اثر قرص اکستازی بر حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال

حمیده افتخاری* و فروزان کشاورز زاده

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، گروه زیست‌شناسی، ارسنجان، ایران

مسئول مکاتبات: hamideheftekhari@iaua.ac.ir

چکیده

امروزه گرایش به مصرف داروهای محرک سیستم عصبی و روان گردان از مشکلات جوامع بشری است. اکستازی از جمله مواد نوروتوکسیک است که از مشتقات آمفتامین‌هاست. این دارو با اثر بر نوروترانسمیترها و سلول‌های مغزی اثرات سوءی به جای می‌گذارد. در این مطالعه اثر این دارو بر حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال در رت مورد بررسی قرار می‌گیرد. در یک مطالعه تجربی ٤٠ سر رت نر از نژاد ویستار به پنج گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه کنترل که هیچ دارویی دریافت نکردند. گروه شاهد که حلال دارو را دریافت کردند. به سه گروه دیگر روزانه به ترتیب ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم اکستازی به صورت دهانی داده شد. ۲۲ روز بعد از شروع مطالعه توسط دستگاه شاتل باکس حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال بررسی شد و مدت زمان تأخیر در اولین ورود به اتاق تاریک (STL) و کل زمان سپری شده در اتاق روشن (TLC) اندازه‌گیری گردید. نتایج با استفاده از آزمون آماری ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در گروه‌های تجربی، تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک (STL) و نیز مجموع زمان سپری شده در اتاق روشن (TLC) در تمامی گروه‌ها و به صورت وابسته به دوز نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر شد ($P< 0.05$). قابل ذکر است طولانی تر بودن تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک و کل زمان سپری شده در اتاق روشن نشانه حافظه و یادگیری بهتر می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اکستازی باعث کاهش حافظه و یادگیری می‌شود.

کلمات کلیدی: اکستازی، حافظه، یادگیری احترازی غیرفعال، رت

مقدمه

۳ و ٤ متیلن دی اکسی مت‌آمفتامین (MDMA) که با نام تجاری اکستازی (Ecstasy) شناخته می‌شود از مشتقات آمفتامین‌هاست و جزء داروهای محرک و روان گردان محسوب می‌شود. این دارو نخستین بار در سال ۱۹۱٤ در آلمان به عنوان داروی ضد اشتها و لاغری ساخته شد. در سال ۱۹۸۰ برای درمان اختلالات روانی توسط پزشکان معرفی شد و در دسترس متقاضیان قرار گرفت. اما در سال ۱۹۸۵ پس از مشخص شدن آثار مخرب اکستازی، تولید، توزیع و مصرف آن توسط FDA غیر قانونی اعلام شد. از دهه ۱۹۸۰ تا کنون این دارو در سراسر جهان در مهمانی های شبانه به صور مختلف مانند تدخینی، خوراکی و استنشاقی مورد استفاده قرار گرفته است. زمان کوتاهی پس از مصرف اکستازی، اثرات روانی خوشایندی مانند احساس انرژی، تمایلات جنسی، احساس شادی و نشاط خوب بودن و تمایل برای رقص‌های طولانی مدت در افراد ایجاد می‌شود [۱۱،۱].

مصرف طولانی مدت و مزمن این دارو اثرات روانی و فیزیولوژیکی مخربی را بر روی فرد به جای می‌گذارد. از اثرات روانی آن می‌توان به افسردگی، اضطراب، عدم قدرت تجزیه و تحلیل مسائل اطراف و تصمیم گیری، تخیل گرایی، عدم خویشتن‌داری، حمله و تجاوز را ذکر کرد. از آثار مخرب فیزیولوژیکی به جای مانده می‌توان به تخریب عملکرد سیستم ایمنی، مسمومیت‌های کبدی، قلبی و عروقی و مغزی اشاره کرد [۵،٤]. مطالعات نشان داده است مصرف مزمن آمفتامین‌ها سیستم اندوکرین را تحت تأثیر قرار می-دهد. در جریان تحریکات هیجانی و حالات اضطرابی ناشی از مصرف آمفتامین‌ها سطح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در خون بالا می‌رود. بررسی بین کورتیزول و اختلالات سیناپسی بیان می‌دارد که میزان بالای

کورتیزول باعث اختلالات شناختی و روانی می‌شود و فراموشی و تخریب حافظه و یادگیری را در پی دارد. سایر هورمون‌ها نظیر لپتین، اکسی توسین، وازوپرسین، هورمون‌های تیروئیدی و جنسی نیز تحت تأثیر اکستازی قرار می‌گیرند [۲۰،۸].

با توجه به اثرات مخربی که مصرف اکستازی بر روی سیستم عصبی می‌گذارد این دارو را به عنوان داروهای نوروتوکسیک طبقه بندی کرده اند. متابولیسم دارو توسط آنزیم CYP2D6 (ایزوفرومی از سیتوکروم P450) به آهستگی در کبد انجام می‌شود که منجر به تغییر اکستازی به متابولیت‌های سمی می‌گردد. تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در مسیر متابولیسم اکستازی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق ایجاد ماکروموکول‌های اکسید شده در سلول می‌گردد که باعث آسیب و دژنراسیون نورون ها می‌شود [۳،۲].

مصرف‌کنندگان مزمن اکستازی در یادآوری سریع سخنان، تشخیص چهره افراد و تکرار کلمات دچار مشکل می‌شوند و قدرت تشخیص زمان و مکان را از دست می‌دهند [۱۰]. در این تحقیق سعی شده است با توجه به اثرات مخربی که اکستازی بر روی سیستم نورواندوکرین به جای می‌گذارد اثر آن بر روی حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال سنجیده شود.

مواد و روش کار

حیوانات مورد استفاده در این پژوهش ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد وبستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۰۰ گرم بود ند که از بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهران تهیه شدند. قفس‌ها در اتاقی با درجه حرارت شبانه روزی ۲۵ درجه سانتی گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. قرص اکستازی محلول در سرم فیزیولوژی در سه غلظت متفاوت به سه گروه آزمایش روزی یک با ر به مدت ۲۱ روز توسط سرنگ انسولین و فیدر مخصوص به موش‌ها خورانده شد. سپس با استفاده از دستگاه شاتل باکس (Shuttl box) حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال مورد سنجش قرار گرفت. موش‌های صحرایی در ۵ گروه هشت تایی به شرح زیر طبقه بندی شدند:

۱- گروه کنترل: هیچ گونه حلال یا دارویی را دریافت نمی‌کردند.

۲- گروه شاهد: روزانه یک بار در روز ۰/۲ سی‌سی سرم فیزیولوژی حلال دارو به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

۳- گروه تجربی حداقل دارو: یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی‌سی محلول حاوی ۵ میلی‌گرم دارو را از طریق خوراکی دریافت می‌کردند.

٤- گروه تجربی متوسط دارو: یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی‌سی محلول حاوی ۱۰ میلی‌گرم دارو از طریق خوراکی دریافت می‌کردند.

۵- گروه تجربی حداکثر دارو :یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی‌سی محلول ۲۰ میلی‌گرم دارو از طریق خوراکی دریافت می‌کردند.

بعد از پایان دوره ۲۱ روزه دریافت دارو موش‌ها در روز ۲۲ توسط ترازوی مخصوص توزین شدند. سپس با استفاده از دستگاه شاتل باکس جلسه سازش و آموزش برگزار شد و روز بعد جلسه یادآوری انجام شد. در نهایت نتایج حاصل از اوزان موش‌های صحرایی و مدت زمان قبل از اولین ورود به محفظه‌ی تاریک (STL) و کل زمان سپری شده در محفظه‌ی روشن (TLC) جداگانه در گروه‌های مختلف اندازه گیری شد. سپس نتایج حاصل با استفاده از برنامه آماری SPSS و تست‌های آماری ANOVA و T-test مورد بررسی قرار گرفتند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار شناخته شد. نمودارهای مربوط به آنها نیز در محیط Excel رسم شدند.

از دستگاه شاتل باکس به منظور سنجش حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال استفاده شد. این دستگاه دارای دو بخش تاریک و روشن می‌باشد که توسط یک درب گیوتینی از هم جدا می‌شوند. اندازه گیری حافظه و یادگیری شامل سه مرحله سازش، آموزش و یادآوری می‌باشد. در جلسه سازش هر موش ابتدا در قسمت روشن قرار داده می‌شود و بعد از ۵ ثانیه درب باز می‌شود و اجازه داده می‌شود حیوان وارد

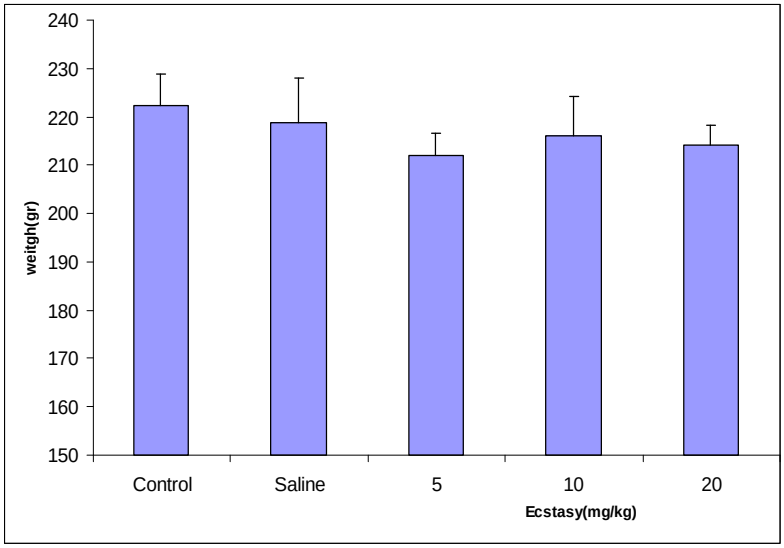
قسمت تاریک شود. سپس بلافاصله درب بسته می‌شود و حیوان پس از چند ثانیه از قسمت تاریک گرفته می‌شود و به قفس باز گردانده می‌شود. این روش برای دوبار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه‌ای تکرار می‌شود. در جلسه آموزش موش داخل اتاق تاریک گذاشته شده و ۵ ثانیه بعد درب گیوتینی بالا کشیده می‌شود. بعد از ورود موش به ناحیه تاریک در بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۰/۵ میلی آمپر به مدت ۳ ثانیه به کف پای حیوان اعمال می‌گردد. پس از آن حیوان از اتاق تاریک خارج و در قفس قرار داده شد. به منظور ارزیابی حافظه، ۲٤ ساعت بعد از دریافت شوک الکتریکی حیوان دوباره در داخل اتاق روشن در حالی که دریچه بین دو اتاق باز است، قرار داده شده و تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک (STL) و مجموع زمان سپری شده اتاق روشن (TLC) و مجموع زمان سپری شده در اتاق تاریک ثبت می گردد. سقف زمانی در این مرحله ٦۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. طولانی تر بودن تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک و مجموع زمان سپری شده در اتاق روشن و همچنین کوتاه تر بودن مجموع زمان سپری شده در اتاق تاریک نشانه یادگیری و حافظه بهتر می باشد.

نتایج

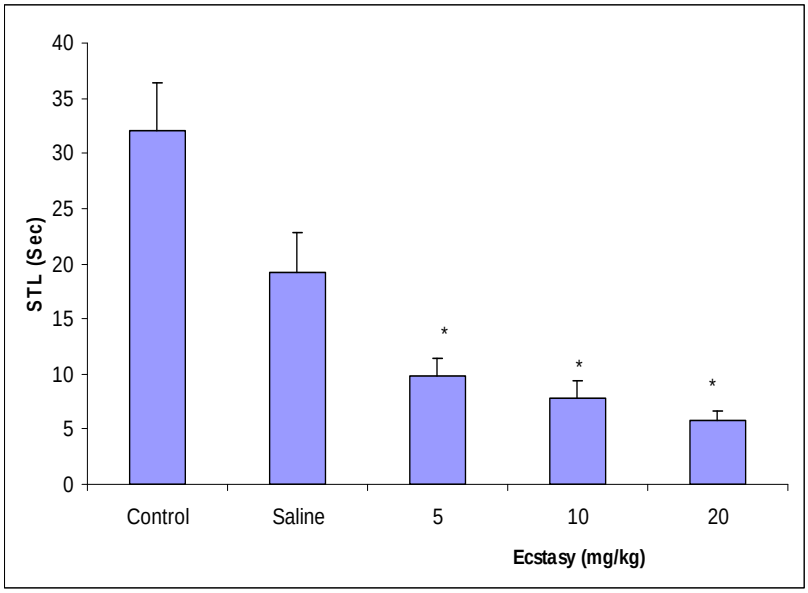
در همه گروه‌ها وزن موش‌های صحرایی بعد از پایان دوره نسبت به قبل از آزمایش کاهش نشان دادند که البته این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

همان طور که در نمودار شماره ۲ مشاهده می‌شود تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک (STL) در گروه های آزمون نسبت به گروه کنترل در تمام زمانها بیشتر است و از لحاظ آماری معنی دار می باشد. در گروه های تجربی با افزایش میزان دوز دارو تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک کمتر شده است ($p<۰/۰۵$).

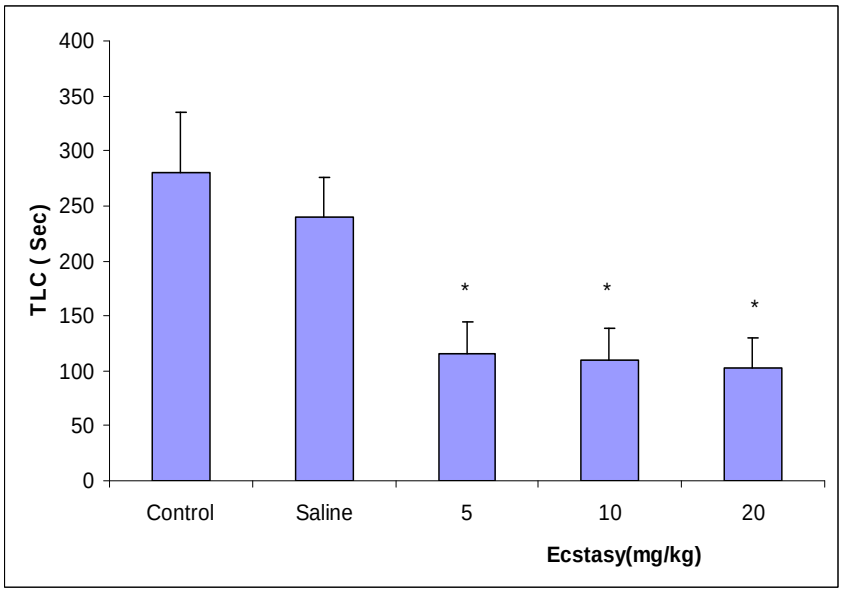
طبق نمودار شماره ۳ مجموع زمان سپری شده در اتاق روشن (TLC) در گروه‌های آزمون نسبت به گروه کنترل در تمام زمان‌ها کمتر است و این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می-باشد. در گروه‌های تجربی با افزایش میزان دوز دارو مدت زمان سپری شده در اتاق روشن کمتر شده است.



نمودار ۱ـ مقایسه تأثیر مقادیر مختلف اکستازی بر میانگین وزن بدن نسبت به گروه کنترل و شاهد در روز ۲۳ ام. گروه‌های تجربی مختلف (۵،۱۰،۲۰mg/kg) و گروه‌های کنترل و شاهد در روز ۲۳ ام توزین شدند. هر ستون نشان دهندهٔ میانگین ± خطای استاندارد (MEAN±SE) برای ۸ موش صحرایی است. برای هر گروه، $p<۰/۰۵$* در مقایسه با گروه کنترل و شاهد معنادار است.



نمودار ۲ـ اثر اکستازی بر تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک (STL). مقادیر بصورت میانگین بیان شده است (n=۸). برای هر گروه، p<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل و شاهد معنادار است .



نمودار ۳ـ اثر اکستازی بر مجموع زمان سپری شده در اتاق روشن(TLC). مقادیر بصورت میانگین بیان شده است(n=۸). برای هر گروه، p<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل و شاهد معنادار است.

بحث

در مطالعه حاضر موش‌ها پس از تیمار با قرص‌های اکستازی کاهش در وزن نسبت به قبل از مصرف دارو نشان دادند گرچه این تفاوت معنی‌دار نبود. که این مطابق با پیش فرض اولیه ما بود چرا که مشتقات آمفتامین از جمله اکستازی به عنوان داروی ضد اشتها به ثبت رسیده‌اند [٤]. گرچه در مطالعه ای نشان داده شده است که علیرغم کاهش وزن گروه‌های تجربی در هفته اول مطالعه، در هفته دوم مصرف غذا افزایش داشته است [٦]. اظهار شده است که آمفتامین‌ها فقط درمدت محدودی اشتها را کاهش می‌دهند و به دنبال طولانی‌تر شدن دوره مصرف MDMA نسبت به کاهش وزن مقاومت ایجاد می‌شود. درمطالعه ای نشان داده شد که در طول استرس مزمن مثلاً استرس ناشی از خوراندن دارو ممکن است میزان ترشح لپتین کاهش پیدا کند. هورمون لپتین عاملی است که منجر به کاهش اشتها و افزایش برون ده انرژی می‌شود که کاهش حجم چربی را به دنبال دارد. کاهش میزان هورمون لپتین به افزایش وزن منتهی می‌شود [۱۲].

در این مطالعه اثرات اکستازی بر روی یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال ارزیابی شده و نشان داده شد که کاربرد آن در رت‌های بالغ موجب تخریب عملکرد حافظه در تست یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود. این استدلال بر اساس کاهش تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک و کاهش مجموع زمان سپری شده در اتاق روشن در گروه‌های آزمون نسبت به گروه کنترل بدست آمده است.

بررسی‌های قبلی در انسان نشان داده است که اکستازی باعث اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود. Parrott در سال ۱۹۹۸ بیان کرد که استفاده‌کنندگان دائم اکستازی نسبت به گروه کنترل در یادآوری کلمات ناتوان‌تر هستند [۱۷]. همین نویسنده در سال ۲۰۰۱ بیان کرد که مصرف اکستازی باعث مسمومیت هیپوکامپ و کاهش تعداد نورون‌های هیپوکامپ می‌شود و آسیب هیپوکامپ و بخش فرونتال مغز باعث تخریب اعمال شناختی و حافظه و یادگیری می‌شود [۱۵]. در سال ۲۰۰۹ وی با بررسی تعدادی از مصرف کنندگان اکستازی نشان داد که اکستازی باعث افزایش میزان کورتیزول در مصرف کنندگان و اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود [۱٦]. Keith و همکارانش در سال ۲۰۰۷ با بررسی مقالات مختلف در مورد اکستازی و اعمال مربوط به حافظه در گزارشی بیان کردند که اکستازی باعث کاهش حافظه بلند مدت و کوتاه مدت می‌شود. مطالعات نشان داد که اکستازی با مهار فعالیت نورون‌ها باعث ایجاد اثرات نوروتوکسیک در مصرف کنندگان شده و همچنین موجب استرس در مصرف کننده می گردد [۱۰. Rothman] و همکارانش در سال ۲۰۰۹ بیان کردند که استرس مزمن باعث تغییر شبکه های نورونی هیپوکامپ و فاکتور BDNF مغز می‌شود همچنین باعث افزایش فعالیت محور HPA و کاهش گیرنده‌های گلکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ می‌گردد که این امر با آلزایمر و بیماری‌های روانی در ارتباط است [۱۸]. گروهی از دانشمندان در سال ۲۰۰۸ بیان کردند که اکستازی به طور حاد در یادگیری احترازی فعال دخالت می‌کند و اجرای مطالب قبلاً آموخته شده در mice را مختل می‌کند و باعث کاهش فراگیری ویادآوری در حافظه احترازی فعال می‌شود. همچنین نشان دادند دوز پایین آن نیز می‌تواند باعث اختلال در تثبیت اطلاعات شود [۲۱]. تحقیق دیگری در سال 2004 بیان داشته که اکستازی باعث کاهش حافظه بینایی، کلامی و کاهش یادآوری در انسان می‌شود [۱۹].

شایع ترین علامت در بیماری‌های نورودژنراتیو افزایش مرگ سلول‌های عصبی در قسمت مرکزی یا محیطی سیستم عصبی است. Hirta و همکارانش در سال ۱۹۹۵ پیشنهاد کردند که رادیکال‌های سوپر اکسید مسئول ایجاد سمیت ناشی از اکستازی و مت‌آمفتامین در اعصاب و سایر بافت‌ها است .وجود این رادیکال‌ها در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است. جالب توجه اینکه مواد روان‌گردان مثل اکستازی آپوپتوز و مکانیسم مرگ برنامه ریزی شده سلول‌ها را القا می‌کنند [۹].

یکی از دلایل تأثیر MDMA بر حافظه و یادگیری تأثیر این قرص‌ها بر روی نوروترانسمیترها می‌باشد. در مطالعه‌ای اثر داروی اکستازی روی جنین موش مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج حاصل جنین‌هایی که پیش از تولد در معرض

ماده اکستازی قرار گرفته بودند دارای تغییرات طولانی مدت در متابولیسم دوپامین و سروتونین می‌شوند. همچنین نقص عملکرد حافظه بلندمدت در آنها دیده شد [۷]. گلوتامات نوروترانسمیتر غالب تحریکی در مغز پستانداران است. انتقال سریع، با رسپتورهای یونوتروپیک گلوتامات میسر می‌شود. رسپتورهای گلوتامات در مناطق پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی تجمع یافته‌اند تا در انتقال پیام عصبی و پردازش سیگنال‌ها یعنی اعمالی که به یادگیری و ایجاد حافظه منجر می‌شود، مشارکت کنند. چنین بیان شده که MDMA باعث افزایش نوروترانسمیتر مهاری گابا و کاهش گلوتامات می‌شود [۲۳]. در بسیاری از موارد، فعال شدن گیرنده‌های NMDA و جریان یافتن یون کلسیم خارج سلولی از طریق این گیرنده‌ها به داخل پایانه پس‌سیناپسی، عنصر کلیدی برای القای تقویت دراز مدت (LTP) است. دانشمندان بسیاری به بررسی نقش این گیرنده‌ها در پدیده یادگیری پرداخته‌اند که نتایج حاصل از آن به وضوح بیان می‌دارد AP5 آنتاگونیست رقابتی NMDA عملکرد موش‌های صحرایی در ماز آبی (یادگیری‌فضایی) را کاهش می‌دهد [۱۳]. Tsien و دستیارانش دسته‌ای از موش‌های ترانسژنیک را تولید کردند که کانال‌های NMDA1 در ناحیه CA هیپوکامپ آنها نابود شده بود این موش‌ها اختلال در عملکرد یادگیری فضایی داشتند [۲۲]. اهمیت آنزیم CAMII در برقراری ارتباط بین کلسیم افزایش یافته درون پایانه پس‌سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی است.تحقیقات نشان داده اند که حذف این آنزیم اختلال در یادگیری فضایی شکل پذیری سیناپسی را به دنبال دارد. اکستازی باعث کاهش دو زیرواحد گیرنده NMDA به نام‌های NR1 و NR2 و همچنین باعث کاهش میزان Camk11 و فعالیت آن می‌شود [۱٤].

نتایج یک مطالعه حاکی از آن است که لپتین باعث افزایش فعالیت گیرنده NMDA و در نتیجه افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود. همان گونه که قبلاً بیان شد استرس باعث کاهش لپتین می‌شود [۱۲]. بنابراین اکستازی از این طریق نیز می تواند باعث کاهش حافظه و یادگیری شود.

بنا بر نتایج بالا مصرف اکستازی با اثر بر انواع نوروترانسمیترها و هورمون‌های مختلف و همچنین با اثر بر انواع گیرنده‌ها باعث کاهش حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود.

منابع

۱- فاطمی اردستانی، ف.، هدایتی، م.، دادخواه تهرانی، ا.، شریفی، ر.، علامه، ع.،۱۳۸۵،مکانیسم آثار زیانبار مصرف نابجای قرص‌های اکستازی، مجله پژوهش در پزشکی، شماره ۳، صفحات ۲۵۳ تا ۲٦۱ .

2- Anna, M., Pickering C., Wicher G., Hober D., Helgi, B. (2009), MDMA (Ecstasy) Decreases the Number of Neurons and Stem Cells in Embryonic Cortical Cultures.Cell Mol Neurobiol. 30: 13–21.

3- Battaglia, G., Desouza Y. (2006), MDMA induced Neurotoxicity parametersof Degeneration and Recovery of Brain, Serotonin Neurons Recreational Ecstas. Addiction Journal. 2: 24-27 .

4- Climko, R.P., Roehrich H., Sweeney D.R. (1987), Ecstasy: A review of MDMA and MDA. PsychiatryMed.16: 359-372.

5- Cole J.C., Sumnal H.R. (2003), The per-clinical behavioral pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamephtamine (MDMA). Neurosci behav. Rev. 27: 199-217.

6- Frith, C.H., Chang L.W., Lattin D.L. (1987), Toxicology of methylene dioxi methamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. Fundamental and Applied Toxicology. 9:110-119.

7- Galineau, L., Belzung C., Kodas E., Bodard S., Guilloteau D., Chalon S. (2005), Prenatal 3, 4-methylene dioxy methamphetamine (ecstasy) exposure induces long-term alterations in the dopaminergic and serotonergic functions in the rat Brain.Res Dev Brain Res. 154(2): 165-76.

8- Gerra, G., Bassignana S., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Caccavari R. (2003), Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with

Stress inEcstasy Users. Neuropsychobiology, 60(3-4): 148–158.
17- Parrott, A.C., Lasky J. (1998), Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. Psychopharmacology. 139: 261.268.
18- Rothman, S., Mattson M. (2009), Adverse Stress Hippocampal and Alzheimers Disease. Neuromol Med. 12: 56-70.
19- Simantov, R. (2004), Multiple molecular and neuropharmacological effects of MDMA (Ecstasy). Life Sciences. 74: 803–814.
20- Sprague, J.E., Banks M. L., Cook V.J. (2003), Hypothalamic- pituitary-Thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in the hyperthermia induced by 3, 4-methylene dioxi methamphetamine (MDMA, ecstasy). American Society for pharmacology and experimental therapeutics. 305(1):1-28.
21- Trigo, J, Cabrero-Castel A. (2008), MDMA modifies active avoidance learning and recall in mice. Psychopharmacology, 197: 391- 400.
22- Tsien, JZ, Huerta PT, Tonegawa S, (1996), Role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependentsynaptic plasticity in spatial memory . The essentialCell. 87:1327-1338.
23- White, S.R., Harris G.C., Lmel K.M., Wheaton M. (1995), Inhibitory effects of dopamine and methylene dioxy methamphetamine (MDMA) on glutamate-evoked firing of nucleus accmbens and caudate/putamen cells are inhanced following cocaeine celf admistretion. Brain Res. 29(68): 167-76.
3,4- methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. Psychiatry Res. 120(2): 115-24.
9- Hirta, H., Ladenheim, B., Rothman R. (1995), Methamphetamine- induced serotonin neurotoxicity is mediated by superoxide radicals. Brain Res .677: 345 - 347.
10- Keith, R, Joy K. (2007), Ecstasy (MDMA) and memory function:a meta-analytic update. Hum . Psychopharmacol. 22 :381–388 .
11- Koesters, SC, Rogers PD, Rajasingham CR. (2002), MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. Pediatr Clin North Am. 49(2): 415-33.
12- Mark, L. Heiman R, Rexford S, 1997. Leptin Inhibition of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis in response to stress. Endocrinology. 138: 139.
13- Morris, R.G., Anderson E., Lynch G.S., Baudry M. (1986), Selective impairment of learning and blockade of longterm potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor Antagonist, AP5. Nature .319: 774-776.
14- Moyano, S., Del Rio G., Frechilla D. (2005), Acute and chronic effects of MDMA on molecular mechanisms implicated in memory formation in rat hippocampus: surface expression of CaMKll and NMDA receptor subunits. pharmacol Biochem Behav. 82: 190-9.
15- Parrott, A.C., (2001), Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. Psychopharmacology Hum. 16: 557-577
16- Parrott, A.C. (2009), Cortisol and 3, 4-Methylene dioxy methamphetamine: Neurohormonal Aspects of Bioenergetic