

---

## Inleiding

In humaan-wetenschappelijke publicaties wordt XTC vaak gelijk gesteld aan 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA), maar in de praktijk kent men meestal de samenstelling niet van hetgeen de gebruiker heeft ingenomen. In dit rapport gebruiken wij daarom de term XTC wanneer wij tabletten of poeders bedoelen met onbekende samenstelling, maar met vermoedelijk MDMA en/of verkocht als MDMA. Gebruikers slikken derhalve altijd XTC, aan proefdieren wordt altijd MDMA toegediend.

Met langetermijneffecten bedoelen we in dit rapport de effecten die ontstaan na (chronisch) gebruik van XTC en die min of meer blijvend zijn. Het is onjuist te denken dat die effecten uitsluitend kunnen ontstaan na langdurig gebruik. Uit proef-dieronderzoek blijkt duidelijk dat voor de verschillende effecten van MDMA een dosis-effectrelatie bestaat en dat hogere doses en frequentere toediening van MDMA meer schade toebrengen aan serotonerge axonen in de hersenen van proefdieren [1]. Bij incidenteel gebruik van voldoende lage doses zijn bij de mens veranderingen in het neuronale netwerk niet waar te nemen met de huidige technieken. Misschien ontstaan ze ook niet bij incidenteel gebruik van voldoende lage doses. Bij chronisch gebruik van XTC kan men echter veranderingen zien in gedrag en geheugen, en men mag verwachten dat deze het gevolg zijn van de opeenstapeling van kleine afzonderlijke beschadigingen. Langetermijneffecten zijn in deze zin de som van vele kleine beschadigingen aan hersenstructuren.

De hersenen zijn plastisch, dat wil zeggen dat bij beschadiging van zenuwcellen hun taak kan worden overgenomen door naburige zenuwcellen (en soms door nieuwgevormde cellen) door het maken van nieuwe contacten via uitgroei van axonen. Of dit ook geldt voor functieverlies na chronisch gebruik van XTC, is niet bekend maar er zijn wel enkele aanwijzingen voor [2,3]. Langetermijneffecten kunnen dus in principe omkeerbaar zijn (na stoppen van het gebruik) of niet.

## 1. Factoren die het onderzoek bemoeilijken

De langetermijneffecten van XTC-gebruik bij de mens zijn niet eenvoudig te onderzoeken. Hiervoor zijn verschillende oorzaken. Allereerst is niet bekend welke lichamelijke of geestelijke veranderingen kunnen worden waargenomen ten gevolge van het verdwijnen van serotonerge axonuiteinden. Er bestaat namelijk geen exclusieve meting van het functioneren van het serotonerge systeem in de hersenen. Het serotonerge systeem is betrokken bij tal van vitale functies, zoals slaap-waakritme, water- en zouthuishouding, hartwerking en bloedsomloop, ademhaling, honger- en dorstgevoel, maar ook bij psychische functies zoals stemming, leervermogen en geheugen. Bij een eenmalige hoge dosis XTC kan men op al deze gebieden veranderingen zien, maar gewoonlijk herstellen deze zich weer na de acute fase. Verslechtering van stemming, geheugen en concentratievermogen lijken langer aan te houden, maar de veranderingen zijn gering en misschien alleen maar langdurig aanwezig na chronisch gebruik. Ernstige stoornissen zijn overigens gemeld, onder andere door personen waarbij, zoals zij zelf zeggen, ‘het een keer is misgegaan’. Men mag verwachten dat juist bij deze personen serotonerge beschadigingen in de hersenen kunnen worden waargenomen en dat juist deze groep in aanmerking komt voor onderzoek.

Een tweede oorzaak is het retrospectieve karakter van het onderzoek. In retrospectief onderzoek zijn gewoonlijk storende factoren (*confounders*) aanwezig die vergelijkbare effecten kunnen hebben als XTC en derhalve de verschillen tussen XTC-gebruikers en controlegroep gedeeltelijk kunnen verklaren. Storende factoren zijn bijvoorbeeld een in aanleg al aanwezige, afwijkende ‘serotonerge’ eigenschap en gecombineerd gebruik van drugs (polydruggebruik). Een afwijkende serotonerge eigenschap kan vooraf al leiden tot veranderingen van de parameter die wordt gebruikt om de serotonerge schade na MDMA te meten [4,5]. Voorbeeld van een dergelijke eigenschap is impulsiviteit. Impulsief gedrag wordt vaak in verband gebracht met het (dis)functioneren van het serotonerge systeem. Impulsief gedrag na XTC-gebruik behoeft niet noodzakelijk door XTC te zijn veroorzaakt, maar kan al hebben bestaan voor aanvang van het gebruik. Recente resultaten wijzen hier inderdaad op en doen vermoeden dat het ontstaan van psychische stoornissen bij XTC-gebruikers waarschijnlijker vóór dan na het begin van XTC-gebruik ligt [6]. Andere voorbeelden van ‘serotonerge’ kenmerken zijn de stemming en het vermogen zich te concentreren.

Zelfrapportage van druggebruik is bij herhaling onbetrouwbaar gebleken. Dit kan er de oorzaak van zijn dat in de meeste studies geen verband is aangetoond tussen de cumulatieve dosis XTC en de gemeten verandering. Zo’n verband is ook niet gevonden in een recente meta-analyse van de publicaties over de cognitieve achteruitgang bij XTC-gebruikers [7].

Ook gecombineerd druggebruik (polydruggebruik) leidt tot onzekerheid over de oorzaak van de effecten die bij XTC-gebruikers worden gevonden. Met name cannabisgebruik blijkt de langetermijneffecten van XTC gedeeltelijk te kunnen verklaren [8-11].

Het aantal XTC-tabletten met MDMA als enige psychoactieve stof is groot. In Nederland bevatte ca 90% van de aangeleverde XTC-tabletten in de periode

1998-2002 uitsluitend MDMA (Drug Informatie en Monitoring Systeem, DIMS, Trimbo-instituut, Utrecht). In 1997-1998 bevatte meer dan 50% van de XTC-tabletten echter amfetamine. Ook in het buitenland verschilt het percentage MDMA-tabletten soms aanzienlijk [12]. Niettemin is het op grond van de bekende neurotoxische effecten van MDMA bij proefdieren niet waarschijnlijk dat een andere stof dan MDMA de veranderingen veroorzaakt in XTC-gebruikers.