angst.

Korrelasjonsanalyser viste derimot også en assosiasjon mellom økt angst og en rekke andre rusmidler, som cannabis, amfetamin, amyl-nitrat og alkohol. Studien kunne dermed ikke konkludere med at ecstasybruken var årsaken til den økte forekomsten av angst, men heller at økt angstnivå var assosiert med bruk av rusmidler generelt.



Wu et al. [61] studerte forekomst av psykopatologi hos kvinnelige, lavinntekts ecstasybrukere og kontroller. De fant en generelt høy forekomst av psykopatologi hos de med tidligere ecstasybruk, spesielt regelbrytende atferd. Samtidig ble det observert en assosiasjon mellom nylig rusbruk generelt og høyere forekomst av psykopatologi. Forfatterne diskuterte av nylig rusbruk generelt kunne være årsaken til den observerte psykopatologien, fremfor ecstasybruken i seg selv.

En studie av Thomasius et al. [62] fant en økt forekomst av rusrelatert psykopatologi i ecstasygruppen, sammenlignet med ikke-rusmiddelbrukere. Det var da snakk om en rusavhengighet, eller en residualtilstand eller sent innsettende affektiv lidelse etter inntak av et rusmiddel som varte lengre enn det som var forventet av rusmiddelet i seg selv. Dette funnet gjaldt både nåværende brukere, og tidligere brukere med minst 5 måneder abstinensid. Den observerte økningen i rusrelatert psykopatologi korrelerte med kumulativ livsdose ecstasy inntatt. Det ble ikke observert en økt forekomst av ikke-rusutløst psykopatologi hos ecstasy-brukerne, som omfattet affektive lidelser, angst-lidelser, spiseforstyrrelser, tilpasningsforstyrrelser og ADHD.

Yen og Hsu [63] undersøkte en gruppe ungdom som hadde blitt arrestert for bruk av ecstasy, og studerte sammenhengen mellom psykopatologi og tegn til klinisk avhengighet av ecstasy. Deres resultater indikerte at høyere bruk var assosiert med flere symptomer på avhengighet, og at de med flest tegn til avhengighet også hadde mest psykopatologi.

Oppsummert, kunne fire av de syv inkluderte studiene konkludere med å ha funnet økt psykopatologi hos ecstasybrukere, men kun to av disse hadde kontrollert for annen rusbruk. Det ble funnet en økt tendens til depresjon, angst, somatisering og en assosiasjon mellom generelt økt forekomst av psykopatologi og symptomer på ecstasyavhengighet. En fullstendig oversikt over forholdet mellom undersøkt psykopatologi og resultater, er vist i tabell 6.

## **Diskusjon**

Denne litteraturgjennomgangen hadde som formål å kartlegge kognitive og psykiske langtidseffekter som har blitt tilknyttet ecstasybruk, ved å gjennomgå studier utført de siste 15 årene. Tjue-fem studier om kognitive langtidseffekter og 7 studier om psykiske langtidseffekter etter ecstasybruk ble gjennomgått. Blant disse kunne henholdsvis 20 og 4

studier konkludere med å ha funnet en indikasjon på slike langtidseffekter. Henholdsvis 13 og 2 av studiene hadde kontrollert for annen rusbruk blant deltakerne. Sammenlagt, viste studiene utfall på et bredt spekter av kognitive funksjoner og psykiske lidelser. Hovedfunnene vil videre omtales.

Blant studiene som så på kognitive langtidseffekter, ble flest funn observert på hukommelse, eksekutiv funksjon og oppmerksomhet. Dette tilsier at bruk av ecstasy vil kunne påvirke hverdagen til de det gjelder på ulike måter. Affeksjon av hukommelsen vil naturligvis gjøre at det blir vanskeligere blant annet å huske avtaler og lære nye ting, og verbal hukommelse er viktig for å huske muntlig presentert informasjon [64]. Redusert eksekutiv funksjon vil kunne ses som redusert evne til problemløsning, planlegging og gjennomføring av komplekse oppgaver samt målrettet atferd [65]. Dersom disse affeksjonene foregår på et subklinisk nivå, slik noen forfattere har konkludert [41, 46], er det foreslått at dette kan skyldes kompensasjonsmekanismer i hjernen [54, 55]. Det kan derfor tenkes at man kanskje heller opplever at disse funksjonene svekkes tidligere i aldringsprosessen, enn hva man ville sett uten eksponering for MDMA.

Blant de studerte psykiske langtidseffektene, ble depresjon, angst, somatisering, rusutløste affektive og kognitive lidelser observert, samt økt generell psykopatologi hos de med avhengighetssymptomer.

Resultatene presentert her, er i overensstemmelse med de fra Høiseth et al. [19], som fant at de fleste studiene som undersøkte kognitiv funksjon hos ecstasybrukere viste tegn til nedsatt kognitiv funksjon, selv etter kontroll for bruk av andre rusmidler. Videre, fant Høiseth et al. at hukommelse var den kognitive funksjonen som var spesielt nedsatt, noe denne litteraturgjennomgangen støtter, ettersom funksjoner relatert til hukommelse var det som hyppigst ble funnet redusert hos ecstasybrukere, hvorav verbal hukommelse var mest affisert (se tabell 3).

Samtidig er forholdet mellom ecstasybruk og psykiske langtidseffekter mindre tydelig, da både denne litteraturgjennomgangen og den til Høiseth et al. viste overhyppighet av psykiske langtidseffekter hos ecstasybrukere, men at denne sammenhengen ofte forsvant etter kontroll for annen rusbruk. Hvilke psykiske lidelser brukerne kan være mest utsatt for, forblir også uklart ettersom det ikke var én enkelt lidelse som skilte seg ut (se tabell 6).

Flere av studiene observerte også en negativ korrelasjon mellom avvikende testresultater og abstinensid [37-39, 42, 52, 54, 55], dog ikke alle [31, 33]. Dette funnet tyder på at det kan foreligge en recovery, altså bedring, av en eventuell nevrotoksisitet, og dermed si noe om alvorlighetsgraden av langtidseffektene. Tidligere har også bilderadiologiske studier funnet tegn til recovery av observerte langtidseffekter hos ecstasybrukere, men det er uklart hvorvidt den observerte bedringen indikerer en normalisering av påvirkede strukturer, eller om det dreier seg om en patologisk kompensasjon uten funksjonell bedring [28].

Samtidig er det flere funn som tyder på at det i hovedsak er de med tung ecstasybruk som får registrerbare langtidseffekter av rusmiddelet. Casco et al. sammenlignet en gruppe tunge brukere (gjennomsnittlig 1054 episoder med bruk) med moderate brukere (gjennomsnittlig 52.4 episoder) ved bruk av EEG samtidig som lysstimuli ble gitt [47]. Begge brukergruppene hadde funn på EEG sammenlignet med kontroller, men de tyngre brukere hadde flere påvirkede områder. De tyngre brukerne begikk samtidig flere feil på den kognitive testen enn både moderate brukere og ikke-ecstasybrukere. Flere studier har også funnet en positiv korrelasjon mellom kumulativ livsdose ecstasy og redusert kognitiv funksjon hos ecstasybrukerne [40, 41, 43, 44, 46, 50, 52-55]. Dette kan tyde på at tyngre brukere rammes hardere av konsekvensene.

Hvorvidt det er størrelsen på de inntatte enkeltdosene, eller den totale mengden inntatt på livstid, som er avgjørende for skadeomfanget, vil kunne tenkes å være viktig i vurderingen av om MDMA skal kunne brukes i behandling. Flere av de gjennomgåtte studiene har benyttet en gruppe voksne ecstasybrukere med en lettere historie av ecstasybruk, opp til et gjennomsnitt på 60 tabletter/episoder [30, 34, 35, 37, 45, 53], og noen av disse har funnet tegn til kognitive langtidseffekter [37, 45, 53], men ikke alle [30, 34, 35]. Det er også resultater som tyder på at de som oppfyller diagnosekravene for avhengighet, er de som presenterer med flest langtidseffekter [33, 63].

Det er også mulig at genetiske forhold hos enkeltindividet kan påvirke effekten av ecstasy, noe som også vil kunne forklare noe av variasjonen som har blitt observert i disse studiene. Studier som har sett på forholdet mellom genetikk og konsekvensen av ecstasybruk, har funnet en signifikant assosiasjon mellom enkelte gen-polymorfismer og grad av kognitiv reduksjon etter inntak av ecstasy. COMT og SERT er to molekyler som er involvert i

henholdsvis metabolismen og effekten av ecstasy, og det har dermed blitt spekulert om polymorfisme av disse kan forklare noe av variabiliteten i resultatene til studier på konsekvenser av ecstasy. Polymorfismer av disse genene har også i seg selv vist en sammenheng med kognisjon og psykopatologi [66, 67].

Cuyas et al. fant at MDMA-brukere med COMT-polymorfismen val/val og SERT-polymorfismen s/s hadde dårligere visospasial oppmerksomhet og hukommelse enn kontroller med samme genotype. Samtidig ble ultrasnørriske CYP2D6-metabolisørere assosiert med dårligere verbal flyt [68], som utgjør en del av eksekutiv funksjon. Den samme forskergruppen hadde også tidligere funnet en assosiasjon mellom COMT-polymorfisme og evne til verbal flyt hos ecstasybrukere [69]. På en annen side fant Schilt et al., at de med val/val polymorfismen til COMT var mindre sensitive for de nevrotoksiske effektene på verbal læring [70]. Det er også sett en sammenheng mellom SERT-polymorfisme og prevalens av affektive lidelser hos ecstasybrukere [71].

## **Begrensninger**

En svakhet ved studiene gjennomgått, er deres observasjonelle design. Brukerne som deltar i studiene har nesten alltid et høyt forbruk av andre rusmidler i tillegg til ecstasy. Dette gjør det vanskelig å isolere effekten av MDMA. Flere studier har forsøkt å eliminere denne konfunderende faktoren, men usikkerheten forblir likevel. For eksempel finner noen studier en spesielt sterk sammenheng mellom cannabis-inntak og redusert kognitiv funksjon hos MDMA-brukerne [34-36]. Andre studier finner derimot at MDMA-inntaket er en tydeligere årsak [31, 40, 44, 52].

En annen svakhet med observasjonelle studier, er at dataene baseres på selvrapperte konsum. Dette er et problem, både fordi det er vanskelig for deltakerne å huske et nøyaktig livstidskonsum, og fordi en tablett med ecstasy kan inneholde ulike mengder MDMA i tillegg andre stoffer. Ecstasy kan også ha blitt inntatt samtidig som alkohol eller andre rusmidler, noe som kan gi både farmakokinetiske og -dynamiske interaksjoner, slik at toksisiteten av MDMA påvirkes av de andre inntatte stoffene.

Variasjon i inntaksmåte og omgivelser ved ecstasybruk, blant deltakerne i studiene, vil også kunne bidra til å gi et feilaktig bilde på sammenhengen mellom dose og effekt. Ecstasy sin

grad av nevrotoksisitet kan mulig påvirkes av temperaturen i rommet [72], og dermed potensielt kunne gi ulik konsekvens avhengig av om stoffet inntas på et diskotek, hjemme eller utendørs.

I tillegg til å være observasjonelle studier, var de aller fleste også tverrsnittstudier. Dette medbringer en usikkerhet rundt hvorvidt den observerte dysfunksjonen er en konsekvens av MDMA-bruken eller om den var til stede forut for MDMA-eksponeringen. Dette er spesielt viktig for serotonerg dysfunksjon, ettersom det har blitt trukket en assosiasjon mellom spenningssøkende atferd, som regnes som en risikofaktor for rusbruk, og redusert serotonerg funksjon [73].

Til tross for disse metodologiske svakhetene, er det et stort antall studier som har funnet tegn til serotonerg nevrotoksisitet eller dysfunksjon hos MDMA-brukere, noe som styrker mistanken om at ecstasy kan føre til langvarige negative konsekvenser.

### **Fremtidige studier**

Det er behov for longitudinelle studier som kan skille mellom premorbiditet og konsekvenser av rusmiddelinntaket. Det vil også være fordelaktig å benytte forsøkspersoner som ikke inntar andre rusmidler i studieperioden, slik at effekten av MDMA kan skilles fra mulig effekt av andre rusmidler.

En kontrollert randomisert studie på MDMA med placebo i kontrollerte omgivelser vil kunne eliminere mange konfunderende faktorer. Interaksjoner mellom ecstasy og andre rusmidler eller legemidler, samt påvirkning av toksiske effekter som følge av aktivitetsnivå og temperatur, er eksempler på slike konfunderende faktorer. Slike studier er imidlertid vanskelig å utføre, ettersom det er etiske begrensninger med å gi MDMA til ellers friske mennesker når stoffet er kjent for å gi nevrotoksisk skade på dyr.

I flere land har det blitt utført studier på pasienter som har mottatt ecstasy i behandling for PTSD, etter å ikke ha respondert på annen behandling [16]. Det kan være hensiktsmessig også å kartlegge kognitiv funksjon og tilstedeværelse av andre psykiske plager under behandlingsperioden hos slike pasienter i fremtiden.

## **Konklusjon**

Studier om kognitive og psykiske langtidseffekter etter ecstasybruk, utført de siste 15 årene, har vist en sterkere sammenheng mellom ecstasybruk og redusert kognitiv funksjon enn med psykiske lidelser. For kognitive lidelser var svekket verbal hukommelse det hyppigste funnet hos ecstasybrukere, mens for psykiske lidelser var det ikke én enkelt lidelse som skilte seg ut. Flere studier har observert tegn til mulig reversibilitet av de kognitive svekkelsene. Det er nå behov for flere studier der dosering og omgivelser kontrolleres i større grad, for å redusere mengden konfunderende faktorer som disse studiene ofte har.

Tabell 1 : Studier om sammenhengen mellom ecstasy-bruk og forekomst av nedsatt kognitiv funksjoner

Artikkel [referanse]	Antall ecstasy-brukere undersøkt	Kontrollgrupper (n)	Kumulativ livstidsdose ecstasy inntatt <sup>1</sup>	Dager siden ecstasy sist ble inntatt <sup>1</sup>	Nedsatt kognitiv funksjon hos ecstasy-brukere?	Signifikans etter kontroll for annen rusmiddelbruk?	Tegn til recovery?
Bedi and Redman, 2008 [41]	45	Andre rusmidler (48) Ingen rusmidler (40)	170.6 (362.8) tab.	79.2 (108.5)	Nei	Ja	Ikke kommentert
Burgess et al., 2011 [48]	15	Cannabis (14) Ingen rusmidler (13)	138 (119) ep.	Minst 10	Ja	Ikke utført	Ikke kommentert
Casco et al., 2005 [47]	16	Ingen rusmidler (18)	Tunge brukere: 1054 (720) ep. Moderate brukere: 52.4 (3.3) ep.	Tunge brukere: 913 Moderate brukere: 767	Ja	Ikke utført	Ikke kommentert
Clark et al., 2009 [36]	14 (nåværende brukere) 14 (tidligere brukere)	Cannabis (15) Ingen rusmidler (19)	609.1 (703.2) tab. 1000.8 (1792.4) tab.	71.9 (66.0) 1059.4 (1105.8)	Ja <sup>2</sup>	Ikke utført	Ikke kommentert
Dafters, 2006 [44]	33	Cannabis (17) Ingen rusmidler (18)	522.33 (936.71) tab. 475.87 (406.41) tab.	Minst 5	Ja	Ja	Ikke kommentert
Daumann et al., 2005 [51]	12	Cannabis (12)	201.73 (224.18) tab.	51.64 (56.37)	Ja	Ja	Ikke kommentert
de Sola et al., 2008 [46]	20	Cannabis (13) Ingen rusmidler (26)	Baseline: 206 (228.3) tab.	Minst 3	Ja	Ikke utført	Ikke kommentert
de Sola et al., 2008 [50]	11	Cannabis (9) Ingen rusmidler (21)	Baseline: 207.4 (151.0) tab.	Minst 3	Nei	Nei	Ikke kommentert
Golding et al., 2007 [37]	20 (nåværende brukere) 20 (tidligere brukere)	Andre rusmidler (20)	55.05 (56) tab. 64.7 (58.35) tabletter	49 (31) 666 (543.1)	Ja	Ikke utført	Ja
Hadjiefthyvoulou et al., 2011 [39]	42	Andre rusmidler (31)	668.88 (1234.67) tab.	28 (182)	Ja	Ja	Ja
Hadjiefthyvoulou et al., 2012 [38]	42 (nåværende brukere) 18 (tidligere brukere)	Andre rusmidler (50)	750.29 (1293.51) tab. 395.44 (885.49) tab.	39.97 (43.68) 737.31 (648.83)	Ja	Ja	Ja
Hanson et al., 2008 [30]	22	Andre rusmidler (30) Ingen rusmidler (29)	38.0 (32.0) ep.	221.9 (294.7)	Ja	Nei	Ikke kommentert
Hansons and Luciana, 2004 [33]	26	Ingen rusmidler (26)	64.9 (122.9) ep.	76.3 (73.5)	Ja	Ja	Nei
Hansons and Luciana, 2010 [34]	34	Andre rusmidler (18) Ingen rusmidler (29)	17.1 (27.4) ep.	356.3 (433.3)	Ja	Nei	Ikke kommentert
Jacobsen et al., 2004 [52]	6	Cannabis (6)	10 ep.	<i>fremkommer ikke</i>	Ja	Ja	Ja
Lamers et al., 2006 [35]	11	Cannabis (15) Ingen rusmidler (15)	37.6 (33.6) ep.	228.1 (140.3)	Ja	Nei	
Medina et al., 2005 [40]	48	Cannabis (17)	267 (482) tab.	161 (128)	Ja <sup>3</sup>	Ja	Usikker
Quednow et al., 2007 [31]	19	Cannabis (19) Ingen rusmidler (19)	457.9 (433.9) tab.	17.4 (14.6)	Ja	Ja	Nei
Roberts and Montgomery, 2015 [54]	20	Ingen rusmidler (20)	431.75 (885.08) tab.	121.8 (209.72)	Ja	Ja	Ja
Roberts and Montgomery, 2015 [55]	20	Ingen rusmidler (20)	431.75 (885.08) tab.	Minst 7	Ja	Ja	Ja
Roberts et al., 2013 [49]	20	Andre rusmidler (20) Ingen rusmidler (20)	117.65 (301.73) tab.	Minst 7	Ja	Ja	Ikke kommentert
Roiser et al., 2007 [32]	30 (nåværende brukere) 20 (tidligere brukere)	Andre rusmidler (30) Ingen rusmidler (30)	274.6 (410.4) tab. 792.6 (1525.8) tab.	75 (79) 1021 (1018)	Ja	Nei	Ikke kommentert
Salomon et al., 2012 [53]	14	Andre rusmidler (10)	47.304 (40.366) tab.	669.4 (664.5)	Ja	Ja	Ikke kommentert
Wagner et al., 2013 [45]	23	Cannabis (43)	Studieåret: 33.6 (7.2) tab.	Minst 7	Ja	Nei	Ikke kommentert
Yip and Lee, 2006 [42]	100	Ingen rusmidler (100)	35.84 (13.21) tab.	62.4 (14.3)	Ja	Ja	Ja

1: verdi oppgitt i *gjennomsnitt (standard-deviasjon)* der dette har vært mulig.

2: kun selv-rapportert impulsivitet hos tidligere ecstasy-brukere var signifikant økt.

3: signifikant korrelasjon mellom dårligere test-resultater og kumulativ ecstasy-bruk ble funnet, men ingen signifikant gruppe-forskjell.

ep. = episoder

tab. = tabletter

Tabell 2 : Oversikt over hvilke kognitive funksjoner de ulike studiene undersøkte

Artikkel	Hva har blitt undersøkt?		Redusert hos ecstasy-brukere?
Bedi and Redman, 2008	Hukommelse	Hukommelse, prospektiv	Nei
		Hukommelse, verbal	Delvis
		Hukommelse, visuell	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Delvis
	Eksekutiv funksjon	Eksekutiv funksjon	Nei
		Verbal flyt	Nei
Burgess et al., 2011	Kognitiv funksjon, samlet	Kognitiv svikt, selv-rapportert	Nei
	Hukommelse	Hukommelse, selv-rapportert	Nei
		Hukommelse, gjenkjennelse	Nei
	EEG		Ja
Casco et al., 2005	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Ja
	EEG		Ja
Clark et al., 2009	Impulsivitet	Impulsivitet, objektiv	Nei
		Impulsivitet, selvrapportert	Ja
Dafters, 2006	Eksekutiv funksjon	Inhibisjon	Nei
		Kognitiv fleksibilitet	Ja
	Hukommelse	Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
Daumann et al., 2005	fMRI		Ja
	Hukommelse	Hukommelse, gjenkjennelse	Nei
de Sola et al., 2008	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Nei
	Eksekutiv funksjon	Planlegging	Nei
		Verbal flyt	Ja
	Prosesseringshastighet	Prosesseringshastighet	Nei
	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Nei
		Hukommelse, visuell	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
de Sola et al., 2008	EEG		Nei
Golding et al., 2007	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
	Persepsjon	Persepsjon	Nei
	Eksekutiv funksjon	Beslutningstaking	Nei
	Psykomotorikk	Psykomotorikk	Nei
	Kognitiv funksjon, samlet	Kognitiv funksjon, samlet	Ja
Hadjiefthyvoulou et al., 2011	Kognitiv funksjon, samlet	Kognitiv svikt, selv-rapportert	Nei
	Hukommelse	Hukommelse, prospektiv	Ja
		Hukommelse, selv-rapportert	Ja
Hadjiefthyvoulou et al., 2012	Eksekutiv funksjon	Eksekutiv funksjon, selv-rapportert	Ja
Hanson et al., 2008	Eksekutiv funksjon	Beslutningstaking	Nei
	Impulsivitet	Impulsivitet, selvrapportert	Nei
Hansons and Luciana, 2004	Psykomotorikk	Psykomotorisk hastighet	Ja
	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Ja
	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Ja
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Ja
Eksekutiv funksjon	Verbal flyt	Ja	
Hansons and Luciana, 2010	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
	Eksekutiv funksjon	Verbal flyt	Nei
		Inhibisjon	Nei
	Psykomotorikk	Psykomotorisk hastighet	Nei



Artikkel	Hva har blitt undersøkt?		Redusert hos ecstasy-brukere?
Jacobsen et al., 2004	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Ja
	fMRI		Ja
Lamers et al., 2006	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Nei
		Hukommelse, visuell	Nei
	Psykomotorikk	Psykomotorisk hastighet	Nei
	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Nei
	Eksekutiv funksjon	Kognitiv fleksibilitet	Nei
		Inhibisjon	Nei
Beslutningstaking		Nei	
Medina et al., 2005	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Nei
	Hukommelse	Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
		Hukommelse, visuell	Nei
		Hukommelse, verbal	Ja
	Eksekutiv funksjon	Inhibisjon	Nei
		Verbal flyt	Nei
		Kognitiv fleksibilitet	Nei
Psykomotorikk	Psykomotorisk hastighet	Nei	
Quednow et al., 2007	Eksekutiv funksjon	Beslutningstaking	Ja
		Inhibisjon	Nei
	Impulsivitet	Impulsivitet, objektiv	Ja
Roberts and Montgomery, 2015	Eksekutiv funksjon	Inhibisjon	Nei
	fNIRS		Ja
Roberts and Montgomery, 2015	Eksekutiv funksjon	Verbal flyt	Nei
	fNIRS		Ja
Roberts et al., 2013	Eksekutiv funksjon	Inhibisjon	Nei
	EEG		Ja
Roiser et al., 2007	Hukommelse	Hukommelse, gjenkjenne	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
	Eksekutiv funksjon	Planlegging	Nei
		Beslutningstaking	Nei
Impulsivitet	Impulsivitet, selvrappert	Nei	
Salomon et al., 2012	Psykomotorikk	Psykomotorikk	Nei
	fMRI		Ja
Wagner et al., 2013	Hukommelse	Hukommelse, verbal	Nei
		Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
		Hukommelse, gjenkjenne	Ja
	Eksekutiv funksjon	Inhibisjon	Nei
		Kognitiv fleksibilitet	Nei
	Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Nei
	Prosesseringshastighet	Prosesseringshastighet	Nei
Psykomotorikk	Psykomotorisk hastighet	Nei	
Yip and Lee, 2006	Sosial kognisjon	Sosial kognisjon, gjenkjenning av følelser	Ja
	Hukommelse	Hukommelse, arbeidshukommelse	Nei
		Hukommelse, verbal	Ja
		Hukommelse, non-verbal	Ja
	Eksekutiv funksjon	Verbal flyt	Ja
		Figural flyt	Nei
		Kognitiv fleksibilitet	Nei
Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	Ja	

Delvis = resultatet hadde signifikant korrelasjon med ecstasy-bruk, men ingen signifikant gruppe-forskjell ble observert. Ja/Nei beskriver hvorvidt ecstasy-brukerne gjorde det signifikant dårligere enn kontrollene på denne testen. Dersom studien har kontrollert for annen rusbruk, er Ja/Nei basert på resultatet etter en slik kontroll er blitt utført.

Tabell 3 : Oversikt over signifikante resultater for redusert kognitiv funksjon

	DOMENE	ANTALL TESTET	ANTALL FUNNET
Hukommelse	Hukommelse, prospektiv	2	1
	Hukommelse, verbal	9	4
	Hukommelse, visuell	4	0
	Hukommelse, gjenkjennelse	4	1
	Hukommelse, arbeidshukommelse	10	2
	Hukommelse, non-verbal	1	1
	Hukommelse, selv-rapportert	2	1
Kognitiv funksjon, samlet	Kognitiv svikt, selv-rapportert	2	0
	Kognitiv funksjon, samlet	1	1
Impulsivitet	Impulsivitet, objektiv	2	1
	Impulsivitet, selvrapportert	3	1
Eksekutiv funksjon	Eksekutiv funksjon	1	0
	Eksekutiv funksjon, selv-rapportert	1	1
	Inhibisjon	8	0
	Planlegging	2	0
	Beslutningstaking	5	1
	Verbal flyt	7	3
	Figural flyt	1	0
Psykomotorikk	Kognitiv fleksibilitet	5	1
	Psykomotorikk	2	0
Psykomotorisk hastighet	Psykomotorisk hastighet	5	1
	Sosial kognisjon, gjenkjenning av følelser	1	1
Sosial kognisjon	Sosial kognisjon, gjenkjenning av følelser	1	1
Oppmerksomhet	Oppmerksomhet	8	4
Prosesseringshastighet	Prosesseringshastighet	2	0
Persepsjon	Persepsjon	1	0
fMRI		3	3
EEG		4	3
fNIRS		2	2
<b>TOTAL</b>		<b>98</b>	<b>33</b>

Dette er en oversikt over antall ganger et domene ble undersøkt, og antall ganger ecstasy-brukere hadde signifikante dårligere resultater enn kontroller ved slik undersøkelse.

Dersom studien har kontrollert for annen rusbruk, er resultatet etter en slik kontroll representert i tabellen.

Tabell 4 : Studier om sammenhengen mellom ecstasy-bruk og forekomst av psykopatologi

Artikkel [referanse]	Antall ecstasy-brukere undersøkt	Kontrollgrupper (n)	Kumulativ livstidsdose ecstasy inntatt <sup>1</sup>	Dager siden ecstasy sist ble inntatt <sup>1</sup>	Økt frekvens av psykopatologi hos ecstasy- brukere?	Signifikans etter kontroll for annen rusmiddelbruk?	Tegn til recovery?
de Win et al., 2007 [56]	30	Ingen	1.8 (1.3) tab.	53.9 (30.8)	Ja	Ja	Nei
Milani et al., 2004 [59]	94 (menn, tung bruk) 21 (kvinner, tung bruk) 68 (menn, lett bruk) 45 (kvinner, lett bruk)	Cannabis (96) Andre rusmidler (100) Ingen rusmidler (333)	Menn, tung bruk: 168.8 (222.7) <sup>2</sup> Menn, lett bruk: 7.2 (5.6) <sup>2</sup> Kvinner, tung bruk: 232.0 (350.1) <sup>2</sup> Kvinner, lett bruk: 7.2 (5.6) <sup>2</sup>	<i>fremkommer ikke</i>	Ja	Ikke utført	Ikke kommentert
Sumnall et al., 2004 [60]	64	Andre rusmidler (36)	85.54 (142.00) tabletter	Minst 3	Ja	Nei	Ikke kommentert
Thomasius et al., 2005 [62]	30 (nåværende) 31 (tidligere)	Andre rusmidler (29) Ingen rusmidler (30)	Tidligere: 821 (1267.27) tab. Nåværende: 768 (662.03) tab.	23 (16.14) 515 (495.07)	Ja	Ikke utført	Nei
Wagner et al., 2017 [57]	<i>fremkommer ikke</i>	<i>fremkommer ikke</i>	<i>fremkommer ikke</i>	<i>fremkommer ikke</i>	Nei	Nei	Ikke kommentert
Wu et al., 2008 [61]	106	Cannabis (173) Andre rusmidler (64) Ingen rusmidler (353)	<i>fremkommer ikke</i>	<i>fremkommer ikke</i>	Ja	Nei	Ikke kommentert
Yen and Hsu, 2007 [63]	200	Ingen	<i>fremkommer ikke</i>	<i>fremkommer ikke</i>	Ja	Ja	Ikke kommentert

1: verdi oppgitt i *gjennomsnitt (standard-deviasjon)* der dette har vært mulig.

2: artikkel har ikke presisert hvorvidt antallet refererer til tabletter eller episoder.

tab. = tabletter

Tabell 5: Oversikt over hvilke psykiske lidelser de ulike studiene undersøkte

Artikkel	Hva har blitt undersøkt?	Redusert hos ecstasy-brukere?
de Win et al., 2007	Depresjon	Nei
	Impulsivitet	Ja
	Spenningsøking	Nei
Milani et al., 2004	Angst	Nei
	Depresjon	Nei
	Somatisering	Nei
Sumnall et al., 2004	OCD	Nei
	Depresjon	Nei
	Dissosiasjon	Nei
	Angst	Nei
Thomasius et al., 2005	Depresjon	Nei
	Angst	Nei
	ADHD	Nei
	Spiseforstyrrelse	Nei
	Tilpasningsforstyrrelse	Nei
	Rusutløst persisterende affektiv lidelse	Ja
	Rusutløst persisterende angstlidelse	Ja
	Rusutløst persisterende kognitiv lidelse	Ja
	Rusutløst persisterende psykose	Nei
Wagner et al., 2017	Somatisering	Nei
	OCD	Nei
	Depresjon	Nei
	Angst	Nei
	Hostility	Nei
	Paranoia	Nei
	Psykose	Nei
	Interpersonlig sensitivitet	Nei
Wu et al., 2008	Angst	Nei
	Depresjon	Nei
	Somatisering	Nei
	Tankeproblemer	Nei
	Oppmerksomhet	Nei
	Aggresjon	Nei
	Regelbrytende atferd	Nei
	Internalisering	Nei
	Eksternalisering	Nei
Yen and Hsu, 2007	Avhengighet / generell psykopatologi	Ja

Ja/Nei beskriver hvorvidt ecstasy-brukerne gjorde det signifikant dårligere enn kontrollene på denne testen. Dersom studien har kontrollert for annen rusbruk, er Ja/Nei basert på resultatet etter en slik kontroll er blitt utført. Tabellen er delt i to, for at hele skulle kunne vises samlet.

Tabell 6 : Oversikt over signifikante resultater for psykopatologi

DOMENE	ANTALL STUDIER TESTET	ANTALL STUDIER FUNNET
ADHD	1	0
Aggresjon	1	0
Angst	5	0
Avhengighet / generell psykopatologi	1	1
Depresjon	6	0
Dissosiasjon	1	0
Eksternalisering	1	0
Hostility	1	0
Impulsivitet	1	1
Internalisering	1	0
Interpersonlig sensitivitet	1	0
OCD	2	0
Oppmerksomhet	1	0
Paranoia	1	0
Psykose	1	0
Regelbrytende atferd	1	0
Rusutløst persisterende affektiv lidelse	1	1
Rusutløst persisterende angstlidelse	1	1
Rusutløst persisterende kognitiv lidelse	1	1
Rusutløst persisterende psykose	1	0
Somatisering	3	0
Spenningsøkning	1	0
Spiseforstyrrelse	1	0
Tankeproblemer	1	0
Tilpasningsforstyrrelse	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>	<b>5</b>

Dette er en oversikt over antall ganger et domene ble undersøkt, og antall ganger ecstasy-brukere hadde signifikante dårligere resultater enn kontroller ved slik undersøkelse. Dersom studien har kontrollert for annen rusbruk, er resultatet etter en slik kontroll representert i tabellen.

## Litteraturliste

1. Freudenmann, R.W., F. Oxler, and S. Bernschneider-Reif, *The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents*. *Addiction*, 2006. **101**(9): p. 1241-5.
2. Passie, T. and U. Benzenhofer, *The History of MDMA as an Underground Drug in the United States, 1960-1979*. *J Psychoactive Drugs*, 2016. **48**(2): p. 67-75.
3. Riedlinger, J.E., *The scheduling of MDMA: a pharmacist's perspective*. *J Psychoactive Drugs*, 1985. **17**(3): p. 167-71.
4. Grinspoon, L. and J.B. Bakalar, *Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process?* *Am J Psychother*, 1986. **40**(3): p. 393-404.
5. Schmidt, C.J., L. Wu, and W. Lovenberg, *Methylenedioxyamphetamine: a potentially neurotoxic amphetamine analogue*. *Eur J Pharmacol*, 1986. **124**(1-2): p. 175-8.
6. Muller, F., et al., *Neuroimaging of chronic MDMA ("ecstasy") effects: A meta-analysis*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. **96**: p. 10-20.
7. Garg, A., et al., *Functional Magnetic Resonance Imaging in Abstinent MDMA Users: A Review*. *Curr Drug Abuse Rev*, 2015. **8**(1): p. 15-25.
8. Buhot, M.C., *Serotonin receptors in cognitive behaviors*. *Curr Opin Neurobiol*, 1997. **7**(2): p. 243-54.
9. Schmitt, J.A., et al., *Serotonin and human cognitive performance*. *Curr Pharm Des*, 2006. **12**(20): p. 2473-86.
10. Naughton, M., J.B. Mulrooney, and B.E. Leonard, *A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders*. *Hum Psychopharmacol*, 2000. **15**(6): p. 397-415.
11. *Forskrift om endring i forskrift om narkotika m. v. (Narkotikalisten)*, in *Avd I 1986 Nr. 20*. 1986, Sosialdepartementet.
12. *List of: Scheduling Actions, Controlled Substances and Regulated Chemicals*. 2020; Available from: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/orangebook.pdf>.
13. *Europeisk narkotikarapport 2019: Trender og utviklinger*, in *Europeisk overvåkingssenter for narkotika og narkotikamisbruk 2019*: Den europeiske unions publikasjonskontor, Luxembourg.
14. Sandøy, T.A. *Narkotikabruk i Norge*. 2018 18.09.2018 [cited 2020 12.01.20]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/narkotikainorge/bruk-av-narkotika/narkotikabruk-i-norge/>.
15. Gjerde, A.L.B.-J.J.B.A.H.F.H., *Rusmiddelbruk blant folk «på byen» i Oslo og seks andre byer på Østlandet*, in *Utelivsstudien 2017*. 2017, Folkehelseinstituttet. p. 22.
16. Bahji, A., et al., *Efficacy of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020. **96**: p. 109735.
17. Feduccia, A.A., et al., *Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline*. *Front Psychiatry*, 2019. **10**: p. 650.
18. Thal, S.B. and M.J.J. Lommen, *Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder*. *J Contemp Psychother*, 2018. **48**(2): p. 99-108.
19. Hoiseth, G., et al., *[Psychiatric and cognitive long-term effects of ecstasy]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006. **126**(5): p. 596-8.
20. Simmler, L.D. and M.E. Liechti, *Pharmacology of MDMA- and Amphetamine-Like New Psychoactive Substances*. *Handb Exp Pharmacol*, 2018. **252**: p. 143-164.
21. Nichols, D.E., *Hallucinogens*. *Pharmacol Ther*, 2004. **101**(2): p. 131-81.
22. Maurer, H.H., et al., *Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy')*. *Toxicol Lett*, 2000. **112-113**: p. 133-42.
23. Green, A.R., et al., *The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy")*. *Pharmacol Rev*, 2003. **55**(3): p. 463-508.
24. *MDMA*. Rusmidler [cited 2019 29.11.19]; Available from: <https://rusopplysningen.no/mdma>.
25. Farre, M., et al., *Human pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4 h apart* *Human pharmacology of MDMA after repeated doses taken 4 h apart*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015. **25**(10): p. 1637-49.
26. Degenhardt, L., R. Bruno, and L. Topp, *Is ecstasy a drug of dependence?* *Drug Alcohol Depend*, 2010. **107**(1): p. 1-10.

27. Moratalla, R., et al., *Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms*. Prog Neurobiol, 2017. **155**: p. 149-170.
28. Vegting, Y., L. Reneman, and J. Booij, *The effects of ecstasy on neurotransmitter systems: a review on the findings of molecular imaging studies*. Psychopharmacology (Berl), 2016. **233**(19-20): p. 3473-501.
29. Green, A.R., et al., *Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans*. Br J Pharmacol, 2012. **166**(5): p. 1523-36.
30. Hanson, K.L., M. Luciana, and K. Sullwold, *Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users*. Drug Alcohol Depend, 2008. **96**(1-2): p. 99-110.
31. Quednow, B.B., et al., *Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy")*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 517-30.
32. Roiser, J.P., R.D. Rogers, and B.J. Sahakian, *Neuropsychological function in ecstasy users: a study controlling for polydrug use*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 505-16.
33. Hanson, K.L. and M. Luciana, *Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use*. Psychol Med, 2004. **34**(2): p. 229-46.
34. Hanson, K.L. and M. Luciana, *Neurocognitive impairments in MDMA and other drug users: MDMA alone may not be a cognitive risk factor*. J Clin Exp Neuropsychol, 2010. **32**(4): p. 337-49.
35. Lamers, C.T., et al., *Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 302-11.
36. Clark, L., et al., *Disrupted 'reflection' impulsivity in cannabis users but not current or former ecstasy users*. J Psychopharmacol, 2009. **23**(1): p. 14-22.
37. Golding, J.F., et al., *Cognitive performance in light current users and ex-users of ecstasy (MDMA) and controls*. Am J Drug Alcohol Abuse, 2007. **33**(2): p. 301-7.
38. Hadjiefthyvoulou, F., et al., *Self-reports of executive dysfunction in current ecstasy/polydrug Users*. Cogn Behav Neurol, 2012. **25**(3): p. 128-38.
39. Hadjiefthyvoulou, F., et al., *Everyday and prospective memory deficits in ecstasy/polydrug users*. J Psychopharmacol, 2011. **25**(4): p. 453-64.
40. Medina, K.L., P.K. Shear, and K. Corcoran, *Ecstasy (MDMA) exposure and neuropsychological functioning: a polydrug perspective*. J Int Neuropsychol Soc, 2005. **11**(6): p. 753-65.
41. Bedi, G. and J. Redman, *Ecstasy use and higher-level cognitive functions: weak effects of ecstasy after control for potential confounds*. Psychol Med, 2008. **38**(9): p. 1319-30.
42. Yip, J.T. and T.M. Lee, *Selective impairment of sadness and disgust recognition in abstinent ecstasy users*. Neuropsychologia, 2006. **44**(6): p. 959-65.
43. Yip, J.T. and T.M. Lee, *Effect of ecstasy use on neuropsychological function: a study in Hong Kong*. Psychopharmacology (Berl), 2005. **179**(3): p. 620-8.
44. Dafters, R.I., *Chronic ecstasy (MDMA) use is associated with deficits in task-switching but not inhibition or memory updating executive functions*. Drug Alcohol Depend, 2006. **83**(2): p. 181-4.
45. Wagner, D., et al., *A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users*. Addiction, 2013. **108**(1): p. 136-45.
46. de Sola Llopis, S., et al., *Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study*. J Psychopharmacol, 2008. **22**(5): p. 498-510.
47. Casco, C., et al., *Long-term effects of MDMA (Ecstasy) on the human central nervous system revealed by visual evoked potentials*. Addict Biol, 2005. **10**(2): p. 187-95.
48. Burgess, A.P., et al., *Event related potential (ERP) evidence for selective impairment of verbal recollection in abstinent recreational methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")/polydrug users*. Psychopharmacology (Berl), 2011. **216**(4): p. 545-56.
49. Roberts, C.A., et al., *Electrophysiological indices of response inhibition in human polydrug users*. J Psychopharmacol, 2013. **27**(9): p. 779-89.
50. de Sola, S., et al., *Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study*. Psychopharmacology (Berl), 2008. **200**(3): p. 425-37.
51. Daumann, J., et al., *Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users*. Psychopharmacology (Berl), 2005. **180**(4): p. 607-11.
52. Jacobsen, L.K., et al., *Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 383-90.
53. Salomon, R.M., et al., *MDMA (Ecstasy) association with impaired fMRI BOLD thalamic coherence and functional connectivity*. Drug Alcohol Depend, 2012. **120**(1-3): p. 41-7.

54. Roberts, C.A. and C. Montgomery, *fNIRS suggests increased effort during executive access in ecstasy polydrug users*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015. **232**(9): p. 1571-82.
55. Roberts, C. and C. Montgomery, *Cortical oxygenation suggests increased effort during cognitive inhibition in ecstasy polydrug users*. *Journal of Psychopharmacology*, 2015. **29**(11): p. 1170-1181.
56. de Win, M.M., et al., *A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users*. *Neuropsychopharmacology*, 2007. **32**(2): p. 458-70.
57. Wagner, D., et al., *A Longitudinal Study of Self-Reported Psychopathology in Beginning Ecstasy and Amphetamine Users: A Third Follow-up Evaluation*. *Subst Use Misuse*, 2017. **52**(12): p. 1557-1564.
58. Wagner, D., et al., *A longitudinal study of self-reported psychopathology in early ecstasy and amphetamine users*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015. **232**(5): p. 897-905.
59. Milani, R.M., et al., *Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users*. *Addict Behav*, 2004. **29**(5): p. 965-71.
60. Sumnall, H.R., G.F. Wagstaff, and J.C. Cole, *Self-reported psychopathology in polydrug users*. *J Psychopharmacol*, 2004. **18**(1): p. 75-82.
61. Wu, Z.H., et al., *Self-reported psychopathology among young, low-income, female ecstasy users*. *J Addict Dis*, 2008. **27**(4): p. 81-90.
62. Thomasius, R., et al., *Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users*. *Addiction*, 2005. **100**(9): p. 1310-9.
63. Yen, C.F. and S.Y. Hsu, *Symptoms of ecstasy dependence and correlation with psychopathology in Taiwanese adolescents*. *J Nerv Ment Dis*, 2007. **195**(10): p. 866-9.
64. Tatsumi, I.F. and M. Watanabe, *Verbal Memory*, in *Encyclopedia of Neuroscience*, M.D. Binder, N. Hirokawa, and U. Windhorst, Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 4176-4178.
65. Jurado, M.B. and M. Rosselli, *The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding*. *Neuropsychol Rev*, 2007. **17**(3): p. 213-33.
66. Tunbridge, E.M., P.J. Harrison, and D.R. Weinberger, *Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond*. *Biol Psychiatry*, 2006. **60**(2): p. 141-51.
67. Price, J.S., et al., *Serotonin transporter gene moderates associations between mood, memory and hippocampal volume*. *Behav Brain Res*, 2013. **242**: p. 158-65.
68. Cuyas, E., et al., *The influence of genetic and environmental factors among MDMA users in cognitive performance*. *PLoS One*, 2011. **6**(11): p. e27206.
69. Fagundo, A.B., et al., *The influence of 5-HTT and COMT genotypes on verbal fluency in ecstasy users*. *J Psychopharmacol*, 2010. **24**(9): p. 1381-93.
70. Schilt, T., et al., *The effect of Ecstasy on memory is moderated by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009. **19**(2): p. 116-24.
71. Martin-Santos, R., et al., *5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study*. *Addict Biol*, 2010. **15**(1): p. 15-22.
72. Malberg, J.E. and L.S. Seiden, *Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat*. *J Neurosci*, 1998. **18**(13): p. 5086-94.
73. Netter, P., J. Hennig, and I.S. Roed, *Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior*. *Neuropsychobiology*, 1996. **34**(3): p. 155-65.