

NEPTUNE

Ecstasy (MDMA, 3,4-Methylenedioxy-meth-amphetamin) und Drogen mit ähnlichen Effekten

SuPraT - Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Diese Veröffentlichung der Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE) ist durch ein Copyright geschützt. Die Reproduktion der NEPTUNE-Handlungsempfehlungen ist autorisiert, die zur Verfügung gestellten Quellen sind genehmigt.

© 2015 NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network) 2015

Club Drug Clinic/CAPS
Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL)
69 Warwick Road
Earls Court
SW5 9HB

<http://www.Neptune-clinical-guidance.com>
<http://www.Neptune-clinical-guidance.co.uk>

Die Handlungsempfehlungen basieren auf einer Kombination aus einem Konsens aus der überprüften Literatur und Expertenmeinungen und umfassen Informationen, die bis zum 15. März 2015 zur Verfügung standen. Wir übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für jegliche Folgen, die aus der Anwendung der Informationen, die in diesem Dokument enthalten sind, entstehen.

Zur Zitierung dieses Dokuments wird Folgendes empfohlen:

Abdulrahim D; Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. *Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances*. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015.

NEPTUNE wird von der Health Foundation finanziert, einer unabhängigen Hilfsorganisation, die zur Verbesserung der Qualität des Gesundheitswesens im Vereinigten Königreich tätig ist.

Diese deutsche Übersetzung und Adaption des Originaltexts wurde mit freundlicher Genehmigung der NEPTUNE-Gruppe erstellt.

SuPraT übernimmt keine Haftung und Garantie für die Richtigkeit von Originaltext und Übersetzung.

Für nähere Informationen zur deutschen Fassung sowie zum Erwerb einer Printversion dieses Dokuments (im Rahmen einer Schutzgebühr) kontaktieren Sie:

SuPraT – Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Linsenstraße 2 in 99974 Mühlhausen/ Germany

www.suprat.de

Editorial production and page design by Ralph Footring Ltd, <http://www.footring.co.uk>
Produktion und Design der deutschen Übersetzung von SuPraT - <http://www.suprat.de>

10. Ecstasy (MDMA, 3,4-Methylenedioxyamphetamin) und Drogen mit ähnlichen Effekten

Drogengruppe: Stimulanzien

Das Kapitel verwendet den Begriff "Ecstasy", um auf illegale Drogen zu verweisen, die MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-Methylamphetamin) als ihre einzige oder primäre psychoaktive Komponente enthalten. Abgesehen von einigen Veränderungen in seiner Konsumprävalenz, ist MDMA über viele Dekaden hinweg im Vereinigten Königreich eine beliebte Droge gewesen.

MDMA ist von der Struktur her sowohl den Stimulanzien vom Amphetamin-Typ (amphetamine-type stimulants, ATS) als auch den Halluzinogenen vom Meskalin-Typ ähnlich, pharmakologisch gesehen unterscheidet es sich allerdings von anderen Substanzklassen.¹ Zusätzlich zu ihren stimulierenden und halluzinogenen Effekten, teilen sich MDMA und ähnliche Substanzen Eigenschaften, auf die manchmal als "entaktogen"^{2,3} oder empathogen verwiesen wird.^{4,5}

Dies wurde durch die Kombination eines Psychostimulanzien-Effektes mit höchst ungewöhnlichen Veränderungen des Bewusstseins definiert, was zu einer Euphorie und einer intensiven Liebe zu sich selbst und anderen führt.⁵ Da es beide Eigenschaften kombiniert, stellt MDMA ein gutes Beispiel dafür dar, wie schwierig es ist, klare Abgrenzungen zwischen Empathogenen und Stimulanzien zu vollziehen.⁶

Dieses Kapitel befasst sich auch mit Problemen, die den Konsum von MDMA-ähnlichen, neuen psychoaktiven Substanzen (NPS) betreffen,⁶ die andere substituierte Amphetamine umfassen (siehe Tabelle 10.1). Einige Cathinone und Benzofurane ahmen auch die Effekte von MDMA nach (siehe Kapitel 9), obwohl es subtile Unterschiede in ihren psychischen Effekten gibt.⁶

Konsumenten von „Ecstasy“ könnten den Begriff strikt nutzen, um MDMA oder generische Substanzen mit ähnlichen Effekten zu bezeichnen. Konsumenten könnten bewusst eines der in der Liste in Tabelle 10.1 namentlich erwähnten Entaktogene erwerben und konsumieren oder es eventuell unwissentlich^{7,8} in Produkten konsumieren, die sie als "Ecstasy" erworben haben.

Es gibt signifikante Unterschiede in den Verbindungen, die in Produkten vorgefunden werden, die auf dem Markt als "Ecstasy" verkauft werden. Studien haben im Laufe der Zeit und bezüglich des Ortes Schwankungen im Reinheitsgrad von MDMA beobachtet und Abweichungen in den Verbindungen, die in Tabletten gefunden wurden, die als Ecstasy verkauft werden, festgestellt.⁸⁻¹² Über die Jahre hinweg haben die zuletzt genannten Tabletten Nicht-MDMA-Produkte enthalten, wie z.B. MDA, Benzofuran, Methylon,¹³ Piperazin, wie z.B. BZP,¹⁴ und in jüngerer Zeit PMA und PMMA.

Auch in der Potenz der Tabletten gibt es signifikante Unterschiede, selbst in jenen, die als gleiches Produkt oder "Marke" verkauft werden und MDMA als ihren wesentlichen aktiven Inhaltsstoff enthalten. In einer Studie, durchgeführt zwischen November 2013 und Juli 2014, wurden 24 separate Tablettengruppen, die im Bereich von Glasgow als "Ecstasy" verkauft wurden, hinsichtlich ihres MDMA-Gehaltes analysiert, um dadurch eine „übliche

Dosis“ zu bestimmen und jede andere Substanz in den Tabletten zu identifizieren. Es gab einen 5.7-fachen Unterschied von der niedrigsten bis zur höchsten vorgefundenen Konzentration. Abweichungen wurden selbst zwischen Tabletten gefunden, die das gleiche Logo trugen und identisch aussahen.¹⁵

Tabelle 10.1 Entaktogene MDMA und MDMA-ähnliche neue psychoaktive Substanzen

Chemischer Name		Straßennamen (kommen und gehen, lokal können andere Namen verwendet werden)
substituiertes Methylenedioxyphenethylamin¹⁸		
3,4-Methylenedioxy-N-Methylamphetamin	MDMA	Ecstasy, E, Molly, Mandy, MD
3,4-Methylenedioxy-N-Ethylamphetamin	MDEA, MDE	Eve
1,3-Benzodioxolyl-N-Methylbutanamin (N-Methyl-1,3-Benzodioxolylbutanamin)	MBDB ¹⁹	Eden, Methyl-J
3,4-Methylenedioxyamphetamin	MDA	Tenamphetamin, Love Drug ⁸ , Sass
Andere substituierte Amphetamine²		
4-Methylthioamphetamin	4-MTA ¹⁹	Flatliners ²⁰
Para-Methoxyamphetamin 4-Methoxyamphetamin	PMA, 4-MA (eine weitere Droge, 4-Methylamphetamin teilt sich diesen Namen)	Dr. Death, Death
Para-Methoxy-N-Methylamphetamin 4-Methoxy-N-Methylamphetamin	PMMA, 4-MMA	Dr. Death, Death

Eine kleine Anzahl von Stichproben, die von einem walisischen Drogenanalyse Dienst untersucht wurde, zeigt, dass Methylon und MDA im Vereinigten Königreich seit kurzem als "Ecstasy" oder unter ihren Eigennamen verkauft wurden.* Nur zwei Stichproben wurden durch diesen Dienst getestet, die sich als MDAI präsentierten und auch MDAI enthielten; weitere 6 Stichproben wurden als MDAI enthaltende andere Droge angepriesen, einhergehend mit Nachweisen einer Verfälschung von online erstandenem MDAI.¹⁶ Vier Stichproben, die als andere Drogen präsentiert wurden, enthielten MDAI. Benzofuranderivate, wie z.B. 5- und 6-APB, waren theoretisch zum Kauf verfügbar und seit zirka 2011 im Umlauf, jedoch war ihr Konsum in Umfragen nicht sehr weit verbreitet.¹⁷ Ob sie nach dem Verbot von 2014 weiterhin in Gebrauch bleiben oder ob die Händler sie durch andere entaktogene NPS ersetzen werden, bleibt abzuwarten.

Eine Reihe anderer Substanzen wird ebenfalls wegen ihrer entaktogenen Eigenschaften konsumiert, einschließlich einiger Cathinone (besonders diese, die auch Beta-Keto-Analoga von Methylenedioxyphenethylamin²¹ sind). Sie werden in Tabelle 10.2 aufgelistet.

Tabelle 10.2 *Andere Substanzen, die wegen ihrer entaktogenen Eigenschaften verwendet werden*

chemischer Name		Straßename
3,4-Methylenedioxy-N-Methylcathinon	bk-MDMA	Methylon MDMC, bk-MDMA oder "Molly"
bk-3,4-methylenedioxymethamphetamine	(MDMC, Methylon	
-Keto-N-Methylbenzodioxolylbutanamin	bk-MBDB	Butylon
B1	(Beta-Keton MBDB)	

Einige Benzofuranderivate, Indanylalkylaminderivate und Aminoindanderivate werden auch gelegentlich wegen ähnlicher Effekte konsumiert. Sie werden am Ende dieses Kapitels kurz angesprochen.

10.1 Straßennamen

Die Straßennamen, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gebräuchlich sind, umfassen die in Tabelle 10.1 und 10.2 aufgelisteten. Andere Straßennamen können lokal vorkommen.

*Dieser Paragraph bezieht sich auf die Welsh Emerging Drugs and Identification of Novel Substances (WEDINOS), deren Website (<http://www.wedinos.org>) unter Anwendung der Keywords "Methylon", "MDA" und "MDAI" aufgesucht wurde.

10.1.1 Tabletten, Pillen und Kapseln

Der Begriff "Ecstasy" (oftmals als "E", "XTC" etc. verkürzt) wird meist für ausgestanzte Tabletten oder Kapseln verwendet ("Pills", "Beans", "Es", "Bickies", "Bangers" etc.), die eine MDMA-Dosis enthalten. Die Konsumenten könnten solche Produkte auch anhand der unterschiedlichen "Brandingfarbe", der Form, des aufgeprägten Logos, mit dem der Hersteller sie unterscheidbar macht (wie "White Doves", "Yellow Superman", "Apples", "Pink Hexagons") zuordnen.

10.1.2 Kristalle und Pulver

Ecstasypulver und Kristalle werden von den Konsumenten oft als "MDMA" oder "reines MDMA" erwähnt, im Gegensatz zur Tablettenform, die als "Ecstasy" eingeordnet wird.

Die spezifischen Namen umfassen Mandy, MD, Mad Dog und Molly (der Begriff, der zurzeit in der US-Amerikanischen Popkultur Verwendung findet und deshalb eher von einer jüngeren Konsumentengeneration übernommen wird). Eine Dosis, die zum Schlucken in Taschentücher oder Zigarettenblättchen eingewickelt ist, wird "Bombe" oder "Fallschirm" genannt.

10.2 Rechtlicher Status

MDMA ist eine Klasse A-Droge, die unter dem Misuse of Drugs Act von 1971 steht. Andere Entaktogene werden innerhalb der Klassen überwacht (Tabelle 10.3). Es könnten neue entaktogene Substanzen auftauchen, die die rechtliche Kontrolle umgehen.

Tabelle 10.3 *Rechtlicher Status von Entaktogenen (Stand: Februar 2015)*

Klassifizierung unter dem Misuse of Drugs Act von 1971	Droge
Klasse A	MDMA, MDEA, MDA, MBDB, 4-MTA, PMA, PMMA
Klasse B	bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon) 5-APB, 6-APB, 5-APDB, 6-APDB, 5-MAPB 6-MAPB, 5-EAPB, 5-APDI ²²
Klasse C	MDAI (Isle of Man)
untersteht keiner Kontrolle ("Legal Highs")	MDAI (außer Isle of Man), 5-IAI

10.3 Qualität der Forschungsevidenz

Obwohl man über MDMA viel mehr als über andere Partydrogen weiß, ist die Evidenz zu seinen akuten und chronischen Schäden und insbesondere zum Umgang mit diesen Schäden eingeschränkt. Viele der klinischen Beweise stammen aus individuellen Fallberichten und Fallserien sowie einer kleinen Anzahl an prospektiven Beobachtungsstudien, retrospektiven Prüfungen und Analysen von Patientenaufzeichnungen.

Zu den Belegen wurde eine Reihe an Reviews durchgeführt,²³⁻²⁵ jedoch gibt es bezüglich einiger der Schäden unter führenden Ecstasyforschern immer noch keinen Konsens.^{26,27} Zum Beispiel betont Parrott die Anhäufung der Literatur, die die Schäden der Droge und insbesondere deren chronisch neurotoxische Effekte detailliert wiedergibt.^{24,25} Allerdings sind seine Schlussfolgerungen umstritten.²⁶ Eine aktuelle Überprüfung von Cole nimmt aufgrund der vorliegenden Evidenz eine kritischere Haltung ein, die das Fehlen einer Gewissheit hinsichtlich vieler der vermeintlichen Schäden, die Ecstasy zugeschrieben werden, hervorhebt. Er deutet an, dass die Anzahl der klinischen Darstellungen, die sich auf Ecstasy beziehen, viel kleiner ist, als man es angesichts seiner hohen Konsumprävalenz erwarten würde.²⁷ So wie bei anderen NPS und Partydrogen auch, ist die Verlässlichkeit von Fallberichten widersprüchlich. Vielen fehlt eine toxikologische Bestätigung. Einige Autoren haben behauptet, dass solche Fallstudien nicht dahingehend überzeugen, dass Ecstasy alles in allem die plausibelste Erklärung für die klinischen Beobachtungen ist.^{28,29} Allerdings haben die Quellen, abgesehen von diesen Einschränkungen, ein einheitliches Bild der gängigen Muster einer akuten Ecstasytoxizität ergeben.

Die Evidenz, die sich auf bestimmte NPS-Analoga von MDMA, die wegen ihrer entaktogenen Effekte verwendet werden, bezieht, ist weitaus eingeschränkter und besteht aus einer kleinen Anzahl an Tier- und in vitro-Forschungsarbeiten zur Pharmakologie und einigen Fallstudien zur akuten Toxizität. Allerdings fallen Berichte zu ihren Effekten und zur Toxizität in den Gesamtbereich der Literatur zu Ecstasy¹⁸ und zu Stimulanzien vom Amphetamin-Typ (ATS), so dass nützliche Schlussfolgerungen anhand der vorliegenden Literatur abgeleitet werden können.

10.4 Kurze Zusammenfassung der Pharmakologie

MDMA und andere Drogen vom Ecstasy-Typ haben eine von Phenethylamin abstammende, molekulare Struktur und können pharmakologisch als atypische ATS angesehen werden. MDMA hat multiple Wirkweisen bei unterschiedlichen Zielen:

Es ist ein Releaser und ein Wiederaufnahmehemmer der Monoamine Serotonin, Dopamin und Noradrenalin.^{30,31} Es hat auch den Effekt eines MAO-Hemmers und agiert direkt als Agonist an Rezeptoren, einschließlich des 5-HT_{2A}-Rezeptors, also des Serotoninrezeptors, der für psychedelische Effekte verantwortlich ist.³⁰

Seine Wirkung auf den Noradrenalintransporter scheint mit den mächtigen serotonergen Wirkweisen, die hauptsächlich für seine pharmakologische Divergenz von typischen Psychostimulanzien verantwortlich sind^{33,34}, viele der euphorisierenden psychostimulierenden Effekte zu erklären.³²

Allerdings ist unter den Stimulanzien und psychedelischen Drogen das Risiko-Effekt-Profil von ecstasy-ähnlichen Substanzen einzigartig und der Vergleich mit Drogenklassen mit abweichenden Eigenschaften kann mehr in die Irre führen als zu informieren, weshalb sie

mehr und mehr weder als klassische Halluzinogene noch als klassische Stimulanzien gesehen werden.²

Zusätzlich zu seinen stimulierenden Effekten (wie z.B. gesteigerte Energie, Euphorie) und seinen kardiovaskulären Effekten, die üblicherweise ATS und Kokain innewohnen, produziert MDMA charakteristische Veränderungen der Stimmungslage und der Wahrnehmung, besonders eine verstärkte Empathie, Gefühle eines emotionalen Wohlbefindens, Geselligkeit und Wollust.^{2,35} Dies hat dazu geführt, dass MDMA als ein Zwischenprodukt zwischen (oder eine Kombination einiger der Eigenschaften von) Stimulanzien und psychedelischen Halluzinogenen beschrieben wurde.²

Diese Drogenfamilie mit geteilten MDMA-ähnlichen, emotionalen und behavioralen Effekten sind als "Entaktogene" bekannt,^{1,36} obwohl dieser Begriff niemals allgemein gebräuchlich wurde. Das Wort "empathogen" ist ebenfalls verwendet worden, um Drogen zu charakterisieren, die die psychoaktiven Eigenschaften von MDMA teilen.⁴ Diese Drogen sind so beschrieben worden, dass sie dazu in der Lage sind, bei Menschen eine reversible kontrollierte Bewusstseinsänderung hervorzurufen, die durch eine emotionale Gelassenheit, durch Gefühle von Glück und Empathie zu anderen Personen gekennzeichnet ist,² was als "entaktogenes Syndrom" tituiert wird.³⁷ MDMA ruft veränderte Bewusstseinsstadien hervor, charakterisiert durch eine verstärkte Empathie zu anderen³⁸ und ein Stadium der Unvoreingenommenheit, eine gesteigerte Selbstakzeptanz und ein gestiegenes Mitteilungsbedürfnis sowie durch eine Abnahme von Angstreaktionen, ohne psychedelische Effekte.²

Andere typische entaktogene Effekte, einschließlich einer subjektiven „Entspannung“,³⁹ „Friedfertigkeit“,³⁶ einer „Nähe zu anderen“⁴⁰ und einer „Empathie“,⁴⁰ könnten von den von ATS erwarteten Effekten abweichen.

Bezüglich der Pharmakologie, die für die „entaktogenen“ Effekte von MDMA und von artverwandten Drogen spezifisch sind, gibt es eine Ungewissheit. Zusätzlich zu den direkten serotonergen Effekten auf die Stimmung, scheint der Serotonintransporter (SERT), auf den MDMA und seine Analoga wirken, die Ausschüttung des Neuropeptidhormons Oxytocin und Prolactin zu mitteln.⁴¹ Es wird vermutet, dass die Wirkweise von MDMA auf SERT zu seinen pro-sozialen entaktogenen Effekten beiträgt.

Dosis oder Serumkonzentrationen von MDMA und artverwandten Drogen sind oftmals nicht eng mit dem Ausmaß zu beobachtender akuter Schäden in Verbindung zu bringen und auch die lebenszeitliche Dosis kann nicht sehr stark mit einem Ausmaß chronischer Schäden assoziiert werden. Eine angedeutete Erklärung ist die, dass genetische Polymorphismen, die den hepatischen Metabolismus von MDMA beeinflussen, eine mittelnde Rolle hinsichtlich der Toxizität spielen.³⁴ Der Metabolismus von MDMA (über Schritte, die pharmakologisch aktive und toxische Metabolite umfassen) wird durch das Dosierungsmuster beeinflusst,⁴² indem der Metabolismus einer subsequenten Dosierung durch die eingeschränkte Verfügbarkeit des Cytochroms P450 (CYP2D6) gehemmt wird.^{30,43}

Paramethoxyamphetamin (PMA) und Paramethoxymethamphetamin (PMMA) sind potente Inhibitoren der Noradrenalin- und Serotonintransporter und Releaser dieser Monoamine. Sie werden mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, was besonders der Hyperthermie zuzuschreiben ist.^{44,45} Sie haben ein Potential zu einer größeren Serotoninintoxizität. PMA, PMMA und 4-MTA werden oft durch eine schwere Hyperthermie charakterisiert, die wahrscheinlich aus einer schweren Serotoninintoxizität

resultiert, welche aus den kombinierten Effekten einer massiven Serotoninausschüttung und einer starken Monoaminoxidasehemmung hervorgeht.⁴⁶⁻⁵¹ Ihre hyperthermischen Eigenschaften sind stärker als die von MDMA.⁵² In Kombination zusammen mit MDMA und anderen serotonergen Drogen wird dieses Risiko noch weiter vermehrt.⁵³

MDMA wird rasch absorbiert. Typischerweise dauert es 20-60 Minuten bis zur Wirkung und nach 60 bis 90 Minuten erreicht es seine Spitzeneffekte, die bis zu 5 Stunden lang anhalten.⁵⁴ Die Halbwertszeit einer typischen Dosis von 100 mg liegt bei ungefähr 8-9 Stunden.³⁰ Der Speichelspiegel von Cortisol kann über das Achtfache der Baselinelevel ansteigen, während aktiv auf Ecstasy gefeiert wird.⁵⁵

Das Eintreten der Effekte ähnlicher Substanzen variiert. Berichte von Konsumenten deuten an, dass die Effekte von MDAI innerhalb von 10-12 Minuten nach einem oralen Konsum verspürt werden. Von Konsumenten wurde auch berichtet, dass die Dauer der Effekte beträchtlich zwischen den Individuen variiert, mit Effekten, die nach 30-45 Minuten ihren Höchststand erreichen, für bis zu 3 Stunden,⁵⁶ eine Unbeständigkeit, die teilweise Produkten zugeschrieben wird, die andere Substanzen als MDAI enthalten.⁵⁷

Die Effekte von PMA treten signifikant später auf. Dies erregt Besorgnis, vor allem, wenn Konsumenten es einnehmen und denken, dass es MDMA ist. Konsumenten könnten dann eine weitere Dosis zu sich nehmen, weil sie davon ausgehen, dass die erste keinen Effekt hatte. Aus diesem Grund gibt es das Risiko einer Überdosierung, einschließlich tödlicher Überdosen.

10.5 Klinische Anwendungen

MDMA ist eine Schedule 1-Droge mit einer nicht ausreichend dokumentierten und nicht lizenzierten klinischen Verwendung. Allerdings wurde MDMA eingesetzt, um Psychotherapien zu erleichtern, bevor es klassifiziert und verzeichnet wurde.⁵⁸

In den letzten Jahren sind, abgesehen von den rechtlichen Hürden, bezüglich seines psychotherapeutischen Nutzens einige Forschungsbemühungen weitergegangen und inzwischen hat MDMA die 2. Phase der klinischen Prüfung als Ergänzung zur Psychotherapie bei einer therapieresistenten Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) erreicht. Die ersten Pilotversuche in kleinem Maßstab haben gute, vorläufige Resultate mit minimalen ungünstigen Effekten demonstriert, jedoch sind größere Studien notwendig.⁵⁹

Es wird vermutet, dass MDMA eine Psychotherapie dadurch unterstützt und vertieft, dass das Subjekt einen verbesserten Zugang zu emotional aufwühlenden Dingen bekommt, das damit verbundene Erregungsniveau moduliert wird und die therapeutische Allianz gestärkt ist.⁶⁰ Es ist bekannt, dass MDMA erhebliche Auswirkungen auf die serotonerge Transmission hat, aber ein nachfolgender Faktor dieser Effekte auf Serotonin ist die Ausschüttung von Oxytocin und Vasopressin, was eventuell Relevanz für die Schaffung von Vertrauen hat und eventuell das reaktive Sich-Bedroht-Fühlen durch Nachfragen nach traumatischen Erinnerungen verringert.⁶¹ Studien unter Nutzung bildgebender Verfahren zeigen nach einer MDMA-Vergabe eine verringerte Aktivität der Amygdala plus Veränderungen in der Reaktion auf wütende und glückliche Gesichtsausdrücke.⁴ Dennoch sind unter Experten deutliche Unterschiede in der Sichtweise offensichtlich^{26,62} und andere Wissenschaftler gehen wiederum davon aus, dass die Forschungsliteratur zur

Toxizität von MDMA bereits ausreicht, um zu schließen, dass es „keine sichere klinische Anwendung für MDMA gibt“.⁶³

10.6 Prävalenz und Konsummuster

Der gelegentliche Konsum von Ecstasy hat sich im Vereinigten Königreich seit einigen Dekaden bestens etabliert. Die Prävalenz variierte im Laufe der Zeit, allerdings zeigen Daten aus der Crime Survey for England and Wales (CSEW),⁶⁴ dass es 2013/14 die dritthäufigste, illegale Droge nach Cannabis und Kokain war, mit 1.6% der Erwachsenen von 16-59 und 3.9% der jungen Erwachsenen (16-24), die es im letzten Jahr konsumiert haben. Während dies eine der höchsten Konsumraten in Europa repräsentiert, ist der letztjährige Konsum in England und Wales von einem Hoch von 2.1% im Jahr 2011/12 (6.8% unter den 16-24 Jährigen) insgesamt gesunken.⁶⁴

Über den Konsum anderer MDMA-ähnlicher NPS ist viel weniger bekannt. Prävalenzschätzungen zum Konsum von PMA/PMMA stehen nicht zur Verfügung, jedoch berichtete eine Studie aus Australien, dass die Mehrzahl von Patienten, die folgend auf den Konsum dessen, was als „Ecstasy“ verkauft wurde, und mit schweren Symptomen eingeliefert wurden, tatsächlich PMA konsumiert hatte.⁴⁷ Ein vorsätzlicher Konsum von PMA und PMMA ist unerheblich bis nicht-existent.⁴⁷

Die „Reliabilität“ von Ecstasy, so wie sie von Konsumenten hinsichtlich der verkauften Substanz, die eine signifikante MDMA-Menge als aktive Verbindung enthält, bestimmt wird, ist unbeständig⁶⁵ und könnte mit sich verändernden Konsummustern im Laufe der Jahre verbunden sein. Zwischen 2012/13 und 2013/14 gab es wieder einen signifikanten Anstieg im Konsum von Ecstasy,⁶⁴ wenn auch nicht bis zum Niveau des Jahres 2011/12. Dies steht möglicherweise mit der offensichtlichen Zunahme von Ecstasyprodukten in Verbindung, die „verlässlich“ große Mengen an MDMA enthalten,⁶⁶ was nach einem Qualitätsabfall um 2008/09 nun wieder die Norm im Vereinigten Königreich zu sein scheint.⁶⁶ Es wurde argumentiert, dass dieser Abfall eventuell bei der Einführung von Mephedron als Partydroge behilflich war.⁶⁷ In den aktuellsten verfügbaren Daten enthielt die durchschnittlich beschlagnahmte Tablette um die 100 mg MDMA.⁶⁶ Solche Tabletten entsprechen der Userpräferenz und haben das optimale Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten.⁶⁸

In den Anfangsjahren des Auftauchens von Ecstasy als Partydroge wurde es stark mit Undergroundraves, mit „Acid House“ assoziiert sowie den damit verbundenen Tanzsubkulturen. Als sich der Konsum weiter ausbreitete, haben sich die Konsumsettings und die Konsumententypen diversifiziert.⁶⁹ Clubs, Partys und Festivals bleiben weiterhin die bedeutendsten Konsumorte, einhergehend mit Musik und Tanzen.

Ecstasy ist berichtetermaßen die bevorzugte Droge von befragten Clubgängern, die Droge wurde als zentral für die Kultur der britischen Clubszene beschrieben.⁷⁰ Daten von 2013/14 deuten an, dass der Konsum von Ecstasy im letzten Jahr unter denen, die mindestens viermal im vergangenen Monat einen Nachtclub besucht hatten, ungefähr 15 Mal höher war (11.9%) als unter denjenigen, die im letzten Monat keinen Nachtclub besucht hatten (0.8%).⁶⁴

Diejenigen, die ausgewählte Clubumfelder frequentieren, die sich z.B. durch das Tanzmusikgenre unterscheiden, könnten eventuell sogar noch höhere Konsumraten auf-

weisen. Eine Mehrzahl könnte dort die Anamnese eines kürzlichen Ecstasykonsums haben^{71,72} und ein „ständiger“ Konsum kann fast omnipräsent und hoch sein, wie 96% aller Umfrageteilnehmer einer Befragung der Leser von *Mixmag* von 1999, einem Magazin für Clubkultur, angaben.⁷³

Obwohl der Konsum von Ecstasy mit der Teilnahme am Nachtleben verbunden wird, ist der Konsum in anderen Settings, wie z.B. zu Hause, nicht ungewöhnlich.^{74,75} Die Anzahl der Todesfälle unter drogenabhängigen alleinlebenden Konsumenten weist darauf hin, dass Konsumenten, die nicht in Clubs gehen, in der klinischen Population überrepräsentiert sein könnten.²³

Der CSEW zeigt, dass Schüler zweimal eher geneigt sind, Ecstasy zu konsumieren als Menschen, die in Arbeit stehen (und die eher Kokain konsumieren als Schüler).⁶⁴ In den bis dato drei Jahren der Datenerhebung bis 2013/14 waren Menschen, die sich selbst als schwul oder bisexuell identifizierten, im letzten Jahr viel häufiger Ecstasykonsumenten (5%) als hetero-sexuelle Menschen (1.3%), obwohl dies wahrscheinlich einfach die höhere Gesamtprävalenz aller Drogenkonsumenten in dieser Gruppe widerspiegelt. Asiaten/asiatisch-britische Menschen (0.1%) und Farbige/farbig-britische Menschen (0.3%) unter den Konsumenten von Ecstasy sind, im Gegensatz zu weißen Menschen (1.6%) oder Menschen einer gemischten Ethnie (2.3%), unterrepräsentiert.⁶⁴ Wie bei anderen Drogen auch, haben Männer eher Ecstasy konsumiert als Frauen (2.3% beziehungsweise 0.9% in 2013/14). Ecstasy wird von Menschen des gesamten sozioökonomischen Spektrums konsumiert.⁶⁴

Die meisten Menschen, die Ecstasy probieren, werden sich nicht einem regelmäßigen oder dauerhaftem Konsum zuwenden.²⁴ Eine Studie aus Holland rekrutierte Ecstasy-naive Personen, die angaben, dass sie die Droge eventuell versuchen werden.⁷⁶ Ecstasy wird typischerweise gelegentlich konsumiert.²⁴ Die Daten des CSEW zeigen, dass 86% der Ecstasykonsumenten des Vorjahres dieses seltener als einmal im Monat nahmen, 10% konsumierten es monatlich und 4% regelmäßiger als monatlich.⁶⁴

Während die CSEW-Daten zeigen, dass nur eine Minderheit (4%) der letztjährigen Konsumenten Ecstasy mehr als einmal im Monat konsumierte,⁶⁴ ist ein Konsum von Ecstasy an vielen oder den meisten Wochenenden für Konsumenten, die in Clubs oder bei Raves befragt wurden, nicht ungewöhnlich.⁷⁷ Ein Konsum von Ecstasy mehrmals wöchentlich oder selbst ein täglicher Konsum⁷⁸ ist registriert worden, obwohl dies außergewöhnlich ist und mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Komorbidität in Verbindung steht.⁷⁸⁻⁸⁰ Der Fall eines Konsumenten multipler Substanzen ist erfasst worden, der selbst den Konsum von 40 000 Ecstasytabletten im Alter zwischen 21 und 30 Jahren berichtet hatte, bevor er seinen Konsum nach wiederholten Zusammenbrüchen einstellte.⁸¹ Ein exzessiver Konsum über bis zu 48 Stunden und der Gebrauch von bis zu 25 Tabletten wurde gemeldet,²⁴ jedoch gibt es einen Mangel an aktuellen Belegen, zudem ist die Anzahl der Tabletten ein unpräziser Marker für die eingenommene Gesamtdosis.

Die Tendenz geht hin zu einer Toleranz gegenüber den positiven Effekte von Ecstasy, die sich mit fortgesetztem Konsum bildet,⁸² was zu einem abnehmenden Gewinn führt, den der Konsum erbringt. Dies könnte protektiv gegenüber einem anhaltend schweren Konsum oder einer Abhängigkeit wirken.²⁴ Es ist angedeutet worden, dass regelmäßige Konsumenten oftmals einen typischen Verlauf aufweisen, wobei sie MDMA für sich entdecken und es sehr stark mögen, es deshalb an den meisten Wochenenden, teilweise mit eskalierenden Dosen, über ein oder zwei Jahre konsumieren, dann zunehmend unter

unerwünschten Effekten leiden, sich gleichzeitig immer weniger dafür begeistern („die Magie verlierend“) und dann den Konsum spontan reduzieren oder einstellen.⁸³ Dieses Abnahmemuster wurde als fast einzigartig für gelegentliche Drogenkonsumenten beschrieben.⁸³

Insbesondere bei einem isolierten Konsum von Ecstasy entwickelt nur eine Minderheit der Konsumenten Probleme und nimmt eine Suchtbehandlung in Anspruch. Zwischen 2006/07 und 2011 sank die Anzahl der Erwachsenen über 18 Jahre in England und Wales, die eine Suchtbehandlung wegen eines problematischen Ecstasykonsums absolvierten, von 2138 auf 1018.^{66,84} Im Jahr 2013/14 benannten es nur 201 Personen (weniger als 0.1%) als ihre hauptsächliche Problemdroge, wobei sich jedoch 964 Menschen in eine Behandlung begaben und Ecstasy als eine ihrer Problemdrogen benannten.⁸⁵

Ecstasykonsumenten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Konsumenten multipler Substanzen.^{86,87} Die CSEW zeichnet den jährlichen Mehrfachdrogenkonsum nicht auf; Daten von 2012⁸⁸ zeigen, dass Ecstasy fast immer simultan zusammen mit Alkohol eingenommen wird (95%) und in etwa zur Hälfte (49%) mit anderen illegalen Substanzen. Wenn es zusammen mit anderen illegalen Substanzen konsumiert wird, waren die häufigsten Zweitrauschmittel Cannabis (64%), gefolgt von Kokain (44%) und Amphetamin (18%).⁸⁸ Der Mehrfachkonsum wird an anderer Stelle erwähnt. In einer großen australischen Stichprobe mit regelmäßigen Ecstasykonsumenten sagten 62%, dass sie normalerweise mehr als fünf „Standarddrinks“ konsumierten (äquivalent zu mehr als 6 UK-Alkoholeinheiten), wenn sie Ecstasy eingenommen haben.⁸⁹

Ecstasykonsumenten haben ein höheres Konsumlevel für Alkohol, Zigaretten und Cannabis als Personen, die kein Ecstasy konsumieren, aber während sie eventuell Ecstasy mit Alkohol und anderen Drogen kombinieren, steigert eine Ecstasyintoxikation an sich nicht die Wahrscheinlichkeit eines anderen Drogenkonsums in den Zeiten, in denen kein Ecstasy konsumiert wird.⁹⁰

Allerdings sind unter Ecstasykonsumenten schwere und stetige Konsumenten signifikant eher dazu bereit, andere Stimulanzien und Psychedelika in höherer Intensität zu konsumieren, als nicht so schwere Ecstasykonsumenten.⁸⁶ Studien deuten an, dass, umso ausgeprägter der individuelle Ecstasykonsum ist, desto massiver und vielfältiger ihr multipler Substanzkonsum sein wird.⁸⁶ Dies könnte die Tatsache widerspiegeln, dass Menschen mit einem höheren Konsumniveau auch eher andere Drogen mit stimulierenden und halluzinogenen Eigenschaften konsumieren. Scholey et al. deuten an, dass dies ein größeres Bedürfnis (seitens der Menschen mit einem höheren Konsumniveau) repräsentiert, die Drogeneffekte zu verstärken, sobald sie eine Toleranz zu den Effekten von MDMA aufbauen.⁸⁶

10.7 Formen, Einnahmewege und Konsumfrequenz

Ecstasy ist in unterschiedlichen Formen erhältlich, hauptsächlich als Pulver/Kristalle oder als Pillen, Tabletten und Kapseln. Zurzeit werden im Vereinigten Königreich hauptsächlich Pulver und Kristalle konsumiert. In der Stichprobe des Global Drug Survey von 2014 wurden MDMA Pulver/Kristalle zweimal so häufig konsumiert als Tabletten.⁹¹ Es ist ungewiss, ob diese gegenwärtige Dominanz von Kristallen und Pulver universal ist oder die Präferenz dieser vermeintlichen „Premiumprodukte“⁷⁰ in der Stichprobe der Global Drug Survey wiedergibt – besonders die Kristalle sind unter den Konsumenten im Vergleich zu Tabletten als angeblich reineres und verlässlicheres Produkt bekannt.⁷⁰ Diese Form hat sich erstmalig vor dem Hintergrund von unverlässlichen oder niedrig-dosierten Tabletten ausgebreitet, die 2009 und danach verkauft wurden. Allerdings war die durchschnittliche Dosierung in beschlagnahmten Tabletten seit 2012 viel höher (102 mg) als das Ecstasy von „schlechter Qualität“, das in den Vorjahren verkauft wurde.⁶⁶ Allerdings sind Pulver und Kristalle nicht länger unbedingt weniger verstreckt oder falsch dargestellt als Tabletten. Tatsächlich ist ein kleiner aber signifikanter Anteil der MDMA-Kristalle, die gegenwärtig analysiert werden, tatsächlich Methylon.⁹²

Ecstasy wird typischerweise oral eingenommen,¹⁸ einschließlich in seiner Pulver/Kristallform, die „gebombt“ werden kann (in Zigarettenpapier oder in Taschentücher eingewickelt und geschluckt).²⁴ Einige Konsumenten nehmen Ecstasy dadurch ein, dass sie einen Finger ablecken und ihn in das Pulver eintauchen⁹³ oder durch das Einreiben des Zahnfleisches.

Wenn es nicht oral eingenommen wird, kann es auch gesnieft werden,⁹¹ was besonders unter erfahrenen Konsumenten verbreitet ist.⁶⁹ Userforen⁹⁴ berichten, dass die Insufflation von Ecstasy schmerzhaft ist und ein kürzeres High, allerdings mit einem raschen Eintritt, ergibt. Der Global Drug Survey zufolge, bleibt die orale Einnahme die bevorzugte Einnahmemethode von MDMA – nur 15% der Konsumenten sniefen es.⁹¹ Die Insufflation könnte als Alternative zu einem oralen Konsum angewendet werden¹⁸ oder manchmal als zusätzlicher Einnahmeweg für einen Boost, auf eine orale Einnahme folgend.⁹⁶ Andere Entaktogene, wie z.B. 5-APB und 6-APB, werden meist ebenfalls oral eingenommen.⁹⁷

Der gemeldete MDMA-Gehalt einer einzelnen Ecstasytablette oder Kapsel mit Pulver darin variierte von überhaupt keinem MDMA-Anteil bis zu hohen Dosen von 245 mg bis 270 mg.^{98,99} Die höheren Dosen erzeugen eher eine Toxizität, da sie sich weit über der Dosierung befinden, die mit dem besten Verhältnis von gewollten und nicht-gewollten Effekten assoziiert wird (etwa 100 mg).^{68,100} Entsprechend fatal war der Fall eines Konsums von zwei Kapseln, wobei davon ausgegangen wurde, dass es Ecstasy ist – bei einer weiteren Einzelkapsel aus dieser Charge fand sich ein Gehalt von 422 mg bk-MDMA (Methylon) und 53 mg bk-MBDB (Butylon), der weit über den berichteten typischen Dosen liegt.⁷

Wie schon in Abschnitt 10.1 erwähnt, können selbst Tabletten der gleichen „Sorte“ zwischen den Chargen variieren oder in einem unkontrollierten Markt sehr einfach nachgeahmt werden. Tabletten mit dem gleichen Aussehen könnten weder eine gleichbleibende Dosis bereitstellen noch dieselbe psychoaktive Substanz enthalten. Im Jahr 1999 zeigte sich, dass sich gleich aussehende „Dove“-Tabletten hinsichtlich der Dosis von 19 mg bis 140 mg MDMA bewegen.¹⁰⁰ In jüngerer Zeit wurden zwei „Yellow Rockstar“-Tabletten aus Glasgow analysiert, wobei eine 82 mg MDMA und somit weniger

als die Dosis, die gesunden Menschen in einer Studie verabreicht wurde,¹⁰¹ enthielt und in der andere PMA und PMMA, zusammen mit Koffein, waren.¹⁵

Die Dosen, die durch die "Bombing"-Methode konsumiert wurden (Pulver, typischerweise in Zigarettenpapier eingewickelt und geschluckt), könnten höher sein als die durchschnittliche Tablettendosis.²⁴ Den Berichten der Global Drug Survey zufolge, gab es im Jahr 2013 einen offensichtlichen Anstieg der Anzahl an Ecstasykonsumenten, die eine Notfallbehandlung in Anspruch nahmen. Konsumenten verbanden dies mit der gegenwärtigen Dominanz von hochreinem MDMDA-Pulver gegenüber Pillen, weshalb Winstock zum Schluss kommt, dass den Konsumenten die Kenntnis fehlt, wie sie Pulver dosieren sollen.⁹¹

Eine lebensnahe Studie mit australischen Konsumenten fand heraus, dass die in einer Session konsumierten Dosen normalerweise in eine Größenordnung von 50-150 mg fielen, dann aber wieder auf 280 mg anstiegen. Die Konsumenten nahmen 0.5-5 Tabletten und diese variierten in ihrer Dosis von 0 mg bis 245 mg.⁹⁸

Jugendliche amerikanische Konsumenten nahmen in einer Studie nur selten mehr als eine Pille pro Session.¹⁰² Anhaltspunkte aus einer Umfrage im Web deuten darauf hin, dass die Dosis, für die sich die Konsumenten entscheiden, von ihrer Erfahrung abhängt. Keiner der 109 Einsteiger (<10 Mal im Leben konsumiert) berichtete von einem Konsum, der über einer oder zwei Tabletten pro Session lag, aber 38% von 37 erfahrenen Konsumenten (>100 Mal im Leben konsumiert) beschrieb, dass es dieser tat.⁸⁶ Wenn sie gefragt wurden, was die meisten Tabletten waren, die sie jemals zu sich genommen haben, hatten starke Konsumenten in einer Stichprobe angegeben, dass ihre durchschnittliche, höchste eingenommene Dosis bei 10.9 Tabletten lag,¹⁰³ dies könnte jedoch mehr über die Unterschiedlichkeit in der Tablettenqualität aussagen,²⁷ da die gleiche Stichprobe aus starken Konsumenten während einer durchschnittlichen Session 3.7 Tabletten einnahm.¹⁰³

Bei einer Auswertung der Vorstellungen in Notaufnahmen in der Schweiz und London hatten 15.4% beziehungsweise 20% der Patienten mehr als zwei Tabletten eingenommen.¹⁰⁴ In einer kleinen Stichprobe aus Amerika nahmen Dreiviertel der Konsumenten nur eine Dosis pro Session, normalerweise zwischen 20 Uhr und 2 Uhr am Freitag oder am Samstag in der Nacht. Nur eine Minderheit nahm eine weitere Dosis, normalerweise innerhalb der ersten 2 Stunden, was darauf hindeutet, dass die zusätzliche Dosis zu einem Top-Up beiträgt, wenn die anfänglichen Effekte unbefriedigend waren, statt zum typischen Dosierungsmuster von Stimulanzien im Sinne einer Verlängerung des High und einer Vermeidung des Come-Down.⁹⁰

10.8 Erwünschte Effekte bei einem gelegentlichen Konsum

Die einzigartige Kombination aus erwünschten Effekten, die durch Ecstasy hervorgerufen werden, wurde grob als die „3 E's“ zusammengefasst – Energie, Euphorie und Empathie.¹⁰⁵ Die anhaltende Präsenz von MDMA als Hauptbestandteil von Ecstasytabletten wird den einzigartigen Eigenschaften zugeschrieben, bei einer optimalen Dosierung unverwechselbare erwünschte Effekte mit relativ geringen ungünstigen Effekten zu kombinieren.⁶⁸ MDMA übertraf in einem neuartigen „Net Pleasure Index“ unter einer großen selbstausgewählten Stichprobe (22 000 Menschen). In diesem Index wurden die subjektiven Bewertungen ungünstiger Effekte von den Bewertungen erwünschter Effekte abgezogen, um einen mittleren Score zu erzielen, der angewendet werden könnte, um eine Reihe an Drogen einzuschätzen.¹⁰⁶ MDMA wurde von seinen Konsumenten insgesamt auch als optimale Droge von allen beschrieben.¹⁰⁶

Hinweise aus einem Fragebogen mit Menschen, die in einem lebensnahen Partysetting gegenwärtig Ecstasy konsumieren, ermöglichte es ter Bogt und Engels, eine Motivhierarchie zur Einnahme von Ecstasy auszumachen.⁷⁷ Energie und Euphorie waren bei einer Mehrheit der Konsumenten die führende Motivation (wie bei Konsumenten festgehalten, die Statements abgaben, wie „die ganze Nacht tanzen“ und „sich absolut gut fühlen). Diese wurden von Geselligkeit und Flirten gefolgt (z.B. „einfacher flirten“), Sexappeal (z.B. „besserer Sex“) und Bewältigen (z.B. „meine Probleme vergessen“); Anpassung (z.B. „cool sein“) war der unwesentlichste Motivationsfaktor.⁷⁷

Wenn sie MDMA enthalten, sind Ecstasytabletten relativ verlässliche Produzenten eines subjektiven Wohlbefindens.⁶⁸ Häufig berichtete positive Effekte wie „Gelassenheit“ stehen in scharfem Kontrast zu den paradoxen negativen Auswirkungen wie Agitation und Angst, die Klinikern eventuell begegnen.³⁵

Reines MDMA ruft normalerweise selbst in einem Forschungsumfeld höchst „beliebte“ Effekte hervor. Allerdings könnten positive Effekte, übereinstimmend mit seiner Mittelstellung zwischen typischen Stimulanzien (bei denen eine Änderung der Stimmungslage verlässlich auftritt) und psychedelischen Halluzinogenen (wo das Setting starke Stimmungswechsel vermittelt) in einem Kontext, der diese nicht besonders fördert, ausbleiben (so wie es in einem Forschungssetting, das nur dürftige soziale Stimuli bot, beobachtet wurde).¹⁰⁷

Es wird auch von einer gestiegenen sinnlichen Wahrnehmung, von Liebe, Gefühlen der Verbundenheit, von Verlangen, sexueller Intensität und von Befriedigung berichtet,⁷⁷ paradoxerweise kann dies aber bei Männern auch mit einer erektilen Dysfunktion und einem verspäteten Orgasmus bei beiden Geschlechtern gepaart sein.^{108,109} Es wird angenommen, dass dies an einer Freisetzung von Prolactin und Oxytocin liegt, in der Art, dass Ecstasy die emotional nahen, aber sexuell beeinträchtigten Eigenschaften des refraktären Zeitraums nach dem Orgasmus nachahmt.¹¹⁰ Weibliche, heterosexuelle Ecstasykonsumenten, die in einer Studie interviewt wurden, dachten nicht generell, dass Ecstasy die Wahrscheinlichkeit von sexuell hoch-riskanten Aktivitäten steigert, obwohl angemerkt wird, dass sie sich manchmal dafür entscheiden, an Verhaltensweisen wie analsex teilzunehmen, während sie intoxikiert sind, an denen sie ansonsten nicht teilgenommen hätten.¹⁰⁹

Ein systematischer Review von Roger et al., der eine Metaanalyse enthält, zeigt, dass der Konsum von Ecstasy mit einer geringen bis moderaten Zunahme eines sexuellen Risikos

verbunden ist.²³ Allerdings ist Ecstasy keine der Drogen, die am meisten mit "Chemsex" und den damit assoziierten Risiken verbunden ist.¹¹¹

In einem Fall wurde herausgefunden, dass Ecstasy temporär eine dramatische Erleichterung von Parkinsonsymptomen verschaffte,¹¹² diese Entdeckung, die in Tierversuchen erhärtet wurde, hat zu einer Entwicklung von Arzneimitteln geführt.¹¹³

Obwohl es nicht weitverbreitet ist, wurde berichtet, dass einige Individuen eventuell in einem medikamentösen Selbst-Versuch Ecstasy zu sich nehmen, zum Beispiel um gegenwärtige Stressfaktoren und lebenslange Traumata zu managen,¹¹⁴ einschließlich PTSD-Symptome.⁸⁰ In den Vereinigten Staaten scheint es in gewisser Weise einen „Underground-Konsum“ von Ecstasy zu therapeutischen Zwecken zu geben.¹¹⁵

Es wurde berichtet, dass einige NPS ähnliche subjektive Effekte produzieren, wie diese, die von MDMA-Konsumenten berichtet wurden,^{13,116} besonders ein "entaktogenes Syndrom",² jedoch ist die Evidenz aus Studien an Menschen eingeschränkt.

In Kombination mit der Tierforschung unterstützen einige anekdotische Berichte mit verschiedenen Entaktogenen, die Effekte von Empathie und Gelassenheit hervorrufen, dabei aber weniger stimulierende und euphorisierende Effekte als die mit Ecstasy verbundenen aufweisen, die Existenz von subtilen¹⁸ bis signifikanten Unterschieden.¹¹⁷

Während viele NPS von den Konsumenten ausgewählt werden, weil sie sich die Erfahrung mit einer neuen Droge wünschen, ist dies nicht unbedingt bei PMMA und PMA der Fall, da sie typischerweise nicht absichtlich eingenommen werden. Zum Beispiel beichtete keine der 22 Personen, die mit einer PMA-Toxizität in einer australischen Notaufnahme aufgenommen wurden, dass sie die Droge mit Absicht eingenommen habe; stattdessen hatten alle beabsichtigt, Ecstasy zu nehmen.⁴⁷

Faktisch gibt es keine Evidenz dafür, dass PMA und PMMA irgendwelche herausragenden erwünschten Effekte haben,^{68,118} obwohl ihre serotonerge Pharmakologie andeutet, dass sie „entaktogene“ Effekte haben könnten. Eine Studie, die den pharmakologischen Gehalt einer konsumierten Tablette mit ihren subjektiven Effekten auf den Konsumenten untersucht, ergab, dass die erwünschten Effekte bei den Tabletten, die mit PMMA gestreckt waren, nahezu ausblieben (Odds Ratio: 0.05, relativ zu den erwünschten Effekten einer Tablette, die nur MDMA enthält).⁶⁸

10.9 Unerwünschte Effekte

Der Konsum von MDMA wird mit einer Reihe unerwünschter Effekte in Verbindung gebracht. Zum Beispiel berichtete eine Studie, dass die typischen Nebeneffekte, so wie sie von über der Hälfte der Stichprobe der Konsumenten berichtet wurde, folgende umfassten: das Zusammenbeißen der Kiefer (Trismus, "Gesichtsfasching"), trockener Mund, Tachykardie und Schwitzen sowie bei einer Minderheit Harnverhalt, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und eine verminderte Libido.¹¹⁹

Es wurde argumentiert, dass die häufigen Nebeneffekte, wie z.B. Nystagmus, Trismus, eine leichte Verwirrtheit und Hitzewallungen am unteren Ende eines Spektrums serotonerger Überaktivität stehen, das mit einem Serotoninsyndrom und dem Tod endet.¹²⁰ Andere ungünstige Reaktionen umfassen ein Kältegefühl und Zittern.¹²⁰

Unerwünschte Effekte könnten mit MDMA und/oder Streckmitteln und anderen Verbindungen zusammenhängen, die in Tabletten, die als Ecstasy verkauft wurden, vorzufinden waren. In einer Studie wurden von 16% der 924 Konsumenten, die „Ecstasy“ zur Analyse an den niederländischen Partydrogen-Testservice DIMS abgegeben hatten, nachteilige Drogeneffekte berichtet.⁶⁸ Die Analyse deckte auf, dass sich in den Fällen, in denen gestrecktes und verfälschtes Ecstasy eingereicht wurde, ein viel größerer Anteil an Konsumenten über nachteilige Effekte beschwert hatte. Es wurde berichtet, dass Produkte, die ausschließlich MDMA (in den unterschiedlichsten Dosierungen) enthielten, in 8% aller Fälle mit negativen Effekten assoziiert wurden und in 74% mit erwünschten Effekten. Negative Effekte, die von Tabletten berichtet wurden, die MDMA enthielten, umfassten Übelkeit (sehr häufig), Kopfschmerzen, Halluzinationen, Schwindelgefühle, „allergische Reaktionen“ (wobei zu beachten ist, dass diese Ausdrucksweise von den Konsumenten nicht in einem medizinischen Sinne verwendet wurde) und seltener Herzrhythmusstörungen, Anfälle von Hyperthermie, Agitation und Unterleibskrämpfe.⁶⁸

Zusätzlich zu den unerwünschten akuten Nebeneffekten könnte MDMA langanhaltende Effekte haben. Konsumenten haben das Auftreten eines „Mid-Week-Blues“ drei bis fünf Tage nach dem Konsum von Ecstasy berichtet. Dieser „Blues“ schien in seiner Intensität und der Häufigkeit seines Auftretens zuzunehmen,¹²⁰ wenn der Konsum der Droge anhält.¹¹⁹ Einsteiger könnten in den Tagen nach einem Konsum an Müdigkeit, einer depressiven Verstimmung und vermindertem Appetit leiden. Die Mehrheit erfahrener Konsumenten hat zusätzliche Symptome wie z.B. Albträume und Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten erlebt.¹¹⁹ Die subakuten Effekte werden mit dem aufgebrauchten Serotonin in Verbindung gebracht, wobei die sich verschlimmernden Effekte bei erfahrenen Konsumenten, besonders wenn sie nicht mit höheren Dosen zusammenhängen, eventuell eine chronische serotonerge Dysfunktion mit einer erhöhten Sensitivität für einen Mangel anzeigen.¹²¹ Eine depressive Verstimmung nach einem Konsum wird nicht universal nach der Vergabe von MDMA und anderen Entaktogenen in einem therapeutischen Setting oder Forschungssetting vorgefunden und sogar eine positive Stimmungsänderung kann beobachtet werden, wie es bei einer Studie mit MDEA beobachtet wurde,³ was andeutet, dass der kombinierte Effekt der Droge und umweltbedingte sowie behaviorale Stressfaktoren bei einem typischen Konsum wichtig sind.¹²²

Eine Studie mit holländischen „Ravern“ einschließlich 103 Frauen deutet an, dass Frauen eventuell an einer höheren Inzidenz negativer Effekte wie z.B. Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Schwächegefühl leiden könnten.⁷⁷

PMA und PMMA scheinen ausgeprägte unerwünschte Effekte zu haben. Der niederländische Testservice fand heraus, dass Tabletten, die MDMA enthalten, das mit PMMA verfälscht wurde, bei der Mehrzahl der Konsumenten negative Effekte verursacht hatten (56% vs. 8% bei ausschließlichen MDMA-Tabletten).⁶⁸ Dafür gibt es nur eingeschränkt detaillierte Belege, jedoch haben Selbstexperimente von Shulgin und Shulgin et al. ergeben, dass PMA (in ihrem Buch 4-MA genannt) bei 60 mg einen plötzlichen starken Anstieg des Blutdrucks und bei 70 mg eher ein Gefühl eines „Betäubt-Seins“ als ein „High“ hervorrief.¹²³ PMMA wurde auch nicht geschätzt, da es eine Tachykardie, ein Zucken der Augenmuskeln und ein zwanghaftes Gähnen, hingegen keine subjektiv angenehmen Effekte produzierte.¹²⁴ Es wird davon ausgegangen, dass das relative Fehlen von erwünschten ecstasy-ähnlichen Effekten, kombiniert mit dem langsamen Eintritt, den Konsumenten verleitet zu denken, dass er schwächeres Ecstasy genommen habe, woraufhin er mehr nimmt und an einer größeren Toxizität leidet.¹¹⁸

10.10 Mortalität

Im Jahr 2013 wurde in England und Wales MDMA oder Ecstasy in 43 Fällen auf dem Totenschein erwähnt,¹²⁵ was einen steilen Anstieg Jahr für Jahr seit einem noch kurz zuvor bestehenden Tiefstand mit 8 Fällen in 2010 darstellt, jedoch eine Abnahme von 58 Fällen gegenüber 2005. Sorge gab es angesichts der jüngsten Verfügbarkeit einiger „super starker“ Rezepturen, über die ein MDMA-Gehalt von 2-2.5 Mal über der „Standarddosis“ berichtet wurde.¹²⁶

PMA und PMMA wurden mit einer signifikanten Anzahl von Todesfällen in Verbindung gebracht. Im Vergleich zu MDMA scheinen sie ein hohes Potential zu haben, eine lebensbedrohliche Vergiftung zu verursachen.⁴⁷

Das Auftauchen von PMA⁴⁷ und PMMA⁴⁴ auf dem Ecstasymarkt datiert international gesehen zurück bis ins Jahr 1973, als PMA in Kanada aufkam und zu Todesfällen führte.¹²⁷ Im Vereinigten Königreich betrug die Anzahl der mit PMA assoziierten Todesfälle 1 im Jahr 2011, aber dann 20 im Jahr 2012. Im Jahr 2013 wurden PMA oder PMMA insgesamt auf 29 Totenscheinen erwähnt, bei 14 als einzige Droge und bei 2 in Kombination mit Alkohol.¹²⁵ Todesfälle im Vereinigten Königreich, die mit PMA zu tun hatten, schienen sich am Anfang in Schottland zu konzentrieren, jedoch wurden in jüngerer Zeit auch Häufungen aus Suffolk und allgemeiner aus Ostengland berichtet.¹²⁸

Sterbefälle in England und Wales, die mit NPS in Beziehung stehen, werden nicht separat geführt, jedoch wurden in den letzten Jahren mehrere Todesfälle, die mit Substanzen mit entaktogenen Effekten zusammenhängen (z.B. MDAI,⁵⁶ 5-APB und 6-APB¹⁷) auf internationaler Ebene und aus dem Vereinigten Königreich berichtet.

10.11 Akute Schäden

Eine Minderheit an Ecstasykonsumenten wird von "Raves" oder aus Nachtclubs in Kliniken eingewiesen.¹³⁰ In einer retrospektiven Untersuchung von Patienten aus Nachtclubs, die zwischen 1997 und 1998 eine Notaufnahme aufsuchten, war Ecstasy die zweithäufigste Droge, die nach Alkohol der Grund für die Vorstellung war.¹³¹

Es gibt bei MDMA keinen eindeutig tödlichen Blutspiegel. Eine Studie zeigte, dass die Spiegel, die in 13 Fällen einer isolierten Ecstasyvergiftung bei der Autopsie gefunden wurden, in beträchtlichem Maß mit den MDMA-Spiegeln überlappten, die in 24 Fällen vorlagen, bei denen die Droge post-mortem nachgewiesen wurde, jedoch ein Trauma die Todesursache war.¹³²

Es gibt Schwierigkeiten bei der Abtrennung der spezifischen schädigenden Effekte einer MDMA-Toxizität von den störenden Effekten der Analoga, anderen Betäubungsmitteln und umweltbedingten und individuellen Faktoren.¹³³ Bisher ist noch nicht klar, wie viele der insgesamt mit Ecstasy verbundenen Schäden einer MDMA-Toxizität zuzuschreiben sind.²³

Wie bei anderen Partydrogen auch, sind Mischintoxikationen (die von einem vorsätzlichen multiplen Substanzkonsum, von Alkohol oder von Ecstasytreckmitteln herrühren) generell beim Konsum und bei Vorstellungen im klinischen Akutbereich typisch.¹³⁰ Ein multipler Substanzkonsum scheint bereits bei geringeren Blutspiegeln mit lebensbedrohlichen Folgen assoziiert zu sein, so wie es eine Studie zeigt, die bei 22 Todesfällen mit Ecstasy und einem multiplen Substanzkonsum eine mittlere MDMA-Blutkonzentration von 2.90 mg/l post-mortem meldete, während diese bei 13 Fällen, in denen ausschließlich MDMA gefunden wurde, 8.43 mg/l betrug.¹³⁰

Es gibt Belege dafür, dass einige ungünstige Nebeneffekte eventuell geschlechtsspezifisch sind. Eine Studie berichtete, dass Frauen intensivere psychische Effekte erlebten, während Männer einen größeren Anstieg der physiologischen Messwerte zeigten, insbesondere beim systolischen Blutdruck. Obwohl das Körpergewicht eine Rolle spielt, scheint es auch da so, dass es zwischen den Geschlechtern pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Unterschiede gibt.¹³⁴ Negative Effekte könnten dosisabhängig genauso wie geschlechter-spezifisch sein. In der Analyse von klinischen Studien durch Lietchi et al. korrelierte eine erhöhte Dosis spezifisch bei Frauen mit einer selbstberichteten Zunahme halluzinogen-ähnlich wahrzunehmender Effekte und ausschließlich bei Frauen mit massiveren dysphorischen Zuständen. Hingegen wurden bei einer gesteigerten Dosis keine gesteigerten erwünschten Effekte gemessen.⁴

10.11.1 Merkmale einer akuten Ecstasytoxizität

Tabelle 10.4 stellt Informationen zu einer akuten MDMA-Toxizität zur Verfügung. Zusätzlich verursacht MDMA (genauso wie NPS wie z.B. PMA und PMMA) ein schweres Serotoninsyndrom und sympathomimetische Effekte. Der Tod kann einem plötzlichen Kollaps und einem Herzstillstand folgen, kann aber auch das Resultat einer disseminierten intravasalen Gerinnung, ausgedehnter Krampfanfälle und eines multiplen Organversagens sein. Viele dieser Ergebnisse resultieren aus einer extremen Hyperthermie.

Wenn eine akute Toxizität nach dem Konsum anderer NPS aufgetreten ist, sind die Schadensmuster ähnlich dem breiten Spektrum akuter, mit MDMA assoziierter Schäden, und werden unten beschrieben.^{18,47,135} Allerdings könnte die Symptomschwere in Richtung des oberen oder unteren Endes des Spektrums tendieren, das bei MDMA beobachtet wird.

PMA und PMMA werden speziell mit schweren und lebensbedrohlichen Symptomen wie Anfällen und Koma in Verbindung gebracht.^{23,45}

Eine Studie aus Norwegen berichtete zum Beispiel 12 Todesfälle und 22 Genesungen innerhalb einer Serie an PMMA-Intoxikationen.⁴⁴

Daten vom National Poisons Information Service (NIPS) stellen einige Informationen über die Schädigungen im Vereinigten Königreich bereit. In den Jahren 2012/13 waren bei den telefonischen Anfragen bezüglich illegaler psychoaktiver Substanzen die nach MDMA am zweithäufigsten (131) in der Anzahl hinter Kokain und bei den Zugriffen auf die TOXBASE[®] Website von NIPS's erschien es mit einer Anzahl von 4778 an dritter Stelle hinter Kokain und Mephedron.¹⁵⁸

Die Mehrheit der Vorstellungen wird in Notaufnahmen von Krankenhäusern gemangt; sie sind in ihrer Schwere schwach bis moderat und selbstlimitierend.^{23,130} In einer neuen australischen Studie betrug die mittlere Aufenthaltsdauer in Notaufnahmen 3 Stunden.⁷⁵

Studien aus Unfallabteilungen und Notaufnahmen zeigen, dass die häufigsten Vorstellungen nach dem Konsum von Ecstasy aufgrund eines Zusammenbruchs und/oder einer Bewusstlosigkeit erfolgen, ebenso wie wegen eines Zustands, sich unwohl, seltsam, schwach oder schwindelig zu fühlen; auch Übelkeit, Erbrechen und Herzrasen kommen häufig vor.^{23,130} Die meisten dieser Überweisungen kamen aus einem Club, von einem Rave oder einer Party; in einer Serie von Vorstellungen in einer Londoner Notaufnahme hatten 67% auch andere Substanzen konsumiert.^{104,130} Ähnliche und höhere Raten einer Intoxikation mit anderen Betäubungsmitteln wurden in neueren internationalen Reviews gefunden, meist mit Alkohol, Amphetamin und Kokain als häufigste zusätzliche Betäubungsmittel.^{23,104}

Tabelle 10.4 Merkmale einer akuten Ecstasytoxizität

Mit "Ecstasy" oder MDMA assoziierte Effekte	Andere NPS mit ähnlichen berichteten Effekten
ZNS, neurobehavioral und psychiatrisch	
Geweitete Pupillen, Mydriasis ¹³⁶ gängig ^{104,130}	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 5-APB, 6-APB ⁹⁷
Unwohlsein, Schwächegefühl, Schwindel gängig ¹⁰⁴	
Ruhelosigkeit gängig ⁷⁴	MDEA, ³ PMA/PMMA ¹³⁷
Nystagmus	Bk-MDMA (Methylon), ¹³ 4-MTA, ²⁰ PMA/PMMA ⁴⁵
Euphorie	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon)
Angst ¹³⁶	5-APB, 6-APB, ¹³⁸ MDEA ³
Panik ¹⁰⁴	MDEA ³
Agitation ¹³⁶ gängig ^{74,104,129}	6-APB, ¹³⁹ MDEA ¹⁴⁰
Orientierungslosigkeit/Verwirrtheit ¹³⁶ gängig ^{74,104}	Bk-MDMA (Methylon), ¹³ 4-MTA ²⁰
Psychose ¹³⁶	6-APB, ¹³⁹ MDEA ³
Paranoide Vorstellungen/ Wahnvorstellungen ¹³⁶	6-APB, ¹³⁹ MDEA ³
Delir	PMA/PMMA ¹⁴¹
Schläfrigkeit	PMA/PMMA ¹⁴¹
Kollaps, Verlust des Bewusstseins gängig ^{74,104}	PMA/PMMA ^{44, 137}
Selbstverletzung	6-APB ¹³⁹
Krämpfe, Anfälle ¹³⁶ gängig ¹²⁹	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 4-MTA, ⁴⁹ PMA/PMMA ^{137,141}
Amnesie (ein Fall ohne analytische Bestätigung ¹⁴²)	4-MTA ²⁰
Halluzinationen ¹³⁶	4-MTA, ⁴⁸ MDEA, ^{3,140} PMA/PMMA ⁴⁵
Koma ⁷⁴	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Mutylon), ⁷ PMA/PMMA ¹⁴¹
Trismus, Bruxismus, ¹⁴³ Zunahme der Kiefer-/ Gesichtsspannung	Bk-MDMA (Methylon), ¹³ MDEA, ³ PMA/PMMA ⁴⁵
Durst ¹⁰⁴	4-MTA ²⁰
Kopfschmerzen ¹³⁶ gängig ^{74,104}	
Hirnödeme ⁷⁴	
Kardiovaskuläre Effekte	
Tachykardie sehr gängig ^{104,129,130,144}	5-APB, 6-APB, ^{97,138} bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ MDEA, ³ PMA/PMMA ⁴⁵

Hyperthermie gängig ^{74,104}	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 4-MTA, ^{20,49} MDEA ¹⁴⁰ PMA/PMMA ^{44,45}
QT-Verlängerung ^{145,146}	5-APB, 6-APB ¹³⁸
Herzrhythmusstörungen ¹⁰⁴	5-APB, 6-APB, ⁹⁷ MDEA ³
Hypertonie gängig ^{74,104}	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 5-APB, 6-APB ^{97,138} PMA/PMMA ⁴⁵
Disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) ¹⁰⁴	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ MDEA ^{135,140} PMA/PMMA ¹³⁷
Arrhythmie ¹⁴⁷ (Vorhofflimmern ¹⁴⁸)	MDEA ³
Myokardialer Infarkt ¹⁴⁹	
Zyanose, sekundär auf eine Methämoglobinämie, ein Bericht ¹⁵⁰	
Gastrointestinale Effekte	
Übelkeit/Erbrechen ¹⁰⁴	Bk-MDMA (Methylon), ¹³ 4-MTA ^{20,49} MDEA, ³ PMA/PMMA ¹³⁷
Magenkrämpfe	4-MTA ⁴⁹
Trockener Mund	MDEA ³
Respiratorische Effekte	
Tachypnoe ¹³⁰	BI-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ MDEA“Hyperventilation“ ³
Pneumomediastinum, verursacht eine Krepitation ¹⁵¹ Emphysem mit Hals-/Brustschwellung ^{152,153} (3 Berichte)	
Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Atemprobleme ^{151,153}	4-MTA, ⁴⁹ MDEA ¹⁴⁰
Brustschmerzen ^{104,151}	
Atemstillstand, akute Atemnot	MDEA, ³ PMA/PMMA ⁴⁴
Muskelskeletale Effekte	
Rhabdomyolyse ⁷⁴	Bk-MDMA (Methylon), ¹³ MDEA, ¹⁴⁰ PMA/PMMA ¹³⁷
Hyperreflexie	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon) ⁷
Schüttelfrost ^{105,130}	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 5-APB, 6-APB, ⁹⁷ 4-MTA, ^{20,48}
Zittern gängig ⁷⁴	4-MTA ^{48,49}
Tremor ^{104,136}	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 5-APB, 6-APB ⁹⁷
Muskelspasmen	MDEA, ¹⁴⁰ PMA/PMMA ⁴⁵
Myoklonus ¹⁰⁴	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon) ⁷

Zugenommener Muskeltonus, Muskelsteifheit	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ PMA/PMMA ⁴⁵
Unfähigkeit, alleine zu stehen	4-MTA, ⁴⁹ MDEA ¹⁴⁰
Kollaps	4-MTA ⁴⁹
Hyperaktivität	PMA, ^{127,154} 4-MTA ¹⁵⁵
Andere Effekte	
Stoffwechselazidose	Bk-MDMA (Methylon) ¹⁵⁶
Schwitzen, Diaphoresis	Bk-MDMA (Methylon), bk-MBDB (Butylon), ⁷ 5-APB, 6-APB, ⁹⁷ 4-MTA, ^{20,48,49} MDEA ¹⁴⁰
Fieber	5-APB, 6-APB ⁹⁷
Schaum vorm Mund	4-MTA, ⁴⁹ MDEA ¹⁴⁰
Akute Nierenverletzung/akutes Nierenversagen ¹⁵⁷	

Schwere, akute Schäden nach dem Konsum von Ecstasy fallen normalerweise in die unten beschriebenen Kategorien,^{105,159} wobei das klinische Bild oft durch einen begleitenden Drogenkonsum verkompliziert ist¹⁰⁴ und ein Einzelfall eventuell Symptome aus mehr als nur einer Kategorie haben kann:

- Ñ Hyperthermie/Hyperpyrexie und sekundäre Manifestationen;
- Ñ Serotoninsyndrom (Verursacher einer Hyperthermie¹⁰⁵);
- Ñ hyponatriämische Hyperhydratation und eine hyponatriämische Enzephalopathie. Eine Hyponatriämie ist insbesondere ein Grund für Ecstasy-Todesfälle bei Frauen;¹²⁹
- Ñ akut psychiatrische Vorstellungen, einschließlich Angstsymptomen, Panik oder Psychosen;
- Ñ andere isolierte, physiologische Syndrome, einschließlich kardialer Ereignisse, Leberversagen und einem Mediastinalempysem.

Es wurde angedeutet, dass eine Hypoglykämie, eine Hyperkalämie¹⁶⁰ und eine QRS-Verbreiterung⁴⁷ Merkmale sein könnten, die für eine PMA-Vergiftung spezifisch sind. Allerdings sind alle diese Anzeichen auch in Fällen einer schweren Ecstasyintoxikation, die nichts mit PMA zu tun hat, gelegentlich beobachtet worden.¹⁶¹⁻¹⁶³

10.11.2 Hyperpyrexie/Hyperthermie und die Folgen

Der Konsum von Ecstasy kann die Entwicklung einer Hyperthermie in zwei wesentlichen Arten fördern:¹⁰⁵ durch eine Zufuhr der Wärmelast und durch die Verringerung der Wärmeableitung. Es fördert ein hypermetabolisches Stadium pharmakologisch¹⁶² und behavioral, da oftmals ein stundenlanges Tanzen zu einer muskulären Belastung führt.¹⁰⁴ Darüber hinaus sind aufgeheizte, überfüllte Tanzflächen typische Settings für seinen Konsum.^{164,165} Eine Wärmeableitung kann, zumindest bei Ratten, durch eine periphere Vasokonstriktion beeinträchtigt werden¹⁶⁶ oder durch eine Dehydration. Viele Ecstasy-konsumierende Tänzer, die an negativen Effekten leiden, zeigen typische Symptome einer Hitzeerkrankung, wie z.B. sich unwohl zu fühlen und in einem erschöpften Stadium zu kollabieren.^{104,130,165} Einige begeben sich in einen „Chill-Out“-Raum, um sich im Club zu erholen oder sich vor Ort testen zu lassen. Einige stellen sich in einer Klinik vor, meist mit selbstlimitierenden Symptomen, sie benötigen meist nur minimale Interventionen, abgesehen von einer Verbesserung der Dehydration und der Möglichkeit sich auszuruhen. Allerdings sind auch schwerere Symptome berichtet worden.¹³⁰

Die Überhitzung, die mit Ecstasy assoziiert wird, kann Schäden über ein ganzes Schwerepektrum hinweg produzieren; eine Minderheit an Patienten präsentiert sich mit einer schweren Hyperpyrexie, die sich mit Ruhe in einem kühleren Umfeld nicht spontan löst. Dies wurde einer idiosynkratischen Drogenreaktion zugeschrieben, die eine pharmakologisch gemittelte zentrale und periphere Wärmebildung verursacht.^{23,167}

Eine mit MDMA assoziierte Hyperpyrexie kann über ein breites Dosisspektrum hin auftreten.²³ Ein tückischer Kreislauf einer positiven Rückkopplung bei Agitation, einem Klonus und bei Anfällen kann zur Hitzeentwicklung beitragen. Die Hyperpyrexie und das Serotoninsyndrom, die in Verbindung mit MDMA und artverwandten serotonergen Drogen beobachtet werden, unterscheiden sich klinisch von einer malignen Hyperthermie und einem malignen Neuroleptika-Syndrom.^{105,168,169}

Die Hyperpyrexie ist eine der vorherrschenden lebensbedrohlichen, negativen Reaktionen auf Ecstasy und liegt vielen Todesfällen zugrunde, die mit Ecstasy in Verbindung stehen. Sie ist zudem ein Grund für schwere chronische Schäden, die aus sekundären Komplikationen wie einem Leberversagen oder einem Hirnschaden resultieren.^{23,167}

Ein Kompartmentsyndrom wurde mindestens zweimal als Komplikation gemeldet¹⁷⁰ und stand in einem weiteren Fall in Zusammenhang mit einem intravenösen Ecstasy-Konsum bei Fehlen einer Hyperpyrexie.¹⁷¹

Es könnte eine in Betracht zu ziehende Überschneidung zwischen einem Serotoninsyndrom und dieser Form einer akuten Ecstasy-bedingten Toxizität geben.

Das Serotoninsyndrom kann ein Trigger für eine unkontrollierte Hyperpyrexie sein, jedoch kann ein Serotoninsyndrom auch ohne eine Hyperpyrexie auftreten.¹⁰⁵ Eine akute Nierenschädigung tritt als Folge einer Myoglobinurie auf, die bei einer Rhabdomyolyse gesehen wird, kann aber auch durch eine Reihe von Faktoren verschlimmert werden, die einen direkten toxischen Drogeneffekt auf die Nieren und einen Volumenmangel durch eine Dehydration umfassen.¹⁵⁷

10.11.3 Serotoninsyndrom/Serotonintoxizität

MDMA setzt massiv Serotonin frei und steht dadurch mit einem Serotoninsyndrom in Verbindung. Weitere Informationen zu den Merkmalen und zum Management einer Serotonintoxizität können in Kapitel 7 gefunden werden.

Ecstasy kann allein der Grund für ein Serotoninsyndrom sein oder in Kombination mit anderen Faktoren, die das Serotonin auf ein toxisches Niveau anheben, wie beispielsweise viele Freizeitdrogen und Arzneien,¹⁷² unter anderem MAOIs, SSRIs, Trizyklika, Tramadol und Linezolid (siehe TOXBASE®). In einer Studie aus Australien berichteten einige Ecstasykonsumenten, dass sie diese und andere Medikamente absichtlich einnahmen, um die Effekte von MDMA zu vergrößern.¹⁷³

Die Risiken eines mit MDMA assoziierten Serotoninsyndroms werden durch mehrere Klassen serotonerger Drogen geboostet.^{53,174} Ein kürzlicher Todesfall wurde mit 6-APB und Mirtazapin assoziiert.²² Einige NPC-Entaktogene hemmen die Monoaminoxidase.

PMA/PMMA stellen eine besondere Bedrohung im Sinne einer schweren Serotonintoxizität dar.⁴⁴ Es wurde angedeutet, dass sie eine Serotonintoxizität eventuell simultan in mehrfacher Art und Weise fördern könnten – indem sie eine Serotoninausschüttung verursachen, eine Wiederaufnahme und den CYP2D6-Stoffwechsel hemmen.⁴⁵ Die Symptome, die in Berichten zu einer schweren PMA- und PMMA-Vergiftung häufig beschrieben werden, sind mit einem Serotoninsyndrom und einer Hyperthermie konsistent. Serotonerge und sympathomimetische Merkmale könnten einen Bruxismus, Agitation, Verwirrtheit, Krämpfe, eine Rhabdomyolyse, eine Koagulopathie, ein Organversagen, Koma und Todesfälle umfassen.^{47,160,175} Eine Fallserie über acht tödliche PMMA-Intoxikationen zeigte unterschiedliche Darstellungen, die von der Dosis abhängig waren; diejenigen mit einer niedrigeren Blutkonzentration der Droge hatten einen deliranten Redefluss und Krampfanfälle, während die höheren Blutkonzentrationen mit einer Benommenheit und einem Koma¹⁴¹ assoziiert waren, also mit Symptomen, konsistent zu einem Serotoninsyndrom.

10.11.4 Hyponatriämische Hyperhydratation und hyponatriämische Enzephalopathie

Ecstasy wurde so beschrieben, dass es einen „perfekten Ansturm“ an Effekten verursacht, was eine hyponatriämische Hyperhydratation mit sich bringen kann. Frauen machen mehr als 85% der symptomatischen Fälle in der Literatur aus, obgleich mehr Männer MDMA konsumieren.^{129, 157,176} MDMA hat, zumindest bei Frauen, das Potential zur direkten Beeinflussung des Wasserhaushaltes über das Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH).¹⁷⁶

Die Droge und die typischen Konsumzusammenhänge fördern die Belastung und das Schwitzen (was zu einem Natriumverlust führt). Eine Hyponatriämie kann auftreten, wenn diese Effekte mit dem Konsum exzessiver Mengen an Flüssigkeiten mit wenig Elektrolyten, wie z.B. Bier und Wasser, kombiniert werden.¹⁴³ Die psychoaktiven Effekte von Ecstasy könnten dies unterstützen und vielleicht ein obsessives repetitives Verhalten fördern und das Bewusstsein für auftretende Symptome einer Hyponatriämie wie z.B. eine Verwirrtheit verschleiern.^{23,177} Ferner haben falsche oder missverständliche Informationen

zur Schadensbegrenzung vermeintlich zu einem exzessiven Trinken geführt, um eine Dehydratation und einen Hitzschlag zu vermeiden.¹⁷⁷

Es wurde kürzlich gezeigt, dass eine leichte asymptomatische Hyponatriämie ein häufiger Effekt des Ecstasykonsums im typischen Kontext elektronischer Tanzmusik ist. Frauen sind vulnerabler als Männer, da sie schon vor dem MDMA-Konsum eher niedrige Natrium-Serumspiegel haben. Sie werden während eines Konsums eher leicht hyponatriämisch, entwickeln eher eine symptomatische hyponatriämische Enzephalopathie und sterben als Resultat davon eher.²³ Todesfälle kommen fast ausschließlich bei Frauen unter 21 vor, obwohl auch Männer an einer Hyponatriämie leiden, weshalb die Möglichkeit männlicher Fälle nicht ignoriert werden sollte.²³

Im Gegensatz zu anderen von Ecstasy verursachten, akuten Syndromen, folgt eine hyponatriämische Hyperhydratation oft einem gleichförmigen Verlauf, mit Symptomen, die meist aus einer fortschreitenden Hirnschwellung resultieren. Anfänglichen Kopfschmerzen, Erbrechen und einer gestörten mentalen Verfassung folgen Krampfanfälle, Benommenheit, Desorientierung und Stummheit, was schließlich in einem Koma, einer Hypoxie und Todesfällen, meist bedingt durch eine obere Einklemmung, mündet.²³ Bei einer stationären Aufnahme könnten die Patienten bereits komatös sein.¹⁷⁸

Relativ geringe Dosen, einschließlich einzelner Tabletten, sind in Fällen einer Hyponatriämie nicht ungewöhnlich.²³ Auch die exzessive Wasseraufnahme, die nötig ist, um eine symptomatische Hyponatriämie im Kontext einer Ecstasyintoxikation zu verursachen, ist nicht extrem; 1700 ml und 1200 ml sind in Fallberichten angegeben worden;^{157,178} 3500 ml wurden in einem Fall getrunken, der mit bk-MDMA (Methylon) und Ethcathinon in Verbindung steht.¹³ Genetische Variationen in der Funktion von Allelen, die die CYP2D6-Enzyme und die COMT-Enzyme kodieren, könnten einige Individuen zu einer durch Ecstasy hervorgerufenen Hyponatriämie prädisponieren.

10.11.5 Akute psychiatrische Vorstellungen

Angst und Panik sind häufige Symptome von Konsumenten, die medizinische Hilfe aufsuchen.²³ Ecstasy ist eine ATS und wird weitverbreitet gebraucht, trotzdem ist die Evidenz zu seiner Verbindung mit Psychosen auf eine relativ kleine Anzahl von Fallberichten und Fallserien beschränkt.²³ Zusammengefasst deuten diese an, dass Ecstasy gelegentlich als Stressor agiert, der eine akute Psychose herbeiführt, jedoch in einer viel geringeren Häufigkeit als bei Amphetamin, seinem molekularen Verwandten.¹³⁶

Psychotische Symptome können aus einem multiplen Substanzgebrauch, der Ecstasy einschließt, resultieren oder gelegentlich bei besonders vulnerablen Individuen nur von Ecstasy.^{23,136} Die medizinische Datenbasis ergibt kein einzelnes charakteristisches Muster; vermeintliche Fälle treten ebenso bei vormals gesunden Personen, die nach Einnahme einer einzelnen Pille das plötzliche Auftreten einer Psychose erleben,¹⁷⁹ wie bei chronisch polytoxikomanen Konsumenten mit komplexer Vulnerabilität auf, die *täglich* bis zu vier Tabletten einnehmen, bevor sie mit akuten Symptomen eingeliefert werden.⁷⁹ Genauso wie bei einer Psychose, die mit anderen Drogen in Verbindung steht, variiert die Prognose von einer raschen Remission innerhalb von Stunden (vielleicht bei denen mit einer geringen, intrinsischen Neigung zu Psychosen) bis hin zu einem mehrmonatigen Verlauf als stationärer Patient (vielleicht bei denen mit einer hohen Vulnerabilität).^{23,180}

Die Evidenz umfasst mehrere Fälle, bei denen es keine toxikologischen Beweis für einen Ecstasykonsum gibt,^{29,179} außerdem kann in den meisten Fällen eine beabsichtigte oder unbeabsichtigte zusätzliche Intoxikation mit anderen Drogen, die mit Psychosen in Verbindung stehen, als Faktor nicht ausgeschlossen werden.⁷⁹ Es bleibt ungeklärt, ob die Tendenz von ATS zur Verschlimmerung einer Psychose mehr eine direkte pharmakologische Wirkung oder Folge der Toxizität ist oder mehr ein indirektes Ergebnis von massivem psychischen Stress, so wie er von Schlafentzug und exzessivem Konsumverhalten verursacht wird.^{180,181}

In beiden Fällen ist Ecstasy mit seinen geringeren Effekten auf Dopamin und einem Konsum, der typischerweise eher auf die Wochenenden beschränkt ist als auf einen tagelangen, exzessiven Konsum, wie er bei Kokain und Methamphetamin auftreten kann, eine Ausnahme unter den ATS. Zwei Fälle einer durch Ecstasy hervorgerufenen Psychose traten bei Individuen auf, die mit der Droge ohne ihr Wissen und ihr Einverständnis „aufgepuscht“ worden waren.^{23,181} Dies könnte einen substantiellen Einfluss des psychologischen „Settings“ bei der Bestimmung der Reaktion auf eine Intoxikation anzeigen. Eine Fallkontrollstudie in einer subakuten Population von Männern, die sich aufgrund einer ersten psychotischen Episode einer Behandlung unterzogen, fand heraus, dass diejenigen, die die Anamnese eines kürzlichen Ecstasykonsums hatten, im Gegensatz zu denen, die kein Ecstasy genommen hatten, signifikant unterschiedliche Symptome zeigten, einschließlich einer kürzeren Hospitalisierung, geringeren affektiven Abstumpfung, aber eines gestiegenen Argwohns.¹⁸²

10.11.6 Suizidgedanken und Suizide

Ecstasykonsumenten sind einem erhöhten Risiko für Suizidversuche ausgesetzt,¹⁸³ jedoch ist es ungewiss, wie viel von dieser Assoziation kausal ist, wie viel sich eventuell auf einen akuten Konsum bezieht und wie viel auf chronische Effekte. Ein aktueller Ecstasykonsum wurde mit suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen in Verbindung gebracht, in einigen Fallberichten im Kontext einer akuten Psychose, wie oben beschrieben, oder einer subakuten Psychose, die möglicherweise durch den Ecstasy „Come-Down“ getriggert wird (zum Beispiel im Falle eines intravenösen Ecstasykonsums ununterbrochen über drei Tage).²³ Ecstasyüberdosierungen sind, ebenso wie bk-MDMA (Butylon),¹⁸⁷ als Mechanismus für Suizide und Suizidversuche zum Einsatz gekommen,^{184,185,186}

10.11.7 Akute und subakute kardiale Ereignisse

Ecstasy allein und bei gemischten Intoxikationen wurde mit akuten kardialen Ereignissen assoziiert, einschließlich einer Myokardischämie und einem Infarkt.^{23,188} Es kann auch eine vorbestehende kardiale Dysfunktion entlarven. Myokardinfarkte resultieren wahrscheinlich aus Koronarspasmen, ähnlich der bei Kokainkonsumenten beobachteten. Eine Serie von drei Fällen eines akuten Koronarsyndroms und eines Infarktes mit ST-Hebung (STEMI) demonstrierte, dass sie eventuell genauso wie Kokaininduzierte Herzprobleme lange nach Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentrationen auftreten.¹⁸⁸ Eine Hyperkaliämie könnte auch zu Herzrhythmusstörungen beitragen.

Es gibt einen einzigen Fallbericht einer schweren dilatativen Kardiomyopathie in Begleitung einer Leberschädigung.¹⁸⁹

Herzstillstände tauchen gelegentlich auf, ohne dass sie durch eine Hyperpyrexie oder ein Serotoninsyndrom herbeigeführt wurden.¹⁰⁴ Wenn die Patienten mit Brustschmerzen und anderen Symptomen vorstellig werden, sollte ein vorangegangener Drogenkonsum erwogen werden, insbesondere von Kokain, das für das Herbeiführen einer kardialen Dysfunktion wohlbekannt ist.²³

10.11.8 Pulmonale Schäden: Pneumothorax, Mediastinal-emphysem

Eine Studie hat ergeben, dass Ecstasy mit mindestens 23 Fällen eines Mediastinal-emphysems¹⁵² assoziiert wurde (durch ungeklärte Mechanismen) und in einem systematischen Review von Rogers et al.²³ wurde auch eine kleinere Anzahl von Fällen mit einem Pneumothorax berichtet. Patienten werden normalerweise mit Schmerzen in der Brust und am Hals und mit einer Kurzatmigkeit, aber mit subkutanem Emphysem vorstellig, wobei die daraus resultierenden Schwellungen eventuell offensichtlich sein können.¹⁵² Manchmal stellen sich die Betroffenen verspätet vor, Tage nach dem Konsum. Es wird vermutet, dass die durch Ecstasy verursachte Muskelanspannung, kombiniert mit einer Belastung durch Tanzen, Herumspringen oder Sex,^{153,190} dazu führen könnte, dass Luft gegen die geschlossene Glottis gepresst wird, ähnlich einem Valsalvamanöver, wodurch der alveolare Druck steigt, was Rupturen verursacht.¹⁵² Dies kann dazu führen, dass Luft in Räume im Mediastinum gedrückt wird.¹⁹¹ Ein Fall mit einem alternativen Mechanismus kennzeichnete einen Riss in der Speiseröhre, was der Luft ermöglichte, ins Mediastinum zu gelangen.¹⁰⁵

10.11.9 Intrakranielle Blutungen

Der Konsum von Ecstasy wurde mit intrakraniellen Blutungen in Verbindung gebracht, sogar bei einem offenkundigen Fehlen zusätzlicher Betäubungsmittel.^{23,192} Vorbestehende Aneurysmen oder arteriovenöse Malformationen können aufgrund des durch Ecstasy verursachten akuten Anstiegs des Blutdrucks einreißen, ähnlich der Mechanismen, die bei Kokain beobachtet werden.

10.11.10 Leberversagen

Ecstasy kann auf zweierlei Arten ein Leberversagen verursachen. Einem Review der bestehenden Datenlage zufolge, entwickelte eine Gruppe sekundär auf eine schwere hyperthermische Reaktion, folgend auf Ecstasy, ein akutes Leberversagen. Die andere Gruppe schien ohne irgendeine Hyperthermie an einer isolierten Hepatotoxizität zu leiden. Dies ist generell ein subakuter Effekt, der, einem Konsum folgend, im Gegensatz zum raschen Eintreten eines Organversagens bei hyperthermischen Patienten über Tage hinweg auftauchen kann.²³ Abgesehen von seinem Seltenheitswert stellt dies einen der häufigeren Gründe eines Leberversagens in dieser jungen Altersgruppe dar. Die Patienten könnten in einer kritischen Verfassung mit einer hepatischen Enzephalopathie vorstellig werden, einige werden eine Transplantation benötigen.¹⁹³ Es wurde angedeutet, dass Ecstasy eventuell eine größere Menge an „stummen“ Leberschäden verursachen könnte, als bisher berücksichtigt.²³

10.11.11 Diabetische Ketoazidose

Eine kleine Anzahl an Fallberichten demonstriert, dass Diabetiker in der Folge eines Ecstasykonsums, kombiniert mit Erschöpfung, unter einer Ketoazidose und den damit assoziierten Symptomen leiden können.^{194,195}

10.11.12 Multipler Substanzkonsum und Drogeninteraktionen

Wie oben bereits besprochen, wird MDMA meist zusammen mit anderen psychoaktiven Drogen konsumiert, was die Schäden potenzieren kann. Zum Beispiel scheint Kokain, zusammen mit Ecstasy eingenommen, das Risiko einer schweren Angststörung zu steigern. Bei einer Überprüfung von 52 Akuteinweisungen, die mit Ecstasy in Verbindung standen, 13 mit einem gleichzeitigen Kokainkonsum, waren 4 der 7 Patienten, die an Panikreaktionen litten, unter den 13 Kokainkonsumenten.¹⁰⁴ Wenn MDMA generell zusammen mit Stimulanzien konsumiert wird, nimmt das Potential einer Toxizität mit großer Wahrscheinlichkeit zu.¹⁹⁶ Co-Intoxikationen mit Koffein steigern bei Ratten das Risiko einer Hyperpyrexie.¹⁹⁷ PMMA und PMA verursachen in Kombination mit Stimulanzien eine größere Toxizität.⁴⁵

Ein multipler Substanzgebrauch macht normalerweise das klinische Bild einer Ecstasy-Intoxikation undeutlich und kann zu paradoxen Symptomen führen, die nicht von einer ausschließlichen Toxizität von Ecstasy zu erwarten wären. So war bei einer Überprüfung einer Schweizer Notaufnahme paradoxerweise eine Hyperthermie eines der am häufigsten aufgezeichneten Merkmale; eine Brachykardie, Koma, Pupillenverengung und Hypertonie wurden ebenfalls registriert.¹⁰⁴

Dies wurde mit dem Beikonsum von Substanzen, einschließlich GHB und Opiate, in Verbindung gebracht.²³ Der Konsum von Alkohol zusammen mit Ecstasy wird mit einer höheren Schädigungsrate assoziiert. Ein begleitender Alkoholkonsum war bei 75% der Fälle von Ecstasy-bedingten Vorstellungen in einer australischen Notaufnahme vorhanden.⁷⁵

Angesichts der Drogeninteraktionen sind MDMA und artverwandte Drogen Substrate und Inhibitoren von CYP2D6, weshalb sich bei einer Kombination von ihnen mit anderen Drogen oder Pharmazeutika, die miteinander konkurrieren oder CYP2D6 hemmen oder blocken, eventuell vermehrt unerwünschte Effekte ergeben oder eine Toxizität verursacht werden könnte. Zum Beispiel setzen sich Menschen, die das antiretrovirale Medikament Ritonavir einnehmen, einer besonders hohen Gefahr einer Ecstasytoxizität aus.¹⁹⁸ Ähnliche Reaktionen können bei jeder Substanz möglich sein, die die Eigenschaft von Ritonavir teilen, mit MDMA als Substrat von CYP2D6 zu konkurrieren und das Enzym zu hemmen. Andere Medikamente, die mit augenscheinlichen Fällen negativer Interaktionen in Verbindung stehen, umfassen Dextromethorphan (DXM), Fluoxetin, Paroxetin und Moclobemid.^{18,43} Medikamente, die theoretisch ähnliche Probleme verursachen könnten, wären Haloperidol, Thioridazin und Quinidin.¹⁸ CYP3A4 ist auch in den Stoffwechsel von MDMA und seiner Derivate involviert und eine gemeinsame Einnahme von Ritonavir wurde mit mehreren Toxizitätsfällen in Verbindung gebracht.¹⁸ Es könnte Risiken geben, die mit vielen anderen Substanzen assoziiert werden, die CYP3A4 beeinträchtigen.^{18,199}

Für aktuelle Handlungsempfehlungen zum Management einer akuten Ecstasy/ MDMA-Toxizität wird empfohlen, dass Informationen vom National Poisons Information Service (NPIS) bezogen werden, insbesondere bei der 24-Stunden-Telefonhotline und durch Informationen zu Vergiftungen in der Datenbank von TOXBASE®:

<http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/MDMA2/>

Es wird empfohlen, dass in Frage kommende Kliniker und Behörden registriert sind, um diese Anlagen zu erhalten.

Leser, die nicht aus dem Vereinigten Königreich stammen, sollten ihre lokalen oder nationalen Handlungsempfehlungen zu Rate ziehen.

Wichtig ist, dass MDMA durch CYP2D6 metabolisiert wird und Inhibitoren dieses Stoffwechselwegs deshalb seinen Spiegel anheben und demzufolge eine Toxizität steigern können. Von den antiretroviralen Arzneimitteln wurde berichtet, dass der neue Booster Cobicistat (der verwendet wird, um die Konzentrationen des Integrase-Inhibitors Elvitegravir oder der Protease-Inhibitoren Atazanavir und Darunavir zu optimieren) ein CYP2D6-Inhibitor ist.^{200,201} Während Ritonavir in geringen Dosen (so wie es verabreicht wird, um HIV-Protease-Inhibitoren zu boosten) kein CYP2D6-Inhibitor, allerdings ein starker CYP3A4-Inhibitor ist, könnte seine Rolle eventuell von Bedeutung sein, wenn CYP2D6-Metabolizer CYP3A4 als kompensierenden Stoffwechselweg von MDMA verwenden, das Letzterer gehemmt würde und dies zu gestiegenen MDMA-Konzentrationen und einer Toxizität führt. Dies würde zur bereits angesprochenen interindividuellen Variabilität als Reaktion auf MDMA beitragen.

10.12 Klinisches Management einer akuten Toxizität

Die auf einen Ecstasykonsum hin folgenden Einweisungen kommen oft mit Spitzenzeiten vor und setzen deshalb Ressourcen unter Druck.⁷⁵ PMA und PMMA könnten für viele Fälle einer schweren Ecstasyvergiftung, wie sie in Notaufnahmen oft angetroffen wird, verantwortlich sein.^{44,47}

In einer australischen Notaufnahme benötigten 14% der Menschen, die sich nach einem Ecstasykonsum ins Krankenhaus begaben, eine stationäre Aufnahme.⁷⁵ Die häufigsten benötigten Interventionen waren eine klinische Beobachtung, eine Überwachung und Rückversicherung sowie eine symptomatische Behandlung, einschließlich Flüssigkeitszufuhr.¹⁰⁴ Die von der australischen Studie berichtete durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 3 Stunden.⁷⁵ TOXBASE® empfiehlt eine Überwachung asymptomatischer Patienten für mindestens 4 Stunden.

Einer Dehydrierung sollte entsprochen werden. Patienten, die aufgrund eines Ecstasy-Konsums in die Notaufnahme eines Krankenhauses kamen, wurde laut einer Studie aus dem Vereinigten Königreich in 31% der Fälle intravenös Flüssigkeit zugeführt¹³⁰ und laut einer Studie aus der Schweiz in 71% der Fälle,¹⁰⁴ jedoch ist es wichtig zu registrieren, dass die Symptome, die auf einen Ecstasykonsum hin folgen, von einer schweren Dehydratation bis hin zu einer schweren Hyponatriämie reichen; die letztgenannten Patienten benötigen eine Flüssigkeitsrestriktion, weshalb es gefährlich ist, vor einer ausführlichen Untersuchung der Patienten bereits hypotone Flüssigkeit oder normale Kochsalzlösung zu verabreichen.^{143,157}

Es gibt keine Evidenz dafür, eine Dekontamination des Magens mit Aktivkohle zu unterstützen, es könnte aber in Fällen angebracht sein, in denen eine Vorstellung innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme erfolgt. In einem Fall mit positivem Ergebnis wurde auf einen Suizidversuch mit 30 Tabletten folgend eine Magenspülung durchgeführt.¹⁸⁴

10.12.1 Hyperpyrexie und Hyperthermie

Patienten, die mit einer Körpertemperatur von über 39 Grad Celsius vorstellig werden, benötigen offensive Maßnahmen zur Kühlung, wie z.B. Eisbäder oder eine innere Kühlung und eine Sedierung mit Benzodiazepinen. Es wurde empfohlen, dass Dantrolen in Erwägung gezogen wird, wenn die Hyperthermie anhält. Allerdings wurde dies von manchen bestritten. Es wurden keine klinischen Versuche hierzu durchgeführt, aber ein Review hat, bei minimalen negativen Effekten, bessere Überlebensraten bei Patienten mit einer Körpertemperatur von über 40 Grad Celsius, die Dantrolen erhielten, berichtet.²⁰² Trotz dessen entschied sich eine Evaluierung aus dem Jahr 2011 bezüglich der Optionen bei einer durch MDMA hervorgerufenen Hyperthermie gegen die Verwendung von Dantrolen und Antipyretika.²⁰³

10.12.2 Akute psychiatrische Vorstellungen

Die meisten der verbreiteten Symptome, die bei Akutpatienten beobachtet werden, können zumindest teilweise einer Angst, Erregung und Panik zugeordnet werden (z.B. Schwindel, Herzrhythmusstörungen, Hyperthermie, Hypertonie). Einige Merkmale (wie eine Tachykardie) wirken durch ein positives Feedback als interne Stimuli auf Angst- und Panikattacken.

TOXBASE[®] merkt an, dass eine Kontrolle der Agitation durch Benzodiazepine eine Hypertonie möglicherweise lindert.

Viele Fälle lösen sich im vorstationären Setting oder auf eine beruhigende Versicherung während der Erstuntersuchung hin auf. Agitation, Angst und Panik können genauso wie bei Fehlen eines Drogentriggers behandelt werden, allerdings hat die kardiale Überwachung eine hohe Priorität.¹³⁰ Den Patienten wiederholt zu versichern, dass es unwahrscheinlich ist, dass sie sich in einer physischen Gefahr befinden, könnte ausreichen, jedoch sind Benzodiazepine die pharmakologische Behandlung erster Wahl. Eine Studie berichtete, dass sie einem Viertel aller Patienten verabreicht wurden, die nach dem Konsum von Ecstasy in einer Notaufnahme in der Schweiz vorstellig wurden.^{104,105} Einige empfehlen, dass Haloperidol wegen möglicherweise gefährlichen Interaktionen mit MDMA und artverwandten Drogen als zweite Alternative kontraindiziert ist.¹⁸

10.13 Schäden in Verbindung mit einem chronischen Konsum

Während die Assoziationen zwischen einem Ecstasykonsum und mehreren Arten akuter Schäden relativ eindeutig sind, ist das gegenwärtige Verständnis der chronischen Schäden, die von einem Ecstasykonsum herrühren, angesichts einer unvollständigen und umstrittenen Evidenz eingeschränkt.

Ein chronischer Ecstasykonsum ist mit serotonergen neurologischen Schädigungen und Dysfunktionen verbunden und einige Forscher legten nahe, dass er eventuell für eine breite Palette neuropsychiatrischer Symptome und kognitiver Beeinträchtigungen verantwortlich ist. Eine Meta-Analyse zeigt, dass dies vorwiegend kleine subklinische Effekte sind.²³ Signifikante Tendenzen, die eine Beeinträchtigung anzeigen, wurden in Stichproben von Ecstasykonsumenten, die die Droge bei weniger als zu 50 Gelegenheiten eingenommen hatten, wiederholt nicht identifiziert.²⁰⁴

Andere chronisch schädigende Folgen, die dem Konsum von Ecstasy zugeschrieben wurden, umfassen eine kardiovaskuläre Schädigung, besonders eine serotonerge Herzklappenerkrankung.

Belege zu den Langzeitfolgen eines NPS-Konsums stehen nicht zur Verfügung, so dass für jeden von diesen das Potential für Schäden unbekannt bleibt. Der chronische Konsum eines NPS-Produktes (genannt „Pink Panthers“), das MDAI und 2-AI enthält (Letzteres scheint mehr amphetamin-ähnlich als MDMA-ähnlich zu sein), ist mit einem Fall einer Zyanose verbunden worden, die von einer Methämoglobinämie verursacht wurde. Solche Effekte können auch aus dem chronischen Konsum vieler NPS-Produkte resultieren, die Benzocain als Streckmittel verwenden.²⁰⁵

10.13.1 Neurotoxizität

In Neuro-Imaging-Studien wurden Unterschiede in der serotonergen Funktionsweise von Ecstasykonsumenten im Vergleich zu Kontrollpersonen beobachtet.²⁰⁶⁻²¹¹ Festgestellte Unterschiede bei den Markern der serotonergen Funktionsweise wurden so interpretiert, dass sie die Degeneration und den Verlust der serotonergen Neurone und ihrer Endigungen anzeigen, d.h. als „Neurotoxizität“.²⁰⁹ Zwischen vermeintlichen Markern einer Toxizität, die bei Konsumenten gesehen wurden, und funktionellen Gedächtnisdefiziten wurden Korrelationen demonstriert.^{212,213}

Dies stützt die Hypothese, dass eine serotonerge Neurotoxizität der Grund für die kognitiven Defizite und den sich verschlechternden neuropsychiatrischen Status von Ecstasykonsumenten ist.²⁵

Die Vorstellung, dass MDMA bei menschlichen Konsumenten neurotoxisch ist, wird durch Tierforschungen gestützt,²⁰⁶ jedoch sehen einige Experten die Beweise nicht als schlüssig.^{27,214} Einige haben erörtert, dass die Beobachtungen in solchen Studien eventuell mit Veränderungen und dem Verlust der serotonergen Marker, ohne den Verlust der Neurone selbst konsistent sein könnten (d.h. eine serotonerge Dysfunktion tritt auf und kann eine „Neurotoxizität“ ausmachen oder auch nicht) konsistent sein könnten.^{215,216} Andere Autoren heben die Einschränkungen von überwiegend retrospektiv und nicht-randomisiert durchgeführten Studien, die vermeintlich für eine „Neurotoxizität“ bezeichnend sind, hervor und behaupten, dass die gegenwärtige wissenschaftliche Datenlage unzureichend sei, um nicht-kausale Erklärungen auszuschließen,²¹⁴ wie z.B. vorbestehende niedrigere Spiegel der serotonergen Marker im Gehirn von Ecstasy-Konsumenten.^{27,217} Während bei fast allen Ecstasykonsumenten ein multipler Substanzgebrauch als ein störender Faktor genannt wurde, verleihen neuere Untersuchungen, die Ecstasykonsumenten mit LSD-Konsumenten²¹⁸ und anderen polytoxikomanen Drogenkonsumenten²¹⁹ vergleichen, den Beweisen einer ecstasy-spezifischen Neurotoxizität Nachdruck.

Eventuell ist keine hohe lebenszeitliche Einnahme notwendigerweise erforderlich, damit eine Neurotoxizität auftritt. Eine prospektive Studie fand Hinweise für einige Hirnveränderungen bei neuen Konsumenten mit einer durchschnittlichen lebenszeitlichen Aufnahme von nur sechs Tabletten. Diese Veränderungen berücksichtigten allerdings nicht den Verlust der Dichte der Serotonintransporter, welcher der am häufigsten beobachtete Marker einer Toxizität ist. Die Autoren schlussfolgerten, dass es möglich ist, dass MDMA selbst in kleinen Mengen neurotoxisch ist.⁷⁶

Studien haben Belege, konsistent die mit einer teilweisen Genesung²²⁰ und einer Adaption des veränderten Serotoninsystems,²¹¹ gefunden, im Gegensatz dazu deuten jedoch andere Ergebnisse auf die Persistenz einer serotonergen Dysfunktion nach Einstellung des Ecstasykonsums hin.²⁰⁷

Es wird angenommen, dass der Grad jeder dauerhaften durch MDMA verursachten Dysfunktion oder Neurotoxizität eine Funktion des bioenergetischen Stresses ist, den man während einer akuten Intoxikation durchlaufen hat.²¹¹ Diese Theorie hat zur Hypothese geführt, dass es mittelnde Faktoren für den erlebten, bioenergetischen Stress gibt und somit für die Vulnerabilität oder Widerstandsfähigkeit, die ein Individuum eventuell gegenüber einer Neurotoxizität jenseits der MDMA-Dosis pro Sitzung und der Konsumfrequenz hat.

Diese Faktoren umfassen: die Umgebungstemperatur und das Belastungsniveau (die jeweilige Zunahme könnte eine Neurotoxizität fördern), multipler Substanzgebrauch (mit Stimulanzen, die eine Neurotoxizität wahrscheinlich steigern^{222,223}) und andere, die sich von der Genetik der Konsumenten über den Ernährungsstatus bis hin zu der Tatsache, wie ausgeruht sie sind, bewegen.²²⁴

Bei denjenigen, die erstmalig exponiert waren, während sich ihr Gehirn immer noch entwickelte, und dadurch größere offensichtliche Defizite zeigten, deutet eine aktuelle Studie an, dass das Alter, in dem der Konsument erstmalig Ecstasy konsumiert, stark mit Veränderungen im Gehirn, die Ecstasy mit sich bringt, verbunden sein könnte. Die Autoren deuten an, dass diese altersbezogenen Differenzen eventuell Unterschiede im Reifestadium der 5-HT-Projektionsfelder zum Zeitpunkt der ersten Exposition und der verbesserten Nebenerscheinungen des 5-HT Systems aufgrund neurotropher Effekte von 5-HT widerspiegeln.²²⁵

Einige entaktogene NPS, z.B. 4-MTA,⁴⁹ sind in der Literatur als „nicht-neurotoxische“ Analoga von MDMA erwähnt worden^{226,227} und einige wurden aus diesem Grund entwickelt.²²⁸ Allerdings beruhen diese Einschätzungen auf präklinischen Daten; Beweise zu einem Langzeitkonsum bei Menschen, die bestätigen, dass diese Substanzen keine serotonerge Neurotoxizität verursachen, stehen nicht zur Verfügung. Die Evidenz aus Tierversuchen und in vitro-Untersuchungen deutet an, dass einige der MDMA-ähnlichen Drogen wahrscheinlich neurotoxischer (z.B. MDA) und einige weniger neurotoxisch (z.B. MDEA) als MDMA sind.¹⁸

10.13.2 Kognitive Defizite

Eine Reihe von Studien hat die Leistungsstärke aus Stichproben von Ecstasykonsumenten (gegenwärtig oder vergangen) gegenüber der von angeglichenen Kontrollgruppen in vielen Standardtests zur kognitiven Leistungsfähigkeit verglichen.

Bei Ecstasykonsumenten wurde eine schlechtere Performanz in bestimmten Domänen identifiziert, wobei die größten und beständigsten Effekte bei Aspekten des Gedächtnisses und der Erinnerung,²³ wie z.B. dem verbalen Gedächtnis²¹³ und einem visuell gekoppelten assoziativen Lernen,²²⁹ waren.

Als typische Erklärung für die schlechtere Performanz der Ecstasykonsumenten wird eine serotonerge Neurotoxizität erwogen, die mit der Droge in Verbindung gebracht wird (siehe oben). Zu vielen Befunden, die sowohl zu einem Ecstasykonsum als auch zu einer schlechteren Leistungsfähigkeit in den Tests²³⁰ führen, gibt es allerdings keinen Konsens,²⁶ wobei diese (z.B. ein störender Cannabiskonsum oder Tendenzen hin zu Impulsivität und Langeweile) offen sind für alternative, nicht-kausale Interpretationen.

Mit einer Meta-Analyse, die herausfand, dass die allgemeine Intelligenz nicht beeinträchtigt wird und keine Beeinträchtigungen in einfachen kognitiven Funktionen, wie der elementaren Aufmerksamkeit und den Reaktionszeiten, beobachtet werden konnten²³, bleibt die schlechtere Performanz der Ecstasykonsumenten einigen zufolge²³⁰ in den „normalen“ Limits und die Defizite scheinen eher für bestimmte Domänen spezifisch zu sein als ganz allgemein.

Es wurden Defizite im verbalen Gedächtnis ausgemacht, während Defizite in den exekutiven Funktionen und dem visuellen Gedächtnis nur in manchen Studien identifiziert

wurden, in anderen aber nicht.²³⁰ Die Leistungsfähigkeit der Konsumenten überlappt typischerweise substantiell mit der Performanz der Kontrollindividuen; Unsicherheit und Meinungsverschiedenheiten bleiben hinsichtlich der klinischen Signifikanz und den Auswirkungen der in den Stichproben identifizierten, offensichtlichen Defizite in der realen Umgebung.^{25,27}

Eine relativ hohe Konsumintensität könnte eventuell notwendig sein, um signifikante Defizite hervorzurufen. In einer Studie, die jeden mit einem signifikanten Multisubstanz- oder Alkoholkonsum aus der Stichprobe der Ecstasykonsumenten ausschloss und die Kontrollindividuen nutzte, die ebenfalls einen „Rave-Lebensstil“ teilten, wurden keine markanten Defizite gefunden. Die Autoren argumentierten, dass diese Studie dennoch mit der serotonergen Neurotoxizität von Ecstasy, die kognitive Defizite verursacht, konsistent ist, da sie nicht hinreichend umfassend war (weniger als 50 Konsumenten), um subtile Defizite, die mit einer durchschnittlichen, lebenszeitlichen Konsumanamnese assoziiert sind, aufzuzeigen.²⁰⁴

10.13.3 Psychiatrische Symptome und Schäden

Gemeinschaftsstichproben gegenwärtiger und vergangener Ecstasykonsumenten sind hinsichtlich der psychiatrischen und psychischen Gesundheit mit angeglichenen Kontrollindividuen verglichen worden. Eine Studie hat bei mehreren dieser Indizes bei Ecstasy-Konsumenten schlechtere Ergebnisse gezeigt.²³² MDMA steigert das Kortisolniveau akut, besonders wenn der bioenergetische Stress durch das Verhalten und die Umwelt vergrößert werden, allerdings haben aktuelle Studien einen Ecstasykonsum mit einem chronischeren Anstieg des Kortisols und der damit verbundenen Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse assoziiert. Dies wurde bei chronischen Konsumenten wiederum mit Symptomen der Not, Angst, Aggressivität²³³ und einem beeinträchtigten Coping in Verbindung gebracht.^{234,235}

Eine Meta-Analyse aus 25 Studien im Jahr 2005 fand eine kleine, aber signifikante Verbindung zwischen einem Ecstasykonsum und depressiven Symptomen. Allerdings merkten die Autoren mehrere methodische Einschränkungen an und zeigten, dass ein Publikations-Bias aufgetreten sein könnte. Sie schlussfolgerten, dass wahrscheinlich jedwede Auswirkung von Ecstasy auf Depressionen klinisch nicht signifikant ist.²³⁶ In jüngerer Zeit hatten diejenigen, die in einer Stichprobe von 3880 benachteiligten kanadischen Jugendlichen selbst einen Ecstasykonsum berichteten, ein Jahr später eher vermehrt depressive Symptome (Odds Ratio 1.5) und diejenigen, die MDMA zusammen mit Methamphetamin konsumierten, hatten sogar noch höhere Raten (Odds Ratio 1.9).²³⁷ Allerdings haben Studien gezeigt, dass Umstände, wie eine unterprivilegierte häusliche Umgebung, eine teilweise oder sogar vollständige Erklärung für ein höheres Auftreten von Depressionssymptomen bei Ecstasykonsumenten darstellen können.^{238,239}

Eine US-Studie, die eine nationale Stichprobe verwendete, berichtete, dass das Risiko für einen Suizid unter jugendlichen Konsumenten von Ecstasy höher zu sein scheint - fast zweimal so hoch wie bei Konsumenten anderer illegaler Drogen sowie neunmal so hoch wie bei Nicht-Konsumenten.¹⁸³

Eine Reihe von Faktoren könnte mit Langzeitschäden assoziiert sein. Eine Studie von Soar et al. fand heraus, dass die 57 Menschen, die berichteten, dass ihr Ecstasykonsum ihnen Probleme bereitet habe (wie z.B. vermehrt Depressionen, eine Somatisierung und

Angst), sich nicht von denen unterschieden, die keine Schäden während der Dauer ihres Ecstasykonsums berichteten. Allerdings berichteten diejenigen, die Probleme meldeten, auch höhere Dosen in einem Muster, welches die Autoren einen „exzessiven Konsum“ nennen, ohne dies weiter zu definieren.²⁴⁰

Ein gleichzeitiger Konsum anderer Drogen ist ein Störfaktor,¹³³ der vielleicht vieles der offensichtlich erhöhten Prävalenz verschiedener Marker einer Psychopathologie erklären könnte, wie z.B. Depressionen und Angsterfahrungen.²⁴¹ Zum Beispiel wurde herausgefunden, dass ein Cannabiskonsum diese Beziehung mittelt.²⁴² Ein früher Beginn des Cannabiskonsums²³⁹ und des Tabakkonsums korrelieren bei Ecstasykonsumenten mit einer größeren Angst, während weder ein lebenslanger noch ein kürzlicher Ecstasy-Konsum dies taten.²³⁹ Allerdings berichteten die User in einer Stichprobe aus 30 Konsumenten nicht eher eine vorbestehende Depression oder Angstsymptome als die Kontrollpersonen.²⁴³

Der Zeitraum des „Come-Downs“ nach einem Ecstasykonsum ist durch eine niedergeschlagene Stimmung und einen Serotoninabbau charakterisiert, wobei es möglich ist, dass dies die Symptome bei Menschen mit einer Vulnerabilität gegenüber Depressionen eventuell verschlimmert und eine Suizidalität verursacht.²³

In einer Versuchsanordnung führten 12 männliche Ecstasykonsumenten eine Laboraufgabe durch, die eine Belohnung in Form von Geld einschloss. Sie waren gegenüber fiktiven Mitspielern „aggressiver“ und „reizbarer“ als die Kontrollpersonen. Dabei ist es nicht möglich, individuelle Faktoren auszüräumen, die vor dem Ecstasykonsum bestanden, und es ist nicht sicher, wie sich diese „Aggressivität“ in reale zwischenmenschliche Interaktionen übertragen lässt.²³³

Zusätzlich zu diesen Belegen der schlechteren mentalen Gesundheit in einer Stichprobe von Ecstasykonsumenten, die sich meist auf subtile subklinische Unterschiede bezieht, gibt es eine Evidenz aus Fallberichten zu profunderen psychiatrischen Störungen und Erkrankungen bei einzelnen Konsumenten. Ein Dokument gab zwei Fallstudien einer schweren Zwangsstörung detailliert wieder, die sich bei chronisch schweren Ecstasy-Konsumenten entwickelt, was in einem Fall zu Depressionen mit psychotischer Ausprägung führte und im anderen zu einer Psychose.²⁴⁴ Es wurde geurteilt, dass die ehemalige Patientin (eine 16-jährige Frau, die ein Jahr lang 4-5 Tabletten wöchentlich nahm) eine Vulnerabilität für eine mentale Störung hatte, der zweite Patient (ein 23 Jahre alter Mann, der länger als ein Jahr lang 1-2 Tabletten wöchentlich nahm) jedoch nicht. Beide Fälle remittierten während einer Behandlung. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Kausalität nicht bestimmt werden kann, aber durch die Fallgeschichten nahegelegt wird.

10.13.4 Abhängigkeit und Entzug

Während es die allgemeine Auffassung ist, dass Ecstasy ein Abhängigkeitspotential hat,³ ist der Konsum oftmals selbstlimitierend und konzentriert sich auf Wochenendaktivitäten.³ Die Gründe, die für das geringe Abhängigkeitspotential vorgebracht werden, umfassen den relativ langen Erholungszeitraum nach einer Dosis.²⁴

Es wurde argumentiert, dass, obwohl die physiologische Grundlage einer MDMA-Abhängigkeit im Vergleich zu einigen anderen Drogen relativ schwach ist, andere Faktoren, die mit den behavioralen und psychologischen Aspekten der Belohnung und der

Abhängigkeit in Verbindung stehen, einen vergleichsweise größeren Beitrag zur Abhängigkeit von Ecstasy als von anderen Drogen leisten könnten.²⁴⁵

Konsumenten, die vielleicht die Kriterien einer Abhängigkeit erfüllen²⁴⁶⁻²⁵¹ und die ein problematisches chronisches Konsummuster entwickeln, haben Bedenken hinsichtlich ihres Konsums und suchen eine Behandlung auf.²⁴⁵ Mehrere Studien haben einige Abhängigkeitsmerkmale unter Ecstasykonsumenten dargestellt wie zum Beispiel eine Sorge angesichts des Konsums, Gedanken, dass der Konsum außer Kontrolle geraten ist, und es schwer zu finden, sich fernzuhalten.^{245,247}

Eine Reihe von Studien hat herausgefunden, dass zirka einer von fünf Konsumenten potentiell abhängig ist,^{73,249,252,253} wobei Studien, die eine detaillierte Untersuchung der Entzugssymptome durchgeführt haben, noch höhere Raten zeigten, nämlich 43% in einer US-Studie mit Jugendlichen und jungen Erwachsenen^{248,250} und 64% in einer Studie, die die DSM-IV-Kriterien für eine Abhängigkeit von Amphetamin überprüfte.²⁵³

Einige Studien haben angedeutet, dass eher die Konsumform als die Konsumfrequenz von wesentlicher Bedeutung für eine Abhängigkeit von Ecstasy ist, wobei ein exzessiver Konsum und höhere Dosen mit einer Abhängigkeit assoziiert sind.²⁴⁷ Konsumenten, die exzessiv konsumieren, die Ecstasy häufiger missbrauchen und die mehr soziale und physische Folgeschäden erleben, werden eher abhängig.⁹⁶

Das „Craving“ nach Ecstasy scheint nicht dem Muster zu folgen, das für andere Drogen als Symptom einer Abhängigkeit typisch ist, sondern stattdessen der Erwartungshaltung hinsichtlich einer bevorzugten Aktivität zu gleichen, die während der Woche typischerweise niedrig ist, aber dann in den Stunden vor dem Konsum am Wochenende ansteigt.⁹⁰

Bei Ecstasy wurde ein Entzugssymptom berichtet. Allerdings wurde argumentiert, dass die umfangreichen Differenzen zwischen den Studienergebnissen hinsichtlich der Häufigkeit von Entzugssymptomen, abgesehen von jüngsten Fortschritten, die Notwendigkeit für eine verbesserte Unterscheidung zwischen Kurz- und Langzeiteffekten von MDMA mit standardisierten Bewertungsinstrumenten anzeigen. Wie bei anderen Stimulanzien wird der Zeitraum, der einem akuten Konsum folgt, von einer Reihe von Phasen markiert: einem anfänglichen dysphorischen „Crash“, dem bei chronischen Konsumenten eine ausgedehnte „Entzugsphase“ mit Anhedonie und Anergie folgt.²⁵⁴ Es wurde argumentiert, dass die Anwendung von Entzugskriterien, die mit dem Come-Down von Ecstasy in Verbindung stehen, in einigen Studien eventuell zu einer Inflation von Schätzungen der Raten einer potentiellen Abhängigkeit und eines Entzugs geführt hat.²⁵⁵ Während „richtige“ Entzugssymptome dazu führen, dass Konsumenten mehr von den Drogen nehmen, um sie zu lindern, werden negative Effekte, die der Episode eines Ecstasy-Konsums folgen, als eine der Gründe gesehen, weshalb schwere User den Ecstasy-Konsum manchmal spontan einstellen.⁸³

Einige Tierversuche haben gezeigt, dass ein chronischer Konsum dazu führen kann, dass Ecstasy in steigendem Maß als Stimulanz mit Suchtpotential agiert. Sollte ein chronischer Konsum von MDMA eine signifikante serotonerge, hingegen kaum oder gar keine dopaminerge Schädigung verursachen (so wie es bildgebende Daten des Gehirns stützen²¹²), könnten dopaminerge Effekte auffälliger sein als serotonerge, ähnlich wie bei Amphetaminen mit einem größeren Abhängigkeitspotential.²⁵⁶ Dies wird besonders durch Konsumentenerfahrungen gestützt; viele berichten, dass es bei einem übermäßigen Konsum „die Magie“ der serotonergen Effekte verliert und in Foren außerhalb der wissen-

schaftlichen Literatur erwähnen Drogenkonsumenten, dass sich MDMA nach einem übermäßigen Konsum eher typisch wie Amphetamin anfühlt.²⁵⁷

Die Abhängigkeit von Ecstasy zeigt einzigartige Merkmale.²⁴⁷ In einer Onlineumfrage, die sich an User einer Tanzmusik-Website richtete, erfüllten die Ecstasykonsumenten *häufiger* als Konsumenten von Kokain, Ketamin und Mephedron drei oder mehr DSM-IV-Kriterien, berichteten aber dennoch weniger Folgeschäden, mehr Vergnügen und weniger Bedarf danach, sich Hilfe zu suchen, als die Konsumenten dieser anderen Partydrogen.²⁴⁶

Angesichts von 201 Menschen, die 2013/14 in englischen Suchtbehandlungseinrichtungen vorstellig wurden und Ecstasy als hauptsächlich konsumierte Problemdroge angaben (weniger als 0.1%), wird nur selten berichtet, dass Ecstasy die primäre Problem- droge eines Individuums ist.²⁴⁷ Obwohl Ecstasy nur vereinzelt eine primär problematische Droge ist, erlebten Ecstasykonsumenten im vergangenen Jahr eher als andere Drogenkonsumenten Substanzgebrauchsstörungen, die andere Drogen als Ecstasy einschlossen.²⁵⁸ Dies war bei 7 von 10 Ecstasykonsumenten in der Stichprobe einer amerikanischen Population der Fall.²⁵⁸

10.13.5 Schlafprobleme

Die Vorgeschichte eines Ecstasykonsums wurde in einigen Studien mit einem schlechteren Schlaf in Verbindung gesetzt, andere Studien haben jedoch keinen Unterschied gefunden.^{23,259,260} Ein dysfunktionaler Schlafprozess könnte an den Gedächtnisdefiziten beteiligt sein, die mit einem Ecstasykonsum assoziiert werden.²⁶¹

10.13.6 Vaskuläre Probleme

Der typische Anstieg des Blutdrucks, den Ecstasy verursacht, könnte im Lauf der Zeit die Blutgefäße schädigen, insbesondere die Wände von Aneurysmen und arteriovenösen Malformationen.²³ Die könnte zu Blutungen führen.²⁶²

Deshalb sollten Patienten mit Aneurysmen oder anderen vaskulären Störungen in der Anamnese dringend über die Risiken jeglicher Drogen hinsichtlich blutdrucksteigernder Effekten ins Bild gesetzt werden.

10.13.7 Herzerkrankungen

Eine Verbindung zwischen einem schweren, chronischen MDMA-Konsum und einem Herzklappenfehler wurde aufgrund der serotonergen Effekte direkt in Erwägung gezogen.^{263,264} Es wurde demonstriert, dass eine Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors in den Herzklappen durch (jetzt obsolete) serotonerge Medikamente, wie Fenfluramin und Ergotamin, eine Zellproliferation, eine fibrotische Verdickung und eine Herzklappendysfunktion verursacht.²⁶⁵

Es gibt eine eingeschränkte Evidenz dafür, dass Ecstasy eventuell in der Lage ist, bei chronischen, massiven Konsumenten solche Reaktionen zu hervorzurufen. Eine verblindete Studie, die zur Identifizierung von Anomalien eine Echokardiographie verwendete, ergab, dass MDMA vielleicht zu leichten bis moderaten Herzklappenfehlern und klappenförmigen Strängen führt.²⁶⁴

Ein 33 Jahre alter Raucher mit einem außergewöhnlich hohen lebenszeitlichen Ecstasy-Konsum (mehrere Pillen wöchentlich seit dem 17. Lebensjahr)²⁶⁶ berichtete eine Kurzatmigkeit und Brustschmerzen. Er hatte eine schwere Erkrankung der Mitralklappe, mit einer fibrotischen Verdickung der Mitralsegel und eine daraus resultierende schwere Regurgitation, was einen Herzklappenersatz erforderlich machte. Es wurde angedeutet, dass das Fehlen von Berichten über ähnliche Fälle durch die typischerweise kurze „Ecstasykarriere“ der meisten Konsumenten und die potentielle Reversibilität einer Herzklappenschädigung erklärt werden könnte.²⁶³

Zusätzlich zu einem Herzklappenfehler wurde ein Ecstasykonsum allgemeiner mit einer Kardiomyopathie in Verbindung gebracht,²⁶³ obwohl die Datenlage weiterhin nicht eindeutig ist. Eine retrospektive Analyse von Autopsieaufzeichnungen zeigt, dass das Herz von Menschen, bei denen post-mortem MDMA im Körper gefunden wurde, eher ein vergrößertes Herz hatten, was mit einer Myokardhypertrophie einhergeht, so wie sie bei Konsumenten von Kokain und Methamphetamin gesehen wird. Allerdings schien diese Studie nicht in der Art kontrolliert zu sein, dass sie einen multiplen Substanzkonsum ausschließen konnte.²⁶⁷ Es wurde von einer einzelnen Fallstudie mit einer dilatativen Kardiomyopathie berichtet, die mit Ecstasy assoziiert wurde.¹⁸⁹

10.14 Umgang mit chronischen Schäden

10.14.1 Behandlungen eines schädlichen Konsums und einer Abhängigkeit

Wie bei anderen ATS auch, erfolgt die Behandlung eines schädlichen Ecstasykonsums primär psychosozial. Für chronische Ecstasykonsumenten wurden bislang keine spezifischen Handlungsanweisungen für psychosoziale Interventionen beschrieben und validiert, bezüglich einer allgemeine Beratung zu Behandlungsoptionen siehe Kapitel 2.

In den meisten Fällen konsumieren chronische Ecstasykonsumenten multiple Substanzen, so dass sich die existierenden Interventionen wahrscheinlich nicht ausschließlich auf Ecstasy konzentrieren werden. Zum Beispiel wurde bei jungen Konsumenten von Stimulanzien, von denen die meisten vor kurzem Ecstasy und Kokain konsumiert hatten und die meisten auch regelmäßige Konsumenten von Cannabis und Alkohol waren, eine Intervention in Form einer 45-60 minütigen, strukturierten, motivierenden Diskussion ausprobiert.²⁶⁸ Diese Diskussion enthielt eine Sondierung der individuellen Konsummuster, „guter“ und „schlechter“ Konsumeffekte, der Pläne hinsichtlich einer Verhaltensänderung, die wahrscheinlichen Folgen dieser und bei Konsumenten ohne unmittelbare Pläne für eine Verhaltensänderung eine Reflektion darüber, welche zukünftigen Szenarien zu einer Veränderung führen würden (Grenzpunkteinstellung).²⁶⁸ In dieser Studie berichtete die Mehrheit (59%) der Teilnehmer, dass sie sich bemühen, auf eine Intervention folgend ihren Stimulanzienkonsum zu verringern oder einzustellen, jedoch taten dies auch 41% der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Anzahl an Tagen, an denen in den letzten 90 Tagen Ecstasy konsumiert wurde, fiel von zirka 18 zur Baseline auf um die 8 zur Folgeprüfung nach 6 Monaten und die Durchschnittsdosis fiel von über 2 Tabletten pro Session auf zirka 1.5, ohne dass zwischen der Interventions- und den Kontrollgruppen ein signifikanter Unterschied gesehen werden konnte.²⁶⁸ Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe nahmen an der Selbsteinschätzung zur Baseline teil und lasen sich die Gesundheitsinformationen durch; die Autoren spekulieren,

dass der Kontakt zum Personal und die Maßnahmen, die sich auf den Substanzgebrauch konzentrieren, eventuell ausreichend sein könnten, um das Verhalten zu ändern, da die Intervention selbst keinen zusätzlichen Vorteil bot.²⁶⁸

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Untersuchung gesehen, die darauf abzielte, den Ecstasykonsum unter australischen Schülern zu reduzieren. Nach einer 24-wöchigen „Motivational Enhancement Therapy“ wurde eine Konsumsverringerung um 50% und eine Reduktion schwerer Folgeschäden um 20% berichtet; allerdings traten in der Kontrollgruppe mit einer 15-minütigen Informationssitzung²⁶⁹ dieselben Veränderungen auf. Eine weitere Intervention bei regelmäßigen Konsumenten ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe (ausschließlich eine Einschätzung) keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Menge oder der Frequenz des Konsums, erzielte aber eine signifikante Reduktion der Abhängigkeitssymptome und einen größeren Anteil abstinenter Teilnehmer (16%), wobei die Studie aber nicht groß genug war, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.²⁷⁰

Es wurde beobachtet, dass Ecstasykonsumenten die Schäden, die ihr Drogenkonsum möglicherweise verursacht, nicht immer akkurat einschätzen. Der Grad einer offensichtlichen, subklinischen Beeinträchtigung bei Konsumenten scheint nicht mit ihrer Selbsteinschätzung darüber, wie problematisch der eigene Konsum ist, zu korrelieren, mit der kumulativen Dosis hingegen schon.²⁷¹

Nichtsdestotrotz sind sich die meisten Ecstasykonsumenten darüber im Klaren, dass es Risiken in Verbindung mit der Droge gibt, haben sich diese genau angesehen, setzen sie in Zusammenhang und rationalisieren sie.^{272,273} Eine Reduzierung des Risikos einer Schädigung durch das Auffordern der Ecstasykonsumenten, den Konsum (möglichst früh in der Karriere) einzustellen,²⁶⁸ könnte schwer sein, da akute Schäden als eher selten erlebt und chronische Schäden als zu subtil gesehen werden, als dass sie zu Verhaltensänderungen anregen.²⁷⁴

Konsequenterweise wurde dazu geraten, dass eine Ermutigung der Konsumenten, den Gebrauch so weit wie möglich zu minimieren, der beste Ansatz zur Verringerung des Schadensrisikos ist.²⁷⁴ Dies kann versucht werden, indem die Erfahrungen der Konsumenten hinsichtlich gängiger, unangenehmer Nebeneffekte während und nach dem Konsum sowie die Störung anderer Lebensbereiche sondiert werden.²⁷⁴

Dieser Ansatz könnte durch Hinweise unterstrichen werden, dass bei weniger Konsumierenden die positiven Effekte von Ecstasy oft anhalten, ohne dass die negativen Effekte im Laufe der Zeit zunehmen, während massiv Konsumierende berichten, dass die positiven Effekte stark nachlassen und die unangenehmen Effekte immer mehr zunehmen, bis dahin, dass sie das Vergnügen überwiegen.⁸³

Ferner sehen typische Konsumentenbewertungen die positiven Effekte von MDMA als eine Funktion der Dosis, welche bei zirka 100 mg ihren Höhepunkt erreicht (was dem Inhalt einer einzelnen durchschnittlichen Pille im Jahr 2012 entspricht). Dosen, die über der einer einzelnen Tablette oder einem Äquivalent liegen, mindern die positiven Effekte eher. Negative Effekte steigen bei mehr als 120 mg stark an.^{66,68}

10.14.2 Behandlung einer Depression im Kontext eines MDMA-Konsums

Es wird empfohlen, dass Kliniker, die Antidepressiva verschreiben, sich hinsichtlich eines gelegentlichen Drogenkonsums erkundigen und mit denjenigen, die MDMA konsumieren, die Risiken von Drogeninteraktionen erörtern.⁵³

Eine Studie hat berichtet, dass Citalopram und wahrscheinlich auch andere SSRI das Verlangen nach den Effekten von MDMA stark reduzieren.²⁵⁷ Abgesehen von dieser Reduktion des Vergnügens, ist es möglich, dass SSRIs oder SNRIs das Risiko einer MDMA-Toxizität steigern könnten.^{53, 172} Bei Ratten werden einige Effekte von MDMA, einschließlich einer Hyperthermie, durch Citalopram nicht verringert, was andeutet, dass, wenn Menschen versuchen, das geminderte Vergnügen mit höheren Dosen zu kompensieren, das Risiko akuter Schäden ansteigen könnte.²⁷⁶ Zusätzlich beeinflussen die pharmakologischen Effekte dieser Drogen multiple Aktivitäten der Ausschüttung und Wiederaufnahme von Serotonin, wobei diese Komplexität unerwartete Interaktionen einschließlich eines Serotoninsyndroms ermöglichen könnte.

MAOIs sind bei denen, die sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht von Ecstasy fernhalten können, streng kontraindiziert, da die Kombination ein hohes Risiko birgt, ein Serotoninsyndrom zu verursachen.

10.15 Öffentliche Gesundheit und Schadensbegrenzung

In einer Stichprobe aus 159 Konsumenten von Ecstasy und multiplen anderen Substanzen wurde herausgefunden, dass eine Limitierung der Dosis und Vorsichtsmaßnahmen nicht mit dem Erleben eines geringeren Umfangs negativer Effekte assoziiert waren, wobei der Großteil dieser Stichprobe den eigenen Konsum nicht mit ungünstigen Effekten assoziiert hatte.²⁷⁷

Ecstasykonsumenten gehen manchmal davon aus, dass pures MDMA nahezu risikofrei ist, wenn es "sauber" ist,²⁷⁸ also dass die Modifizierung für die meisten der ungünstigen Effekte, sowohl für unwesentliche als auch für schwere, verantwortlich ist. Es könnte nützlich sein, die Patienten davon in Kenntnis zu setzen, dass, auch wenn Streckmittel sicher zu den Risiken beitragen, reines MDMA an sich Schäden und Tod verursachen kann,²⁷⁸ besonders in hohen Dosen und in Umgebungen, die zu Überhitzung und Überanstrengung beitragen.⁹⁹

Die Prinzipien zur Reduktion der Schäden von Ecstasy sind ähnlich denjenigen zur Verringerung der Schäden von ATS ganz allgemein. Zusätzlich:

- Ñ sollten Ecstasykonsumenten darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass nicht alle Ecstasytabletten die gleiche Dosis enthalten und manche Tabletten, die als Ecstasy verkauft werden, andere Drogen wie z.B. PMA enthalten könnten, die wiederum stärker sein können, länger brauchen bis zum Wirkeintritt und höhere Risiken bergen.
- Ñ sollten Konsumenten angewiesen werden, mit kleinen Dosen (der Hälfte eines Viertels einer Tablette) zu beginnen, um eine Tablette anzutesten und sich zu vergewissern, dass es keine negativen Effekte gibt. Sie sollten darüber unterrichtet sein, dass die Einnahme von mehr als einer Tablette auf einmal die Effekte wahrscheinlich nicht steigert, hingegen das Runterkommen verschlimmert und die Risiken erhöht.

- Ñ sollten Konsumenten angewiesen werden, dass sie regelmäßig Pausen beim Tanzen einlegen und auf die Möglichkeit von Verausgabung und Überhitzung achten.
- Ñ sollte Konsumenten empfohlen werden, dass sie Flüssigkeit zu sich nehmen, um hydriert zu bleiben, aber nicht zu viel zu trinken. Am besten ist es, regelmäßig kleine Schlucke an Wasser zu sich zu nehmen und nicht mehr als zirka 0.5 Liter pro Stunde zu trinken, wenn man in einer warmen Umgebung tanzt und 0.25 Liter, wenn man nicht tanzt.
- Ñ sollte den Konsumenten geraten werden, eine Kombination von Ecstasy mit Alkohol und anderen Drogen zu vermeiden, da diese die Risiken erhöht.
- Ñ sollten sich Konsumenten darüber im Klaren sein, dass ein Serotoninsyndrom gefährlich ist und dass sie, wenn jemanden rot, überhitzt und starr aussieht, auf diesen achten und sofort den Notdienst rufen sollten. Eine Person, die Antidepressiva und gleichzeitig Ecstasy nimmt, hat ein vergrößertes Risiko eines Serotoninsyndroms.

10.16 Benzofurane

Andere Substanzen, die sowohl wegen ihrer "empathogenen" also auch wegen ihrer stimulierenden Effekte angewendet werden, enthalten Benzofurane, prinzipiell 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB) und 5-(2-aminopropyl)benzofuran (5-APB), aber auch andere Substanzen, die in Tabelle 10.5 aufgelistet werden.

Benzofurane umfassen eine Gruppe, die auch als "Fly"-Drogen bekannt ist (zum Beispiel Bromo-Dragon Fly, 2C-B-Fly).

Sie sind Halluzinogene und werden im 12. Kapitel besprochen.

Tabelle 10.5 Benzofuranderivate¹⁷

chemische Bezeichnung		Straßennamen oder Produktnamen (andere Namen können örtlich angewendet werden)
5-(2-aminopropyl)benzofuran	5-APB ¹⁹	Benzofury
6-(2-aminopropyl)benzofuran	6-APB ¹⁹	Benzofury
5-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran	5-APDB	Benzofury
6-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran	6-APDB	Benzofury
1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amin	5-MAPB	Benzofury
1-(benzofuran-6-yl)-N-methylpropan-2-amin	6-MAPB	Benzofury
1-(benzofuran-5-yl)-N-ethylpropan-2-amin	5-EAPB	Benzofury
Indanylalkylaminderivate¹⁹		
5-(2-aminopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden	5-APDI IAP ¹⁹	
Aminoindanderivate²⁷⁹		
5,6-methylenedioxy-2-aminoindan	MDAI	Sparkle, Mindy ⁵⁶
5-iodo-2-aminoindan	5-IAI ¹¹⁶	

2013 wurde eine vorläufige Rechtsvorschrift gebilligt, die sich auf eine Reihe von Benzofuranen, Indanylalkylaminen und einigen "NBOMe"-Verbindungen bezog. Im Jahr 2014 wurden Benzofurane dann als Klasse B-Droge unter das Misuse of Drugs-Gesetz von 1971 gestellt.

Benzofurane sind ringsubstituierte Amphetaminderivate. In den letzten Jahren sind auf dem Markt weitere ähnliche Verbindungen aufgetaucht, einschließlich 5- und 6-APB und ihrer *N-Methyl*-Derivate. Es wurde festgestellt, dass eine Unterscheidung zwischen ihnen mittels standardisierten analytischen Testverfahren nicht möglich ist. Aus diesem Grund ist auch nicht anzunehmen, dass diejenigen, die diese Drogen handeln, selbst wissen, welche Form sie verkaufen.²²

Benzofurane wurden zu Beginn als "Legal Highs" verkauft und anfänglich manchmal als "Legal Ecstasy". Sie wurden auch eigenständig als psychoaktive Substanzen verkauft, als "Benzofury". Eine Untersuchung von Internetseiten zeigte, dass die Händler den Verkauf von Benzofury, ebenso wie andere Verbindungen (z.B. NRG-1 und NRG-2), in dem Moment aggressiv promoteten, als Mephedron zu einer überwachten Substanz wurde.²⁸⁰ Es wurde berichtet, dass einige Websites diese nach der vorläufigen Rechtsverordnung bezüglich beider Substanzen nicht länger verkauften, dafür aber das Ethylanalog 5-EAPB (1-(Benzofuran-5-yl)-*N*-Ethylpropan-2-amin) als legale Alternative zu 5- oder 6-APB beschrieben.²²

Der Begriff Benzofury wurde erstmals auf 6-APB angewendet; allerdings wurde der Name später abwechselnd für 5-APB und 6-APB genutzt, da eine Unterscheidung der beiden Isomere selbst in einer Laboranalyse schwer ist.

10.16.1 Pharmakologie

Das Verständnis von Benzofuranen bleibt weiterhin eingeschränkt. Sowohl 5- als auch 6-APB sind phenethylamin-ähnliche Substanzen, verwandt mit Methylenedioxyphenethylaminen, wie zum Beispiel MDMA und MDA.²²

Mit einer Wirkstärke an den Monoamintransportern, die der von MDMA ähnlich ist, sind sie potente Inhibitoren der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin.²⁸¹ Eine Tierstudie hat gezeigt, dass 5-APB und 6-APB potente, vollwertige Agonisten an den 5-HT_{2B}-Rezeptoren sind.²⁸²

10.16.2 Konsummuster, Konsumarten

Es ist nicht möglich, die Konsumprävalenz von Benzofuranen im Vereinigten Königreich zu bestimmen, jedoch gab es durch Abwasseranalysen in London und Nord-West-England 2012 eine Bestätigung ihres Konsums.^{283,284} Mit einer Evidenz dafür, dass sie am häufigsten in abgelegenen Gebieten vorkommen, gibt es auch Polizeiberichte über den Missbrauch von 5- und 6-APB in Nordschottland. Ihr Konsum im offenen Vollzug wurde durch die Polizei von Avon und Somerset gemeldet. Der Bericht des Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) aus dem Jahr 2013 bezieht sich auf anekdotische Berichte darüber, dass sie mit zu den beliebtesten Produkten gehören, die in "Legal High"-Shops verkauft wurden.²² Allerdings gab es 2013 vom Global Drug Survey keine Beweise für einen signifikanten Konsum (nur 3.2% der Umfrageteilnehmer aus dem Vereinigten Königreich berichteten einen Konsum irgendwann in ihrem Leben und 2.4% konsumierten im letzten Jahr). Anfragen am NPIS über Benzofuranverbindungen sind ebenfalls nur gelegentlich.⁹⁷

Passend hierzu weist Professor F. Measham gegenüber ACMD in einer persönlichen Mitteilung darauf hin, dass die Konsumprävalenz von 5-APB und 6-APB in Umfragen, die in Nachtclubs und bei Festivals durchgeführt wurden, sehr niedrig ist.²²

Wie andere Substanzen auch, werden Benzofurane als Teil eines umfangreicheren Drogenrepertoires konsumiert. Informationen über eine vom NPIS erfasste Toxizität von 5- und 6-APB (vor dem Verbot) ergaben, dass die kombiniert gebrauchten Substanzen (9 Fälle) folgende waren: aMT (Alpha-Methyltryptamin, ein Tryptamin), Etizolam (ein Thienodiazepin, gegenwärtig im Vereinigten Königreich nicht als Medikament zugelassen), 5-Iodo-2-Aminoindan (5,IAI) und 5,6-Methylenedioxy-2-Aminoindan (MDAI) (Phenylhelamine; Aminoindanderivate).⁹⁷

Benzofurane werden typischerweise als weißes Pulver in Form von Pellets verkauft.²⁸⁵ Die Überprüfung der ACMD berichtete, dass die Händler 2013 im Netz angaben, dass die Pellets eine Dosis von 120 mg enthielten (wobei für zirka £10 pro Pellet verkauft wurde, mit einem Nachlass bei mehreren Bestellungen), während Pulver für ungefähr £35 pro Gramm verkauft wurde.²²

Es gibt Berichte von Sicherstellungen der Polizei, sowohl aus dem Vereinigten Königreich als auch Berichte der Serious Organised Crime Agency (SOCA) von 2011 und 2012, dass viele der "Benzofuryprodukte" tatsächlich keine Benzofurane enthielten, sondern Piperazine, Cathinonderivate, Benzocain, D2PM oder Koffein.²²

10.16.3 Erwünschte Effekte

Konsumenten berichten, dass die Wirkung von 5-APB und 6-APB mit der von MDMA vergleichbar, jedoch intensiver, ist²⁸⁶ und dass sie stimmungsaufhellende, empathogene und stimulierende Effekte haben; sie behaupten, dass 5-APB stärker als 6-APB ist.²²

10.16.4 Klinische Anwendungen

Für Benzofuranverbindungen und ihren Einsatz als Antidepressiva und Anxiolytika wurde ein Patent beantragt. Die Verbindungen hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin, weisen agonistische und antagonistische Eigenschaften zu Serotonin auf und es wird davon ausgegangen, dass sie als Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika, Neuroleptika und/oder Antihypertensiva anwendbar sind.²⁸⁷

10.16.5 Mortalität

Die Analyse von Daten, die von 1977 bis 2012 von der NPSAD erfasst wurden, zeigt, dass es 2011 und 2012 insgesamt 10 Fälle gab, in denen "Benzofury" post-mortem identifiziert wurde. Die Droge war an acht dieser Todesfälle direkt beteiligt. In neun Fällen wurden post-mortem noch weitere Drogen gefunde.²⁸⁸

10.16.6 Akute Schäden

Zu den akuten Schäden von Benzofuran wurden nur sehr wenige Informationen veröffentlicht. Es wird darauf hingewiesen, dass solche Verbindungen ähnliche klinische Eigenschaften hervorrufen, wie Amphetamin, MDMA und Mephedron. Eine akute Vergiftung wird durch ein serotonerges und sympathomimetisches Toxidrom charakterisiert, mit Übelkeit, Agitation, Angst, Schwindel und Hyperthermie.²⁸⁹

Die negativen Effekte umfassen eine Übelkeit, eine sympathomimetische Stimulation und eine Agitation. Am häufigsten kommen bei einer akuten Intoxikation mit Benzofuranen die stimulierenden Eigenschaften vor, gefolgt von Störungen der psychischen Gesundheit.⁹⁷ Eine Untersuchung durch NPIS beschäftigte sich mit den patienten-spezifischen Telefonanfragen und Benutzersitzungen bei TOXBASE[®] von März 2009 bis August 2013, die sich auf (2-Aminopropyl)-2,3-Dihydrobenzofurane konzentrierten. Diese Daten wurden mit denen verglichen, die über denselben Zeitraum hinweg zu Mephedron erfasst wurden. Die Einnahme von Benzofuran wurde mit ähnlichen toxischen Effekten wie denen von Amphetamin und Cathinon assoziiert. Allerdings wurden, gefolgt auf die Einnahme von Benzofuranverbindungen, häufiger als nach der Einnahme von Mephedron Störungen der psychischen Gesundheit und stimulierende Eigenschaften berichtet. Jedoch gibt es bei diesen Befunden Einschränkungen, die aus einer Reihe an Faktoren, einschließlich des Fehlens einer analytischen Bestätigung, resultieren.⁹⁷

Wenn die 57 Patienten, die ausschließlich Benzofuranverbindungen eingenommen hatten, mit den 315 Patienten verglichen wurden, die ausschließlich Mephedron eingenommen haben, wurde Benzofuran öfter mit stimulierenden Eigenschaften assoziiert, einschließlich einer Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis, Herzrhythmusstörungen, Fieber, vermehrtem Schwitzen und einem Tremor (72% vs. 38%) und psychischen Gesundheits-

störungen (58% vs. 38%). Andere Eigenschaften, die nach der Einnahme einer Benzofuranverbindung berichtet wurden, umfassten gastrointestinale Symptome (16%), eine Bewusstseinsminderung (9%), Brustschmerzen (7%) und einer Erhöhung der Kreatininkinase (5%).⁹⁷

Ein Fallbericht beschreibt Agitation und Paranoia, da jedoch auch eine Reihe anderer Drogen eingenommen wurden, ist es möglich, dass die anderen Substanzen – oder alle zusammen – zu einer akuten Psychose beitragen.¹³⁹

Es wurde erörtert, dass der Serotoninagonismus von Benzofuranen die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein chronischer Konsum dieser Verbindung mit einem Herzklappenfehler, ähnlich dem von Fenfluramin und Ergoline-Derivaten verursachten, in Verbindung stehen könnte.^{290,291}

Für aktuelle Handlungsempfehlungen zum Management einer akuten Benzofuran-toxizität wird empfohlen, dass Informationen vom National Poisons Information Service (NPIS) bezogen werden, insbesondere bei der 24-Stunden-Telefonhotline und durch Informationen zu Vergiftungen in der Datenbank von TOXBASE®:

<http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/B-Products/Benzo-Fury/>

Es wird empfohlen, dass in Frage kommende Kliniker und Behörden registriert sind, um diese Anlagen zu erhalten.

Leser, die nicht aus dem Vereinigten Königreich stammen, sollten ihre lokalen oder nationalen Handlungsempfehlungen zu Rate ziehen.

10.16.7 Umgang mit akuten Schäden

Ein Fall mit schweren psychotischen Symptomen nach dem Konsum von 6-APB wurde erfolgreich und ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt.¹³⁹

10.16.8 Schadensbegrenzung

Hier sind die angegebenen Ratschläge zur Schadensbegrenzung für ATS und MDMA anzuwenden.

10.17 Referenzen

- 1 Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18:305–13.
- 2 Sáez-Briones P, Hernández A. MDMA (3, 4-methylenedioxy-methamphetamine) analogues as tools to characterize MDMA-like effects: an approach to understand entactogen pharmacology. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(5):521.
- 3 Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology*. 1993 Feb;8(2):171–6.
- 4 Bedi GD. Is ecstasy an ‘empathogen’? Effects of MDMA on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 2010;68(12):1134–40.
- 5 Iversen LL. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford University Press, 2006.
- 6 Iversen L, White M, Treble R. Designer psychostimulants: pharmacology and differences. *Neuropharmacology*. 2014 Dec;87:59–65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.015.
- 7 Warrick BJ, Wilson J, Hedge M, Freeman S, Leonard K, Aaron C. Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *J Med Toxicol*. 2012 Mar;8(1):65–8. doi: 10.1007/s13181-011-0199-6.
- 8 Kalasinsky KS, Hugel J, Kish SJ. Use of MDA (the ‘love drug’) and methamphetamine in Toronto by unsuspecting users of ecstasy (MDMA). *J Forensic Sci*. 2004 Sep; 49(5):1106–12.
- 9 Parrott AC. Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology*. 2004;173:234–41.
- 10 Cole JC, Bailey M, Sumnall HR, Wagsta GF, King LA. The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction*. 2002;97:1531–6.
- 11 Cheng WC, Poon NL, Chan MF. Chemical profiling of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) tablets seized in Hong Kong. *J Forensic Sci*. 2003;48:1249–59.
- 12 Tanner-Smith EE. Pharmacological content of tablets sold as ‘ecstasy’: results from an online testing service. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Jul 27; 83(3):247–54.
- 13 Boulanger-Gobeil C, St-Onge M, Laliberté M, Auger PL. Seizures and hyponatremia related to ethcathinone and methylone poisoning. *J Med Toxicol*. 2012;8(1):59–61. Elliott S, Smith C. Investigation of the first deaths in the United Kingdom involving the detection and quantitation of the piperazines BZP and 3-TFMPP. *J Analytic Toxicol*. 2008;32(2):172–7.
- 14 O’Connor LC, Torrance HJ, McKeown DA, Simpson K. Analysis of ‘ecstasy’ tablets from Police Scotland in the Glasgow area – November 2013 to July 2014.
- 15 Gallagher CT, Assi S, Stair JL, Fergus S, Corazza O, Corkery JM, Schifano F. 5,6-methylenedioxy-2-aminoindane: from laboratory curiosity to ‘legal high’. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2012;27:106–12.
- 16 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). 6-APB and 5-APB: A Review of the Evidence of Use and Harm. 2013.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TCDO_report_on_5-6APB_and_NBOMe_compounds.pdf (accessed 5 September 2014).
- 17 Freudenmann, Roland W, Spitzer M. The neuropsychopharmacology and toxicology of 3,4-methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine (MDEA). *CNS Drug Reviews* 2004;10(2):89–116.
- 18 King LA. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Analysis*. 2014;6:808–18.
- 19 Winstock AR, Wol K, Ramsey J. 4-MTA: a new synthetic drug on the dance scene. *Drug*

- Alcohol Dependence. 2002;67(2):111–15.
- 20 Zaitzu K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused α -keto derivatives of 3, 4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicol.* 2011;29(2):73–84.
- 21 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Benzofurans: A Review of the Evidence of Use and Harm. 2013.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261783/Benzofuran_compounds_report.pdf (accessed 6 September 2014).
- 22 Rogers G, Elston J, Garside R, Roome C, Taylor R, Younger P, Zawada A, Somerville M. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess.* 2009 Jan;13(6). doi: 10.3310/hta13050.
- 23 Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol.* 2013 Jul;28(4):289–307. doi: 10.1002/hup.2318.
- 24 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'ecstasy' users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1466–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.016.
- 25 Doblin R, Greer G, Holland J, Jerome L, Mithoefer MC, Sessa B. A reconsideration and response to Parrott AC (2013) 'Human psychobiology of MDMA or "ecstasy": an overview of 25 years of empirical research'. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2014;29:105–8. doi: 10.1002/hup.2389.
- 26 Cole JC. MDMA and the 'ecstasy' paradigm. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46(1):44–56.
- 27 Bombe A, Dave-Momin N, Shah N, Sonavane S, Desousa A. MDMA dependence: a case report from urban India. *History.* 2013;3(9):32–3.
- 28 Potash MN. Persistent psychosis and medical complications after a single ingestion of MDMA 'ecstasy': a case report and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6(7):40.
- 29 De la Torre RM. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2004; 26(2):137–44.
- 30 Docherty JR, Green AR. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br J Pharmacol.* 2010 Jul;160(5):1029–44. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00722.x.
- 31 Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, Huwyler J, Liechti ME. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ('ecstasy') in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Aug;90(2):246–55. doi: 10.1038/clpt.2011.78.
- 32 Roiser JP. Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):609–12.
- 33 Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O'Mathúna B, Torrens M, Mustata C, Pérez-Mañá C, Langohr K, Cuyàs E, Carbó MI, de la Torre R. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS ONE.* 2012;7(10):e47599.
- 34 Baylen CA. A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction.* 2006;101(7):933–47.
- 35 Gouzoulis-Mayfrank E. Differential actions of an entactogen compared to a stimulant and a hallucinogen in healthy humans. *Hefter Rev Psychedelic Res.* 2001;2:64–72.
- 36 Shulgin AT. History of MDMA. In: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 1–20. Kluwer Academic, 1990.
- 37 Greer GR, Tolbert R. The therapeutic use of MDMA. In: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 21–36.

- Kluwer Academic, 1990.
- 38 Sessa B. Is there a case for MDMA-assisted psychotherapy in the UK? *J Psychopharmacology*. 2007;21(2):220–4.
- 39 Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Aug;162(4):396–405. Epub 2002 Jun 27.
- 40 Dumont GJ. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social Neuroscience*. 2009;4(4):359–66.
- 41 Peiró AM. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology*. 2013;225(4):883–93.
- 42 Yubero-Lahoz SRM. Sex differences in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy)-induced cytochrome P450 2D6 inhibition in humans. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(5):319–29.
- 43 Vevelstad M, Oiestad EL, Middelkoop G, Hasvold I, Lilleng P, Delaveris GJ, et al. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic Sci Int*. 2012;219:151–7.
- 44 Lurie Y, Gopher A, Lavon O, Almog S, Sulimani L, Bentur Y. Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012; 50:39– 43.
- 45 Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol*. 2011;49:705–19.
- 46 Ling LH, Marchant C, Buckley NA, Prior M, Irvine RJ. Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ('death'). *Med J Australia*. 2001;174:453–5.
- 47 De Letter EA, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA. One fatal and seven non-fatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. *Int J Legal Med*. 2001;114:352–6.
- 48 Elliot SP. Fatal poisoning with a new phenethylamine: 4-methylthioamphetamine (4-MTA). *J Anal Toxicol*. 2000;24:85–9.
- 49 Felgate HE, Felgate PD, James RA, Sims DN, Vozzo DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol*. 1998;22:169–72.
- 50 Lamberth PG, Ding GK, Nurmi LA. Fatal paramethoxy-amphetamine (PMA) poisoning in the Australian Capital Territory. *Med J Australia*. 2008;188:426.
- 51 Daws LC, Irvine RJ, Callaghan PD, Toop NP, White JM, Bochner F. Differential behavioural and neurochemical effects of para-methoxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:955–77.
- 52 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007 Aug;41(8):649–55.
- 53 Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Pharmacological Reviews*. 2003;55(3): 463–508.
- 54 Parrott AC, Lock J, Adnum L, Thome J. MDMA can increase cortisol levels by 800% in dance clubbers. *J Psychopharmacology*. 2013;27(1):113–14.
- 55 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5Hcyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; 'sparkle'; 'mindy') toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2013;28:345–55.
- 56 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal*. 2010;2(8):377–82.

- 57 Greer GR, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs*. 1998 Oct-Dec;30(4):371–9.
- 58 Oehen PR. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)- assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacology*. 2013; 27(1):40–52.
- 59 Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, Michel Y, Brewerton TD, Doblin R. Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3, 4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2013 Jan;27(1):28–39. doi: 10.1177/0269881112456611.
- 60 Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):389–91. doi: 10.1177/0269881109102787.
- 61 Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(1):37–43.
- 62 Capela JP. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Molecular Neurobiology*. 2009;39(3):210–71.
- 63 Office for National Statistics. Drug Misuse: Findings from the 2013 to 2014 CSEW (2nd edition). Home Office, 2014. <https://www.gov.uk/government/statistics/drug-misuse-findings-from-the-2013-to-2014-csew> (accessed 10 September 2014).
- 64 Schifano FJ. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994–2003). *J Psychopharmacology*. 2006;20(3):456–63.
- 65 Davies C, Murray R, eds. United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2013. United Kingdom Focal Point at Public Health England, 2013.
- 66 McElrath K, Van Hout MC. A preference for mephedrone: drug markets, drugs of choice, and the emerging 'legal high' scene. *J Drug Issues*. 2011;41(4):487–507.
- 67 Brunt TM, Koeter MW, Niesink RJ, van den Brink W. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Apr; 220(4):751–62. doi: 10.1007/s00213-011-2529-4.
- 68 Hansen DB. 'Weddings, parties, anything...': a qualitative analysis of ecstasy use in Perth, Western Australia. *Int J Drug Policy*. 2001;12(2):181–99.
- 69 Smith ZK, Moore K, Measham F. MDMA powder, pills and crystal: the persistence of ecstasy and the poverty of policy. *Drugs Alcohol Today*. 2009;9(1):13–19.
- 70 Deehan A. Calculating the Risk: Recreational Drug Use Among Clubbers in the South East of England. Home Office, 2003.
- 71 Breen CL. Alcohol use and risk taking among regular ecstasy users. *Substance Use Misuse*. 2006;41(8):1095–109.
- 72 Winstock AR. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Dependence*. 2001;64(1):9–17.
- 73 Halpern P, Moskovich J, Avrahami B, Bentur Y, Sofer D, Peleg K. Morbidity associated with MDMA (ecstasy) abuse – a survey of emergency department admissions. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Apr;30(4):259–66. doi: 10.1177/09603271110370984.
- 74 Horyniak D, Degenhardt L, Smit de V, Munir V, Johnston J, Fry C, Dietze P. Pattern and characteristics of ecstasy and related drug (ERD) presentations at two hospital emergency departments, Melbourne, Australia, 2008–2010. *Emerg Med J*. 2014 Apr;31(4):317–22. doi: 10.1136/emered-2012-202174.
- 75 de Win MM. Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging

- study in novel users. *Brain*. 2008;131(11):2936–45.
- 76 ter Bogt TF, Engels RC. ‘Partying’ hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties.” *Substance Use Misuse*. 2005;40(9-10):1479–502.
- 77 Miller JM, Vorel SR, Tranguch AJ, Kenny ET, Mazzoni P, van Gorp WG, Kleber HD. Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. *Am J Psychiatry*. 2006 May;163(5):786–8.
- 78 McGuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (‘ecstasy’). *BMJ*. 1991 Mar 23;302(6778):697.
- 79 Jansen KLR. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug Alcohol Dependence*. 1999;53(2):121–4.
- 80 Kouimtsidis CF. Neurological and psychopathological sequelae associated with a lifetime intake of 40,000 ecstasy tablets. *Psychosomatics*. 2006;47(1):86–7.
- 81 Kirkpatrick MG, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, de Wit H. MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Oct;231(19):3899–905. doi: 10.1007/s00213-014-3528-z.
- 82 O’Sullivan A, Parrott AC. Deteriorating cost–benefit ratios for ecstasy/MDMA with repeated usage. *Open Addiction J*. 2011;4:38–9.
- 83 Public Health England. Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2012-2013. PHE, 2013.
- 84 Public Health England. Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2013-2014. PHE, 2014.
- 85 Scholey AB, Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Ling J, Rodgers J. Increased intensity of ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational ecstasy/MDMA users: a WWW study. *Addictive Behaviors*. 2004;29(4):743–52.
- 86 Wu L-TA. The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Am J Addictions*. 2009;18(6):452–61.
- 87 Office for National Statistics. Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey of England and Wales (2nd edition). Home Office, 2013. <https://www.gov.uk/government/statistics/drug-misuse-declared-findings-from-the-2011-to-2012-crime-survey-for-england-and-wales-csew-second-edition> (accessed 10 September 2014).
- 88 Kinner SA, George J, Johnston J, Dunn M, Degenhardt L. Pills and pints: risky drinking and alcohol-related harms among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Review*. 2012;31:273–80.
- 89 Hopper JW. Incidence and patterns of polydrug use and craving for ecstasy in regular ecstasy users: An ecological momentary assessment study. *Drug Alcohol Depend*. 2006;85(3):221–35.
- 90 Winstock A. The Global Drug Survey 2014 Findings. Global Drug Survey, April 2014. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings>.
- 91 Personal communication, John Ramsey.
- 92 Pearson G. Normal drug use: ethnographic fieldwork among an adult network of recreational drug users in inner London. *Substance Use Misuse*. 2001;36(1–2):167–200.
- 93 Drugs-Forum. MDMA - Snorting vs Oral, 2005. <https://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=26751> (accessed 2 July 2014).
- 94 Drug-Forum. (2009) MDMA Opinions - Insufflation vs Ingestion of MDMA. <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=74402> (accessed 2 July 2014).
- 95 Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend*. 1999;55:105–15.
- 96 Kamour A, James D, Lupton DJ, Cooper G, Eddleston M, Vale A, Thompson JP, Thanacoody R, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical features of toxicity after reported use of ([2-aminopropyl]-2,3-dihydrobenzofurans), the ‘benzofuran’ compounds.

- A report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1025–31. doi: 10.3109/15563650.2014.973115.
- 97 Morefield KM. Pill content, dose and resulting plasma concentrations of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in recreational 'ecstasy' users. *Addiction*. 2011;106(7):1293–300.
 - 98 Armenian PT. Multiple MDMA (ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Medicine*. 2013;28(4):252–8.
 - 99 Sherlock K, Wol K, Hay AW, Conner M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accident Emergency Medicine*. 1999;16(3):194–7.
 - 100 Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, Williams LT, Roseman L, Brugger S, De Meer I, Tanner M, Tyacke R, Wol K, Sethi A, Bloomfield MA, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan C, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, Nutt DJ. The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. *Biol Psychiatry*. 2014 Jan 10. pii: S0006-3223(14)00005-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.015.
 - 101 Singer LT, Linares TJ, Ntiri S, Henry R, Minnes S. Psychosocial profiles of older adolescent MDMA users. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(3):245–52.
 - 102 Fox H, Parrott AC, Turner JJD. Ecstasy/ MDMA related cognitive deficits: a function of dosage rather than awareness of problems. *J Psychopharmacology*. 2001;15:273–81.
 - 103 Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. Acute medical problems due to ecstasy use. *Swiss Medical Weekly*. 2005;135(43-44): 652–7.
 - 104 Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesthesia* 2006;96(6):678–85.
 - 105 Winstock A. Drug Pleasure Ratings. Global Drug Survey, April 2014. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-net-pleasure-index-results>.
 - 106 Parrott AC. MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology*. 2011;215(3):527–36.
 - 107 Zemishlany ZD. Subjective effects of MDMA ('ecstasy') on human sexual function. *European Psychiatry*. 2001;16(2):127–30.
 - 108 Kennedy KE. Ecstasy and sex among young heterosexual women: a qualitative analysis of sensuality, sexual effects, and sexual risk taking. *Int J Sexual Health*. 2010;22(3):155–66.
 - 109 Passie T, Hartmann U, Schneider U, Emrich HM, Krüger TH. Ecstasy (MDMA) mimics the post-orgasmic state: impairment of sexual drive and function during acute MDMA-effects may be due to increased prolactin secretion. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):899–903.
 - 110 Bourne ARD. The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham, London. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014.
 - 111 Concar D. Ecstasy has dramatic effect on Parkinson's symptoms. *New Scientist*. 2002;17(2368):14.
 - 112 Johnston TH, Millar Z, Huot P, Wagg K, Thiele S, Salomonczyk D, Yong-Kee CJ, Gandy MN, McIlldowie M, Lewis KD, Gomez-Ramirez J, Lee J, Fox SH, Martin-Iverson M, Nash JE, Piggott MJ, Brotchie JM. A novel MDMA analogue, UWA-101, that lacks psychoactivity and cytotoxicity, enhances L-DOPA benefit in parkinsonian primates. *FASEB J*. 2012 May;26(5):2154–63. doi: 10.1096/.11-195016.
 - 113 Moonzwe LS, Schensul JJ, Kostick KM. The role of MDMA (ecstasy) in coping with negative life situations among urban young adults. *J Psychoactive Drugs*. 2011;43(3):199–210.
 - 114 Sessa B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again?

- BrJPsychiatry.2005;186(6):457–8.
- 115 Coppola M, Mondola R. Is the 5-iodo-2-aminoindan (5-IAI) the new MDMA? *J Addict Res Ther.* 2012;3:134.
 - 116 Nichols DE, Oberlender R. Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs?" *Ann NY Acad Sci.* 1990;600(1):613–23.
 - 117 Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL, Bachs L, Mørland J. [Intoxation with paramethoxym- ethamphetamine.] [Article in Norwegian.] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013 May 7;133(9):966–9. doi: 10.4045/tidsskr.12.0417.
 - 118 Raznahan M, Hassanzadeh E, Houshmand A, Kashani L, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Change in frequency of acute and subacute effects of ecstasy in a group of novice users a er 6 months of regular use. *Psychiatr Danub.* 2013 Jun;25(2):175–8.
 - 119 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacology Biochemistry Behavior.* 2002;71(4):837–44.
 - 120 Young SN, Regoli M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. The effect of acute tryptophan depletion on mood and impulsivity in polydrug ecstasy users. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Feb;231(4):707– 16. doi: 10.1007/s00213-013-3287-2.
 - 121 Travers KR, Lyvers M. Mood and impulsivity of recreational ecstasy users in the week following a 'rave'. *Addiction Research Theory.* 2005;13(1): 43-52.
 - 122 Shulgin AT, Shulgin A. 4-MA; PMA; 4-methoxyamphetamine. In: *PIHKAL: A Chemical Love Story (Monograph 97)*, pp. 707–9. Transform Press, 1991.
 - 123 Shulgin AT, Shulgin A. Methyl-MA. In: *PIHKAL: A Chemical Love Story(Monograph97)*,pp.707–9. Transform Press, 1991.
 - 124 Office for National Statistics. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013. 2014. http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_375498.pdf (accessed February 2015).
 - 125 Drugscope. Business as Usual? A Status Report on New Psychoactive Substances (NPS) and Club Drugs in the UK. 2014.
 - 126 Cimbura G. PMA deaths in Ontario. *Can Med Association J.* 1974;110(11):1263.
 - 127 BBC News. Seven deaths are linked to fake ecstasy tablets, police say. 10 July 2013. <http://www.bbc.co.uk/news/uk-scotland-glasgow-west-23258117>.
 - 128 Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med.* 2007 Feb;49(2):164–71, 171.e1.
 - 129 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A. 'Saturday night fever': ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med.* 1998 Sep;15(5):322–6.
 - 130 Luke LC, Dewar C, Bailey M, McGreevy D, Morris H, Burdett-Smith P. A little night club medicine: the healthcare implications of clubbing. *Emergency Med J.* 2002;19(6):542–5.
 - 131 Milroy CM. 'Ecstasy' associated deaths: what is a fatal concentration? Analysis of a case series. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011;7(3):248–52.
 - 132 Gouzoulis-Mayfrank E. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacology.* 2006;20(2):188–93.
 - 133 Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology.* 2001;154(2):161–8.
 - 134 Fineschi V, Masti A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report. *Int J Legal Med.* 1996;108(5):272–5.
 - 135 Vecellio M, Schopper C, Modestin J. Neuropsychiatric consequences (atypical psychosis and complex-partial seizures) of ecstasy use: possible evidence for toxicity-vulnerability predictors and implications for preventative and clinical care. *J Psychopharmacol.* 2003 Sep;17(3):342–5.
 - 136 Lin DL, Liu HC, Yin HL Recent paramethoxymethamphetamine (PMMA) deaths in Taiwan. *J Anal Toxicol.* 2007 Mar;31(2):109–13.

- 137 Gimeno Clemente C, Chiappini S, Claridge H, Corkery J, Goodair C, Loi B, Schifano F. The unregulated psychoactive compound: 'benzo fury'. *Current Drug Abuse Reviews*. 2013 Dec;6(4):285.
- 138 Chan WL, Wood DM, Hudson S, Dargan PI. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2-aminopropyl) benzofuran (6-APB) and cannabis. *J Med Toxicol*. 2013 Sep;9(3):278–81. doi: 10.1007/s13181-013-0306-y.
- 139 Weinmann W, Bohnert M. Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci Int*. 1998 Jan 30;91(2):91–101.
- 140 Chen WH, Chui C, Yin HL. The antem ortem neurobehavior in fatal paramethoxy methamphetamine usage. *Subst Abus*. 2012;33(4):366–72.
- 141 Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnestic syndrome after MDMA('ecstasy') ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):418.
- 142 Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 Aug;28(3):663-82. doi: 10.1016/j.emc.2010.03.012.
- 143 TOXBASE®. MDMA. <http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/MDMA2/> (accessed 3 September 2014).
- 144 Drake WM, Broadhurst PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *South African Med J*. 1996;86(2):180–1.
- 145 Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJA, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *Q J Med*. 2002;95:431–7.
- 146 Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. 'Eve' and 'ecstasy': a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA*. 1987;257(12):1615–17.
- 147 Madhok A, Boxer R, Chowdhury D. A trial fibrillation in an adolescent—the ago nyofecstasy. *Pediatric Emergency Care*. 2003;19(5):348-9.
- 148 Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardialinfarction. *Heart*. 2001; 85(6):e10.
- 149 Verhaert LLW. Methaemoglobinemia induced by MDMA? *Case Rep Pulmonology* 2011; 2011:494328. doi: 10.1155/2011/494328. Epub 2011 Oct 19.
- 150 Mutlu H, Silit E, Pekkafali Z, Incedayi M, Basekim C, Kizilkaya E. 'Ecstasy'(MDMA)-inducedpneumomediastinum and epidural pneumatosis. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(3):150–1.
- 151 Gungadeen A, Moor J. Extensive subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after ecstasy ingestion. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:795867. doi: 10.1155/2013/795867.
- 152 Clause AL, Coche E, Hantson P, Jacquet LM. Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis a er oral ecstasy consumption. *Acta Clinica Belgica*. 2014;69(2):146–8.
- 153 James RA, Dinan A. Hyperpyrexia associated with fatal paramethoxyamphetamine (PMA) abuse. *Med Sci Law*. 1998;38(1):83–8.
- 154 Els A, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA, Chemiphar NV. One fatal and seven non fatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. In: Els A. *Investigation of Fatalities Related to the Use of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and Analogues: Anatomico-Pathological and Thanato-Toxicological Approach*. PhD thesis, University of Ghent, 2002. http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/745/574/RUG01-000745574_2010_0001_AC.pdf.
- 155 Pearson JM, Hargraves TL, Hair LS, Massucci CJ, Frazee CC 3rd, Garg U, Pietak BR. Three fatal intoxications due to methylone. *J Anal Toxicol*. 2012 Jul;36(6):444–51. doi: 10.1093/jat/bks043.
- 156 Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008

- Nov;3(6):1852–60. doi: 10.2215/CJN.02080508.
- 157 National Poisons Information Service. Annual Report 2012/13. Public Health England, 2013.
- 158 Degenhardt L, Hall W. The Health and Psychological Effects of 'Ecstasy' (MDMA) Use. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2010.
- 159 Refstad S. Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 2003;47:1298–9. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00245.x.
- 160 Giannikopoulos G, Stamoulis I, Panagi G, Karamouzos E, Georgopoulos I, Hatzidakis A, Tripodaki E, Tsouni P, Zorzou M-P. P0494 severe hypoglycaemia, acute renal failure and rhabdomyolysis associated with the use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Eur J Intern Med.* 2009;20:S164.
- 161 Raviña P, Quiroga JM, Raviña T. Hyperkalemia in fatal MDMA ('ecstasy') toxicity. *Int J Cardiol.* 2004;93(2):307–8.
- 162 Greene SL, Dargan PI, O'Connor N, Jones AL, Kerins M. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *American J Emerg Med.* 2003;21(2):121–4.
- 163 Watson JD. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. *Anaesthesia.* 1993;48(12):1057–60.
- 164 Parrott AC. MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology.* 2004;50(4):329–35.
- 165 Kiyatkin EA. Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (ecstasy) under conditions that mimic human drug use. *J Neuroscience.* 2014;34(23):7754–62.
- 166 Green AR. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1):3–13.
- 167 Hunt PA. Heat illness. *J Royal Army Medical Corps.* 2005;151(4):234–42.
- 168 Schütte JK, Schäfer U, Becker S, Oldewurtel C, Starosse A, Singler P, Richard A, Wappler F, Gerbershagen MU. 3,4-methylenedioxymethamphetamine induces a hyperthermic and hyper-metabolic crisis in pigs with and without a genetic disposition for malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Jan;30(1):29–37. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835a1127.
- 169 Swan MC, Lam D, Giele HP. Intravascular ecstasy: an unusual cause of thigh compartment syndrome. *J Trauma.* 2006;60(5):1129–31.
- 170 Ferrie R, Loveland R. Bilateral gluteal compartment syndrome after 'ecstasy' hyperpyrexia. *JR Soc Med.* 2000;93(5):260.
- 171 Pilgrim JL. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Analytic Toxicol.* 2011;35(4):219–26.
- 172 Copeland JP. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addictive Behaviors.* 2006;31(2):367–70.
- 173 Pilgrim JL. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int.* 2012;215(1):184–8.
- 174 Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. Fatalities caused by the MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA). *J Anal Toxicol.* 2001 Oct;25(7):645–8.
- 175 Simmler LD, Hysek CM, Liechti ME. Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2844–50. doi: 10.1210/jc.2011-1143.
- 176 Finch EL. Cerebral oedema after MDMA ('ecstasy') and unrestricted water intake. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. *BMJ.* 1996;313(7058):690.
- 177 Chang JCYC. Late diagnosis of MDMA-related severe hyponatremia. *Case Rep Intern Med.*

- 2014;1(2):153.
- 178 Van Kampen J. Persistent psychosis after a single ingestion of 'ecstasy'. *Psychosomatics*. 2001; 42(6):525–7.
- 179 Bramness JGM. Amphetamine-induced psychosis – a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):221.
- 180 Vaiva GV. An 'accidental' acute psychosis with ecstasy use. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(1):95–8.
- 181 Rugani FS. Symptomatological features of patients with and without ecstasy use during their first psychotic episode. *Int J Environmental Research Public Health*. 2012;9(7):2283–92.
- 182 Kim J, Fan B, Liu X, Kerner N, Wu P. Ecstasy use and suicidal behavior among adolescents: findings from a national survey. *Suicide Life-Threat Behav*. 2011;41:435–44.
- 183 Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K. [Suicide attempt with high-dose ecstasy.] [Article in German.] *Der Anaesthetist*. 2003;52(1):51–4.
- 184 Karlošek MZ, Alibegović A, Balažić J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic Sci Int*. 2005;147:S77–80.
- 185 Fernando T, Gilbert JD, Carroll CM, Byard RW. Ecstasy and Suicide. *J Forensic Sci*. 2012;57:1137–9.
- 186 Rojek S, Małgorzata K, Strona M, Maciów M, Kula K. 'Legal highs' – toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1):e1–e6.
- 187 Hoggett KD. Ecstasy-induced acute coronary syndrome: something to rave about. *Emerg Med Australasia*. 2012;24(3):339–42.
- 188 Mizia-Stec K, Gasior Z, Wojnicz R, Haberka M, Mielczarek M, Wierzbicki A, Pstras K, Hartleb M. Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol*. 2008 Jul– Aug;17(4):250–3. doi: 10.1016/j.carpath.2007.07.006.
- 189 Stull BW. Spontaneous pneumomediastinum following ecstasy ingestion and sexual intercourse. *Emerg Med J*. 2008;25(2):113–14.
- 190 Marasco SF. Ecstasy-associated pneumomediastinum. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(4):389.
- 191 Kahn DE. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with 'Molly', a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci*. 2012;323(1):257–60.
- 192 Garbino JJ. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Veterinary Human Toxicol*. 2001;43(2):99–102.
- 193 Seymour HG. Severe ketoacidosis complicated by 'ecstasy' ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med*. 1996;13:908–9.
- 194 Gama MP. Diabetic ketoacidosis complicated by the use of ecstasy: a case report. *J Medical Case Rep*. 2010;4(1):240.
- 195 Johnson MP, Nichols DE. Combined administration of a non-neurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine analogue with amphetamine produces serotonin neurotoxicity in rats. *Neuropharmacol*. 1991;30(7):819–22.
- 196 Vanattou-Saïfoudine NR. Caffeine promotes dopamine D1 receptor-mediated body temperature, heart rate and behavioural responses to MDMA ('ecstasy'). *Psychopharmacol*. 2010;211(1):15–25.
- 197 Papaseit E, Vázquez A, Pérez-Mañá C, Pujadas M, de la Torre R, Farré M, Nolla J. Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med*. 2012 Jul;38(7):1239–40. doi: 10.1007/s00134-012-2537-9.
- 198 Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Nijmeijer SM, Maas-Bakker RF, Meijerman I, van den Berg M, van Duursen MB. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interacts with therapeutic drugs on CYP3A by inhibition of pregnane X receptor (PXR) activation and catalytic enzyme

- inhibition. *Toxicol Lett.* 2011 May 30;203(1):82–91. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.007.
- 199 Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction.* 1994;89:539–51. Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of 'ecstasy'-related designer drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1563–71.
- 200 Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM.* 2010 Sep;12(5):435–42.
- 201 Banks ML, Sprague JE. From bench to bedside: understanding the science behind the pharmacologic management of MDMA and other sympathomimetic-mediated hyperthermia. *J Pharmacy Technology.* 2011;27(3):123–31.
- 202 Parrott AC. Residual neurocognitive features of ecstasy use: a re-interpretation of Halpern et al. (2011) consistent with serotonergic neurotoxicity. *Addiction.* 2011;106(7):1365–8.
- 203 Green D, Barry P, Green HD. Central cyanosis on a psychiatric unit treated at the Salford Royal Hospital. *Thorax.* 2014 Dec;69(12):1157–8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205769.
- 204 Di Iorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS, Cao A, Blackford JU, Rogers B, Ansari MS, Baldwin RM, Li R, Kessler RM, Salomon RM, Benningfield M, Cowan RL. Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3,4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Apr;69(4):399–409. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.156.
- 205 Benningfield MM, Cowan RL. Brain serotonin function in MDMA (ecstasy) users: evidence for persisting neurotoxicity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):253–5.
- 206 Kish SJ, Lerch J, Furukawa Y, Tong J, McCluskey T, Wilkins D, Houle S, Meyer J, Mundo E, Wilson AA, Rusjan PM, Saint-Cyr JA, Guttman M, Collins DL, Shapiro C, Warsh JJ, Boileau I. Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C] DASB and structural brain imaging study. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1779–97. doi: 10.1093/brain/awq103.
- 207 Bauernfeind AL, Dietrich MS, Blackford JU, Charboneau EJ, Lillevig JG, Cannistraci CJ, Woodward ND, Cao A, Watkins T, Di Iorio CR, Cascio C, Salomon RM, Cowan RL. Human ecstasy use is associated with increased cortical excitability: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology.* 2011 May;36(6):1127–41. doi: 10.1038/npp.2010.244.
- 208 Urban NB, Girgis RR, Talbot PS, Kegeles LS, Xu X, Frankle WG, Hart CL, Slifstein M, Abi-Dargham A, Laruelle M. Sustained recreational use of ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a PET study with [¹¹C]DASB and [¹¹C]MDL 100907. *Neuropsychopharmacology.* 2012 May;37(6):1465–73. doi: 10.1038/npp.2011.332. Epub 2012 Feb 22.
- 209 Booij L, Soucy JP, Young SN, Regoli M, Gravel P, Diksic M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. Brain serotonin synthesis in MDMA (ecstasy) polydrug users: an alpha-[¹¹C] methyl-tryptophan study. *J Neurochem.* 2014 Dec;131(5):634–44. doi: 10.1111/jnc.12826.
- 210 McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Palermo M, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (\pm) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Oct;200(3):439–50. doi: 10.1007/s00213-008-1218-4.
- 211 Bosch OG, Wagner M, Jessen F, Kühn KU, Joe A, Seifritz E, Maier W, Biersack HJ, Quednow BB. Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in 18FDG PET of recreational MDMA users. *PLoS One.* 2013 Apr 9;8(4):e61234. doi: 10.1371/journal.pone.0061234.
- 212 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction.* 2006 Mar;101(3):348–61.

- 213 Clemens KJ, McGregor IS, Hunt GE, Cornish JL. MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev.* 2007 Jan;26(1):9–15.
- 214 Biezonski DK, Meyer JS. The nature of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonergic dysfunction: evidence for and against the neurodegeneration hypothesis. *Current Neuropharmacol.* 2011;9(1):84.
- 215 Krebs TS, Pål-Ørjan J. Methodological weaknesses in non-randomized studies of ecstasy (MDMA) use: a cautionary note to readers and reviewers. *Neuropsychopharmacol.* 2012;37(4):1070.
- 216 Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, Christoffersen M, Johansen SS, Svarer C, Madsen J, Rasmussen PM, Ramsøy T, Jernigan TL, Knudsen GM. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin_{2a} receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') and hallucinogen users. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jun;68(6):562–76. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.56.
- 217 Adamaszek M, Khaw AV, Buck U, Andresen B, Thomasius R. Evidence of neurotoxicity of ecstasy: sustained effects on electroencephalographic activity in polydrug users. *PLoS One.* 2010 Nov 23;5(11):e14097. doi: 10.1371/journal.pone.0014097.
- 218 Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol.* 2006 Mar;20(2):211–25.
- 219 Parrott AC. MDMA and 5-HT neurotoxicity: the empirical evidence for its adverse effects in humans – no need for translation. *Br J Pharmacol.* 2012 Jul;166(5):1518–20; discussion 1521–2. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01941.x.
- 220 Peraile I, Granado N, Torres E, Gutiérrez-López MD, Moratalla R, Colado MI, O'Shea E. Cocaine potentiates MDMA-induced oxidative stress but not dopaminergic neurotoxicity in mice: implications for the pathogenesis of free radical-induced neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Nov;230(1):125–35. doi: 10.1007/s00213-013-3142-5.
- 221 Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, Thomas DM, Kuhn DM. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem.* 2013 Apr;125(1):102–10. doi: 10.1111/jnc.12114.
- 222 Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol.* 2006;20(2):147–63.
- 223 Klomp A, den Hollander B, de Bruin K, Booij J, Reneman L. The effects of ecstasy (MDMA) on brain serotonin transporters are dependent on age-of-first exposure in recreational users and animals. *PLoS ONE.* 2012;7(10): e47524. doi:10.1371/journal.pone.0047524.
- 224 Huang X, Marona-Lewicka D, Nichols DE. p-Methylthioamphetamine is a potent new non-neurotoxic serotonin-releasing agent. *Eur J Pharmacol.* 1992 Dec 8;229(1):31–8.
- 225 Nichols DE, Johnson MP, Oberlender R. 5-iodo-2-aminoindan, a nonneurotoxic analogue of p-iodoamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Jan;38(1):135–9.
- 226 Nichols DE, Marona-Lewicka D, Huang X, Johnson MP. Novel serotonergic agents. *Drug Des Discov.* 1993;9(3–4):299–312.
- 227 Wagner D, Becker B, Koester P, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users. *Addiction.* 2013;108(1):136–45.
- 228 Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, Schmand B. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jun;64(6):728–36.
- 229 Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope Jr HG. Residual

- neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction*. 2011;106:777–86.
- 230 Taurah L, Chandler C, Sanders G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacol*. 2014;231(4):737-51.
- 231 Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') use history: psychobiological correlates. *J Subst Abuse*. 2001;13(4):471–91.
- 232 Wetherell MA, Montgomery C. Basal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and psychological distress in recreational ecstasy polydrug users. *Psychopharmacol*. 2014;231(7):1365-75.
- 233 Parrott AC, Montgomery C, Wetherell MA, Downey LA, Stough C, Scholey AB. MDMA, cortisol, and heightened stress in recreational ecstasy users. *Behav Pharmacol*. 2014 Sep;25(5-6):458-72. doi: 10.1097/FBP.0000000000000060.
- 234 Sumnall HR, Cole JC. Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report ecstasy use: a meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1): 84–92.
- 235 Brière FN, Fallu JS, Janosz M, Pagani LS. Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Nov;66(11):990–4. doi: 10.1136/jech-2011-200706.
- 236 McCann M, Higgins K, Perra O, McCartan C, McLaughlin A. Adolescent ecstasy use and depression: cause and effect, or two outcomes of home environment? *Eur J Public Health*. 2014 Oct;24(5):845– 50. doi: 10.1093/eurpub/cku062.
- 237 Scott RM, Hides L, Allen JS, Burke R, Lubman DI. Depressive and anxiety symptomatology in ecstasy users: the relative contribution of genes, trauma, life stress and drug use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar;209(1):25–36. doi: 10.1007/s00213-009-1763-5.
- 238 Soar K, Turner JJD, Parrott AC. Psychiatric disorders in ecstasy (MDMA) users: a literature review focusing on personal predisposition and drug history. *Human Psychopharmacology: Clinical Experimental*. 2001;16(8):641–5.
- 239 Bedi G, Van Dam NT, Redman J. Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *J Psychopharmacol*. 2010 Feb;24(2):233–40. doi: 10.1177/0269881108097631.
- 240 Daumann J, Hensen G, Thimm B, Rezk M, Till B, Gouzoulis-Mayfrank E. Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology*. 2004;173(3-4):398–404.
- 241 Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoltdt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction*. 2005;100:1310–19. Marchesi C, Tonna M, Maggini C. Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4-2):599–602.
- 242 Degenhardt L, Bruno R, Topp L. Is ecstasy a drug of dependence? *Drug Alcohol Depend*. 2010;107:1– 10.
- 243 Uosukainen H, Tacke U, Winstock AR. Self-reported prevalence of dependence of MDMA compared to cocaine, mephedrone and ketamine among a sample of recreational poly-drug users. *Int J Drug Policy*. 2015 Jan;26(1):78–83. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.004.
- 244 Bruno R, Matthews AJ, ToppL, Degenhardt L, Gomez R, Dunn M. Can the severity of dependence scale be usefully applied to 'ecstasy'? *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):137–47. doi: 10.1159/ 000253550.
- 245 Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A. Ecstasy abuse and dependence

- among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16:599–606.
- 246 Yen C, Hsu S. Symptoms of ecstasy dependence and correlation with psychopathology in Taiwanese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195:866–9.
- 247 Scheier L, Abdullah A, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. Tri-city study of ecstasy use problems: a latent class analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2008;98:249–63.
- 248 Abdallah A, Scheier L, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. A psycho-economic model of ecstasy consumption and related consequences: a multi-site study with community samples. *Subst Use Misuse*. 2007;42:1651–84.
- 249 Milani RM, Turner J, Parrott AC. The contribution of ecstasy dependence and stress to ecstasy/ MDMA-related psychiatric symptoms. *Open Addiction J*. 2011;4:28–9.
- 250 Topp L, Hall W, Hando J. Is There a Dependence Syndrome for Ecstasy? (National Drug and Alcohol Research Centre Technical Report No. 51). NDARC, 1997.
- 251 Parrott AC. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy. *J Psychopharmacol*. 2005;19:71–83.
- 252 McKetin R, Copeland J, Norberg MM, Bruno R, Hides L, Khawar L. The effect of the ecstasy 'come-down' on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Jun 1;139:26–32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.697.
- 253 Schenk S. MDMA self-administration in laboratory animals: a summary of the literature and proposal for future research. *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):130.
- 254 Laura WMD. MDMA doesn't effect (sic) me any more. Blogentry, 2012. <http://www.bluelight.org/vb/threads/640420-MDMA-doesn-t-effect-me-anymore> (accessed 31 August 2014).
- 255 Wu LT, Parrott AC, Ringwalt CL, Patkar AA, Mannelli P, Blazer DG. The high prevalence of substance use disorders among recent MDMA users compared with other drug users: Implications for intervention. *Addict Behav*. 2009 Aug;34(8):654–61. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.029.
- 256 Carhart-Harris RL, Nutt DJ, Munafo MR, Christmas DM, Wilson SJ. Equivalent effects of acute tryptophan depletion on REM sleep in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology*. 2009;206(2):187–96.
- 257 McCann UD. Effects of (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *Scientific World J*. 2007;7:231–8.
- 258 Smithies V, Broadbear J, Verdejo-Garcia A, Conduit R. Dysfunctional overnight memory consolidation in ecstasy users. *J Psychopharmacol*. 2014 Mar 4;28(8):751–62.
- 259 Gledhill JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(9):1036.
- 260 Karch SB. A historical review of MDMA. *Open Forensic Sci J*. 2011;4:20–4.
- 261 Droogmans SB. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol*. (2007);100(9):1442–5.
- 262 Bhattacharyya SA. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet*. 2009;374(9689):577–85.
- 263 Montastruc F, Montastruc G, Vigreux P, Bruneval P, Guilbeau-Frugier C, Cron C, Bagheri H, Delisle B, Lapeyre-Mestre M, Pathak A, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;74(3):547–8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04252.x.
- 264 Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M, Miller MA. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. *Resuscitation*. 2005 Aug;66(2):197–202.
- 265 Marsden J, Stillwell G, Barlow H, Boys A, Taylor C, Hunt N, Farrell M. An evaluation of a

- brief motivational intervention among young ecstasy and cocaine users: no effect on substance and alcohol use outcomes. *Addiction*. 2006 Jul;101(7):1014–26.
- 266 Norberg MM, Hides L, Olivier J, Khawar L, McKetin R, Copeland J. Brief interventions to reduce ecstasy use: a multi-site randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2014 Nov;45(6):745–59. doi: 10.1016/j.beth.2014.05.006.
- 267 Martin G, Copeland J. Brief intervention for regular ecstasy (MDMA) users: pilot randomized trial of a check-up model. *J Substance Use*. 2010;15(2):131–42.
- 268 Fox HC. Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J Psychopharmacol*. 2001;15(4):273–81.
- 269 Larkin M. Dangerous sports and recreational drug use: rationalizing and contextualizing risk. *J Community Applied Social Psychol*. 2004;14(4):215–32.
- 270 Gamma AL. Is ecstasy perceived to be safe? A critical survey. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77(2):185–93.
- 271 Baggott MJ. Preventing problems in ecstasy users: reduce use to reduce harm. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(2):145–62.
- 272 Liechti ME. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(5):513–21.
- 273 Piper BJ. Dissociation of the neurochemical and behavioral toxicology of MDMA ('ecstasy') by citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2007;33(5):1192–205.
- 274 Fisk JE, Murphy PN, Montgomery C, Hadjiehyvoulou F. Modelling the adverse effects associated with ecstasy use. *Addiction*. 2011 Apr;106(4):798–805. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03272.x.
- 275 Vanden Eede H, Montenij LJ, Touw DJ, Norris EM. Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. 'Clean' ecstasy, a safe party drug? *J Emerg Med*. 2012 Jun;42(6):655–8. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.057.
- 276 Sainsbury PD, Kicman AT, Archer RP, King LA, Braithwaite RA. Aminoindanses – the next wave of 'legal highs'? *Drug Test Anal*. 2011 Jul-Aug;3(7-8):479–82. doi: 10.1002/dta.318.
- 277 Jebadurai J, Schifano F, Deluca P. Recreational use of 1-(2-naphthyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone hydrochloride (NRG-1), 6-(2-aminopropyl) benzofuran (Benzofury/6-APB) and NRG-2 with review of available evidence-based literature. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2013;28(4):356–64.
- 278 Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 30;700(1-3):147–51. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.006.
- 279 Dawson P, Opacka-Jury J, Mott JD, Daniju Y, Dutta N, Ramsey J, Davidson C. The effects of benzofury (5-APB) on the dopamine transporter and 5-HT₂-dependent vasoconstriction in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2014;48:57–63.
- 280 Wood DM, Archer JRH, Measham F, Hudson S, Dargan PI. Detection of use of novel psychoactive substances by attendees at a music festival in the north west of England. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:340–1.
- 281 Archer JRH, Dargan PI, Chan WL, Hudson S, Wood DM. Variability in recreational drugs and novel psychoactive substances detected in anonymous pooled urine samples from street pissoirs (street urinals) over time: a technique to monitor trends in drugs use. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:343–4.
- 282 Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs – do they contain what it says on the tin? *Drug Testing Analysis*. 2011;3(9):576–81.
- 283 Greene SL. Benzofurans and benzodifurans. In: Dargan PI, Wood DM, eds. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Elsevier, 2013.

- 284 Bartoszyk G, et al. Benzofuran compounds and their use as antidepressants and anxiolytics. US Patent No. 7,262,216 (28 August 2007).
- 285 Clemente CG, Chiappini S, Claridge H, Goodair C, Barbara L. Death Involving Benzo-Fury, United Kingdom 2011. St George's University of London, 2012.
- 286 Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Med Wkly*. 2015;45:w14043.
- 287 Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac vulvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000;102:2836–41.
- 288 Dawson PO, Moffott JD. Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: lessons from the past. *Prog. Neuro-Psychopharm Biol Psychiatr*. 2012;39:244–52.