

## TUDOMÁNYOSAN AZ ECSTASYRÓL: POTENCIÁLIS GYÓGYSZER AZ AGYKÁROSODÁS LEHETŐSÉGÉVEL?

*Bagdy György válasza Takács István Gábor kritikájára*

Többnyire elégedetten olvastam Takács István Gábor kritikáját az általam szerkesztett könyvvel kapcsolatban. Köszönöm elismerő szavait: „Az ecstasyhasználat potenciális káros hatásaival, és ezek lehetséges megelőzési formáival kapcsolatos információk átadása fontos feladat. A Bagdy György által szerkesztett kötet erre tesz elismerésre méltóan kimerítő kísérletet. A könyv strukturája jól felépített, az MDMA hatásmechanizmusát és az agyműködés alapjait bemutató fejezetek hasznos ismereteket nyújtanak.”

A Takács István Gábor által megfogalmazott kiegészítések, kritikák egy részével egyetértek, sőt ezek egy része – helyenként szinte szó szerint a megfogalmazott kritikával megegyezően – helyet is kapott a könyvben. Például a „Kialakulhat-e függőség?” kérdésre a könyvben külön kiemelten is szedett válasz: „Néhány esetben fellép a függőség” (159. 5. sor). Vagy a depresszió és ecstasyhasználat kapcsolatáról szólva: „...a drogot kipróbálók, használók körében eleve nagyobb arányban vannak azok, akik hajlamosak valamiféle lelki betegségre” (144. oldal 1. sor), vagy „...az ecstasy használat és a fentebbi problémák együttjárása nem jelent kizárólagos ok-okozati viszonyt...” (145. alulról a 3. sor).

A tények felsorolásával, sőt kezelésével is tehát sok tekintetben egyetértünk. Így válaszómban most csak egy, kiemelten a szakember számára lényeges kérdést részletezek valamint egy másik, az adatok értelmezésében mégiscsak fennálló – és bizony nem lényegtelen – értelmezési különbséget emelek ki. Az előbbi az *MDMA gyógyászati alkalmazásával*, az utóbbi az *agykárosodás lehetőségének kérdésével* foglalkozik.

1. „Sajnálatos, hogy ehhez képest az MDMA gyógyászati, terápiás előnyeinek a könyv minimális terjedelmet szentel.”

A kérdéssel egy könyvfejezet foglalkozik, ennek címe Az ecstasy mint lehetséges gyógyszer, ezen belül találjuk az alábbi alfejezeteket: Történeti áttekintés, Klinikai vonatkozások, ez utóbbi tovább tagolva: Poszttraumás stresszbetegség, Daganatos betegek, Egyéb próbálkozások az MDMA klinikai kipróbálására címmel. Egy olyan szer esetén, amely még a világ egyetlen országában sem regisztrált gyógyszer, a könyv fent említett célközönsége (iskolások, szülők, tanárok, partizók) részére ezt a terjedelmet bőségesen elegendőnek tartom. Az *Addiktológiában* megjelenő válasz azonban alkalmat ad arra, hogy a szakma számára részletesebb tájékoztatást

nyújtsak. Valóban, egyre nagyobb a nyomás az MDMA terápiás kipróbálására, esetleges klinikai alkalmazására. Az eddigi vizsgálatok több tekintetben is ígéretesek, de nyilvánvaló veszélyei miatt – a vitatott agykárosodás mellett tucatnyi ilyen ismerünk, lsd. pl. Az ecstasy hatásai időrendi sorrendben c. fejezeteket (91–154. oldal), illetve Az ecstasy veszélyei, (155–170. oldal) – gyógyszerként történő esetleges alkalmazása csak igen szigorú szabályozás mellett válhat lehetségessé a jövőben. A jelenleg folyó vizsgálatok szinte minden esetben egy szervezet, a Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) kezdeményezésére, támogatásával indultak. Mára egyre több kutatócsoport kapja meg az engedélyt az MDMA klinikai kipróbálására szerte a világon, főként a poszttraumás stresszbetegség (PTSD) indikáció esetében, valamint a könyvben ugyancsak említett végstádiumú daganatos betegek fájdalmának és szorongásának a csökkentése céljából. Ezek közé tartoznak az Amerikai Egyesült Államokban Dr. Michael Mithoefer, Spanyolországban Jose Carlo Bonso, Svájcban Dr. Peter Oehen, Izraelben Dr. Moshe Kotler vezetésével végzett vizsgálatok. Ezen klinikai kísérletek különböző fázisban illetve engedélyezés alatt állnak, bár a legtöbb esetben mára már a kormányzati engedélyeket is megkapták a kutatócsoportok.

A legkorábban az Egyesült Államokban adták meg az engedélyt. Már a 3. adag MDMA-val kezelik a 13. páciens – az eddigi eredmények alapján úgy tűnik sikeresen – (Phase II, 2006. szeptember 13.), de hangsúlyozom, csak olyan esetben alkalmazzák, amikor a beteg minden egyéb terápiával szemben rezisztens. A tervezett 20 betegből már 16 páciens vontak be a kísérletbe. A svájci kutatások szeptemberben kapták meg a végleges engedélyt (2006. szeptember 12.) és megkezdődött az első beteg első adag MDMA-val való kezelése (2006. október 19.).

Izraelbe megérkezett Svájcból az első adag MDMA és szintén most kezdődnek meg a vizsgálatok, különösen háború vagy terrorizmus okozta PTSD-ben szenvedő betegekre koncentrálna. Spanyolországban a MAPS még ebben az évben szándékozik újraindítani a kísérleteket, amelyeket politikai nyomásra felfüggesztettek, annak ellenére, hogy számos ígéretes jelét is tapasztalták az MDMA hatékonyságának és nem mutatkoztak mellékhatásai.

Dr. John Halpern kutatócsoportja a végstádiumú daganatos betegek fájdalmának és szorongásának a csökkentése céljából végezne kísérleteket, a MAPS hosszú ideje megvonta tőlük a támogatást, de tavasszal egyéb szervezetektől kaptak adományokat és remélhetőleg néhány hónapon belül megkezdődhetnek a kutatások, az első adag MDMA napjainkban (2006. október 23.) érkezett meg a McLean kórházba (MAPS).

## 2. „Ecstasy és agykárosodás – van rá bizonyíték?”

Ebben a kérdésben nagyon fontosnak tartom néhány általános szempont tisztázását illetve a kritika néhány megjegyzésének pontosítását. Egyetértek abban,

hogy emberben az állatkísérletek eredményeit nem lehet ugyanolyan biztonsággal kimutatni. Ennek egyszerűen etikai és módszertani okai vannak. Például nem adhatunk kontrollált körülmények között kettős vakvizsgálatban ecstasyt nagy számú vizsgálati személynek. Nem vehetjük ki és preparálhatjuk az agyakat az ecstasykezelés után előre meghatározott, azonos időpontban. Még ha mindezt megtehetnénk, a tudományos kísérletekben alkalmazott szigorú statisztikai módszerek még egy – például minden harmadik emberben létrejövő – tényleges károsodás esetén sem vezetnének feltétlenül szignifikáns eredményre, még több tucat személyen végzett vizsgálat esetén sem. Maradnak tehát a különböző tesztek, illetve az agyi képalkotó módszerek. Utóbbiak azonban indirekt mérések, érzékenységük viszonylag gyenge, és ugyanakkor a humán populáción belül a szórás igen nagy. Ezt igazolja a könyvben részletesen leírt egyik vizsgálat is, ahol majmok agyát vizsgálták direkt és indirekt módszerekkel ecstasy kezelést követően (150. oldal, utolsó bekezdés). De az agyi vérátáramlásban létrejövő változások, amelyek a képalkotó módszerek alapját képezik, még a genetikailag szinte azonos patkánycsoporton belül is komoly változatosságot mutatnak három héttel a kezelés után (*Ferrington et al. 2006*). Ráadásul az adatok alapján az agyi autoregulációs mechanizmusok sérülésére kell következtetnünk ebben az időszakban, ami stroke kialakulására hajlamosíthat (*Ferrington et al. 2006*). A fentieket összefoglalva, a humán vizsgálatokból nem is várható minden kétséget kizáró pozitív vagy negatív eredmény a jelenleg rendelkezésünkre álló módszerekkel. 2002 óta évente több mint 100 tudományos közlemény (ezenkívül számos felmérés, riport, könyv stb.) jelenik meg a sajtóban. Ezek között az ecstasyfogyasztás tartós hatásait alátámasztó és cáfoló klinikai eredményeket egyaránt találunk. Így mára könnyedén idézhetünk és sorolhatunk fel akár 100 olyan közleményt, amelyik a tartós hatások megléte mellett, másik százat, amelyik ellene szól. Egy ilyen átfogó képet nyújtó felsorolás (minimum 500 tételt tartalmazó referencialistát kell elképzelnünk) egyáltalán nem segítené, inkább elriasztaná a laikus olvasót, ezért – bár ennél többet olvastunk el és értelmeztünk munkatársaimmal – nem is illesztettük a könyvhöz. Ha azonban következetesen egymás mellé rakjuk és kritikai elemzésnek vetjük alá ezeket a munkákat, a többség az ecstasy tartós káros hatásait támasztja alá, vagy legalábbis nem zárja ki annak lehetőségét. Ugyanez mondható el a kérdéssel évek, évtizedek óta foglalkozó orvosok és kutatók véleményének megoszlására is. Mellesleg a szakemberek az ecstasy tartós hatásai közül a kognitív funkciók károsodását fogadják el a legszélesebb körben.

Az állatkísérletek értelmezésével kapcsolatban kiemelném, hogy az ecstasy létrehozta a könyvben részletesen leírt agyi károsodást, nemcsak patkányokban, hanem gyakorlatilag az összes, meglehetősen nagyszámú majomkísérletben is. Ezek után további két kérdés tisztázandó: *Az állatkísérletekben alkalmazott dózis megfelel-e az emberek által alkalmazottnak? Ha igen, van-e tudományos és erkölcsi jogosultságunk arra, hogy a patkányoktól majmókig szigorú tudományos módszerekkel leírt*

*változásokat ember esetén elveszük csak azért, mert emberben nem rendelkezünk minden kétséget kizáró bizonyítékkal?*

Az alkalmazott dózis kérdését illetően, patkányban az agykárosodás egyszeri 10-15 mg/kg esetén, majomban 2,5-5,0 mg/kg esetén jön létre (Adori et al., 2006; Kirilly et al., 2006; O'Shea et al., 1998; Ricaurte et al., 2000). Az emberek által fogyasztott tablettá átlagosan 100-120 mg körüli mennyiségű MDMA-t tartalmaz, ami kb. 1,25 mg/kg-nak felel meg. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a szokásos emberi használat sokkal kisebb dózist jelent, mint az, ami állatkísérletben létrehozza a változást? Egyáltalán nem.

A gyógyszerek hatékonysága, kiürülése nem a testsúllyal, hanem a testfelszínnel arányos. A mg/kg viszonylag szűk határok között (pl. felnőtt emberek testsúlya) alkalmazható, jó közelítést ad. De már a gyerek-felnőtt viszonylatában ettől viszonylag jelentős az eltérés. Minél kisebb súlyú a kezelt állat, annál nagyobb az eltérés a testsúlykilogrammmra számolt emberi dózistól. Közelítőleg ugyanolyan mértékű farmakológiai hatás eléréséhez pl. a patkányoknak az emberben alkalmazott, testsúlyra számított dózis öt-tízszeresét, egérben akár ötvenszeresét kell adni. Számokkal kifejezve, az 1,25 mg/kg humán dózis 6,25-12,5 mg/kg patkánydózisnak felel meg, aminek felső értéke már létrehozza a patkányban az agykárosodást! Ráadásul azokban az állatokban, amelyekben az agykárosodás kimutatható, az ecstasyt kb. 1,5-2 °C-os hőmérséklet-emelkedést hoz létre, és ilyen mértékű hőmérséklet-emelkedés az ecstasyt fogyasztó személyek esetén egyáltalán nem ritka. Majmok esetén is – a patkányokhoz hasonló módszerrel számolva – jó közelítéssel a szokásos humán alkalmazás (egy tablettá) felső dózistartományát kapjuk. *Tehát szó sincs arról, hogy szélsőségesen magas dózisok kellenek az agykárosodás létrejöttéhez!* Figyelembe kell vennünk, hogy egyes ecstasyt használó személyek májában – akár éppen az ecstasyt által létrehozott májkárosodás, akár a genetikai variabilitás, vagy egyéb drogok, együtt elfogyasztott táplálék következtében – csökkent mértékű a metabolizmus és emiatt az MDMA hatása többszörösére fokozódhat, ezt azonban illegális fogyasztás esetén senki sem vizsgálja. Másrészt egyes tabletták akár 200 mg hatóanyagot is tartalmaznak, sőt azt is tudjuk, hogy az ecstasyt fogyasztók egy része több tablettát is fogyaszt rövid időn belül, akár egyszerre is (Parrott 2001; Solowij et al. 1992; van de Wijngaart et al. 1999). A fentiekből tehát bátran következtethetünk arra, hogy az illegális ecstasyt fogyasztás – legalábbis egyes személyekben – éppen a kontrollálatlan használat következtében, nagy valószínűséggel a leírt változásokat eredményezheti az agyban (Easton – Marsden 2006). Az esetleges terápiás alkalmazás esetén ennek veszélye azért sokkal kisebb, mert a vizsgálatokba csak részletesen kivizsgált (pl. májfunkció) személyeket vonnak be, külön felhívják a résztvevők figyelmét az alkalmazás módjára és az esetleges mellékhatásokra, és az MDMA használata alatt folyamatosan kontroll laborvizsgálatokat végeznek.

A szakembereknek szóló tudományos tájékoztatáshoz az is hozzátartozik, hogy az állatokban részletesen vizsgált agyi elváltozást is a kritika tárgyává tegyük. Saját

eredményeink egy része is arra utal, hogy – amint azt a könyvben kifejtjük – „...ma valószínűbbnek tűnik, hogy ezek az axonok nem semmisülnek meg fizikailag, csak súlyos vagy kevésbé súlyos károsodást szenvednek” (134. 25–28. sor). Emellett szóló igen komoly, a szakirodalomban először általunk leírt érv, hogy a gyors axonális transzport sérülését jelző ún. amiloid prekursor proteincsomók – amelyek pl. stroke-ot követően jól kimutathatóak az agyban – az ecstasykezelés után annak ellenére sem jönnek létre, hogy a szerotonin transzportert vagy a triptofán hidroxilázt tartalmazó rostok száma, sűrűsége csökken (*Kovacs et al. in press*).

## Összefoglalás

Válaszom összefoglalásaként újra kiemelném, hogy a majmokon és patkányokon talált eredmények arra utalnak, hogy – különösen kontrollálatlan használat esetén – feltehetően emberben is számolnunk kell az ecstasy speciális, idegsejtfunkciókárosító hatásával, és ezt eddig az emberekkel végzett vizsgálatok egyáltalán nem tudták kizárni. A terápiás kutatások ugyanakkor ígéretes eredményekről számolnak be, és nem elképzelhetetlen, hogy pl. a poszttraumás stressz kezelésében az eddigieknél lényegesen hatékonyabb új gyógyszer kerül a kezünkbe általa. Megjegyzném, hogy míg az utcai használat esetén az ismeretek hiánya miatt jelenleg is a felvilágosításra kell koncentrálnia a szakembernek, a klinikai felhasználás során a mellékhatások sokkal kisebb gondot jelentenek. A kettő csak látszólag jelent ellentmondást, hiszen pl. a morfin is pótolhatatlan gyógyszerünk, ugyanakkor kontrollálatlan használata súlyos veszélyt jelenthet az egyénre és társadalomra egyaránt (ezzel a mondattal természetesen nem szeretnék a két szer között egyenlőséget tenni). Takács István Gáborral együtt újra nyomatékosan felhívnom a figyelmet: „Az ecstasyhasználat potenciális káros hatásaival, és ezek lehetséges megelőzési formáival kapcsolatos információk átadása fontos feladat...” Ezt alátámasztandó, a felvilágosító tevékenység szerepéről egy meghökkentő adat: az Amerikai Egyesült Államokban 1994 és 2001 között az ecstasyfogyasztás kb. kétszeresére nőtt, míg ugyanezen időszak alatt az ecstasyhasználattal kapcsolatos elsősegélyt kérő személyek száma orvosi ügyeletben mintegy hússzorosára (2001-ben 5542) emelkedett (*Martins et al. 2005*)! Összefoglalva: iskolások, szülők, tanárok, partizók és szakemberek számára egyaránt ajánlom a könyvet, amely legjobb meggyőződésem szerint – szemben a sajtó gyakori szélsőségeivel (*Griffin, 1986*) – kiegyensúlyozott, gyakran elgondolkodtató illetve további kérdésekre is ösztönző információt nyújt. A szakember számára természetesen elengedhetetlen a szakirodalom folyamatos követése és értékelése, amihez a könyv jó kiindulási állapot, segítséget nyújt az utóbbi 30 év szakirodalma alapján.

A Szerző az *Amit az ecstasyról tudni kell. Iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak* c. könyv (Budapest, 2006, Akadémiai Kiadó) szerkesztője.

## Irodalom

- Adori C. – Ando R. D. – Kovacs G. G. – Bagdy Gy. (2006): Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol*, 497: 251–269.
- Easton, N. – Marsden, C. A. (2006): Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans? *J Psychopharmacol*, 20: 194–210.
- Ferrington, L. – Kirilly, E. – McBean, D. E. – Olverman, H. J. – Bagdy, Gy. – Kelly, P. A. (2006): Persistent cerebrovascular effects of MDMA and acute responses to the drug. *Eur J Neurosci*, 24: 509–519.
- Griffin, J. P. (1986): Medicines and media. In D' Arcy, P. F. – Griffin, J. P. (eds): Iatrogenic diseases, 3rd edn. *Oxford University Press, Oxford*
- Kirilly E. – Benko A – Ferrington L. – Ando R. D. – Kelly P. A. – Bagdy Gy. (2006): Acute and long-term effects of a single dose of MDMA on aggression in Dark Agouti rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9: 63–76.
- Kovacs G. G. – Ando R. D. – Adori C. – Kirilly E. – Benedek A. – Palkovits M. – Bagdy Gy. (in press): Single dose of MDMA causes extensive decrement of serotonergic fibre density without blockage of the fast axonal transport in Dark Agouti rat brain and spinal cord. *Neuropathol Appl Neurobiol*.
- MAPS; MDMA Research News: <http://www.maps.org/mdma/>
- Martins, S. S. – Mazzotti, G. – Chilcoat, H. D. (2005): Trends in ecstasy use in the United States from 1995 to 2001: comparison with marijuana users and association with other drug use. *Exp Clin Psychopharmacol*, 13: 244–252.
- O'Shea, E. – Granados, R. – Esteban, B. – Colado, M. I. – Green, A. R. (1998): The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'). *Neuropharmacology*, 37: 919–926.
- Parrott, A. C. (2001): Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*, 16: 557–577.
- Ricaurte, G. A. – Yuan, J. – McCann, U. D. (2000): (+/-)3,4-Methylenedioxyamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology*, 42: 5–10.
- Solowij, N. – Hall, W. – Lee, N. (1992): Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'ecstasy' users and their experiences with the drug. *British Journal of Addiction*, 87: 1161–1172.
- Van de Wijngaart, G. – Braam, R. – de Bruin, D. – Fris, M. – Maalsté, N. J. – Verbraeck, H. T. (1999): Ecstasy use at large-scale dance events in the Netherlands. *Journal of Drug Issues*, 29: 679–702.