

Klinische en toxicologische aspecten van ecstasygebruik

e.j.m.pennings, k.z.konijn en f.a.de wolff

Methyleendioxyamfetamine (MDMA, de werkzame component van ecstasy(XTC)-tabletten) is een psychoactieve stof met een structuur verwant aan amfetamine. Na inname van MDMA ervaart de gebruiker gevoelens van verbondenheid en stelt hij zich open voor de eigen emoties en die van anderen. In de meeste gevallen gaat matig gebruik gepaard met een stemmingsverbetering. Daarnaast heeft MDMA ook een stimulerend effect en neemt het gevoelens van vermoeidheid weg. Als symptomen van acute toxiciteit worden beschreven: hypertensie, tachycardie, hyperthermie, verhoogde spierspanning, hyperreflexie, trismus, bruxisme, hoofdpijn, wijde, lichtstijve pupillen, slapeloosheid en anorexie.

Incidenteel leidt XTC-gebruik tot ernstige somatische complicaties, die levensbedreigend kunnen zijn.¹ Ook in dit tijdschrift is hieraan aandacht besteed.²⁻⁶ De belangrijkste complicaties zijn hyperthermie, leverbeschadiging en hyponatriëmie. Cerebrovasculaire accidenten zijn beschreven, maar de rol van MDMA in dezen staat niet vast. Ook komen psychische complicaties voor, zoals depressie, angst en paniek, en psychose. Het herstel van psychische complicaties is soms traag of onvolledig. In enkele gevallen is impulsief en agressief gedrag gemeld onder invloed van XTC. Een ontregeling van het impulsieve gedrag past bij de effecten van MDMA op het serotonerge systeem in de hersenen. Een langdurige ontregeling van serotonerge hersenfuncties ten gevolge van XTC-gebruik zou kunnen leiden tot psychische afwijkingen bij de gebruiker. Aanwijzingen hiervoor zijn onlangs gepubliceerd.^{7,8} Men vermoedt dat personen met een, al dan niet bekende, somatische of psychische aandoening verhoogd gevoelig zijn voor het krijgen van medische complicaties. Het gebruik van XTC door deze personen wordt daarom met klem afgeraden.¹

samenstelling van xtc-tabletten

Bezit, handel en synthese van MDMA is illegaal. De productie van MDMA-tabletten is derhalve verboden; ze vindt plaats met weinig aandacht voor kwaliteit en kwaliteitscontrole. De samenstelling van de tabletten wisselt daardoor voortdurend. Het gehalte aan MDMA kan sterk variëren en andere psychoactieve stoffen kunnen aanwezig zijn. Onder andere zijn tabletten aange-

samenvatting

– Methyleendioxyamfetamine (MDMA, de actieve component van ecstasy(XTC)-tabletten) is een psychoactieve stof met een structuur verwant aan amfetamine. Het heeft een stimulerend effect en vergroot gevoelens van openheid en verbondenheid.

– MDMA is neurotoxisch bij dieren. Het veroorzaakt bij hen een tekort aan serotonine in neuronale opslagplaatsen, remt tryptofaanhydroxylase en daarmee de serotoninesynthese en remt de heropname van serotonine in de neuronen. Het gevolg is een beschadiging van serotonerge axonuiteinden in het brein. Selectieve serotonineheropnameremmers beschermen tegen de neurotoxische effecten van MDMA.

– In de hersenen van XTC-gebruikers wordt een verminderd aantal bindingsplaatsen gevonden voor (+)[¹⁴C]McN-5652, een selectief neuroligand voor het serotoninetransporteiwit. XTC beschadigt dus ook bij mensen de serotonerge axonuiteinden in de hersenen. Omdat de klinische effecten op de lange termijn nog niet bekend zijn, ontraden wij het gebruik van XTC met kracht.

– Bij mensen zijn lichamelijke, levensbedreigende complicaties na XTC-gebruik: hyperthermie, hyponatriëmie en leverfalen. Psychiatrische complicaties zijn psychose, depressie, panische stoornissen en impulsief gedrag. De chronische psychose reageert slecht op behandeling.

troffen met amfetamine, metamfetamine, dimethoxybroomfenylethylamine, methyleendioxyethylamfetamine, efedrine, coffeïne of – in oktober 1997 – het parasympatholyticum atropine (bron: Drugs Informatie en Monitoring Systeem van het Trimbos Instituut te Utrecht). Het percentage tabletten met MDMA als enige psychoactieve stof daalde in 1997 van ruim 60 tot circa 20 en bedraagt momenteel – juni 1998 – weer circa 65. Het gemiddelde gehalte aan MDMA van aangeleverde tabletten in de periode mei-juni 1998 bedroeg 67 mg per tablet (SD: 27; uitersten: 17-169) (dr.L.A.G.J.M.van Aerts, schriftelijke mededeling, 1998).

neurofarmacologie en -toxicologie van ecstasy

De werking op het serotonerge systeem. Zijn belangrijkste invloed oefent MDMA uit op de cerebrale serotonerge neuronen. Dit blijkt uit onderzoek bij ratten en apen,⁹⁻¹¹ en past bij de effecten die MDMA heeft bij de mens.^{1,12} Serotonine is een neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel met onder meer een belangrijke rol voor de regulering van slaap, stemming, eetlust, geheugen, angst en impulsief gedrag.¹³ Al deze functies worden door MDMA beïnvloed.

MDMA is een indirect werkende serotonineagonist die op meerdere punten aangrijpt in de serotoninehuis-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Chemie, Farmacie en Toxicologie, Laboratorium voor Toxicologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Dr.E.J.M.Pennings, neurobiochemicus-toxicoloog; prof.dr.F.A.de Wolff, klinisch chemicus-toxicoloog.

Psychiatrisch Centrum Vogelenzang, Bennebroek.

Mw.K.Z.Konijn, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: dr.E.J.M.Pennings.

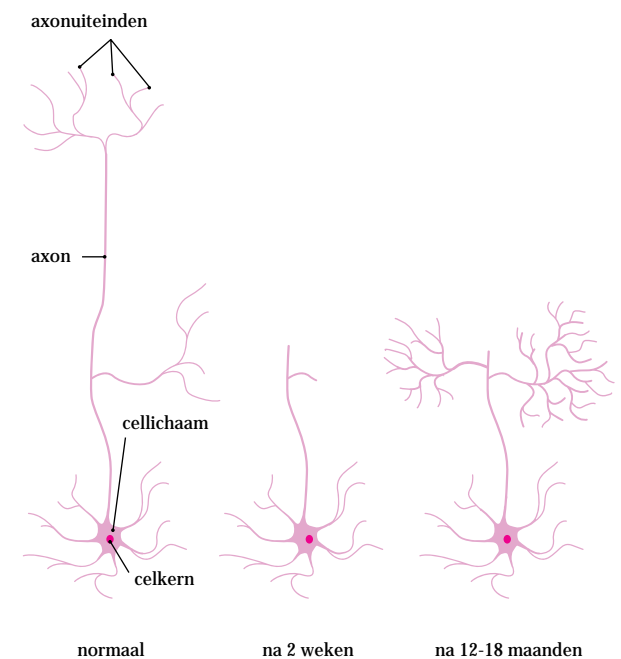
houding. Het veroorzaakt bij ratten en apen een massale afgifte van serotonine uit neuronale opslagplaatsen. Tevens remt MDMA de synthese van serotonine door remming van het enzym tryptofaanhydroxylase, en remt het de heropname en de afbraak van serotonine in het neuron. Deze processen leiden tot massale depletie van serotonine en afname van de metaboliet 5-hydroxyindolazijnzuur in de hersenen van proefdieren binnen 1-3 h na eenmalige toediening van MDMA. De neurochemische respons is bifasisch. Na een kortdurend herstel van de serotonineconcentratie binnen circa 24 h daalt deze opnieuw na 24-36 h. Dit markeert het begin van de tweede fase, die vele maanden tot meer dan een jaar kan aanhouden. In deze tweede fase blijven graadmeters van serotonerge activiteit verlaagd in de frontale cortex, het corpus striatum en de hippocampus.^{9 11 14}

Zowel de acute als de aanhoudende serotonerge effecten treden op na herhaalde toediening van een lage dosis MDMA of na eenmalige toediening van een hoge dosis. Bij apen is de benodigde eenmalige dosis 5 mg/kg lichaamsgewicht, bij ratten 10 mg/kg lichaamsgewicht, terwijl bij muizen de serotonerge parameters nog niet veranderen bij een enkele dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht.⁹⁻¹¹ Blijkbaar zijn primaten gevoeliger voor de serotonerge neurotoxische effecten van MDMA dan knaagdieren. Bij muizen betreft de werking van MDMA overwegend het dopaminerge systeem in het corpus striatum.¹¹ Dit blijkt onder andere uit de astrogliose en de depletie van dopamine in dit gebied.¹⁵ Bij ratten en apen is tot op heden geen proliferatie van gliaweefsel aangetoond na toediening van MDMA. De dosis MDMA die bij de mens stimulerend en euforiserend werkt, is circa 1 mg/kg lichaamsgewicht. Jongeren nemen vaak meer dan één XTC-tablet in. Inname van 8 of meer tabletten op een avond of in een weekend komt voor. Dit komt overeen met een dosis van circa 6 mg/kg lichaamsgewicht wanneer het gehalte aan MDMA circa 50 mg per tablet is. Het valt te verwachten dat bij de mens herhaald gebruik van één XTC-tablet leidt tot blijvende veranderingen van het cerebrale serotonerge systeem.

Neuro-endocriene effecten. Serotonine is betrokken bij de werking van het hypothalamo-hypofysaire systeem en bij de afgifte van neuro-endocriene hormonen in de bloedbaan. MDMA blijkt de afgifte van een aantal neuro-endocriene hormonen te verstoren. Bij ratten verhoogt MDMA de concentraties van corticosteron en prolactine in het bloed.^{16 17} Na herhaalde toediening van MDMA blijven functionele veranderingen van het neuro-endocriene systeem tenminste 12 maanden bestaan.¹⁸ Bij de mens verhoogt MDMA in ieder geval de concentraties van adrenocorticotroop hormoon, prolactine en anti-diuretisch hormoon (ADH) in het bloed.^{1 19} Methyleendioxyethylamfetamine verhoogt de concentraties van prolactine en cortisol, en veroorzaakt een niet statistisch significante verlaging van de concentratie van groeihormoon in het bloed.²⁰ Verschillende amfetamineachtige stoffen hebben blijkbaar verschillende effecten op het neuro-endocriene systeem. Overigens verloopt de afgifte van neuro-endocriene hormonen niet uitsluitend via serotonerge mechanismen.²¹

Morfologische schade. De langdurige depletie van serotonine na toediening van MDMA blijkt gepaard te gaan met degeneratie van serotonerge axonen en axonuiteinden in cerebrale cortex, corpus striatum en hippocampus.^{14 22-24} Met name de fijne axonen die hun oorsprong hebben in het dorsale raphegebied vertonen verval. De cellichamen zelf lijken niet te worden aangetast. Ook methyleendioxyamfetamine veroorzaakt dit verval, maar, bij een even grote dosis, in sterkere mate.^{22 25} De duur van deze veranderingen varieert per diersoort.^{9 11 14} Bij ratten vindt regeneratie plaats binnen een jaar, maar bij apen is de vermindering van het aantal serotonerge axonen na 18 maanden nog waar te nemen. Het herstel is bovendien afhankelijk van de nabijheid van het cellichaam (figuur). In distale gebieden, waaronder de dorsale neocortex, blijft het aantal axonen aanzienlijk verlaagd. In proximale gebieden, waaronder het corpus amygdaloideum en de hypothalamus, blijkt bij apen bovenmatige regeneratie van serotonerge axonen plaats te vinden.¹⁴

Het serotoninetransporteiwit. Het serotoninetransporteiwit speelt een centrale rol in de neurotoxiciteit van MDMA. Via dit transporteiwit wordt MDMA uitgewisseld tegen serotonine en in het neuron geconcentreerd.²⁷⁻²⁹ Toediening van een selectieve serotonineheropnameremmer, zoals fluoxetine of citalopram, blijkt bescherming te bieden tegen de neurotoxische effecten



Schematische voorstelling van de beschadiging van serotonerge axonen door ecstasy (XTC; methyleendioxyamfetamine).²⁶ Bij ratten en apen is 2 weken na toediening de dichtheid van serotonerge axonen sterk verlaagd in cerebrale cortex, corpus striatum en hippocampus. Bij enkele ratten en de meeste apen blijven distale gebieden (neocortex, corpus striatum, hippocampus) gedenerveerd gedurende tenminste 12 maanden. Proximaal (corpus amygdaloideum) treedt bovenmatige regeneratie van axonen op.¹⁴

van MDMA.^{11 29} Deze stoffen binden zich selectief aan het serotoninetransporteiwit en verhinderen de uitwisseling van MDMA met serotonine. Met positronemissietomografie (PET) is onlangs aangetoond dat het aantal bindingsplaatsen voor (+)[¹¹C]McN-5652, een selectief neuroligand voor het serotoninetransporteiwit, is afgenomen in de hersenen van XTC-gebruikers.³⁰ Dit past bij het verval van serotonerge axonen in de hersenen en betekent dat na XTC-gebruik serotonerge banen gedurende langere tijd beschadigd kunnen zijn.

somatische complicaties

De belangrijkste acute somatische complicaties door gebruik van XTC zijn hyperthermie, hyponatriëmie en leverinsufficiëntie.

Hyperthermie. Verhoging van de lichaamstemperatuur na gebruik van XTC is van centrale oorsprong. Deze komt algemeen voor. Gebruikers melden dat zij het warm krijgen. De omstandigheden waaronder XTC wordt gebruikt kunnen evenwel bijdragen aan de hyperthermie. De overmatige warmte wordt ontwikkeld in de spieren door centrale stimulering van de spieractiviteit. Bij onvoldoende afvoer van deze warmte – zoals kan geschieden in een warme omgeving – kan de lichaamstemperatuur oplopen tot boven de 41°C en kan een levensbedreigende situatie ontstaan.¹ Ernstige hyperthermie kan leiden tot dehydratie, convulsies, rhabdomyolyse en diffuse intravasale stolling. Snelle diagnostiek en adequate behandeling zijn noodzakelijk. De behandeling bestaat uit afkoeling van het lichaam en vermindering van de warmteproductie, zo nodig door gebruik te maken van een spierverslapper. Volumedepletie dient met spoed te worden gecorrigeerd. Het herstel van de gevolgen van ernstige hyperthermie kan 3 maanden duren.³¹ In de literatuur zijn tot heden tenminste 62 gevallen beschreven van ernstige hyperthermie na gebruik van XTC, waarvan 30 met fatale afloop. In Nederland komt ernstige hyperthermie op houseparty's zelden meer voor. De verbetering van de omstandigheden door de aanwezigheid van deskundige hulp en afkoelruimten heeft ongetwijfeld bijgedragen aan de vermindering van het aantal ernstige gevallen van hyperthermie.

Hyponatriëmie. In de literatuur zijn 18 casussen beschreven (5 mannen, 13 vrouwen; leeftijd: 14-26 jaar) met hyponatriëmie na gebruik van XTC.¹ De eerste symptomen zijn braken, misselijkheid en verward gedrag. In 11 gevallen werd dit gevolgd door een epileptisch insult. Bij enkele patiënten werd hersenoedeem gezien, in één geval dermate ernstig dat vitale functies in gevaar kwamen. De behandeling bestaat uit beperking van de waterinname. In ernstige gevallen kan toediening van een hypertone natriumplossing zijn aangewezen. Het klinisch beeld en de laboratoriumuitslagen passen bij het 'syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion'. Met name de aanhoudende uitscheiding van natrium in de urine, ondanks een lage serumosmolaliteit en een lage natriumconcentratie in het serum (< 130 mmol/l), pleiten voor deze diagnose. Bij één patiënt is de diagnose bevestigd door meting van ADH in het serum: 4,5 pmol/l (referentiewaarde: tot 3 pmol/l).³²

Hyponatriëmie na gebruik van XTC is evenals hyperthermie van centrale oorsprong. Verdunning van de natriumionenconcentratie in het serum door overmatig drinken zou de hyponatriëmie kunnen versterken. In sommige casusbeschrijvingen is expliciet vermeld dat de betrokkene veel niet-alcoholische drank had genuttigd. Dit kan mede hebben geleid tot vergroting van het extracellulaire volume en tot verlaging van de natriumconcentratie in het plasma. Dit verklaart echter niet de afwezigheid van de renale respons op water. Deze wordt toegeschreven aan een verhoogde secretie van ADH ten gevolge van de inwerking van MDMA op het neuro-endocriene systeem. De aanbeveling veel water te drinken bij gebruik van XTC is met het oog op de stimulering van de ADH-secretie door MDMA onjuist. Het advies is het vochtverlies aan te vullen met een bij voorkeur isotonie, natriumhoudende drank.

Leverinsufficiëntie. Het mechanisme van het door XTC geïnduceerde leverfalen en het ontstaan van lever schade is onduidelijk. De ernst ervan lijkt niet samen te hangen met de duur en de frequentie van XTC-gebruik. Het lijkt daarom een idiosyncratische reactie te zijn. Dit wordt onder andere ingegeven door de gevallen van recidiverende hepatitis die volgden op herhaald XTC-gebruik.¹ Het is niet bekend of MDMA zelf, een verontreiniging in XTC-tabletten of een metabooliet de lever schade teweegbrengt. Mogelijk worden adducten van MDMA-metaboliëten op eiwitten gevormd, die vervolgens als neo-antigen gaan optreden. Leverinsufficiëntie na gebruik van XTC kan optreden met of zonder bijkomende hyperthermie. Als hyperthermie aanwezig is, treden de verschijnselen acuut op binnen enkele uren na inname van één of meer XTC-tabletten. Aanvullend kunnen optreden hypotensie, insulpen, hersenoedeem, weefselhypoxie, diffuse intravasale stolling en rhabdomyolyse. Multipel orgaanfalen kan het gevolg zijn.

Zonder hyperthermie kan leverinsufficiëntie ook subacuut optreden, veelal na herhaald XTC-gebruik. Er bestaat een milde vorm met volledig herstel en een ernstige vorm met progressieve coagulopathie, encefalopathie en sepsis. Levertransplantatie is toegepast, maar de prognose is slecht en de sterfte hoog (circa 50%) ten gevolge van de aanhoudende sepsis.¹ Het toxische mechanisme van de acute leverbeschadiging verschilt van dat bij de subacute vorm. Bij de subacute vorm lijkt het mechanisme specifiek hepatotoxisch ten gevolge van een 'drug'. Bij de acute vorm ziet men vaak multipel orgaanfalen en lijkt het mechanisme minder specifiek.

psychische complicaties

Direct volgend op XTC-gebruik: acute en aanhoudende effecten. Negatieve psychische effecten van XTC op de korte termijn zijn onmiskenbaar. De acute eufore effecten worden vaak gevolgd door klachten van depressieve aard, die dermate ernstig kunnen zijn dat het beeld beantwoordt aan de criteria van een depressie.^{7 33} Tenminste 48 patiënten zijn beschreven die psychiatrische behandeling nodig hadden na XTC-gebruik.¹ Circa de helft, bijna uitsluitend mannen, vertoonde een psychotisch beeld. Psychose na XTC-gebruik kan acuut optre-

den en laat optreden na herhaald gebruik. De specifieke drugsgeïnduceerde psychose is acuut en voorbijgaand. De laat optredende psychose treft veelal hen die frequent en langdurig gebruiken; zij ontwikkelen een moeilijk behandelbare, chronische psychose. Polydrugsgebruik staat centraal bij deze personen, zodat niet bekend is welk aandeel XTC heeft bij het ontstaan van dit ziektebeeld. Men vermoedt dat een tot dan toe latente schizofrene stoornis zich kan openbaren onder invloed van XTC.

Er zijn 7 patiënten beschreven met een depressief beeld na gebruik van XTC. Ook dit kan acuut optreden of geleidelijk ontstaan. Het kan beginnen enkele uren tot enkele maanden na XTC-gebruik. Het herstel duurde vele maanden, soms jaren. Allen hadden een blanco medische voorgeschiedenis. Een kleine groep XTC-gebruikers kan worden gezien als problematische gebruikers met kenmerken van psychische afhankelijkheid, zoals 'craving'. Het is tevoren niet bekend welke personen gevoelig zijn voor het ontwikkelen van deze afhankelijkheid en welke biologische factoren hierbij een rol spelen. Gecombineerd gebruik van middelen en de aanwezigheid van andere amfetaminen in XTC-tabletten kunnen een rol spelen.

Gevoeligheid voor het krijgen van acute en aanhoudende complicaties. Aangezien een veranderd functioneren van het serotonerge systeem vermoedelijk betrokken is bij impulsief gedrag en de verstoring van affectief gedrag, zouden personen met een impulsieve of affectieve aandoening extra gevoelig kunnen zijn voor het ontwikkelen van psychische complicaties.^{34 35} De aanwezigheid van andere psychoactieve stoffen in XTC-tabletten is een risicofactor. Personen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit zouden een risicogroep kunnen vormen voor het ontwikkelen van een amfetamineverslaving, aangezien zij paradoxaal reageren op amfetaminen en juist rustig en geconcentreerd worden onder invloed van deze stoffen.

Langetermijneffecten van ecstasygebruik. Een belangrijke aanwijzing dat ook bij de mens degeneratie van serotonerge axonen optreedt, is de afname bij XTC-gebruikers van het aantal bindingsplaatsen voor de tracer (+)[¹¹C]McN-5652, een selectief neuroligand voor het serotoninetransporteurwit.³⁰ Tegen het licht van de dierexperimentele gegevens moeten deze resultaten worden geïnterpreteerd als verval van serotonerge axonen. Indien dit leidt tot een persisterende afname van neurotransmissie en activiteit in bepaalde hersengebieden, zou XTC-gebruik kunnen leiden tot verandering van bepaalde hersenfuncties. Afname van bloeddorvoer en glucoseverbruik in de subgenuale prefrontale cortex zou samenhangen met stemmingstoornissen.³⁶ Het is denkbaar dat langdurige denervatie van serotonerge neuronen in corticale gebieden leidt tot vermindering van stemming en cognitieve functies. Ook zijn veranderingen in slaap, geheugen en gedrag denkbaar. Verminderde stemming, klinische depressie, geheugenachteruitgang en toename van scores op schalen voor impulsiviteit en agressiviteit zijn onlangs gerapporteerd na gebruik van XTC.^{7 8 33} Het is daarom verontrustend dat het gebruik grootschalige vormen heeft aangenomen en door som-

migen wordt gezien als behorend bij een stijl van leven. Het is niet uit te sluiten dat psychische afwijkingen zich pas openbaren na langdurig gebruik of op hogere leeftijd, wanneer de hoeveelheid functioneel hersenweefsel is afgenomen ten gevolge van fysiologische veroudering.¹

conclusie

Ecstasy is een psychoactieve stof met neurotoxische eigenschappen. Het gebruik ervan moet worden ontraden, omdat onbekend is of de serotonerge schade blijvend is en wat de klinische gevolgen zijn op de lange termijn. Vanuit neurotoxicologisch oogpunt dient de door sommigen bepleite legalisering van ecstasy met klem te worden ontraden. Het is voorts noodzakelijk neurowetenschappelijk onderzoek te verrichten bij XTC-gebruikers om personen te identificeren met een (sub)klinische beschadiging van het cerebrale serotonerge systeem. Tevens dient onderzoek te worden verricht naar determinanten van een verhoogde gevoeligheid van personen voor de schadelijke effecten van XTC.

Wij danken J.J.Beentjes en G.Kracht voor hun hulp bij het samenstellen van dit artikel.

abstract

Clinical and toxicological aspects of ecstasy (XTC) use

– Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, the active compound of ecstasy (XTC) tablets) is a psychoactive amphetamine congener which in humans has a stimulatory effect and enhances feelings of openness and solidarity.

– MDMA is neurotoxic in animals. It depletes axonal serotonin stores, it inhibits serotonin synthesis by inhibiting tryptophan hydroxylase, and it inhibits the reuptake of serotonin into the neuron. These events lead to destruction of serotonergic axon terminals in animal brain. Selective serotonin reuptake inhibitors protect against the neurotoxic effects of MDMA.

– Binding of (+)[¹¹C]McN-5652, a selective neuroligand for the serotonin transporter, is decreased in the brains of XTC-users. This indicates that XTC damages serotonergic axon terminals in human brain, also. We strongly advise against the use of XTC as the long-term clinical consequences are not known.

– In man, somatic life-threatening complications after XTC use include hyperthermia, hyponatraemia and liver failure. Psychiatric complications include psychosis, depression, panic disorder, and impulsive behaviour. The chronic psychosis responds poorly to therapy.

literatuur

- 1 Konijn KZ, Pennings EJM, Wolff FA de. XTC: klinische en toxicologische aspecten. Leiden: Leids Universitair Medisch Centrum, 1997.
- 2 Brussel GHA van. XTC, een nieuwe soft drug? Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2062-3.
- 3 Man RA de, Wilson JHP, Tjen HSLM. Acuut leverfalen door methyleendioxyamfetamine ('ecstasy'). Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:727-9.
- 4 Man RA de. Morbiditeit en sterfte als gevolg van ecstasygebruik. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1850-5.
- 5 Russel GHA van. Drugsgebruik in Amsterdam, een 'public health'-probleem. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:2635-9.
- 6 Roebroek RMJA, Korten JJ. Epileptische insulten, herseninfarct en rhabdomyolysis als complicaties van amfetaminegebruik. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:205-7.
- 7 Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, et al. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:1-9.

- 8 Parrott AC, Lees A, Garnham NJ, Jones M, Wesnes K. Cognitive performance in recreational users of MDMA or 'ecstasy': evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* 1998;12:79-83.
- 9 McKenna DJ, Peroutka SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *J Neurochem* 1990;54:14-22.
- 10 Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994;89:539-51.
- 11 Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'Ecstasy'). *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:247-60.
- 12 McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'ecstasy'). *Drug Saf* 1996;15:107-15.
- 13 Heath MJS, Hen R. Serotonin receptors. Genetic insights into serotonin function. *Curr Biol* 1995;5:997-9.
- 14 Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *J Neurosci* 1995;15:5476-85.
- 15 Miller DB, O'Callaghan JP. The role of temperature, stress, and other factors in the neurotoxicity of the substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine and fenfluramine. *Mol Neurobiol* 1995;11:177-92.
- 16 Nash jr JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:873-9.
- 17 McNamara MG, Kelly JP, Leonard BE. The effect of acute MDMA administration on body temperature, serum corticosterone and neurotransmitter concentrations in male and female rats. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:373-83.
- 18 Poland RE, Lutchmansingh P, McCracken JT, Zhao JP, Brammer GL, Grob CS, et al. Abnormal ACTH and prolactin responses to fenfluramine in rats exposed to single and multiple doses of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131:411-9.
- 19 Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996;73:103-7.
- 20 Gouzoulis E, Von Bardeleben U, Rupp A, Kovar KA, Hermle L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:187-93.
- 21 Wimersma Greidanus TjB. Hormonen van hypothalamus en hypofyse. In: Sitsen JMA, Breimer DD, Cools AR, Saxena PR, Smits JFM, Wimersma Greidanus TjB van, redacteuren. *Farmacologie*. Utrecht: Bunge, 1996:162-75.
- 22 O'Hearn E, Battaglia G, De Souza Pinto EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 1988;8:2788-803.
- 23 Molliver ME, Berger UV, Mamounas LA, Molliver DC, O'Hearn E, Wilson MA. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:649-61.
- 24 Ricaurte GA, Markowska AL, Wenk GL, Hatzidimitriou G, Wlos J, Olton DS. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, serotonin and memory. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:1097-105.
- 25 Harvey JA, McMaster SE, Romano AG. Methylenedioxymethamphetamine: neurotoxic effects on serotonergic projections to brainstem nuclei in the rat. *Brain Res* 1993;619:1-14.
- 26 Mathias R. Like methamphetamine, 'Ecstasy' may cause long-term brain damage. *NIDA Notes* 1996;11:7.
- 27 Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of 'ecstasy' [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1817-21.
- 28 Lesch KP, Heils A, Riederer P. The role of neurotransmitters in excitotoxicity, neuronal cell death, and other neurodegenerative processes. *J Mol Med* 1996;74:365-78.
- 29 Gudelsky GA, Nash JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996;66:243-9.
- 30 Szabo Z, Scheffel U, McCann UD, Dannals RF, Ravert HT, Matthews WB, et al. Reductions of 5-HT transporters in MDMA users observed using PET with IC-11(+)-McN5652 [abstract]. *Soc Neurosci* 1997;23:303. Internet site <http://www.ecstasy.org/independent.html>.
- 31 Murthy BVS, Roberts NB, Wilkes RG. Biochemical implications of ecstasy toxicity. *Ann Clin Biochem* 1997;34(Pt 4):442-5.
- 32 Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after 'ecstasy' (3,4-MDMA) [letter]. *Lancet* 1996;347:1052.
- 33 Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997;92:821-31.
- 34 Coccaro EF. Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;7:3-12.
- 35 Verkes RJ. The low serotonin syndrome in recurrent suicidal behavior [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1998.
- 36 Drevets WC, Price JL, Simpson jr JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.

Aanvaard op 17 juni 1998

Liposuctie

d.g.m.bl oemenkamp, e.scholten en m.kon

Een aanzienlijk deel van de Nederlandse bevolking heeft te kampen met overgewicht. Overgewicht verhoogt het risico op tal van aandoeningen, waaronder hypertensie en hart- en vaatziekten. Behalve met lichamelijke klachten kan overgewicht ook gepaard gaan met psychische problemen.¹ Het streven naar een slank en

samenvatting

– Liposuctie is een frequent toegepaste techniek in de esthetische plastische chirurgie, waarmee subcutaan vetweefsel door zuigkracht kan worden verwijderd.

– De laatste decennia zijn nieuwe technieken voor liposuctie ontwikkeld. Dit heeft geleid tot betere resultaten en minder complicaties.

– Liposuctie is geïndiceerd als symptomatische behandeling van adipositas of lipomata.

– Liposuctie is niet zonder risico's; patiënten moeten worden voorgelicht over de praktische consequenties en mogelijke complicaties van de techniek.

Academisch Ziekenhuis, afd. Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Utrecht.

Mw.D.G.M.Bloemenkamp, co-assistent (thans: arts-stagiair bij het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Johannes Vermeerstraat 2, 1071 DR Amsterdam); dr.E.Scholten, assistent-geneeskundige; prof.dr. M.Kon, plastisch chirurg.

Correspondentieadres: mw.D.G.M.Bloemenkamp.