

*Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter*

**Reduktion der kortikalen Dicke bei Konsumenten von Amphetaminartigen
Stimulanzien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Würde eines doctor rerum medicinalium der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Vorgelegt von
Philip Köster
aus Geldern

Promoviert am 17.04.2013

Druckerei Uniklinik Köln
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2013

*Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter*

**Reduktion der kortikalen Dicke bei Konsumenten von Amphetaminartigen
Stimulanzien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Würde eines doctor rerum medicinalium der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Vorgelegt von
Philip Köster
aus Geldern

Promoviert am 17.04.2013

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. F. Haupt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die

aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen bzw. Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Herr Professor Dr. Jörg Daumann
- Herr Dr. Daniel Wagner
- Herr Dr. Benjamin Becker
- Herr Dr. Marc Tittgemeyer
- Frau Professor Dr. Euphrosyne Gouzoulis- Mayfrank

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 26.11.2012



Philip Köster

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Prozessschritte von der Probandenrekrutierung, über die Planung und Durchführung der Datenaquisition, bis hin zur Dateneingabe und –pflege sind nach Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. J. Daumann, Frau Prof. Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank und Herrn Dr. M. Tittgemeyer von mir mit Unterstützung durch Herrn Dr. rer. nat. B. Becker und Herrn Dr. rer. medic. D. Wagner durchgeführt worden. Die Verarbeitung der Daten, inklusive der statistischen Auswertung und der Interpretation der Ergebnisse wurden unter Einbeziehung fruchtbarer Diskussionen mit den oben genannten Koautoren eigenständig durchgeführt. Die vorliegende wissenschaftliche Publikation habe ich, auch unter Beratschlagung der Koautoren, selbstständig verfasst.

Danksagung

Die vorliegende Dissertationsschrift wäre ohne die prägnanten Einflüsse einiger wichtiger Menschen nicht zustande gekommen.

Zunächst danke ich meinem Arbeitsgruppenleiter, Herrn Prof. Dr. Jörg Daumann, welcher für fachliche als auch für assoziierte Probleme immer ein offenes Ohr hatte. Außerdem danke ich Herrn Dr. Daniel Wagner, für die kritischen und wertvollen Anregungen bezüglich der wissenschaftlichen Arbeit, vor allem aber für seine menschliche Unterstützung und die kurzen Ruhepausen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Für die wissenschaftliche Unterstützung danke ich ebenfalls Herrn Dr. Marc Tittgemeyer vom Max Planck Institut für Neurologische Forschung in Köln, dessen Bereitschaft zur Hilfe und Expertise im Bezug auf die Verarbeitung bildgebender Verfahren eine Voraussetzung für das hohe methodologische Niveau der vorliegenden Arbeit ist.

Meinen Eltern, Ingrid Dencker-Köster und Dr. Gerd-Peter Köster, danke ich für das in mich gesetzte Vertrauen und die frühe Förderung zur Eigenständigkeit, welche mir die Möglichkeit gaben meine Ziele konsequent verfolgen zu können. Danke für alle emotionale und materielle Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Meinen Geschwistern Till und Lotte Köster danke ich für das Wissen um ihre Präsenz, da sie für mich da sind wenn ich sie brauche. Besonderer Dank gilt meinem Bruder Hendrik Köster, dessen stetige Hilfsbereitschaft und grafisches Talent mir zu tollen Abbildungen für meine Publikationen verholfen hat.

Zuletzt möchte ich Martina Kokott danken, die mich ein großes Stück auf dem Weg zur Dissertation begleitet hat. Ihr stetiger Beistand und ihre liebevolle Art haben einen wertvollen Ausgleich zur Arbeit geschaffen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	6
Original-Manuskript der Publikation	9
<i>Cortical Thinning in Amphetamine-Type Stimulant Users</i>	
Abstract.....	10
Introduction.....	11
Experimental Procedure.....	13
Results.....	16
Discussion.....	23
Acknowledgements.....	30
References.....	31
Diskussion	35
Literaturverzeichnis.....	41
Zusammenfassung	46
Lebenslauf	47

Einleitung

Die unter den Straßennamen verkauften illegalen Substanzen MDMA (3,4-Methylendioxy-N-Methylamphetamin) und Amphetamin, gehören zu den am weitesten verbreiteten konsumierten Drogen weltweit (61). Das Büro der Vereinten Nationen für Drogen- und Verbrechensbekämpfung (UNODC) klassifiziert diese synthetisch gewonnenen Substanzen als amphetaminartige Stimulanzien (AAS), zu denen unter anderem auch das Methamphetamin gehört (61). Letztere Substanz wird im westlichen Europa, verglichen mit asiatischen, amerikanischen und osteuropäischen Gebieten, allerdings kaum konsumiert.

Aufgrund der euphorisierenden psychotropen Wirkweise der AAS, werden diese vor allem auf Tanzveranstaltungen zur Leistungssteigerung eingenommen. Hohe kumulative Dosen, sowie der Beikonsum anderer Substanzen wie Alkohol, Cannabis oder auch der Mischkonsum mit anderen AAS, sind in dieser Szene üblich. Die Identifizierung mit dem Konsum assoziierter Begleiterscheinungen wie Psychopathologien, neuropsychologischen Defiziten und neurologischen Auffälligkeiten, ist daher von hoher klinischer Relevanz. Eine Vielzahl an Studien beschreibt spezifische Psychopathologien und neuropsychologische Defizite bei langjährigen AAS-Konsumenten (11; 46; 54). Die Frage, inwieweit diese Auffälligkeiten eine Ursache oder eine Folge des Drogenkonsums darstellen, konnte bisher nicht hinreichend beantwortet werden. Dies gilt ebenso für die Frage, ob die behavioralen Auffälligkeiten mit messbaren Veränderungen im zentralen Nervensystem in Zusammenhang stehen. Eine Vielzahl an tierexperimentellen Studien beschreibt neurotoxische Langzeitfolgen nach Amphetamin- und MDMA Konsum (4; 35; 53). Veränderungen an serotonergen und dopaminergen Nervenendigungen bei Ratten und nicht-humanen Primaten wurden wiederholt beschrieben (28;42;53). Es ist jedoch fraglich, ob sich diese Befunde auf den menschlichen Organismus übertragen lassen (17;24).

Zudem besteht Unklarheit darüber, inwieweit sich die vermuteten neurotoxischen Effekte von AAS in Veränderungen der grauen Substanz beim Menschen manifestieren und mittels aktueller bildgebender Methoden wie der Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisen lassen. Wenige Studien beschreiben eine veränderte neuronale Integrität, welche möglicherweise durch AAS-Konsum verursacht wurde (6;12;32). Die Befunde dieser Studien divergieren jedoch stark im Bezug auf die Lokalisierung der Auffälligkeiten, wodurch auch die Hypothesenbildung über potentielle neurotoxische

Wirkmechanismen erschwert wird. Die Heterogenität der Ergebnisse ist vermutlich eine Folge von unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen (z.B. unterschiedliche Konsumparameter), statistischen Analysen („region of interest“ vs. „whole brain analyses“) und methodologischen Einschränkungen durch den querschnittlichen, nicht-randomisierten Versuchsaufbau. Übereinstimmungen zwischen den Studien beziehen sich vor allem auf Veränderungen in medialen und (orbito-)frontalen sowie zingulären Arealen (12;32). Es wurden jedoch auch Massereduktionen in parietalen (32) und okzipitalen Gebieten (6;12) beschrieben. Vorangehend an diese Studie haben wir hirnmorphologische Parameter in drei Gruppen, welche sich in Konsumparametern voneinander unterschieden, untersucht (12). Dabei wurde die typische voxel-basierte Morphometrie dahingehend verbessert, dass Verzerrungen als Folge von nicht-linearen Transformationen minimiert wurden. Die Ergebnisse zeigten weitreichende kortikale Massereduktionen bei erfahrenen Konsumenten im medio-frontalen und dem anterior zingulären Kortex im Vergleich zu beginnenden Konsumenten und Kontrollprobanden. Das Fehlen von Gruppeneffekten der beiden zuletzt genannten Gruppen unterstützt die Hypothese, dass geringer Konsum keinen messbaren Einfluss auf die neuronale Integrität hat. Zudem entkräftet dies die alternative Hypothese, wonach die beschriebenen Effekte auf den Cannabiskonsum, welcher bei beginnenden und erfahrenen Konsumenten vergleichbar war, zurückzuführen sind.

Die Untersuchung der Integrität der weißen Masse wird aufgrund methodologischer Einschränkungen herkömmlicher voxel-basierter morphometrischer Analysen in diesem Bereich in der Regel mittels diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) untersucht. Studien, welche dieses Verfahren bei AAS-Konsumenten angewendet haben, berichten inkonsistente Ergebnisse. Während einige Studien keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Konsumenten und Kontrollprobanden feststellen konnten (12;14), berichten andere Studien Veränderungen der fraktionalen Anisotropie (FA) und des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) in thalamischen (13;44), kallosalen (44) und striatalen (1) Hirnregionen von Konsumenten. Die exakten Wirkmechanismen der strukturellen Veränderungen sind nicht hinreichend bekannt. Neben drogeninduziertem Zelltod könnten mikroanatomische Veränderungen in der synaptischen Stärke und Struktur, Änderungen der Plastizität, sowie Änderungen an den Zellkörpern und Kapillaren Ursachen der strukturellen Veränderungen sein (30).

In der vorliegenden Studie wurden Daten, welche in einer früheren Studie anhand anderer hirnmorphologischer Parameter analysiert wurden, erneut anhand kürzlich in der

Literatur beschriebener Parameter untersucht. Vornehmliches Interesse galt der Struktur der grauen Substanz (6;12) sowie volumetrischen Veränderungen in subkortikalen Strukturen (1;13). Die Einbeziehung zusätzlicher Parameter in die Analyse einer bereits untersuchten Stichprobe leistet einen signifikanten Beitrag zum Verständnis der spezifischen neurotoxischen Eigenschaften von AAS beim Menschen. Besonders die Analyse der kortikalen Dicke steht hierbei zentral, da dieser Parameter als ein sensibles Maß zur Feststellung von mikro-anatomischen Veränderungen der neurologischen Architektur gilt (30).

Die kortikale Dicke und das kortikale Volumen wurden bei 20 erfahrenen und 42 beginnenden AAS-Konsumenten sowie bei 16 gesunden Kontrollprobanden, analysiert. Basierend auf der zuvor beschriebenen Literatur wurden zusätzlich sechs subkortikale Strukturen ausgewählt, bei denen eine Vulnerabilität gegenüber den neurotoxischen Schäden von AAS-Konsum vermutet wird.

Alle in die Studie eingeschlossenen Drogenkonsumenten wurden von 2006 bis 2009 direkt in der Clubszene rekrutiert. Kontrollprobanden wurden anhand des Schneeballeffektes und durch Zeitungsinsertate rekrutiert. Da in der untersuchten Stichprobe der gleichzeitige Konsum verschiedener Substanzen üblich ist, wurden MDMA und Amphetamine zusammen untersucht. Die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl an Probanden, die lediglich eine bestimmte Substanz konsumieren, erwies sich als unrealistisch. Der Mischkonsum setzte sich vor allem aus Alkohol, Cannabis, MDMA und Amphetamin zusammen. Methamphetamin war hingegen in der untersuchten Stichprobe nicht vorhanden. Basierend auf vorhergehenden Studien wird vermutet, dass beginnende AAS-Konsumenten, im Vergleich zu den Kontrollprobanden, keine Abweichungen hinsichtlich der kortikalen Dicke und des Volumens aufweisen. Dahingegen wird hypothetisiert, dass erfahrene AAS-Konsumenten im Vergleich zu Kontrollprobanden und beginnenden AAS-Konsumenten eine verminderte kortikale Dicke und ein reduziertes kortikales Volumen in medialen und (orbito-) frontalen Arealen aufweisen. Zudem wurde untersucht, ob der Konsum von AAS einen Effekt auf das Volumen und die Form vom Hippocampus, Thalamus, Nucleus Accumbens, Putamen, Globus Pallidus und Nukleus Caudatus hat, da sich diese Strukturen in vorherigen Studien als funktionell oder metabolisch auffällig erwiesen haben (9;13;32).

Cortical Thinning in Amphetamine-Type Stimulant Users

Philip Koester^a, Marc Tittgemeyer^b, Daniel Wagner^a, Benjamin Becker^a, Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank^a, Jörg Daumann^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

^bMax-Planck-Institut für neurologische Forschung, Gleuler Str. 50, 50931 Cologne, Germany

Corresponding Author:

J. Daumann, PhD; Department of Psychiatry and Psychotherapy
University of Cologne
Kerpener Strasse 62, 50924 Cologne, Germany
Tel: +49 221 478 87113, Fax: +49 221 478 97543
E-mail: joerg.daumann@uk-koeln.de

Abstract

Accumulating evidence supports the hypothesis of ecstasy and amphetamine exhibiting neurotoxic properties in human recreational users. The extent and exact location of neuronal degeneration might also be associated with a specific profile of cognitive deterioration described in polydrug users. Voxel-based morphometry and cortical thickness analyses constantly gain attention for answering the question of associated neurological sequelae. We aimed to evaluate the integrity of cortical and subcortical structures in three groups that differ in the consumption of amphetamine-type stimulants. Cortical thickness, cortical grey matter volume and the shape of supposedly vulnerable subcortical structures were compared between 20 experienced users, 42 users with little exposure to these substances and 16 drug-naïve controls. Cortical thinning in experienced users compared to drug-naïve controls and low-exposure users was observed in medio-frontal regions. Effects of ecstasy and amphetamine on cortical volume were similar to those of cortical thickness, with volume reductions primarily in frontal, but also in occipital and parietal regions of low exposure and experienced users. These effects were differently lateralized for the different comparisons. The investigation of subcortical structures revealed non-significant bilateral shape differences in the hippocampi. Our data support the hypothesis that massive recreational amphetamine-type stimulant polydrug use is associated with a thinning of cortical grey matter. Disrupted neuronal integrity in frontal regions does fit well into models of addiction and the cognitive deterioration in amphetamine-type stimulant polydrug users. The exact neurotoxic mechanisms of polydrug ecstasy and amphetamine use, however, remain speculative.

Key Words MDMA, Amphetamine, ATS, Neurotoxicity, Cortical Thickness, Cortical Volume

3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA, “ecstasy”) and amphetamine (“speed”) belong to the most used illicit drugs worldwide as per the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2011). These synthetic substances are categorized as amphetamine-type stimulants (ATS) (UNODC, 2011). Due to their stimulating and euphorogenic effects, ATS are often used excessively with high cumulative doses on dance-parties. In animals there is a large body of evidence indicating long-lasting neurotoxic effects after administration of MDMA and amphetamine (Kolb, Gorny, Li, Samaha, & Robinson, 2003; Ricaurte, Martello, Katz, & Martello, 1992). Alterations of the dopaminergic and serotonergic systems have been described in laboratory rats and non-human primates (Hatzidimitriou, McCann, & Ricaurte, 1999; Melega, et al., 1997; Ricaurte, et al., 1992). However, it is still a matter of debate how to translate animal data to humans (Easton & Marsden, 2006; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009).

It remains unclear whether these neurotoxic effects are expressed in grey matter abnormalities in humans as measured by means of structural magnetic resonance imaging (MRI). A few studies have consistently reported disturbed neuronal integrity which is most probably caused by ATS use (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011; Kish, et al., 2010). However, studies differ substantially with respect to the exact locations of grey matter alterations and thus suffer from a clear hypothesis regarding the neuronal substrate underlying structural modification. Differing results might be attributable to differences in sample characteristics (drug use patterns etc.), statistical approaches (region of interest vs. whole brain analyses) and methodological shortcomings associated with the naturalistic study design. The most consistent findings of grey matter integrity alterations have been reported in medial (orbito-) frontal and anterior cingulate (J. Daumann, et al., 2011; Kish, et al., 2010) and, to a lesser extent, in parietal (Kish, et al., 2010) and occipital regions (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011). Preceding this study we analyzed structural MRI images regarding brain morphology in three groups, differing in the amount of substances they have used (J. Daumann, et al., 2011). We aimed to improve the standard voxel based morphometry analysis by relying on image transformations from the tract-based-spatial statistics (TBSS) analysis, thereby reducing the impact of non-linear transformations. Experienced users displayed widespread cortical grey matter density reductions along the medial frontal surface and the anterior cingulate compared to low-exposure users and drug-naïve controls. The absence of differences between the last two groups substantiated the hypothesis of measurable neurotoxicity after low exposure to these substances. It also debilitated the assumption that the co-use of cannabis might

have a major impact. In contrast, Cowan et al demonstrated cortical grey matter density reductions which for the most part were restricted to posterior, especially cerebellar and occipital regions (Cowan, et al., 2003).

Due to methodological shortcomings of voxel-based morphometry approaches to investigate white matter architecture, the integrity of white matter tracts is mostly assessed by means of diffusion tensor imaging (DTI). Results of studies using this technique on ATS polydrug users are, however, inconsistent. Whereas some studies did not find any significant group differences on DTI derived measures (J. Daumann, et al., 2011; de Win, et al., 2007), other studies reported drug-use induced changes in fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) in thalamic (de Win, et al., 2008; Moeller, Hasan, et al., 2007), callosal (Moeller, Hasan, et al., 2007) and striatal (Alicata, Chang, Cloak, Abe, & Ernst, 2009) regions. The exact mechanisms of conspicuous structural findings are not yet fully understood. Besides drug-induced cell death, microanatomical changes in synaptic strength and structure, altered plasticity, changes in soma size and capillary changes might lead to thinning of the cerebral cortex and changes in shape and size of subcortical structures (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009).

A recent study was the first to demonstrate cortical thinning in ATS users (Kish, et al., 2010). As this measure has been proven to be more sensitive to micro-anatomical changes in neurological architecture than common voxel-based morphometry analysis (Hutton, et al., 2009), the present study aimed to re-analyze the data which already have been analyzed (J. Daumann, et al., 2011) regarding parameters that in recent studies have proven to be sensitive to the effects of massive ATS use, especially cortical grey matter structure (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011) and structural (Alicata, et al., 2009; de Win, et al., 2008) changes in subcortical structures.

Acquiring additional structural parameters in a large sample that previously has been investigated with other methodologies significantly contributes to the knowledge regarding potential vulnerabilities in polydrug ATS users and might thereby add valuable information to the neurobiological model of the neurotoxic profile of ATS use in humans. Cortical thickness and cortical volume were compared between 20 experienced users, 42 users with limited ATS experience and 16 drug-naïve controls. Based on the literature above, we additionally selected six structures that have been found to display noticeable alterations in structural and functional analyses. Although we did not find any differences between the groups on DTI-derived measures in our previous analysis, we were interested

whether this analysis might reveal hints towards alterations reported by other groups.

All drug-using participants have been directly recruited from the local dance scene throughout 2006-2009. Control subjects were recruited by word of mouth and newspaper advertisements. As the concomitant use of several ATS is common in the investigated sample, MDMA and amphetamine users have been grouped together. It has shown to be impractical to recruit a reasonable number of participants who use only one substance for recreational purpose. Methamphetamine use, in contrast, was absent in the investigated sample. Based on previous results it is hypothesized that subjects with little exposure to MDMA and amphetamine do not display any alterations of the cortical structure, whereas experienced users are assumed to exhibit cortical thinning and cortical volume reductions compared to drug-naïve controls and low exposure users. We hypothesized that these effects are most prominent in medial (orbito-) frontal regions. Furthermore, we investigated whether the use of ATS has an effect on the volume and shape of the hippocampus, thalamus, nucleus accumbens, putamen, globus pallidus and nucleus caudatus, all of which have been reported to be functionally or metabolically affected by ATS use (J. Daumann, et al., 2005; de Win, et al., 2008; Kish, et al., 2010).

Experimental Procedure

Participants

The most important methodological and procedural characteristics of the study are summarized. Demographic characteristics and drug use patterns of the sample are equivalent to Daumann et al., 2011. Drug-naïve controls must not have had any experience with illicit drugs. Low exposure users were not allowed to have exceeded a lifetime consumption of more than five pills MDMA and/or 5 grams of amphetamine. Experienced users were included if they at least consumed 100 doses of MDMA and/or 50 grams of amphetamine in their life. Due to the frequent concomitant use of Marijuana in the sample, the use of cannabis was allowed for the 2 ATS-experienced groups until one day prior to imaging. All participants were at least 18 years old, had no positive drug screen on the day of the study with the exception of cannabis, had no current or previous severe alcohol abuse or dependence (according to DSM IV criteria) and no psychiatric or neurological disorder. The regular use of other illicit drugs (regular was defined as use once a month or more often over 6 months or longer over the past 2 years), contraindications to MRI and brain morphological irregularities in the MRI scan led to the exclusion of subjects. Eventually, 16 drug-naïve controls (9 men, mean age: 26.31+-

4.11), 42 low exposure users (31 men, mean age: 23.6 $\pm$ 5.27) and 20 experienced users (13 men, mean age: 26.6 $\pm$ 7.17) met inclusion criteria and participated in the study. In the present study the same data were investigated that previously have been analyzed by means of a voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics analysis (J. Daumann, et al., 2011). All study specific information is identical to this publication.

Procedure

Urine samples, which were screened for the most important recreationally used substances, have been collected and analyzed on the study day (enzyme-multiplied immunoassay, von Minden GmbH). A positive screening for amphetamines, methamphetamines, cocaine, benzodiazepine, barbiturates and opiates was an exclusion criterion. Self-reported drug histories, assessed by means of a semi-structured interview, have been validated by randomly collected hair samples, analyzed by the Institute of Legal Medicine of the University of Cologne. This way, the quantity of used ATS in the past six months has been validated for experienced and low-exposure users. As on the study day also neuropsychological measures were assessed, all participants were required to stay abstinent from any legal or illegal psychotropic substance except for cannabis seven days prior to imaging. The study was carried out in accordance with the declaration of Helsinki from 1975 and was approved by the local ethics committee. Following a detailed description of the study, written informed consent was obtained from all participants. Subjects had the assurance that they could withdraw from the study at any time without having to explain the reasons and received a payment for their participation. No screened participant was excluded, as all met the inclusion and exclusion criteria.

Image acquisition and processing

A Siemens Magnetom Trio Tim whole body MRI system operating at 3.0 Tesla, and a standard quadrature head coil was used for T1 image acquisition (flip angle=18°, TR=1930ms, TE=5.8ms, slice thickness=1.25mm, voxel size=1.0x1.0x1.25mm). Cortical thickness and cortical volume for each participants T1 weighted image were reconstructed using the freely available imaging software package Freesurfer v 5.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). The fully automated standard protocol, which has previously been described in detail, was followed (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & Dale, 2000; Fischl, Sereno, & Dale, 1999). In short, images were normalized, brain extracted and segmented, followed by a tessellation of the grey/white matter junction. The folded surface was inflated and topological defects were corrected. Next, the surfaces

of white-, grey matter and pial surfaces were reconstructed. The cortical thickness was computed as the shortest distance between the grey-white matter junction and the pial surface. Cortical volume was computed on the same pre-processed images by multiplying cortical thickness and pial surface. All images were aligned to standard space (MNI 305) and the cortical images were smoothed with a Gaussian kernel of 10 mm full width at half maximum (FWHM) to further reduce local variations in image quality. Despite existing hypotheses regarding the probable location of cortical grey matter abnormalities we decided to perform a fully automated whole brain analysis to validate the results of our previous analysis.

The same raw T1 weighted images were fed into a shape and appearance analysis, performed with FIRST v1.2 (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) (Patenaude, 2007; Patenaude, Smith, Kennedy, & Jenkinson, 2007, 2008), part of FSL 4.1.5 (FMRIB Software Library) (Smith, et al., 2004; Woolrich, et al., 2009). Six subcortical regions (hippocampus, thalamus, nucleus accumbens, putamen, nucleus caudatus and globus pallidus) have been modeled separately for both hemispheres. The analysis was performed following the automated standard protocol of FIRST. In brief, images were transformed linearly into MNI 152 (Montreal Neurological Institute) space, followed by an automated segmentation of designated structures based on shape models and voxel intensities. In a following step, boundaries between the structures were corrected using FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) to ensure that no overlap between structures occurred. All (pre-) processing steps for both analyses were checked for accuracy by visually inspecting skull stripping, segmentation, registration and surface-reconstruction results.

Statistics

Demographic data and drug use parameters were analyzed by means of ANOVA, χ^2 Fischer's Exact Test and unpaired t-tests. SPSS 17 (SPSS inc., Chicago) was used to compute all reported values.

For the group comparisons of cortical thickness and volume, QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast) was used. QDEC is a statistical tool implemented in Freesurfer, fitting the general linear model (GLM) to the group averaged data on a vertex by vertex analysis of variance (ANOVA). All groups were compared to each other, resulting in three contrasts: drug-naïve controls vs. low exposure users, drug-naïve controls vs. experienced users and low exposure users vs. experienced users. Images were smoothed

with an isotropic Gaussian kernel of 10mm full width at half maximum (FWHM). Correction for multiple comparisons was performed by means of cluster based (thresholded at $p < .05$) Monte Carlo simulation.

The group comparison regarding the shape of subcortical structures was performed by means of a multivariate general linear model on a per vertex basis, leading to a multivariate F-statistic (Pillai's Trace). Correction for multiple comparisons was performed by means of the false discovery rate (FDR). Both statistical analyses were performed with tools implemented in FSL 4.1.5. Additionally, the volume of these structures were computed by measuring the number voxels for each participant boundary corrected structures and performing three unpaired t-tests on these data, one for each contrast. After correction for multiple comparisons no group effect of volume and shape remained significant.

Results

Demographics and drug use parameters

Demographic characteristics of the sample and drug use patterns of the two ATS using groups are published elsewhere (J. Daumann, et al., 2011). For completeness, the most important results are summarized below and in table 1 and 2.

All groups were comparable in terms of gender distribution ($\chi^2 = 1.24$, $p = .539$) and age ($F = 2.64$, $p = .078$). ATS using groups did not differ significantly in terms of years of education ($F = 6.58$, $p = .74$). Drug-naïve controls, however, exhibited a significantly longer education than low exposure users ($F = 6.58$, $p = .009$) and experienced users ($F = 6.58$, $p = .004$). There was a clear concomitant use of MDMA and amphetamine in the investigated sample. Low-exposure and experienced users did not differ from each other with respect to the substances they had experience with ($\chi^2 = .984$, $p = .321$). All experienced users consumed MDMA and amphetamine. Only six low-exposure users had no experience with MDMA and 2 have not used amphetamines in their lives.

Table 1 Demographic sample characteristics

Characteristics	Controls (n=16)	Low Exposure (n=42)	Experienced (n=20)	F ¹ /t ² /χ ² /F ⁴	p
Present age	26.31	23.55	26.6	2.637 ¹	.078
Gender (m:f)	9:7	30:12	13:7	1.235 ³	.539
Education	17.46 (± 2.68)	14.92 (±2.74)	14.38 (±2.18)	6.583 ¹	.009(C/LE) .004(C/E) .740(LE/E)
Experience with...					
MDMA	0	36	20	3.163 ³	.075
amphetamine	0	40	20	.984 ³	.321
cannabis	0	41	19	.298 ³	.585
Last use of...					
MDMA (days)	-	670.03 (938.93)	43.6 (54.7)	2.969 ²	<.001
amphetamine (days)	-	393.15 (808.425)	141.8 (484.489)	1.511 ²	.136
cannabis (days)	-	90.17 (225.979)	157.06 (225.881)	-1.005 ²	.324

¹=F- values with post-hoc test (Scheffé); ²=t-values were calculated using unpaired t-test; 2-tailed (df = 60); ³=Comparison tested with χ², ⁴= post hoc values (Scheffé)

ATS groups were comparable in substances used and all relevant cannabis parameters. Experienced users consumed significantly more MDMA and amphetamine than low exposure users.

Table 2 Specific Drug use characteristics of the sample

Specific Drug Use Patterns	Controls (n=16)	Low Exposure (n=42)	Experience d (n=20)	F¹/t²	p
Lifetime dose MDMA (pills)	-	2.89 (±2.47)	398 (±342.69)	7.55 ²	<.001
Lifetime dose Amph (grams)	-	2.81 (±1.5)	258.34 (±320.39)	5.22 ²	<.001
Lifetime dose Cannabis (grams)	-	531.2 (±825.04)	898.55 (±1289.83)	1.36 ²	.180
Daily dose MDMA (pills/occasion)	-	1.02 (±0.69)	3.24 (±2.35)	5.68 ²	<.001
Daily dose Amph (milligrams/occasion)	-	451.19 (±288.71)	845 (±517.56)	3.85 ²	<.001
Daily dose Cannabis (joints/occasion)	-	1.85 (±1.48)	1.92 (±1.48)	0.05 ²	.853

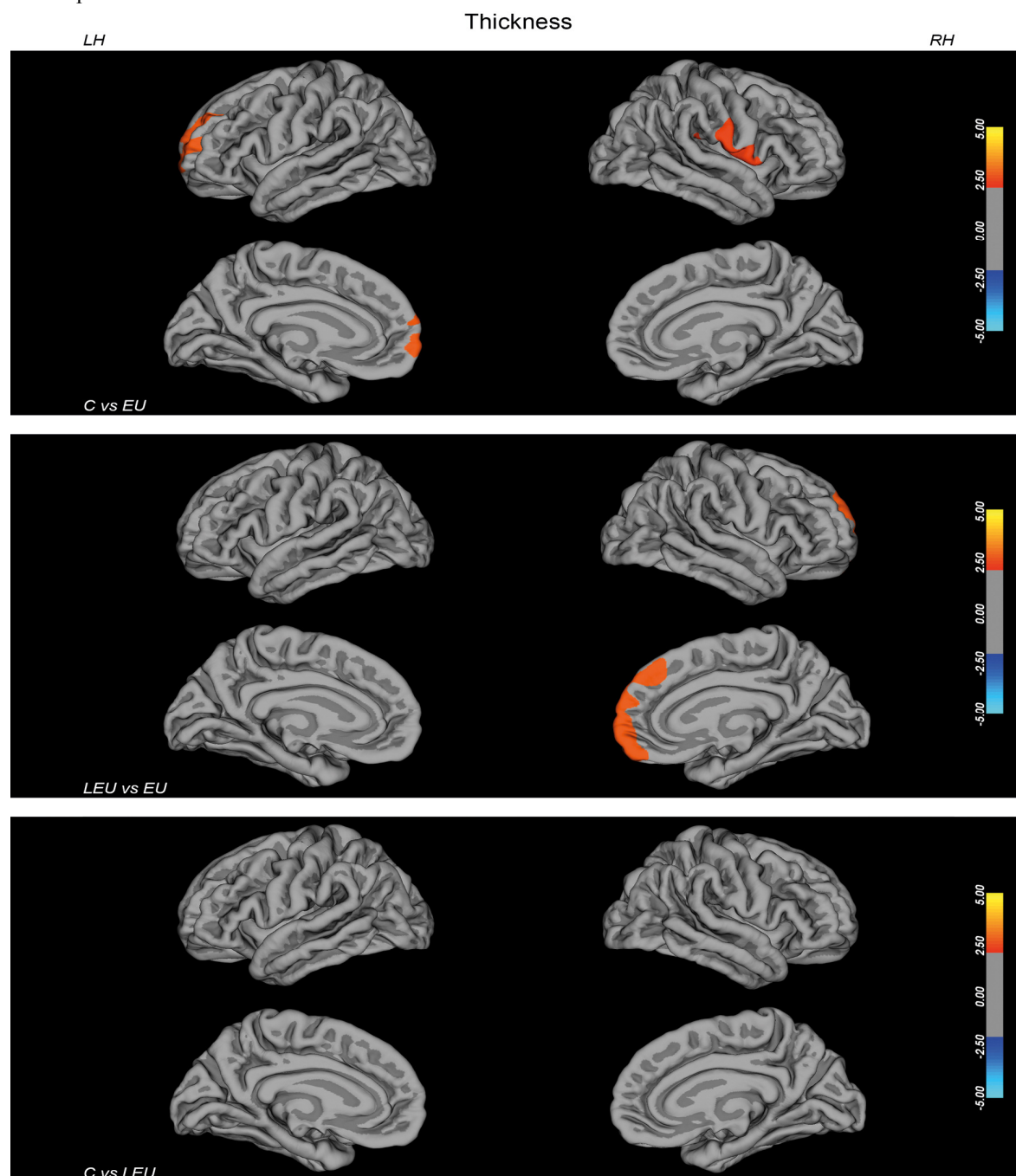
¹=F- values with post-hoc test (Scheffé); ²=t-values were calculated using unpaired t-test; 2-tailed (df = 60)

Cortical Thickness

Results of the analysis are visually summarized in Figure 1. Group differences in cortical thickness were most pronounced in experienced users compared to drug-naïve controls. In the left hemisphere, the middle frontal cortex and the frontopolar region in particular was significantly thinner in experienced users. In contrast, the right hemisphere of experienced users exhibited a cortical thinning near the central sulcus, compared to drug-naïve controls. Comparing experienced users to low-exposure users revealed no differences between the groups in the left hemisphere. In the right hemisphere, however, experienced users exhibited a decreased cortical thickness in the entire middle frontal

cortex, extending from orbitofrontal to superior regions of the frontal cortex. Low exposure users did not differ from drug-naïve controls on cortical thickness. Additionally the years of education of all participants were correlated with cortical thickness, but no significant results survived the correction for multiple comparisons.

Fig. 1 Results of cortical thickness analysis overlaid onto standard brain, $p < .05$, corrected for multiple comparisons by means of Monte Carlo Z Simulation. Values indicate $-\log(10)$ transformed p-statistics. Abbreviations: RH= right hemisphere, LH= left hemisphere, C=control subjects, LEU= low exposure users, EU=experienced users



Cortical Grey Matter Volume

Results are visually summarized in Figure 1. The group differences in cortical grey matter volume were, for the most part, similar to those obtained in the cortical thickness analyses. Experienced users exhibited decreased volume in frontal regions of the left hemisphere. Again, this effect stretched from the orbitofrontal to the superior frontal cortex. Additional to volume reductions nearby the central sulcus, the cortical volume analysis revealed supramarginal and occipital regions with a decreased volume of experienced users. Similar, yet less widespread results were obtained comparing low exposure users to experienced users for the left hemisphere. Primarily the volume of the middle frontal regions in the left hemisphere exhibited a decreased volume. The same areas were affected in the right hemisphere and additionally the precuneus revealed a decreased volume in experienced users. Small regions in the orbitofrontal (left hemisphere) and occipital (right hemisphere) displayed volume reductions in low-exposure users compared to drug-naïve controls.

Fig. 2 Results of cortical volume analysis overlaid onto standard brain, $p < .05$, corrected for multiple comparisons by means of Monte Carlo Z Simulation. Values indicate $-\log_{10}$ transformed p-statistics. Abbreviations: RH= right hemisphere, LH= left hemisphere, C=control subjects, LEU= low exposure users, EU=experienced users. Different colors represent varying effect sizes.

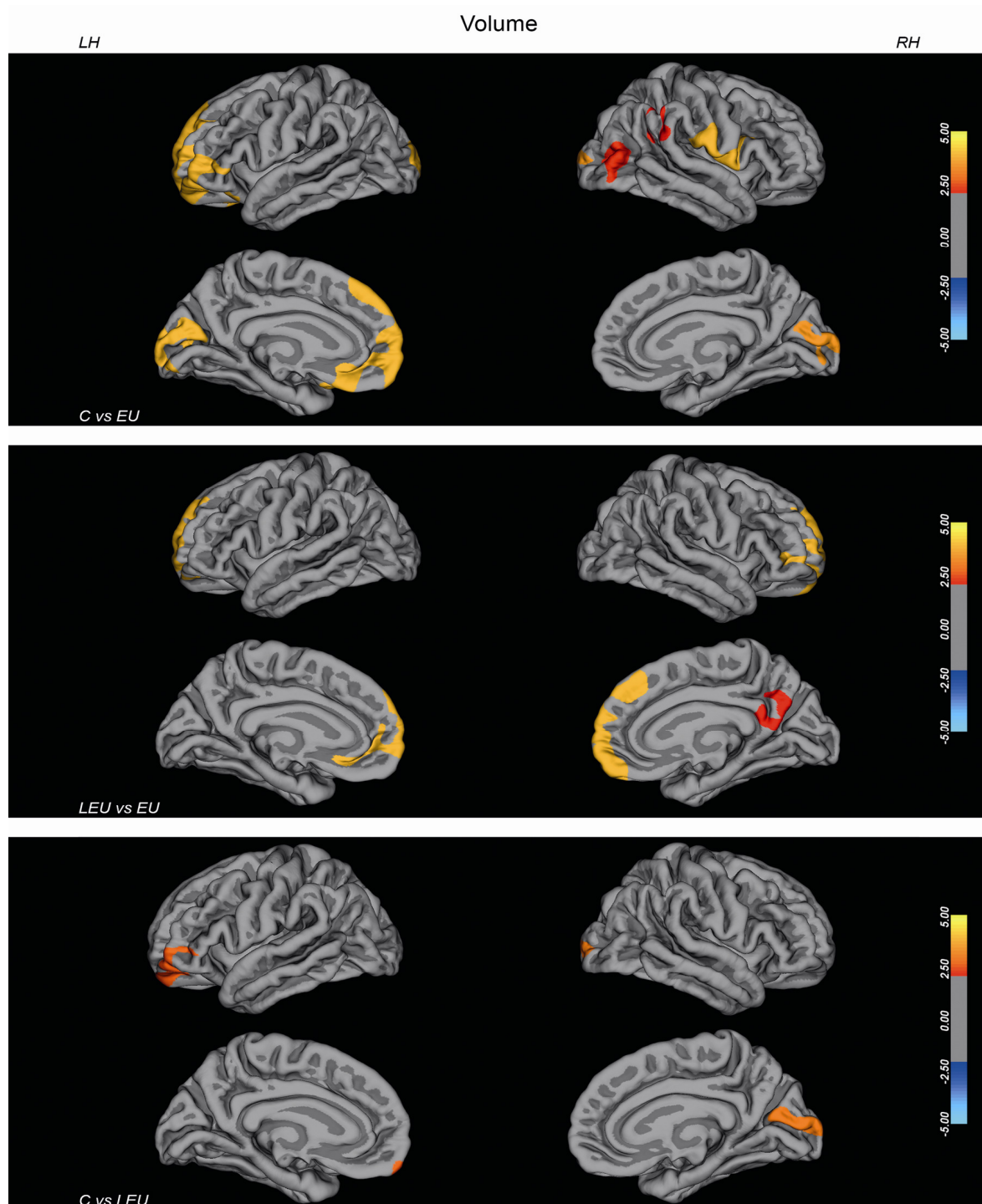


Table 3 Summary of imaging statistics for the three contrasts on cortical thickness and cortical volume

Contrast	Structure	Vertices	p
Cortical Thickness			
C vs. EU	LH superior frontal	1201.54	0.001
	RH postcentral	1128.18	0.003
LEU vs. EU	LH	-	-
	RH superior frontal	1202.45	0.001
C vs. LEU	LH	-	-
	RH	-	-
Cortical Volume			
C vs. EU	LH superior frontal	4863.52	<0.001
	LH pericalcarine	2012.85	<0.001
	RH postcentral	1309.50	<0.001
	RH lateral occipital	1108.99	<0.001
	RH lateral occipital	865.16	0.004
	RH inferior parietal	813.80	0.007
LEU vs. EU	LH superior frontal	1828.51	<0.001
	RH superior frontal	2465.86	<0.001
	RH precuneus	783.72	0.009
	LH rostral middle		
C vs. LEU	frontal	950.35	0.001
	RH lateral occipital	1025.93	<0.001

Abbreviations: C= controls; LEU= low-exposure users; EU= experienced users; LH= left hemisphere; RH=right hemisphere

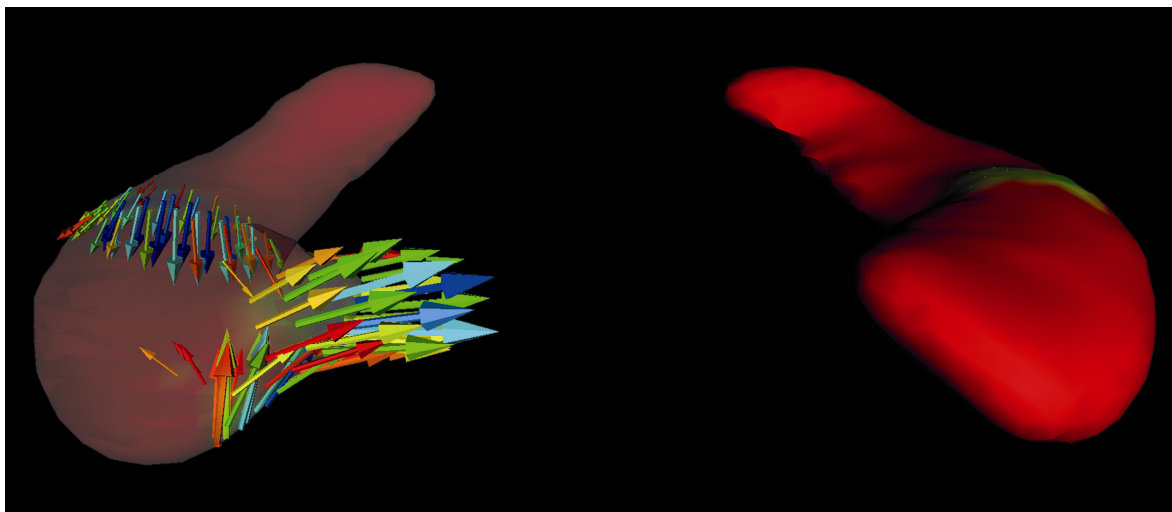
Volumetric Measures of Subcortical Structures

An example of the results is given in Figure 3. Comparing low exposure to drug-naïve controls revealed extensions in the right nucleus accumbens, the left hippocampus and the putamen bilaterally of the ATS group. Experienced users displayed extensions in the right hippocampus compared to low exposure users. Drug-naïve controls exhibited

extensions in both hippocampi compared to experienced users.

Volume of these structures, analyzed in a post-hoc manner, revealed no significant main effects between the three groups. The strongest, yet insignificant trend for volumetric group differences was observed for the left hippocampus.

Fig. 3 Results of Vertex analysis of the hippocampus for the comparison of controls > experienced users before correcting for multiple comparisons. The arrows indicate the direction of extension/constriction within the structure. After correction these results did not remain significant.



Discussion

The present study was performed to investigate multiple brain-morphological measures which in recent studies have been shown to be able to detect adverse effects associated with recreational MDMA and amphetamine use. Three groups, which in a former study have been analyzed by means of a tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry analysis, were re-analyzed regarding cortical thickness, cortical volume and the shape of subcortical structures. One major strength of the present study is the inclusion of three groups which both ends of typical recreational ATS users, encompassing even a group with massive substance use compared to other studies (Cowan, et al., 2003; Kish, et al., 2010). By including a group of low-exposure users we intended to verify the assumption that low exposure to ATS does not lead to measurable neurotoxic effects and to minimize the influence of confounding factors such as concomitant cannabis use and other pre-existing group differences associated with

substance use. Except for years of education, the three groups were comparable on the most important demographic measures. Low-exposure users and experienced users were also comparable in terms of cannabis use patterns, making it implausible that the described effects are attributable to the co use of cannabis.

After correction for multiple comparisons, the analyses on shape and volume of subcortical structures did not reveal any significant group differences. In the literature, reports on neuro-anatomically altered subcortical structures are inconsistent (J. Daumann, et al., 2011; de Win, et al., 2007; Moeller, Hasan, et al., 2007). Several studies have demonstrated differences in fractional anisotropy (FA) of ATS users compared to controls (Alicata, et al., 2009; de Win, et al., 2008; Moeller, Hasan, et al., 2007), whereas other studies failed to demonstrate differences in DTI-derived measures (J. Daumann, et al., 2011; de Win, et al., 2007). These varying results might be attributable to differences in drug use patterns (e.g. presence of methamphetamine use) and applied statistics (e.g. region of interest vs. whole brain analysis). If group differences in FA have been reported, they were mostly associated with the nucleus caudatus, putamen and the thalamus. Additionally, volumetric differences in subcortical structures between MDMA users and drug-naïve controls have been demonstrated in the globus pallidus, nucleus caudatus, putamen and thalamus in a sub-group of ATS users with the co-use of methamphetamine (Kish, et al., 2010). In our sample, however, we did not find major differences in shape or volume of subcortical structures between the three investigated groups. One reason for the lack of significant group differences in the present study might be that methamphetamine use was absent in our sample. This is particularly important as research has shown that methamphetamine has stronger neurotoxic properties than amphetamine (Hall, Stanis, Marquez Avila, & Gulley, 2008; Yamamoto, Moszczynska, & Gudelsky, 2010; Zolkowska, Rothman, & Baumann, 2006).

Results of studies investigating the grey matter are also inconsistent, although most evidence points towards neuronal density and cortical thickness reductions in frontal regions (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011; Kish, et al., 2010). Despite this evidence we deliberately decided to perform a fully automated whole-brain analysis to validate previous results and to exclude the possibility of any operator bias. Cortical thinning and cortical grey matter volume reductions have been observed and are probably the result of regular and massive ATS polydrug use. These effects were most pronounced in medial frontal regions. The strongest effects on cortical thickness and volume were

observed by comparing experienced users to either drug-naïve controls or low-exposure users. Expectedly, low exposure users did not differ from drug-naïve controls on cortical thickness. However, cortical grey matter volume reductions in low exposure users have been found for this comparison.

These results add to findings regarding the effects of ATS use on neuronal integrity. Recent reports suggest that the cortex might be especially prone to the neurotoxic effects of ATS (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Kish, et al., 2010). Grey matter concentration reductions (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011) and cortical thinning (Kish, et al., 2010) have been demonstrated in medial frontal and cingulate but also in parietal and occipital (Cowan, et al., 2003) regions.

Studies on functional MRI, psychopathology and cognitive impairment of ATS user further validate the finding of primarily frontal structures being vulnerable to the neurotoxic effects of ATS polydrug use. The (pre-) frontal cortex has been associated with higher order cognitive abilities and top-down information processing (Koechlin & Hyafil, 2007; Koenigs, et al., 2007). Studies investigating cognitive functions in recreational ATS users described impairments in cognitive functions associated to the orbitofrontal and the dorsolateral prefrontal cortex, such as working memory, decision making and cognitive as well as inhibitory control (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006; Gouzoulis-Mayfrank, et al., 2000; Hanson, Luciana, & Sullwold, 2008; Moeller, Steinberg, et al., 2007; Morgan, Impallomeni, Pirona, & Rogers, 2006; Quednow, et al., 2007; Rogers, et al., 1999). Response patterns of ATS users on a decision making task have been reported to be comparable to patients with damage to the orbitofrontal cortex, displaying disinhibited and impulsive decisions (Rogers, et al., 1999). Similar cognitive impairments on inhibitory control and decision making have been described in amphetamine and methamphetamine users (Aron & Paulus, 2007; Ornstein, et al., 2000). It is assumed that primarily the disinhibited and compulsive behavior is responsible for the poor performance of polydrug users on decision making and executive functioning tasks. Accompanied by these noticeable cognitive functions, recreational ATS users have shown abnormal activity in the underlying frontal networks (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, Jr., Fischermann, Heekeren, Thron, & Gouzoulis-Mayfrank, 2004; Valdes, et al., 2006).

During the last years, neural alterations, particularly in the OFC, have been suggested to play a major role in animal and human models of addiction (Koob & Simon, 2009;

Schoenbaum, Roesch, & Stalnaker, 2006; Schoenbaum & Shaham, 2008). Most authors suggest that drug use is, in part, mediated by drug-induced changes in orbitofrontal functions and structures (Koob & Simon, 2009; Schoenbaum & Shaham, 2008). Cellular adaptations in dopaminergic and/or glutamatergic projections as a result of chronic drug use have been proposed to underlie alterations in OFC (Schoenbaum & Shaham, 2008; Volkow, Fowler, Wang, Baler, & Telang, 2009). Results of the present study, together with previous findings indicating thinning of the frontal cortex in ATS cocaine, methamphetamine and alcohol dependent users, are in line with this hypothesis (Durazzo, et al., 2011; Kim, et al., 2006; Makris, et al., 2008; Tanabe, et al., 2009; Thompson, et al., 2004).

Although not consistent, neuropsychological, neurophysiological and functional fMRI data also support the hypothesis of neurological alterations in parietal and occipital regions. The parietal cortex, with a dense interconnection to the dorsolateral prefrontal cortex, has been associated spatial and attentional processes (Coull, Frith, Frackowiak, & Grasby, 1996; Hopfinger, Buonocore, & Mangun, 2000). MDMA polydrug users have been found to perform functionally below control subjects on tasks visual recognition and spatial working memory tasks (Fox, et al., 2002). Additionally, a hypoactivation of the parietal cortex has repeatedly been associated with deficits in attentional shifting and rigid stimulus-response patterns in methamphetamine users compared to drug naïve controls (Paulus, Hozack, Frank, Brown, & Schuckit, 2003; Paulus, Tapert, & Schuckit, 2005). An attenuated neural response in the parietal lobe has also been described in event-related potential (ERP) recordings during verbal recognition (Burgess, Venables, Jones, Edwards, & Parrott, 2011). The role of serotonergic functions has also been discussed in conjunction with deficits in visual orienting, which is mostly associated with the primary visual cortex (Brown, Edwards, McKone, & Ward, 2007). This low-level visual processing has found to be altered in MDMA polydrug users, which was interpreted in terms of serotonergic dysfunction in the occipital cortex (Dickson, Bruno, & Brown, 2009).

The specific mechanisms underlying cortical thinning in ATS users in the present study are not known. Structural MR-imaging cannot provide information about the microstructure of the brain or cytoarchitectonic details. Besides possibly pre-existing group differences in the current sample, drug induced changes in synaptic strength and structure, altered plasticity, changes in soma and nuclei size as well as changes in glia and capillary changes and cell death might be responsible for cortical thinning in ATS

polydrug users (Hutton, et al., 2009). In addition, the direction of the causal relationship between structural alteration and drug use, and how these are related to dysfunctional neuronal activity, psychopathology and cognition, is not yet understood.

A second conclusion emerging from the results of the present study refers to the ambiguity of affected regions in conjunction with the used methodology. Whereas the analysis of cortical thickness exclusively demonstrated group differences in frontal regions, thereby supporting recent findings from our previous analysis in the same sample, the analysis on cortical volume additionally revealed occipital and parietal group differences (J. Daumann, et al., 2011). Although other studies also reported posterior cortical grey matter volume reductions (Cowan, et al., 2003; Kish, et al., 2010), these results are surprising as neither the previously applied VBM analysis on the same sample (J. Daumann, et al., 2011) nor the cortical thickness analysis of the present study revealed any group differences in occipital regions. Furthermore, the analysis unexpectedly displayed minor cortical volume reductions in low exposure users compared to drug-naïve controls. It is unlikely that this result is caused by pre-existing group differences or low exposure to ATS alone, but rather is caused by the differing methodological approach. Cortical thickness is a specific structural parameter, which is even able to detect minor changes in thickness induced by cognitive training (Engvig, et al., 2010). However, it does not reveal any information on exact neuronal mechanisms. The analysis on cortical volume might be hyper-sensitive to micro-anatomical changes. Cortical thickness specifically measures the distance of pial and grey matter surface at each voxel, whereas volumetric voxel based measures are additionally dependent on the surface area and hence cortical folding patterns. Due to this, common volumetric VBM studies have been shown to be more sensitive to noise (Hutton, et al., 2009). In our previous study we aimed to minimize these effects by using DTI space, hypothesizing that this would alleviate a bias due to non-linear transformations. The results of the previous study have been validated, as in the cortical thickness analysis primarily frontal areas have found to be affected. Additional alterations in parietal and occipital areas might be associated with differing methodologies of the analyses. As these posterior regions have also been found to be affected in other studies (Cowan, et al., 2003; Kish, et al., 2010), these results are also assumed to give a valid impression of possible neurotoxic damages associated with ATS use.

All conclusions are inherently linked to limitations associated with the design of the present study. Most importantly, no randomization has taken place. Pre-existing group

differences and associated alternative hypotheses cannot be ruled out. Drug naïve controls exhibited significantly more years of education than low-exposure and experienced users. However, correlational analyses did not reveal any association between years of education and cortical thickness and cortical volume. Data on alcohol and nicotine consumption have not been collected. Both substances have been associated with reduced grey matter volume and cortical thickness in the prefrontal cortex and the dorsal ACC (Gallinat, et al., 2006; Kuhn, Schubert, & Gallinat, 2010; Lawyer, et al., 2010; Mechtcheriakov, et al., 2007) and might have, if differentially distributed across groups, affected the results. A third limitation inherent to this design is the inability to disentangle the discrete effects of these substances. As can be seen in table 1, virtually all participants were polydrug ATS users. It is therefore impossible to attribute cortical thickness and volume reductions to either MDMA, amphetamine, cannabis or a combination of these. However, the primary goal of the study was to demonstrate the effects of recreational ATS use on brain-morphological measures in a sample of typical users. A last limitation is based on the fact that drug use patterns were based on self-reported histories which may be inaccurate. To account for this, randomly taken hair samples were collected from some participants and analyzed by the Institute of Legal Medicine of the University of Cologne, which verified the consumed quantity of ATS. Furthermore, studies validating self-reported voluntary substance use found a high reliability of the reported drug quantity (Martin & Newman, 1988; Rothe, et al., 1997).

The results of the present study might add important information to the otherwise scarce body of literature on direct neurotoxic effects of MDMA and amphetamine in recreational human users. First, the suspicion substantiates that the (frontal) cortex is prone to the neurotoxic effects of either MDMA, amphetamine or both. The most consistent findings about the neurotoxicity of human polydrug ATS use have been found here (Cowan, et al., 2003; J. Daumann, et al., 2011; Kish, et al., 2010) and were replicated in the present study. These findings are also coherent with knowledge about brain functioning and performance of users on cognitive tasks with a high load on pre-frontal brain regions and psychopathology. It is supposed that serotonergic neurons, originating in the raphe nucleus, are vulnerable to the effects of MDMA. This hypothesis is also supported by the finding that the neurotoxic effects in animals are reversible, and that the time of recovery is dependent on the distance neurons have to re-innervate from the raphe nucleus to the affected region (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). In contrast, we did not find any significant group differences in shape and volume of subcortical structures, which were

supposed to be vulnerable to the effects of ATS. Due to the design of the study at hand, we cannot conclusively answer the questions whether grey matter thickness and cortical volume differences are a consequence or rather a cause of ATS use.

Acknowledgement

This study was supported in part by a grant to E. Gouzoulis-Mayfrank and J. Daumann from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG GO 717/6-1/2).

Financial disclosure

All authors certify that there is no actual or potential financial interest in relation to the subject matter or materials discussed in this manuscript.

References

- Alicata, D., Chang, L., Cloak, C., Abe, K., & Ernst, T. (2009). Higher diffusion in striatum and lower fractional anisotropy in white matter of methamphetamine users. *Psychiatry Res*, 174(1), 1-8.
- Aron, J. L., & Paulus, M. P. (2007). Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction*, 102 Suppl 1, 33-43.
- Brown, J., Edwards, M., McKone, E., & Ward, J. (2007). A long-term ecstasy-related change in visual perception. *Psychopharmacology (Berl)*, 193(3), 437-446.
- Burgess, A. P., Venables, L., Jones, H., Edwards, R., & Parrott, A. C. (2011). Event related potential (ERP) evidence for selective impairment of verbal recollection in abstinent recreational methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")/polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*, 216(4), 545-556.
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Grasby, P. M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, 34(11), 1085-1095.
- Cowan, R. L., Lyoo, I. K., Sung, S. M., Ahn, K. H., Kim, M. J., Hwang, J., et al. (2003). Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend*, 72(3), 225-235.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
- Daumann, J., Fischermann, T., Heekeren, K., Henke, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2005). Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology (Berl)*, 180(4), 607-611.
- Daumann, J., Jr., Fischermann, T., Heekeren, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 56(5), 349-355.
- Daumann, J., Koester, P., Becker, B., Wagner, D., Imperati, D., Gouzoulis-Mayfrank, E., et al. (2011). Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 54(2), 794-801.
- de Win, M. M., Jager, G., Booij, J., Reneman, L., Schilt, T., Lavini, C., et al. (2008). Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain*, 131(Pt 11), 2936-2945.
- de Win, M. M., Reneman, L., Jager, G., Vlieger, E. J., Olabarriaga, S. D., Lavini, C., et al. (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology*, 32(2), 458-470.
- Dickson, C., Bruno, R., & Brown, J. (2009). Investigating the role of serotonin in visual orientation processing using an 'ecstasy' (MDMA)-based research model. *Neuropsychobiology*, 60(3-4), 204-212.
- Durazzo, T. C., Tosun, D., Buckley, S., Gazdzinski, S., Mon, A., Fryer, S. L., et al. (2011). Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1187-1200.
- Easton, N., & Marsden, C. A. (2006). Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans? *J Psychopharmacol*, 20(2), 194-210.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A., et al.

- (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*, 52(4), 1667-1676.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), 195-207.
- Fox, H. C., McLean, A., Turner, J. J., Parrott, A. C., Rogers, R., & Sahakian, B. J. (2002). Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA ("ecstasy") polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*, 162(2), 203-214.
- Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L. K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., et al. (2006). Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1744-1750.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*, 101(3), 348-361.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2009). Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(3), 305-317.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H. J., et al. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(6), 719-725.
- Hall, D. A., Stanis, J. J., Marquez Avila, H., & Gulley, J. M. (2008). A comparison of amphetamine- and methamphetamine-induced locomotor activity in rats: evidence for qualitative differences in behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 195(4), 469-478.
- Hanson, K. L., Luciana, M., & Sullwold, K. (2008). Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users. *Drug Alcohol Depend*, 96(1-2), 99-110.
- Hatzidimitriou, G., McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. (1999). Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci*, 19(12), 5096-5107.
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci*, 3(3), 284-291.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48(2), 371-380.
- Kim, S. J., Lyoo, I. K., Hwang, J., Chung, A., Hoon Sung, Y., Kim, J., et al. (2006). Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(2), 221-228.
- Kish, S. J., Lerch, J., Furukawa, Y., Tong, J., McCluskey, T., Wilkins, D., et al. (2010). Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C]DASB and structural brain imaging study. *Brain*, 133(Pt 6), 1779-1797.
- Koechlin, E., & Hyafil, A. (2007). Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science*, 318(5850), 594-598.
- Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., Cushman, F., Hauser, M., et al. (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*,

- 446(7138), 908-911.
- Kolb, B., Gorny, G., Li, Y., Samaha, A. N., & Robinson, T. E. (2003). Amphetamine or cocaine limits the ability of later experience to promote structural plasticity in the neocortex and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(18), 10523-10528.
- Koob, G. F., & Simon, E. J. (2009). The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues*, 39(1), 115-132.
- Kuhn, S., Schubert, F., & Gallinat, J. (2010). Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biol Psychiatry*, 68(11), 1061-1065.
- Lawyer, G., Bjerkan, P. S., Hammarberg, A., Jayaram-Lindstrom, N., Franck, J., & Agartz, I. (2010). Amphetamine dependence and co-morbid alcohol abuse: associations to brain cortical thickness. *BMC Pharmacol*, 10, 5.
- Makris, N., Gasic, G. P., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Kaiser, J. R., Lee, M. J., et al. (2008). Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction--a reflection of both drug use and a pre-existing disposition to drug abuse? *Neuron*, 60(1), 174-188.
- Martin, G. L., & Newman, I. M. (1988). Assessing the validity of self-reported adolescent cigarette smoking. *J Drug Educ*, 18(4), 275-284.
- Mechtcheriakov, S., Brenneis, C., Egger, K., Koppelstaetter, F., Schocke, M., & Marksteiner, J. (2007). A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(6), 610-614.
- Melega, W. P., Raleigh, M. J., Stout, D. B., Lacan, G., Huang, S. C., & Phelps, M. E. (1997). Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine- and methamphetamine-induced neurotoxicity in the vervet monkey. *Brain Res*, 766(1-2), 113-120.
- Moeller, F. G., Hasan, K. M., Steinberg, J. L., Kramer, L. A., Valdes, I., Lai, L. Y., et al. (2007). Diffusion tensor imaging eigenvalues: preliminary evidence for altered myelin in cocaine dependence. *Psychiatry Res*, 154(3), 253-258.
- Moeller, F. G., Steinberg, J. L., Lane, S. D., Buzby, M., Swann, A. C., Hasan, K. M., et al. (2007). Diffusion tensor imaging in MDMA users and controls: association with decision making. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 33(6), 777-789.
- Morgan, M. J., Impallomeni, L. C., Pirona, A., & Rogers, R. D. (2006). Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1562-1573.
- Ornstein, T. J., Iddon, J. L., Baldacchino, A. M., Sahakian, B. J., London, M., Everitt, B. J., et al. (2000). Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*, 23(2), 113-126.
- Patenaude, B. (2007). *Bayesian Statistical Models of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation*. Unpublished Thesis.
- Patenaude, B., Smith, S., Kennedy, D., & Jenkinson, M. (2007). *FIRST - FMRIB's integrated registration and segmentation tool*. Paper presented at the Human Brain Mapping Conference.
- Patenaude, B., Smith, S., Kennedy, D., & Jenkinson, M. (2008). *Improved Surface Models for FIRST*. Paper presented at the Human Brain Mapping Conference.
- Paulus, M. P., Hozack, N., Frank, L., Brown, G. G., & Schuckit, M. A. (2003). Decision making by methamphetamine-dependent subjects is associated with error-rate-independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biol Psychiatry*, 53(1), 65-74.
- Paulus, M. P., Tapert, S. F., & Schuckit, M. A. (2005). Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse.

- Arch Gen Psychiatry*, 62(7), 761-768.
- Quednow, B. B., Kuhn, K. U., Hoppe, C., Westheide, J., Maier, W., Daum, I., et al. (2007). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*, 189(4), 517-530.
- Ricaurte, G. A., Martello, A. L., Katz, J. L., & Martello, M. B. (1992). Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther*, 261(2), 616-622.
- Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., et al. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20(4), 322-339.
- Rothe, M., Pragst, F., Spiegel, K., Harrach, T., Fischer, K., & Kunkel, J. (1997). Hair concentrations and self-reported abuse history of 20 amphetamine and ecstasy users. *Forensic Sci Int*, 89(1-2), 111-128.
- Schoenbaum, G., Roesch, M. R., & Stalnaker, T. A. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci*, 29(2), 116-124.
- Schoenbaum, G., & Shaham, Y. (2008). The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry*, 63(3), 256-262.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-219.
- Tanabe, J., Tregellas, J. R., Dalwani, M., Thompson, L., Owens, E., Crowley, T., et al. (2009). Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry*, 65(2), 160-164.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., Simon, S. L., Geaga, J. A., Hong, M. S., Sui, Y., et al. (2004). Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*, 24(26), 6028-6036.
- UNODC. (2011). 2011 Global ATS Assessment. *United Nations Publication*, http://www.unodc.org/documents/ATS/ATS_Global_Assessment_2011.pdf.
- Valdes, I. H., Steinberg, J. L., Narayana, P. A., Kramer, L. A., Dougherty, D. M., Swann, A. C., et al. (2006). Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. *Psychiatry Res*, 147(2-3), 239-242.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 3-8.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., et al. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, 45(1 Suppl), S173-186.
- Yamamoto, B. K., Moszczynska, A., & Gudelsky, G. A. (2010). Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*, 1187, 101-121.
- Zolkowska, D., Rothman, R. B., & Baumann, M. H. (2006). Amphetamine analogs increase plasma serotonin: implications for cardiac and pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther*, 318(2), 604-610.

Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, mit Hilfe von bildgebenden Verfahren potentielle neurotoxische Effekte von MDMA und Amphetaminen beim Menschen zu untersuchen. Drei Konsumentengruppen, welche bereits in einer vorangegangenen Studie mittels diffusionsgewichteter Bildgebung und einer voxel-basierten Morphometrie analysiert wurden, wurden in der vorliegenden Studie nochmals hinsichtlich der kortikalen Dicke, des kortikalen Volumens und der Form ausgewählter subkortikaler Strukturen miteinander verglichen. Die Stichprobe der Probanden in der vorliegenden Studie umfasste sowohl beginnende Konsumenten mit niedrigem Konsum von amphetaminartigen Stimulanzien als auch regelmäßige Konsumenten von AAS und eine gesunde Kontrollgruppe. Die Gruppe der beginnenden AAS-Konsumenten wurde mit einbezogen, um die Annahme zu bestätigen, dass der marginale Konsum von AAS nicht mit messbaren neurotoxischen Schäden einhergeht. Ferner konnten mit dem Einschluss dieser Gruppe mögliche Störfaktoren, wie zum Beispiel der Begleitkonsum von Cannabis, kontrolliert werden. Abgesehen von den Bildungsjahren waren die drei Gruppen vergleichbar in allen erhobenen demografischen Charakteristika. Beginnende und erfahrene Konsumenten zeigten zudem einen vergleichbaren Cannabiskonsum. Diese Tatsache macht es unwahrscheinlich, dass die beschriebenen Ergebnisse auf direkte oder interagierende Effekte vom Cannabis zurückzuführen sind.

Nach Korrektur für multiple statistische Vergleiche ergab die Analyse der Form und des Volumens der subkortikalen Strukturen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Das Fehlen von Befunden stimmt mit den Ergebnissen unserer früheren DWI-Analyse überein. Trotzdem wurde zuvor keine gerichtete Hypothese für die hier untersuchten Parameter formuliert, da die Ergebnisse anderer Studien zu neuroanatomischen Veränderungen subkortikaler Strukturen aufgrund von AAS-Konsum inkonsistent sind (12; 14; 44). Einige Studien berichteten über Unterschiede der fraktionalen Anisotropie (FA) im Nukleus Caudatus, Putamen und Thalamus bei AAS-Konsumenten im Vergleich zu Kontrollprobanden (1;13; 44), andere Studien berichten keine derartigen Unterschiede (12;14). Diese Heterogenität der Ergebnisse ist möglicherweise durch verschiedene AAS-Konsummuster der Probanden sowie durch Unterschiede in der statistischen Auswertung zu begründen. Volumenbezogene Unterschiede der subkortikalen Strukturen Globus Pallidus, Nukleus Caudatus, dem Putamen und dem Thalamus konnten zwischen MDMA- und Methamphetamin-Konsumenten und Kontrollprobanden nachgewiesen

werden (32). Der Grund für das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden in der vorliegenden Studie ist möglicherweise der fehlende Konsum von Methamphetamin in unserer Stichprobe. Es wird vermutet, dass Methamphetamin ein deutlich höheres neurotoxisches Potential aufweist als klassische Amphetamine und MDMA (26;65;66).

Bisherige Studien zur Integrität der grauen Substanz bei AAS-Konsumenten sind ebenfalls weitestgehend inkonsistent, auch wenn übereinstimmende Ergebnisse für mediofrontale Areale berichtet wurden (6;12;32). Trotz dieser Hinweise wurde in der vorliegenden Studie eine vollautomatisierte und damit konservative Analyse des gesamten Gehirns durchgeführt, um die vorhergehenden Studienresultate hypothesenfrei zu überprüfen und die Möglichkeit eines Beobachterfehlers auszuschließen. Dabei wurde sowohl eine Reduktion der kortikalen Dicke als auch des kortikalen Volumens bei AAS-Konsumenten beobachtet. Die festgestellten Effekte sind in medio-frontalen Hirnregionen besonders deutlich und sind vermutlich eine Folge des regelmäßigen und intensiven Mischkonsums. Die stärksten Gruppenunterschiede bei der kortikalen Dicke und dem kortikalen Volumen wurden im Vergleich von erfahrenen Konsumenten zu beginnenden Konsumenten und Kontrollprobanden festgestellt. Konform mit unserer Hypothese, sind beginnenden AAS-Konsumenten im Bezug auf die kortikale Dicke nicht von Kontrollprobanden zu unterscheiden. Jedoch wurde eine parietale Reduktion der grauen Substanz bei beginnenden AAS-Konsumenten im Vergleich zu Kontrollprobanden festgestellt.

Die Ergebnisse dieser Studie ergänzen frühere Erkenntnisse hinsichtlich der potenziellen neurotoxischen Effekte von AAS. Aktuelle Untersuchungen bestätigen, dass die Großhirnrinde besonders anfällig für die neurotoxischen Effekte von AAS ist (6; 12; 24; 32). Eine Reduktion des kortikalen Volumens (6;12) und eine verringerte kortikale Dicke wurden in medio-frontalen und zingulären (32), aber auch parietalen und okzipitalen Hirnregionen beobachtet (6). Diese Befunde und die daraus abgeleitete Hypothese einer erhöhten frontalen Vulnerabilität, werden zusätzlich durch Studien über funktionelle magnetresonanztomographische (fMRT), psychopathologische sowie neurokognitive Begleiterscheinungen von AAS-Konsum bekräftigt. Der präfrontale Kortex wird mit höheren kognitiven Funktionen und top-down Informationsverarbeitung in Verbindung gebracht (33; 34). Untersuchungen über die neuropsychologische Performanz von AAS-Konsumenten berichten von kognitiven Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, der Inhibitionsfähigkeit und der Entscheidungsfindung, welche mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem orbitofrontalen Kortex wiederholt in Verbindung gebracht

wurden (23; 25; 27;44; 45; 52; 54). Die Performanz von AAS-Konsumenten bei einer Aufgabe zur Entscheidungsfindung erwies sich in einer Studie als vergleichbar zu der von Patienten mit einer orbitofrontalen Hirnläsion, vor allem hinsichtlich disinhibierter und impulsiver Entscheidungen (54). Vergleichbare kognitive Beeinträchtigungen wurden bei Konsumenten von klassischen Amphetaminen und Methamphetamin festgestellt (2; 46). Es wird angenommen, dass vornehmlich die Disinhibition und Impulsivität zu den Beeinträchtigungen der Entscheidungsfindung und der exekutiven Funktionen führen. Begleitend zu den kognitiven Beeinträchtigungen zeigen AAS-Konsumenten auch eine veränderte funktionelle Aktivität dieser frontalen Regelkreise (7;10;62). Unter anderem durch die Befunde der defizitären Entscheidungsfindung bei Drogenkonsumenten wird den neuronalen Veränderungen im orbitofrontalen Kortex eine entscheidende Rolle bei Modellen zum Suchtverhalten bei Mensch und Tier zugesprochen (36; 56; 57). Eine Vielzahl an Studien legt nahe, dass Substanzmissbrauch mit substanzinduzierten Veränderungen der orbitofrontalen Strukturen und Funktionen einhergeht (36; 57). Es wird vermutet, dass zelluläre Adaptionen in dopaminergen und/oder glutamatergen Projektionen als Folge chronischen Drogenkonsums den Veränderungen im orbitofrontalen Kortex zugrunde liegen (57;63). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und Studien anderer Autoren im Bezug auf die kortikale Integrität nach dem Konsum von AAS, Kokain, Methamphetamin, oder Alkoholabhängigen, bekräftigen die Hypothese der zellulären Adaption (16; 31; 39; 59; 60).

Zudem stützen neuropsychologische, neurophysiologische wie auch funktionelle Bildgebung die Befunde von neuronaler Degeneration in parietalen und okzipitalen Assoziationsgebieten. Der parietale Kortex, mit seinen dichten Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex, wurde wiederholt mit (räumlichen) Aufmerksamkeitsprozessen in Verbindung gebracht (5; 29). Bei MDMA-polyvalenten Drogenkonsumenten wurde eine niedrigere Leistung im Vergleich zu Kontrollprobanden bei Aufgaben zur visuellen Wiedererkennung und zum räumlichen Arbeitsgedächtnis berichtet (21). Eine zusätzliche Hypoaktivität des parietalen Kortex wurde mit Defiziten in der Aufmerksamkeitslenkung und rigiden stimulus- respons Verhaltensmustern bei Methamphetaminkonsumenten in Verbindung gebracht (50; 51). Eine verringerte neuronale Respons wurde zudem mittels Ereigniskorrelierter Potenziale (ERP) während verbaler Wiedererkennung berichtet (4).

Die spezifischen Wirkmechanismen, die der Reduktion der kortikalen Dicke in der vorliegenden Studie zugrunde liegen, sind nicht zu identifizieren. Die

Magnetresonanztomographie lässt keine Analyse der Mikrostruktur des zentralen Nervensystems und der assoziierten zytoarchitektonischen Details zu. Neben möglichen zuvor bestehenden Gruppenunterschieden, könnten Veränderungen in der synaptischen Stärke und Struktur, eine beeinträchtigte Plastizität, Abweichungen in Zellkörpern und Zellkernen sowie gliale und kapillare Änderungen oder auch Zelltod zu der Reduktion der kortikalen Dicke bei Mischkonsum führen (30). Hinzu kommt, dass die Richtung der Kausalität zwischen Drogenkonsum und hirnmorphologischen Auffälligkeiten nicht hinreichend geklärt ist. Alternativ zur Neurotoxizitäts-Hypothese, könnten hirnmorphologische Auffälligkeiten einen Risikofaktor und nicht nur eine Folge des Konsums darstellen.

Eine zweite Schlussfolgerung der hier vorliegenden Studie bezieht sich auf den Einfluss der gewählten Datenverarbeitung auf die Ambiguität der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse. Während die Analyse der kortikalen Dicke, konform der Ergebnisse unserer vorhergehenden Analyse derselben Stichprobe, ausschließlich Gruppenunterschiede in frontalen Hirnregionen ergeben hat, konnte eine Analyse des kortikalen Volumens zusätzliche Unterschiede in parietalen und okzipitalen Hirnregionen aufdecken (12). Obgleich andere Studien auch über eine posteriore Reduktion des kortikalen Volumens berichteten (6; 32), sind diese Ergebnisse überraschend, da weder die vorhergehende voxel-basierte Analyse derselben Stichprobe (12) noch die Analyse der kortikalen Dicke der hier vorliegenden Studie einen signifikanten Gruppenunterschied in dieser Region ergeben haben. Zudem zeigte sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie entgegen unserer Hypothese, dass beginnende AAS-Konsumenten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine geringfügige Reduktion des kortikalen Volumens aufweisen. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Analysen erscheint es unwahrscheinlich, dass diese Ergebnisse durch bereits zuvor bestehende Gruppenunterschiede oder den marginalen Amphetaminkonsum allein verursacht wurden. Stattdessen scheint der Einfluss der angewandten Methode einen großen Einfluss zu haben.

Die kortikale Dicke ist ein spezifischer struktureller Parameter, welcher es ermöglicht, selbst kleinste Veränderungen der kortikalen Dicke als Folge von kognitivem Training nachzuweisen (18). Die Analyse des kortikalen Volumens ist dagegen hypersensitiv für mikroanatomische Veränderungen. Kortikale Dicke misst die Distanz von der pialen Oberfläche zur Oberfläche der grauen Substanz, wogegen volumetrisch voxel-basierte Methoden zusätzlich von der Sulcifizierung und Gyrfifizierung der Großhirnrinde

abhängen. Dies bedingt eine größere Anfälligkeit der voxel-basierten Analysen für Rauschen (30). In unserer vorhergehenden Studie versuchten wir diese Effekte durch den Gebrauch von Transformationsmatrizen aus der DWI-Analyse zu minimieren, indem Verzerrungen, die durch nicht-lineare Transformationen entstehen, reduziert wurden. Die Ergebnisse der vorherigen Studie wurden mit den vorliegenden Ergebnissen validiert, da sich die Reduktion der kortikalen Dicke vor allem in frontalen Arealen zeigten. Zusätzliche Veränderungen in parietalen und okzipitalen Arealen sind vermutlich auf unterschiedliche methodologische Ansätze zwischen den Studien zurückzuführen. Da eben diese okzipitalen Abweichungen auch in anderen Studien beschrieben wurden (6; 32), sind die in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnisse ebenfalls als valide Möglichkeit von neurotoxischen Begleiterscheinungen von AAS-Konsum zu interpretieren.

Die aufgeführten Schlussfolgerungen der vorliegenden Studie sind mit Einschränkungen bezüglich des verwendeten Designs verbunden. Zum einen wurde die Stichprobe nicht randomisiert. Die Möglichkeit bereits zuvor bestehender Gruppenunterschiede kann somit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zudem wurden potenzielle Effekte von Nikotin oder Alkoholkonsum nicht evaluiert. Beide Substanzen werden jedoch mit einer Reduktion der kortikalen Dicke und des kortikalen Volumens im präfrontalen Kortex und im anterioren zingulären Kortex assoziiert (22; 37; 41). Sollte der Konsum dieser Substanzen zwischen den Gruppen unterschiedlich verteilt gewesen sein, könnte dies die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine weitere Einschränkung bezieht sich auf die in Tabelle 1 der Originalpublikation dargestellten Mischkonsum der Probanden. Es ist unmöglich, die Effekte hinsichtlich der kortikalen Dicke und des kortikalen Volumens einer spezifischen Substanz oder dem Mischkonsum zuzuordnen. Das primäre Ziel dieser Studie war jedoch die Effekte von typischem AAS-Konsum mittels hirnmorphologischer Methoden nachzuweisen. Eine letzte Einschränkung bezieht sich auf die von den Probanden ausgefüllten Fragebögen zum Konsumverhalten, da diese inakkurat sein könnten. Um die Validität des Konsumverhaltens zu bestätigen, wurden zufällig ausgewählte Haarstichproben durch das Institut der Rechtsmedizin der Universität zu Köln untersucht. Dieses bestätigte die von unseren Probanden angegebenen Konsummengen für das letzte halbe Jahr. Ferner bestätigen verschiedene Studien die Validität und Reliabilität von Fragebögen zum Konsumverhalten (40; 55).

Die vorliegende Studie liefert einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der neuronalen

Begleiterscheinungen von MDMA- und Amphetaminkonsum beim Menschen. Die Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien, bekräftigt die Hypothese, dass vor allem medio-frontale kortikale Areale anfällig für die potenziell neurotoxischen Schäden von AAS-Konsum sind (6;12; 32). Zudem überschneiden sich die Ergebnisse mit den Befunden der eingeschränkten Performanz von AAS-Konsumenten bei neurokognitiven Tests, welche genau diese frontalen Hirnareale besonders beanspruchen. Es wird angenommen, dass serotonerge Neuronen, welche ihren Ursprung im Raphe Nukleus haben, anfällig für die Effekte von MDMA sind (24). Aufgrund des Designs der vorliegenden Studie ist eine kausale Aussage hinsichtlich des Zusammenhangs veränderter kortikaler Dicke und des kortikalen Volumens mit dem Konsum von AAS nicht möglich. Lediglich randomisierte Studien könnten diese Frage befriedigend beantworten. Diese sind jedoch aufgrund ethischer Schwierigkeiten nicht durchführbar. Lediglich Längsschnittdesigns bieten einen praktikablen methodologischen Ansatz um Hinweise über die Richtung eines kausalen Zusammenhangs zwischen neurologischen Auffälligkeiten und Drogenkonsum zu erhalten. Zudem erscheint es für die Forschung essenziell einen plausiblen Zusammenhang zwischen neuronaler Degeneration, neuropsychologischen Defiziten und Psychopathologien zu etablieren. Auch wenn das Wissen in den einzelnen Teilbereichen stetig zunimmt, bestehen über diese Zusammenhänge lediglich unzureichend geprüfte Hypothesen.

Literaturverzeichnis

- 1 Alicata D, Chang L, Cloak C, Abe K, Ernst T. (2009): Higher diffusion in striatum and lower fractional anisotropy in white matter of methamphetamine users. *Psychiatry Res* 174(1):1-8.
- 2 Aron JL, Paulus MP. (2007): Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction* 102 Suppl 1:33-43.
- 3 Brown J, Edwards M, McKone E, Ward J. (2007): A long-term ecstasy-related change in visual perception. *Psychopharmacology (Berl)* 193(3):437-46.
- 4 Burgess AP, Venables L, Jones H, Edwards R, Parrott AC. (2011): Event related potential (ERP) evidence for selective impairment of verbal recollection in abstinent recreational methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")/polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)* 216(4):545-56.
- 5 Coull JT, Frith CD, Frackowiak RS, Grasby PM. (1996): A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 34(11):1085-95.
- 6 Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, Haga E, Vimal RL, Lukas SE, Renshaw PF. (2003): Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend* 72(3):225-35.
- 7 Cowan RL, Roberts DM, Joers JM. (2008): Neuroimaging in human MDMA (Ecstasy) users. *Ann N Y Acad Sci* 1139:291-8.
- 8 Dale AM, Fischl B, Sereno MI. (1999): Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9(2):179-94.
- 9 Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2005): Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology (Berl)* 180(4):607-11.
- 10 Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E. (2004a): Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 362(2):113-6.
- 11 Daumann J, Jr., Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2004b): Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 56(5):349-55.
- 12 Daumann J, Koester P, Becker B, Wagner D, Imperati D, Gouzoulis-Mayfrank E, Tittgemeyer M. (2011): Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 54(2):794-801.
- 13 de Win MM, Jager G, Booij J, Reneman L, Schilt T, Lavini C, Olabarriaga SD, den Heeten GJ, van den Brink W. (2008): Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain* 131(Pt 11):2936-45.
- 14 de Win MM, Reneman L, Jager G, Vlieger EJ, Olabarriaga SD, Lavini C, Bisschops I, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ, van den Brink W. (2007): A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology* 32(2):458-70.
- 15 Dickson C, Bruno R, Brown J. (2009): Investigating the role of serotonin in visual orientation processing using an 'ecstasy' (MDMA)-based research model. *Neuropsychobiology* 60(3-4):204-12.

- 16 Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, Gazdzinski S, Mon A, Fryer SL, Meyerhoff DJ. (2011): Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 35(6):1187-200.
- 17 Easton N, Marsden CA. (2006): Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans? *J Psychopharmacol* 20(2):194-210.
- 18 Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth O, Larsen VA, Walhovd KB. (2010): Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage* 52(4):1667-76.
- 19 Fischl B, Dale AM. (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(20):11050-5.
- 20 Fischl B, Sereno MI, Dale AM. (1999): Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9(2):195-207.
- 21 Fox HC, McLean A, Turner JJ, Parrott AC, Rogers R, Sahakian BJ. (2002): Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA ("ecstasy") polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)* 162(2):203-14.
- 22 Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, Witthaus H, Leopold K, Seifert F, Schubert F, Staedtgen M. (2006): Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci* 24(6):1744-50.
- 23 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. (2006): Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction* 101(3):348-61.
- 24 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. (2009): Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci* 11(3):305-17.
- 25 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ, Fimm B, Sass H. (2000): Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(6):719-25.
- 26 Hall DA, Stanis JJ, Marquez Avila H, Gulley JM. (2008): A comparison of amphetamine- and methamphetamine-induced locomotor activity in rats: evidence for qualitative differences in behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 195(4):469-78.
- 27 Hanson KL, Luciana M, Sullwold K. (2008): Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users. *Drug Alcohol Depend* 96(1-2):99-110.
- 28 Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. (1999): Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 19(12):5096-107.
- 29 Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. (2000): The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci* 3(3):284-91.
- 30 Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. (2009): A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage* 48(2):371-80.
- 31 Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Chung A, Hoon Sung Y, Kim J, Kwon DH, Chang KH, Renshaw PF. (2006): Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol* 9(2):221-8.
- 32 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. (2010): Decreased cerebral cortical serotonin

- transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C]DASB and structural brain imaging study. *Brain* 133(Pt 6):1779-97.
- 33 Koechlin E, Hyafil A. (2007): Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318(5850):594-8.
 - 34 Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. (2007): Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature* 446(7138):908-11.
 - 35 Kolb B, Gorny G, Li Y, Samaha AN, Robinson TE. (2003): Amphetamine or cocaine limits the ability of later experience to promote structural plasticity in the neocortex and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(18):10523-8.
 - 36 Koob GF, Simon EJ. (2009): The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues* 39(1):115-132.
 - 37 Kuhn S, Schubert F, Gallinat J. (2010): Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biol Psychiatry* 68(11):1061-5.
 - 38 Lawyer G, Bjerkas PS, Hammarberg A, Jayaram-Lindstrom N, Franck J, Agartz I. (2010): Amphetamine dependence and co-morbid alcohol abuse: associations to brain cortical thickness. *BMC Pharmacol* 10:5.
 - 39 Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ, Kim BW, Blood AJ, Evins AE, Seidman LJ, Iosifescu DV, Lee S, Baxter C, Perlis RH, Smoller JW, Fava M, Breiter HC. (2008): Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction--a reflection of both drug use and a pre-existing disposition to drug abuse? *Neuron* 60(1):174-88.
 - 40 Martin GL, Newman IM. (1988): Assessing the validity of self-reported adolescent cigarette smoking. *J Drug Educ* 18(4):275-84.
 - 41 Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J. (2007): A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(6):610-4.
 - 42 Melega WP, Raleigh MJ, Stout DB, Lacan G, Huang SC, Phelps ME. (1997): Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine- and methamphetamine-induced neurotoxicity in the vervet monkey. *Brain Res* 766(1-2):113-20.
 - 43 Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Valdes I, Lai LY, Swann AC, Narayana PA. (2007a): Diffusion tensor imaging eigenvalues: preliminary evidence for altered myelin in cocaine dependence. *Psychiatry Res* 154(3):253-8.
 - 44 Moeller FG, Steinberg JL, Lane SD, Buzby M, Swann AC, Hasan KM, Kramer LA, Narayana PA. (2007b): Diffusion tensor imaging in MDMA users and controls: association with decision making. *Am J Drug Alcohol Abuse* 33(6):777-89.
 - 45 Morgan MJ, Impallomeni LC, Pirona A, Rogers RD. (2006): Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology* 31(7):1562-73.
 - 46 Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, Robbins TW. (2000): Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 23(2):113-26.
 - 47 Patenaude B. (2007): Bayesian Statistical Models of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation. University of Oxford.
 - 48 Patenaude B, Smith S, Kennedy D, Jenkinson M. (2007): FIRST - FMRIB's integrated registration and segmentation tool. *Human Brain Mapping Conference*.
 - 49 Patenaude B, Smith S, Kennedy D, Jenkinson M. (2008): Improved Surface Models for FIRST. *Human Brain Mapping Conference*.

- 50 Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG, Schuckit MA. (2003): Decision making by methamphetamine-dependent subjects is associated with error-rate-independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biol Psychiatry* 53(1):65-74.
- 51 Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. (2005): Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry* 62(7):761-8.
- 52 Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I, Wagner M. (2007): Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)* 189(4):517-30.
- 53 Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. (1992): Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 261(2):616-22.
- 54 Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. (1999): Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20(4):322-39.
- 55 Rothe M, Pragst F, Spiegel K, Harrach T, Fischer K, Kunkel J. (1997): Hair concentrations and self-reported abuse history of 20 amphetamine and ecstasy users. *Forensic Sci Int* 89(1-2):111-28.
- 56 Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA. (2006): Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci* 29(2):116-24.
- 57 Schoenbaum G, Shaham Y. (2008): The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry* 63(3):256-62.
- 58 Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. (2004): Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S208-19.
- 59 Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M. (2009): Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry* 65(2):160-4.
- 60 Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED. (2004): Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci* 24(26):6028-36.
- 61 UNODC. (2011): 2011 Global ATS Assessment. United Nations Publication: http://www.unodc.org/documents/ATS/ATS_Global_Assessment_2011.pdf
- 62 Valdes IH, Steinberg JL, Narayana PA, Kramer LA, Dougherty DM, Swann AC, Barratt ES, Moeller FG. (2006): Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. *Psychiatry Res* 147(2-3):239-42.
- 63 Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. (2009): Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:3-8.
- 64 Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. (2009): Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 45(1 Suppl):S173-86.
- 65 Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. (2010): Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 1187:101-21.

- 66 Zolkowska D, Rothman RB, Baumann MH. (2006): Amphetamine analogs increase plasma serotonin: implications for cardiac and pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther* 318(2):604-10.

Zusammenfassung

In der aktuellen Fachliteratur häufen sich Berichte über die psychopathologischen und kognitiven Begleiterscheinungen nach MDMA- und Amphetaminkonsum. Es wird vor allem darüber diskutiert, inwiefern die kognitiven Defizite der Konsumenten auf eine neuronale Degeneration als Folge von potenziellen neurotoxischen Eigenschaften der Substanzen zurückzuführen sind. Es werden vor allem Defizite in neuropsychologischen Paradigmen gefunden, die mit Funktionen mediofrontaler und striataler Assoziationsgebiete in Zusammenhang gebracht werden. Die Frage, inwieweit diese Defizite eine Folge einer potenziellen neuronalen Degeneration sind, wurde bisher allerdings nicht hinreichend evaluiert. Zwar deuten tierexperimentelle Studien auf eine Neurotoxizität dieser Substanzen, die Übertragung dieser Befunde auf den Menschen ist allerdings äußerst fragwürdig. Mittels stets genauerer bildgebender Verfahren ist es heute möglich strukturelle Parameter des menschlichen zentralen Nervensystems abzubilden. Leider fanden diese Verfahren bisher wenig Anwendung bei den Konsumenten von Amphetamin und MDMA.

Um die Frage nach einem möglichen Zusammenhang von Mischkonsum und neuronaler Integrität zu beantworten, wurden für die vorliegende Studie 42 beginnende Konsumenten, 20 erfahrene Konsumenten und 16 parallelisierte Kontrollprobanden mittels Magnetresonanztomographie untersucht. Die Analyse spezifischer, als vulnerabel erachteter, kortikaler und subkortikaler Parameter stand dabei zentral. Es zeigte sich, dass erfahrene Konsumenten, im Vergleich zu beginnenden Konsumenten und Kontrollprobanden, eine geringere kortikale Dicke im (medio-)frontalen Kortex aufwiesen. Beginnende Konsumenten unterschieden sich dabei nicht von gesunden Kontrollprobanden. Die Analyse des kortikalen Volumens ergab vergleichbare Ergebnisse, zusätzlich zeigte sich jedoch eine Volumenreduktion in parietalen sowie okzipitalen Assoziationsgebieten. Gruppenunterschiede in den ausgewählten subkortikalen Strukturen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen die hypothetisierte Vulnerabilität mediofrontaler Areale für die potenziellen neurotoxischen Eigenschaften von amphetaminartigen Substanzen.

Es zeigt sich zudem, dass die Lokalisierung der berichteten Gruppenunterschiede stark vom methodologischen Ansatz abhängt. Während die Ergebnisse zur Analyse der kortikalen Dicke mit der einer früheren Analyse des Datensatzes übereinstimmen, zeigte sich bei der Untersuchung des kortikalen Volumens eine Reduktion in parietalen Assoziationsgebieten. Diese Ergebnisse decken sich mit der einzigen zuvor publizierten Studie zu hirnmorphologischen Auffälligkeiten bei Amphetamin- und MDMA-Konsumenten.

Die Validität der Ergebnisse wird zudem durch Berichte über neuropsychologische Defizite gestützt, die in Zusammenhang gebracht werden mit den Arealen, in denen hirnmorphologische Abweichungen gefunden wurden. Vor allem Berichte über Defizite im Arbeitsgedächtnis, den exekutiven Funktionen und der Entscheidungsfindung stützen die Hypothese eines (medio-) frontalen Defizits beim Konsumenten von Amphetaminartigen Stimulanzien. Leider kann mit diesem methodologischen Ansatz keine Aussage über die Richtung der Kausalität getroffen werden. Psychopathologien, neuropsychologische sowie hirnstrukturelle Pathologien könnten sowohl eine Folge als auch ein Risikofaktor für den beginnenden Konsum darstellen.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.