

## Az ecstasy hatása a kognitív funkciókra

PÁZMÁNY PÉTER<sup>1</sup>, PETSCHNER PÉTER<sup>1,2</sup>, ÁDORI CSABA<sup>2</sup>, KIRILLY ESZTER<sup>1</sup>, ANDÓ RÓMEÓ DÉNES<sup>1</sup>, BALOGH BRIGITTA<sup>1</sup>, GYÖNGYÖSI NORBERT<sup>1</sup> ÉS BAGDY GYÖRGY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest*

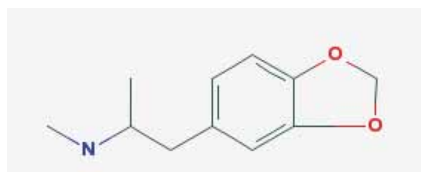
<sup>2</sup> *MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutató Csoport, Budapest*

Az ecstasy főleg entaktogén és eufóriát okozó hatásai miatt közkedvelt kábítószer a fiatalok körében. Akutan az ecstasy a visszavételei mechanizmusok megfordításával megemeli az agyi monoaminok koncentrációját és ezen keresztül fokozza az ébrenlétet, emeli a testhőmérsékletet, valamint csökkenti az agyi vérátáramlást és a táplálékfelvételt. Hosszú távon ugyanakkor az agyi szerotonin koncentrációk és szerotonerg markerek mennyiségének csökkenése figyelhető meg a felhasználókban. Ezzel párhuzamosan funkcionális károsodások is megjelenhetnek, mint például az alvás- és hangulatzavarok, valamint a szorongás és az agresszivitás fokozódása. Mindemellett az ecstasy egyik legjellemzőbb hosszú távú mellékhatása a kognitív deficit. Különösen a szert rendszeresen fogyasztó felhasználók esetén csökkent retro- és prospektív memória, valamint károsodott végrehajtó funkciók figyelhetők meg. Számos tanulmány a szerotonerg károsodás mellett felvetette az endokannabinoid rendszer, az alvásszabályzás és a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely szerepét e folyamatban. Ugyanakkor ismert, hogy a fenti rendszerek egymás működését is képesek befolyásolni. Jelen tanulmányunkban a szerotonerg károsodás, az endokannabinoid rendszer és a fenti szabályozó mechanizmusok hatásait külön-külön, valamint egymásra gyakorolt lehetséges interakcióikat is tárgyaljuk, amelyek magyarázhatják az ecstasy által okozott hosszan tartó kognitív funkciócsökkenést.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(4): 214-222)*

**Kulcsszavak:** ecstasy, MDMA, szerotonin, endokannabinoidok, hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HPA) tengely, alvás, alvászavarok, kogníció, memória, végrehajtó funkciók

### AZ ECSTASY AKUT HATÁSAI ÉS HATÁSMECHANIZMUSA



**1. ábra** A  $\pm$ 3,4-metiléndioximetamfetamin (MDMA) 2-dimenziós szerkezeti képlete.

A kábítószer, a  $\pm$ 3,4-metiléndioximetamfetamin (MDMA, „ecstasy”) egy gyűrű-szubsztituált amfetamin-származék (1. ábra).

Az MDMA szervezetbe való bejutását követően emberben és állatban egyaránt kötődik mindhárom monoamin transzporterhez, a noradrenalin-, dopamin- és emberben a legnagyobb affinitással

a szerotonin transzporterhez (5-HTT). A kötődést követően e transzporterek működésének megfordításával, akut noradrenalin-, dopamin- és szerotonin (5-HT) felszabadulást idéz elő (Green et al., 2003). A felhasználók a legintenzívebb hatásokról az ecstasy bevitelét követő első 4-6 órában számolnak be, amelyek a használatért is felelős „pozitív” hatásoknak tekinthetők és az akut monoamin felszabadulás következményei (Bagdy, 2006). Ilyen pozitív hatás az agyi önjutalmazó rendszer aktiválódása, az eufória érzete, amely részben a dopamin transzporterre való direkt, részben bizonyos 5-HT receptorokon keresztül kifejtett indirekt dopamin felszabadító hatás eredménye (Petschner et al., 2010). Más amfetaminszármazékokkal ellentétben az ecstasy „entaktogén” hatással is rendelkezik, ami a mások által való elfogadottság meglétének hamis érzete. Ennek lényege a fokozott szociabilitás, amely feltehetően az emelkedett 5-HT szint következtében kialakuló

oxitocin felszabadulással hozható összefüggésbe (Bagdy, 2006). Mindezt tovább erősíti az agresszivitás csökkenése, melyet kutatócsoportunk is bizonyított Dark Agouti (DA) patkányokban (Ando et al., 2006). A fenti hatások, valamint a motoros aktivitás fokozódása, a fáradhatatlanság érzete az, amely az ecstasy-t a rave és techno partik egyik leggyakrabban használt kábítószerévé tette (Green et al., 2003). Ugyanakkor az ecstasy, épp indirekt monoaminerg agonista tulajdonságai miatt akutan hyperthermiát és agyi hipertoniát is okozhat (Adori et al., 2006).

### **AZ ECSTASY HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSAI A SZEROTONERG RENDSZERRE ÉS A KOGNÍCIÓRA**

Az ecstasy hosszútávon a szerotonerg rendszerre jellemző markerek olyan csökkenését eredményezi, amelyet ma már kizárólag e rendszer szelektív károsodásának tekintünk (Green et al., 2003). Habár kísérleteinkben kimutattuk, hogy a szerotonerg károsodást kompenzáló mechanizmusok is beindulnak, így megnövekszik bizonyos hő-sokk fehérjék (Hsp), például a Hsp27 és az agy-eredetű neurotróf faktor (BDNF) expressziója is MDMA adagolását követően (Adori et al., 2006; Adori et al., 2010; Adori et al., 2011a), későbbi kísérletünk nem igazolta a megemelkedett Hsp27 szint védő, illetve helyreállító szerepét a szerotonerg rendszerben (Adori et al., 2011b). A hosszú távú hatások funkcionális következményeként emelkedett agresszivitás és szorongás, alvászavarok, depresszió jelentkezhet (Petschner et al., 2010; Green et al., 2003; Kirilly et al., 2008). Eddigi ismereteink alapján e hatások mindegyike összefüggésben állhat a szerotonerg rendszerrel.

Mind állatkísérletekben, mind humán vizsgálatokban a kognitív funkciók is károsodtak ecstasy adagolását követően (Nulsen et al., 2010). A legelső humán vizsgálatokban a kognitív teljesítménycsökkenés a retrospektív memóriában, a szó- és szöveg-visszaidézésben mutatkozott meg (Parrott, 2013). Habár nem minden tanulmány talált csökkent retrospektív memóriefunkciókat, Rogers és munkatársai metaanalízisükben különbséget mutattak ki az ecstasy használók és a kontrolcsoportok közt (Rogers et al., 2009). Ugyanakkor a prospektív memória, amely az intakt memóriefunkciók mellett magasabb rendű végrehajtó funkciókat is igényel, különösen érzékenynek mutatkozott az ecstasy káros hatásai iránt (Parrott, 2013). Ezzel összhangban a kizárólag magasabb rendű végrehajtó funkciókat, így például előzetes tervezést vagy logikus érvelést igénylő tesztekben is

kimutatható volt az ecstasy károsító hatása, különösképp kemény felhasználók esetében (Parrott, 2013). Az eredmények tehát egyértelművé teszik, hogy habár különböző mértékben, de az MDMA majd minden kognitív funkcióra negatív hatással rendelkezik. A korábbi elképzelések szerint az ecstasy hosszú távú kognitív hatásaiban a már említett szerotonerg rendszer károsodott működése állt. Ezt alátámasztotta, hogy az amygdala, a HC és a prefrontalis kéreg, melyek kulcs szerepet játszanak e hatásokban, sűrű szerotonerg beidegzéssel rendelkeznek (Törk, 1985). Így feltételezhető volt, hogy a csökkent 5-HT szintek hatással vannak e területek működésére. Számos tanulmány igazolta azóta, hogy a 5-HT és receptorai, különösen a 5-HT 2A, 2C és 6-os receptorok, szerepet játszanak a tanuláshoz való emocionális hozzáállás és más kognitív folyamatok modulálásában (összefoglalásért ld. például Homberg, 2012).

Ugyanakkor a szerotonerg rendszer központi szerepét cáfolni látszik Taffe és munkatársainak közleménye, melyben MDMA kezelést követő nagymértékű 5-HT marker csökkenést mutató rhesus-majmoknak szerotonerg agonistákat/antagonistát adagolva nem sikerült egyértelmű különbséget kimutatni a kontrolcsoporthoz viszonyítva kognícióhoz köthető tesztekben (Taffe et al., 2002). Ráadásul főemlősökben egyszeri vagy kétszeri nagy dóziszú, ismételt MDMA kezelés, annak ellenére, hogy a 5-HTerg markerek markáns csökkenését okozta, nem tudott kognitív funkciócsökkenést okozni (Winsauer et al., 2002). Humán vizsgálatokban pedig összefüggés csak az MDMA használatának hossza és a kognitív funkciócsökkenés közt volt kimutatható, a szerotonerg rendszer állapotától függetlenül (McCann et al., 1999; Reneman et al., 2001).

A szerotonerg rendszer csökkent működésének befolyásoló hatása a fentiek alapján feltehetően nem kizárólagos. Az elmúlt évek eredményei alapján egyre növekvő számú bizonyíték van arra, hogy az ecstasy használata befolyásolja az endokannabinoid rendszert, a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyt (HPA-tengely), valamint fontos hatásokkal bír az alvás-ébrenlét szabályozására és ismert, hogy utóbbiak diszfunkciói képesek kognitív teljesítménycsökkenést előidézni. Jelen tanulmányunkban amellett, hogy összefoglaló képet adunk a 5-HT koncentráció csökkenés e rendszerekre kifejtett lehetséges következményeiről, e három területet és interakcióit tárgyalva egy olyan mechanizmust mutatunk be, mely magyarázatot adhat a használattal összefüggő kognitív deficit kialakítására és hosszú távú fenntartására.

## AZ ENDOKANNABINOIDOK SZEREPE AZ MDMA OKOZTA KOGNITÍV HATÁSOKBAN

Az emberi és magasabb rendű állati szervezetek központi idegrendszerében az endokannabinoidok membrán lipidekből szintetizálódnak a poszt-szinaptikus neuronokban, és depolarizációt követő  $Ca^{2+}$ -beáramlás után azonnal diffundálnak a szinaptikus részbe, majd a preszinaptikus terminálisokon, axonokon retrográd transzmitterként hatnak (Turu et al., 2009). A preszinaptikusan elhelyezkedő 1-es típusú kannabinoid receptorok, melyek a felszabadult endokannabinoidok hatásait közvetítik, gátolják más neurotranszmitterek felszabadulását a preszinaptikus neuronokból (Turu et al., 2007). A gátló hatás hátterében a CB1 receptorok aktiválódását követő adenilát-cikláz gátlás és a következményes  $Ca^{2+}$ -csatorna záródás és  $K^{+}$ -csatorna nyitás áll, így hiperpolarizálva a preszinaptikus neuronokat. E gátló receptorok a központi idegrendszer területén megtalálhatóak többek között az amygdala, a prefrontális kéreg, a limbikus rendszer, a striatum, és a thalamus területén, valamint a HC-ban is (Herkenham et al., 1991).

Lazary és munkatársai összefoglaló közleményükben elemzik a kannabinoid- és szerotonerg interakciót az amygdala és a HC területén (Lazary et al., 2011). A preszinaptikus neuronokból felszabaduló 5-HT aktiváló receptorain keresztül 2-arachidonil glicerol (2-AG) felszabadulást idéz elő a poszt-szinaptikus idegsejtben. A felszabadult 2-AG pedig a preszinaptikus idegsejten található CB1 receptorhoz visszajutva gátolja a további 5-HT felszabadulást, egy negatív visszacsatolást létrehozva (Lazary et al., 2011). Az MDMA azonban hosszabb távon csökkenti a 5-HT tónust, felborítva ezzel a fiziológiás szabályozást és egyensúlyt. A csökkent szerotonerg tónus következményeként a preszinaptikus CB1 receptorok szintje megnövekedhet. Nawata és munkatársai egy 2010-ben megjelent tanulmányukban bizonyították is, hogy a CB1 receptor szintje megemelkedett a HC területén MDMA kezelést követően 7 nappal (Nawata et al., 2010).

Másrészről közismert, hogy kannabinoid agonisták adagolása a CB1 receptorok aktivációján keresztül rontja a kognitív funkciókat (Hampson & Deadwyler, 2000). Nawata és munkatársai az MDMA megvonását követően csökkent kognitív funkciókat figyeltek meg egerekben, ugyanakkor e csökkent funkció gátolható volt a kannabinoid antagonistá AM251 nevű vegyülettel (Nawata et al., 2010). E kísérletek arra utalnak, hogy a kezdeti monoamin túlkínálat, majd a csökkent szerotonerg tónus képes CB1 receptor upregulációt okozni.

Ugyanakkor más addikciót okozó szerektől való megvonás is képes növelni a CB1 receptorok szintjét, így például a metamfetamin és az etanol absztinencia is, míg e szerek szerotonerg rendszeren való hatásai eltérnek az MDMA okozta hatásoktól (Mitrirattanakul et al., 2007; Bortolato et al., 2010). A metamfetamin, etanol és az ecstasy hatásmechanizmusában az önjutalmazó-rendszer aktiválása mindenképp közös. Rodríguez-Arias és mtsai kondicionált helypreferencia teszttel bizonyították is a CB1 receptorok szerepét az MDMA önjutalmazó hatásaiban (Rodríguez-Arias et al., 2013). Ésszerűnek tűnik a feltételezés, hogy a HC-ban és más területeken megfigyelhető CB1 receptor szintek növekedése nem vagy nem csak a szerotonerg rendszerben bekövetkezett változásoknak köszönhető. Az önjutalmazó-rendszert aktiváló MDMA megvonását követő CB1 receptor upreguláció tükrözheti a kezdeti, aktiváló faktor hiányát is.

Nem egyértelmű tehát, hogy a CB1 receptor upreguláció hátterében kizárólag a szerotonerg funkciók csökkenése húzódik-e meg. Ugyanakkor valószínű, hogy ez az upreguláció képes kognitív deficitet okozni, amelynek fenntartásához nem feltétlenül szükséges a szerotonerg rendszerben kimutatható károsodás jelenléte.

## AZ MDMA ALVÁSRA GYAKOROLT HATÁSAINAK ÖSSZEFÜGGÉSE A KOGNITÍV FUNKCIÓKKAL

A központi idegrendszeri 5-HT neuronok kétségkívül fontos szereppel bírhatnak az alvásszabályozásban neuromodulátor szerepük miatt. Emlősökben a cirkadián ritmus generálásában a hypothalamusban található suprachiasmaticus mag (SCN) játszik főszerepet (Meijer & Rietveld, 1989). Az SCN szerotonerg beidegzést kap, amely a raphe-magvakból indul ki (Törk, 1985). Ugyanakkor a thalamusból kiinduló projekciók beidegzik a frontális kéreg motoros területeit is. Ennek megfelelően a szerotonerg rendszerre ható anyagok befolyásolhatják a motoros aktivitást és az alvásstruktúra megváltozását idézhetik elő.

Az MDMA akut hatásának, a monoamin túlkínálatnak következtében a motoros aktivitás fokozódása figyelhető meg. Ez az akut hatás patkányokban feltételezően a 5-HT 1B receptorokon keresztül valósul meg (Ando et al., 2006). A motoros aktivitás fokozódása az ébrenlét fokozódásával jár együtt és patkányokban az ecstasy adagolását minden alvófázis csökkenése követte (Balogh et al., 2004). E hatás hátterében meghúzódhat a megnövekedett 5-HT koncentráció, amely befolyásolhatja a hypothalamusból kiinduló aktiváló rendszer működését (Saper et al., 2001).

**1. táblázat** Az egyszeri MDMA adagolás (15 mg/kg) alváshatásai Dark Agouti patkányokban, (Kirilly et al., 2008 alapján, módosítva)

MDMA (15 mg/kg) adagolás óta eltelt idő	7 nap	21 nap	180 nap
<b>Alvási paraméterek</b>			
<b>REMs alvás</b>			
REMs latencia idő (s)	csökkent *	csökkent *	nincs szignifikáns változás
REMs idő az első órában (s)	emelkedett	emelkedett *	nincs szignifikáns változás
<b>NREM alvás</b>			
NREM, SWS1, SWS2 latencia idő (s)	nincs szignifikáns változás		
SWS1 delta hullám (mV2/Hz)	emelkedett *	nincs szignifikáns változás	
SWS2 delta hullám (mV2/Hz)	emelkedett	emelkedett *	nincs szignifikáns változás
<b>Alvástöredezettség</b>			
	emelkedett *	nincs szignifikáns változás	

A táblázat összefoglalja az egyszeri, nagy dóziszú MDMA (15 mg/kg) kezelés hatásait egyes alvásparaméterekre. A latencia az az idő, amikor az alvás megkezdésétől számítva megjelenik az adott alvásfázis. Jól látható, hogy változás csak a REMs latenciában volt, míg a többi alvásfázis latenciájára nem volt hatása az MDMA adagolásnak. A lassú hullámú alvás mindkét fázisának (SWS1 és SWS2) legjellemzőbb hullámai, a delta hullámok emelkedett teljesítménysűrűséget mutattak. Ugyanakkor a különböző alvásfázisok összesített hosszában nem volt egyértelmű változás. (További részleteket lásd a szövegben.) A \* a szignifikáns változásokat jelöli. MDMA,  $\pm$ 3,4-metiléndioximetamfetamin; REMs, gyors szemmozgásos alvás; NREM, lassú hullámú alvás; SWS1, 1-es fázisú lassú hullámú alvás; SWS2, 2-es fázisú lassú hullámú alvás.

Hosszú távon azonban az MDMA felborítja a fiziológiás alvásstruktúrát. DA patkányokon végzett kísérleteinkben 7 nappal egyszeri, nagy dóziszú MDMA adagolást követően a gyors szemmozgásos alvás (REMs) időtartama megemelkedett, miközben a REMs latencia (az első REMs epizódig eltelt idő) lecsökkent (Kirilly et al., 2008). Ezzel párhuzamosan az ébredések száma, valamint a lassú hullámú alvás (NREM) legfőbb komponensének, a delta hullámoknak a teljesítménysűrűsége egyaránt megnövekedett (Kirilly et al., 2008). E hatások egy része 21 nappal később is megfigyelhető volt (ld. 1. táblázat).

A változások hátterében a csökkent 5-HT tónus is állhat bizonyos agyi területeken, pl.: az agykéregben, a HC-ban, valamint a hypothalamus nagy részében, és az agytörzsi magvakban, amelyet a megfigyelt, csökkent 5-HTT szintek jeleznek (Kirilly et al., 2008). Ugyanakkor az MDMA adagolását követő 180. napon az alvásparaméterek normális értékre tértek vissza, a csökkent 5-HTT szint azonban a HC területén továbbra is kimutatható volt.

Kirilly és munkatársai azonban nem tudtak változást kimutatni a REM teljes mennyiségében és a lassú hullámú alvás 2-es fázisának (SWS2) idejében,

egyetlen időpontban sem (7., 21., 180. napokon az MDMA adagolását követően). A lassú hullámú alvás 1-es fázisa (SWS1) lecsökkent az MDMA adagolását követő 21. napon. Az alvástöredezettség csak a 7. napon volt szignifikáns a kontrolcsoportéhoz képest (Kirilly et al., 2008). Balogh és munkatársai hasonló eredményekre jutottak, ugyanezt az állatfajt és dózist alkalmazva. Kísérletükben akut MDMA adagolás hatásait vizsgálták az alvásfázisokra az 1., 3., 5., 14. és 28. napon. A REMs ideje szignifikánsan változott az 1., 5. és 14. napon, míg az SWS1 mennyisége az 1. és 14., az SWS2 alvás ideje pedig az 1., 3. és 28. napon mutatott szignifikáns eltéréseket a kontrolcsoportéhoz képest (Balogh et al., 2004). Ha feltesszük, hogy a Kirilly és munkatársai által kimutatott szerotonerg károsodás fennállt és a hypothalamus nagy részén a 21. napon, a HC területén pedig a 180. napon érte el maximumát (Kirilly et al., 2008), felmerül, hogy az alvásfázisok megváltozása nem, vagy csak részben követi a szerotonerg károsodás mértékét. Ezek alapján a szerotonerg rendszer és az alvásfázisok megváltozása közti összefüggés nem feltétlenül ok-okozati, és valószínűnek látszik más szabályozó és/vagy adaptív mechanizmusok és -rendszerek bekapcsolódása e folyamatokba.



Az alvásparaméterek megváltozása ugyanakkor kétségkívül hatással lehet a kognitív teljesítményre. Ismert, hogy a töredezett alvás, vagy alváshiány képes kognitív deficitet okozni emberben (összefoglalásért ld. Walker, 2008). De Koninck és munkatársai már 1989-ben igazolták, hogy a nyelvtanulási periódust követően megnövekedett REMs tapasztalható, amely összefüggést mutatott a nyelvtanulás hatékonyságával (De Koninck et al., 1989). Walker és munkatársai azt bizonyították, hogy a motoros feladatot követő NREM alvás mennyisége összefüggést mutatott a másnapi teljesítménnyel (Walker et al., 2002). Hasonló eredményeket hoztak a deklaratív memóriát vizsgáló tesztek is (pl. Gais & Born, 2004). Ugyanakkor a tanulást megelőző alvásmegvonás embereknél elkülönítette a pozitív és negatív memórianyomok megtanulását. Az alvásmegvont emberek a negatív stimulussal kötött memórianyomokat hasonló mértékben, de a pozitív, vagy semleges stimulussal kötött memórianyomokat jóval kevésbé tudták felidézni a kontrol csoporthoz képest (Walker, 2008).

A fenti tanulmányok alapján az alvásstruktúra megváltozása képes befolyásolni a kognitív folyamatokat. Ugyanakkor megkérdőjelezhető, csakúgy, mint a CB1 receptor upreguláció esetén, hogy pusztán a szerotonerg rendszer csökkent működése elegendő-e a kialakult hatások értelmezéséhez.

### A HPA-TENGELY HOZZÁJÁRULÁSA AZ MDMA NEGATÍV KOGNITÍV HATÁSAIHOZ

A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely (HPA-tengely) alapvető szerepet játszik a stresszt kiváltó helyzetekhez való alkalmazkodásban, mind emberben, mind más emlős fajokban. A stresszt okozó faktorok a HPA-tengely aktiválásán keresztül legvégső soron emberben kortizol felszabadulását idézik elő a mellékvese kéreg állományából. A keringésbe került kortizol a vérrel eljut a különböző szervekhez, többek között az agyba, ahol átjutva a vér-agy gáton, glukokortikoid receptorokhoz (GR) kapcsolódva kifejti hatásait (de Kloet et al., 2005).

Az MDMA humán laboratóriumi vizsgálatok alapján ülő/nyugalomban lévő egyénnél 150%-os akut kortizol emelkedést okozott, míg táncoló bulizó egyének között 800%-os növekedést tapasztaltak, feltehetően a stimulálószer együttes tényezőinek, a fizikai megterhelésnek, és a pszichoszociális hatások következményeként (Harris et al., 2002).

Hosszú távon Parrott és munkatársai ecstasy használók hajszálainak elemzésével kimutatták, hogy a felhasználókban a kontrol csoporthoz viszonyítva

emelkedett kortizolszint tapasztalható, míg Gerra és munkatársai csökkent kortizol válaszkésztséget találtak absztinens (a szert már hosszabb ideje nem használó) felhasználók esetén (Gerra et al., 2003; Parrott, 2013). A kortizol felszabadulás feltehetően az ecstasy erős központi idegrendszeri serkentő, és –stresszor hatásainak köszönhető. Ugyanakkor a szerotonerg rendszer és a HPA-tengely közti interakció lehetősége valóban régóta ismert. Bagdy és munkatársai már 1989-ben leírták, hogy 7 napos kortizol kezelést követően olyan funkcionális változások voltak tapasztalhatók, melynek hátterében a 5-HT 1-es típusú receptorainak megváltozott működése állhat (Bagdy et al., 1989). A 5-HT 1A receptorok mellett, többek között pl. a 5-HT 2C receptorok is szerepet játszanak mind a HPA-tengely, mind a szimpatikus idegrendszer centrális szabályozásában (Bagdy et al., 1989; Bagdy, 1998).

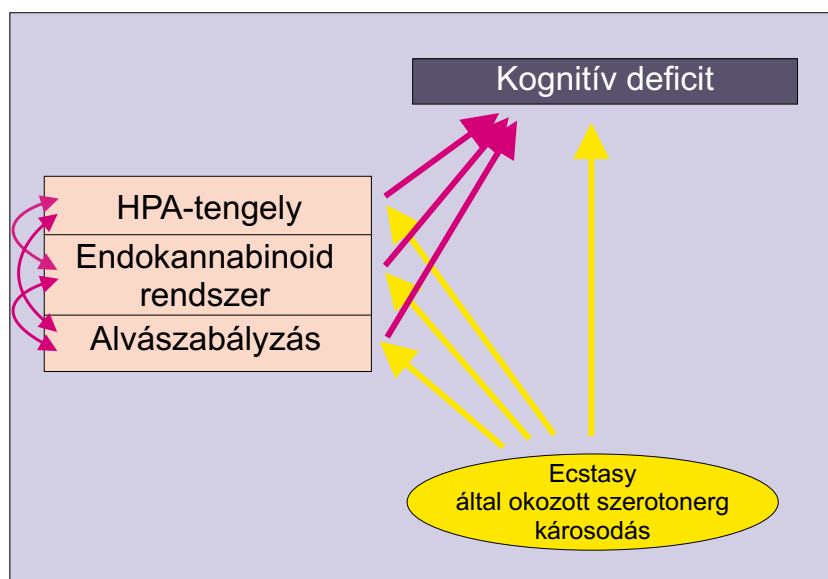
A kortizol szint emelkedése kulcsfontosságú az eseményhez köthető hosszú távú memória kialakításában, ugyanakkor az emelkedett kortizol szint rontja a munkamemóriát, elsősorban a prefrontális kéreg hálózataiban bekövetkező változások következményeként (Shansky & Lipps, 2013). A kortizol felszabadulása más tanulmányokban rontotta az epizodikus memóriát (az illető saját életéből lévő memórianyomok), illetve a deklaratív- (általános tudáshoz köthető memória) és az emocionális memória működését is (összefoglalásért ld. Wolf, 2009).

A fenti eredmények alapján nem kizárható, hogy a hosszú távú, csökkent szerotonerg tónus a felelős a HPA-tengely működésében bekövetkező változásokért MDMA adagolást követően.

### AZ ENDOKANNABINOIDOK, AZ ALVÁS- ÉBRENLET CIKLUS ÉS A HPA-TENGELY INTERAKCIÓINAK LEHETSÉGES SZEREPE AZ ECSTASY KOGNITÍV FUNKCIÓKRA GYAKOROLT HATÁSÁBAN

Mint azt korábban tárgyaltuk, a fenti szabályozó rendszerekben történt változások önmagukban is képesek előidézni kognitív károsodást. Jelen ismereteink alapján ráadásul mindhárom rendszer képes befolyásolni egymás működését, ami felveti a lehetőségét egy olyan, interakción alapuló kör létrejöttének, amely képes fenntartani vagy modulálni az MDMA okozta kognitív deficitet (2. ábra).

Hill és munkatársai igazolták, hogy a tartósan megnövekedett kortikoszteron (a kortizol mellett ugyancsak a HPA-tengely aktiválódása nyomán keletkező glukokortikoid, amely rágcslókban sokkal ki-



**2. ábra** Az ecstasy kognitív deficitet okozó hatásainak lehetséges mechanizmusa

Az ecstasy, feltehetően a szerotonerg rendszerben bekövetkező károsodáson keresztül, befolyásolja a hypothalamus-hypophysismellékvesekéreg tengely, az endokannabinoid rendszer és az alvászabályzó központok működését. Utóbbiak egymásra is hatnak, és a szerotonerg tónus csökkenésével együtt alakítják ki a kognitív deficitet a felhasználókban. (Részleteket lásd a szövegben.) Sárga nyilak: ecstasy közvetlen hatásai; lila nyilak, az adott rendszerek hatásai; HPA-tengely, hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely.

fejettebb szereppel bír) koncentráció patkányokban lecsökkenti az endokannabinoid anandamid szintjét a HC területén (Hill et al., 2008). A CB1 receptor antagonistá rimonabant pedig alvászavart és szorongást okoz a vizsgált személyek egy részében (Kirilly et al., 2012).

Ráadásul REMs alvás megvonást követő visszaalvás során megnövekedett CB1 receptor fehérje szintek voltak kimutathatóak patkányok hídi (pontalis) területén (Martinez-Vargas et al., 2003). Feltételezhető tehát, hogy a csökkent anandamid és 2-AG szintek képesek modulálni az alvásstruktúrát, amellyel, hogy közvetlenül is befolyásolják a kognitív funkciókat.

Ugyanakkor a megnövekedett kortizol, adrenokortikotrop-hormon (ACTH) és a kortikotropin felszabadító hormon (CRH), amelyek a stresszre adott normális reakció részei, ébrenlést elősegítő hatással rendelkeznek (összefoglalásért ld. Han et al., 2012) míg az alváshiány növeli a stresszhormonok szintjét (Joo et al., 2012). A stresszhormonok pedig kognitív deficitet okozhatnak (ld. korábbi fejezetet).

A megnövekedett CB1 receptor aktiváció csökkenti a stressz válasz mértékét, amely kannabinoid agonisták adagolásával és a lebontó enzim, a zsírsav-

amid hidroláz (FAAH) gátlásával is elérhető (Patel et al., 2004). A kannabinoid agonisták továbbá, a CB1 receptorok közvetítésével, alvást indukáló hatással rendelkeznek (Murillo-Rodriguez et al., 2011). Az anandamid intracerebroventriculáris adagolása patkányokban alvást indukáló hatással rendelkezett, így csökkentette az ébrenlést és növelte mind a NREM, mind a REMs mennyiségét (Murillo-Rodriguez et al., 1998).

A fentiek alapján valószínűnek látszik, hogy az ecstasy olyan szabályozó struktúrákra hat, amelyek később képesek egymás hatásait is befolyásolni és (feltehetően a szerotonerg rendszerre kifejtett károsító hatással közösen) előidéznek vagy fenntartják a kognitív deficitet. A lecsökkent alvás mennyiség HPA-tengely aktivációt okoz, a HPA-tengely aktiváció pedig tovább csökkentheti az alvás mennyiségét. Az alvás mennyiség csökkenése és a megemelkedett kortizol szintek pedig CB1 receptor mRNS upregulációt idézhetnek elő, amelyek feltehető célja az alvás elősegítése, az alvásstruktúra fenntartása, valamint a stressz válasz csökkentése. Mivel mindhárom mechanizmus képes kognitív funkció csökkenést okozni, így feltehetően e hatások eredőjeként jön létre a megfigyelt deficit.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen tanulmányunk rávilágít arra, hogy az ecstasy kognícióra gyakorolt hatásainak háttérében direkt és indirekt hatásokat feltételezhetünk (2. ábra).

Az endokannabinoid rendszer, a HPA-tengely és az alvásstruktúra megváltozása csak részben követi a szerotonerg károsodás mértékét és időbeni alakulását. Emiatt feltételezhető, hogy a szerotonerg rendszer a direkt hatás mellett a fenti szabályozó mechanizmusokon keresztül, sőt komplex interakciók következményeként is kialakíthatja, illetve befolyásolhatja a kognitív deficitet.

## Rövidítésjegyzék

2-AG, 2-arachidonoil glicerol; 5-HT, szerotonin; 5-HTT; szerotonin transzporter; ACTH, adrenokortikotrop hormon; BDNF, agy eredetű neurotróf faktor; CB1, kannabinoid 1-es típusú receptor; CRH, kortikotropin felszabadító hormon; DA, Dark Agouti; FAAH, zsírsav-amid hidroláz; GR, glukokortikoid receptor; HC, hippocampus; HPA-tengely, hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely; Hsp, hő sokk fehérje; MDMA,  $\pm$ 3,4-metiléndioximetamfetamin; NREM, lassú hullámú alvás; REMs, gyors szemmozgásos alvás; SCN, suprachiasmaticus mag; SWS1, 1-es fázisú lassú hullámú alvás; SWS2, 2-es fázisú lassú hullámú alvás.

**Levezető szerző:** Bagdy György, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. e-mail: bagdy.gyorgy@pharma.semmelweis-univ.hu

## IRODALOM

- Adori, C., Ando, R. D., Szekeres, M., Gutknecht, L., Kovacs, G. G., Hunyady, L., Lesch, K. P., Bagdy, G. (2011a) Recovery and aging of serotonergic fibers after single and intermittent MDMA treatment in Dark Agouti rat. *J Comp Neurol* 519(12): 2353-2378.
- Adori, C., Ando, R. D., Balazsa, T., Soti, C., Vas, S., Palkovits, M., Kovacs, G. G., Bagdy, G. (2011b) Low ambient temperature reveals distinct mechanisms for MDMA-induced serotonergic toxicity and astroglial Hsp27 heat shock response in rat brain. *Neurochem Int* 59(5): 695-705.
- Adori, C., Ando, R. D., Ferrington, L., Szekeres, M., Vas, S., Kelly, P. A., Hunyady, L., Bagdy, G. (2010) Elevated BDNF protein level in cortex but not in hippocampus of MDMA-treated Dark Agouti rats: a potential link to the long-term recovery of serotonergic axons. *Neurosci Lett* 478(2): 56-60.
- Adori, C., Ando, R. D., Kovacs, G. G., Bagdy, G. (2006) Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol* 497(2): 251-269.
- Ando, R. D., Benko, A., Ferrington, L., Kirilly, E., Kelly, P. A., Bagdy, G. (2006) Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test. *Neuropharmacology* 50(7): 884-896.
- Bagdy, G. (1998) Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci* 851: 357-363.
- Bagdy, G. (Ed.) Amit az ecstasyről tudni kell. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2006.
- Bagdy, G., A. E. Calogero, C. S. Aulakh, K. Szemerédi et D. L. Murphy (1989) Long-term cortisol treatment impairs behavioral and neuroendocrine responses to 5-HT1 agonists in the rat. *Neuroendocrinology* 50(3): 241-247.
- Bagdy, G., Szemerédi, K., Murphy, D. L. (1989) Marked increases in plasma catecholamine concentrations precede hypotension and bradycardia caused by 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in conscious rats. *J Pharm Pharmacol* 41(4): 270-272.
- Balogh, B., Molnar, E., Jakus, R., Quate, L., Olverman, H. J., Kelly, P. A., Kantor, S., Bagdy, G. (2004) Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 173(3-4): 296-309.
- Bortolato, M., Frau, R., Bini, V., Luesu, W., Loriga, R., Collu, M., Gessa, G. L., Ennas, M. G., Castelli, M. P. (2010) Methamphetamine neurotoxicity increases brain expression and alters behavioral functions of CB(1) cannabinoid receptors. *J Psychiatr Res* 44(14): 944-955.
- de Kloet, E. R., Joels, M., Holsboer, F. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6(6): 463-475.
- De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., Coulombe, D. (1989) Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Int J Psychophysiol* 8(1): 43-47.
- Gais, S., Born, J. (2004) Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(7): 2140-2144.
- Gerra, G., Bassignana, S., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Caccavari, R., Brambilla, F., Molina, E. (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res* 120(2): 115-124.
- Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., O'Shea, E., Colado, M. I. (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) *Pharmacol Rev* 55(3): 463-508.
- Hampson, R. E., Deadwyler, S. A. (2000) Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *J Neurosci* 20(23): 8932-8942.
- Han, K. S., Kim, L., Shim, I. (2012) Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol* 21(4): 141-150.
- Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., Jones, R. T. (2002) Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 162(4): 396-405.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., Rice, K. C. (1991) Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 11(2): 563-583.
- Hill, M. N., Carrier, E. J., Ho, W. S., Shi, L., Patel, S., Gorzalka, B. B., Hillard, C. J. (2008) Prolonged glucocorticoid treatment decreases cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus. *Hippocampus* 18(2): 221-226.
- Homberg, J. R. (2012) Serotonin and decision making processes. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1): 218-236.
- Joo, E. Y., Yoon, C. W., Koo, D. L., Kim, D., Hong, S. B. (2012)

- Adverse effects of 24 hours of sleep deprivation on cognition and stress hormones. *J Clin Neurol* 8(2): 146-150.
24. Kirilly, E., Gonda, X., Bagdy, G. (2012) CB1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta Physiol (Oxf)* 205(1): 41-60.
  25. Kirilly, E., Molnar, E., Balogh, B., Kantor, S., Hansson, S. R., Palkovits, M., Bagdy, G. (2008) Decrease in REM latency and changes in sleep quality parallel serotonergic damage and recovery after MDMA: a longitudinal study over 180 days. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(6): 795-809.
  26. Lazary, J., Juhasz, G., Hunyady, L., Bagdy, G. (2011) Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 32(5): 270-280.
  27. Martinez-Vargas, M., Murillo-Rodriguez, E., Gonzalez-Rivera, R., Landa, A., Mendez-Diaz, M., Prospro-Garcia, O., Navarro, L. (2003) Sleep modulates cannabinoid receptor 1 expression in the pons of rats. *Neuroscience* 117(1): 197-201.
  28. McCann, U. D., Mertl, M., Eligulashvili, V., Ricaurte, G. A. (1999) Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 143(4): 417-425.
  29. Meijer, J. H., Rietveld W. J. (1989) Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev* 69(3): 671-707.
  30. Mitirattanakul, S., Lopez-Valdes, H. E., Liang, J., Matsuka, Y., Mackie, K., Faull, K. F., Spigelman, I. (2007) Bidirectional alterations of hippocampal cannabinoid 1 receptors and their endogenous ligands in a rat model of alcohol withdrawal and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 31(5): 855-867.
  31. Murillo-Rodriguez, E., Poot-Ake, A., Arias-Carrion, O., Pacheco-Pantoja, E., Fuente-Ortega Ade, L., Arankowsky-Sandoval, G. (2011) The emerging role of the endocannabinoid system in the sleep-wake cycle modulation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 11(3): 189-196.
  32. Murillo-Rodriguez, E., Sanchez-Alavez, M., Navarro, L., Martinez-Gonzalez, D., Drucker-Colin, R., Prospero-Garcia, O. (1998) Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 812(1-2): 270-274.
  33. Nawata, Y., Hiranita, T., Yamamoto, T. (2010) A cannabinoid CB(1) receptor antagonist ameliorates impairment of recognition memory on withdrawal from MDMA (Ecstasy) *Neuropsychopharmacology* 35(2): 515-520.
  34. Nulsen, C. E., Fox, A. M., Hammond, G. R. (2010) Differential effects of ecstasy on short-term and working memory: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 20(1): 21-32.
  35. Parrott, A. C. (2013) Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol* 28(4): 289-307.
  36. Patel, S., Roelke, C. T., Rademacher, D. J., Cullinan, W. E., Hillard, C. J. (2004) Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 145(12): 5431-5438.
  37. Petschner, P., Vas, S., Adori, C., Ando, D. R., Balogh, B., Gyongyosi, N., Kirilly, E., Katai, Z., Kovacs, G., Bagdy, G. (2010) Az ecstasy által kiváltott neuronkárosodás és regeneráció funkcionális következményei. *Addictologica Hungarica* 9(2): 103-124.
  38. Reneman, L., Lavalaye, J., Schmand, B., de Wolff, F. A., van den Brink, W., den Heeten, G. J., Booij, J. (2001) Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or ecstasy): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 58(10): 901-906.
  39. Rodriguez-Arias, M., Valverde, O., Daza-Losada, M., Blanco-Gandia, M. C., Aguilar, M. A., Minarro, J. (2013) Assessment of the abuse potential of MDMA in the conditioned place preference paradigm: Role of CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.
  40. Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P., Zawada, A., Somerville, M. (2009) The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess* 13(6): iii-iv, ix-xii, 1-315.
  41. Saper, C. B., Chou, T. C., Scammell, T. E. (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24(12): 726-731.
  42. Shansky, R. M., Lipps, J. (2013) Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 7: 123.
  43. Taffe, M. A., Davis, S. A., Yuan, J., Schroeder, R., Hatzidimitriou, G., Parsons, L. H., Ricaurte, G. A., Gold, L. H. (2002) Cognitive performance of MDMA-treated rhesus monkeys: sensitivity to serotonergic challenge. *Neuropsychopharmacology* 27(6): 993-1005.
  44. Törk, I. (1985) Raphe nuclei and serotonin containing systems. G. Paxinos. *The Rat Nervous System*, Academic Press, Sydney: 43-78.
  45. Turu, G., Simon, A., Gyombolai, P., Szidonya, L., Bagdy, G., Lenkei, Z., Hunyady, L. (2007) The role of diacylglycerol lipase in constitutive and angiotensin AT1 receptor-stimulated cannabinoid CB1 receptor activity. *J Biol Chem* 282(11): 7753-7757.
  46. Turu, G., Varnai, P., Gyombolai, P., Szidonya, L., Offertaler, L., Bagdy, G., Kunos, G., Hunyady, L. (2009) Paracrine transactivation of the CB1 cannabinoid receptor by AT1 angiotensin and other Gq/11 protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 284(25): 16914-16921.
  47. Walker, M. P. (2008) Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 9 Suppl 1: S29-34.
  48. Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., Stickgold, R. (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35(1): 205-211.
  49. Winsauer, P. J., McCann, U. D., Yuan, J., Delatte, M. S., Stevenson, M. W., Ricaurte, G. A., Moerschbaecher, J. M. (2002) Effects of fenfluramine, m-CPP and triazolam on repeated-acquisition in squirrel monkeys before and after neurotoxic MDMA administration. *Psychopharmacology (Berl)* 159(4): 388-396.
  50. Wolf, O. T. (2009) Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Res* 1293: 142-154.



## The cognitive effects of ecstasy

The recreational drug ecstasy is widely used among dance clubbers for its acute euphoric and entactogenic effects. Ecstasy exerts its acute effects by increasing the extracellular concentration of monoamines in the brain by reversing the functions of reuptake mechanisms. These elevations in extracellular monoamine concentrations result in wake promoting effects, body hyperthermia and reductions in local cerebral blood flow. However, on the long-run, ecstasy reduces serotonin concentration and density of serotonergic markers in several brain areas. Functional deficits, like sleep disturbances, anxiogenic- and aggressive behavioral responses and mood disorders also may occur. However, one of the most prominent adverse effects is related to the cognitive functions. Following ecstasy use attenuated retro- and prospective memory and defective higher order cognitive functions can be observed, especially in heavy users. Several studies indicated the involvement of the endocannabinoid system, the sleep regulating centers and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis based on or parallel to serotonergic damage in these processes. Recent evidence, however, also showed that changes in one of the latter systems can influence the functions of each other. In this review we summarize the related literature, and propose a complex mechanism for the long-lasting cognitive deficits following heavy ecstasy use.

**Keywords:** ecstasy, MDMA, serotonin, endocannabinoids, Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, sleep, sleep disorders, cognition, memory, executive functions