

Anhaltende neurotoxische Schäden durch Ecstasy

Jost Obrocki¹, Burghard Andresen¹,
Achim Schmoldt², Rainer Thomasius¹

Zusammenfassung

Der Missbrauch der synthetischen Droge Ecstasy ist in westlichen Industriestaaten weit verbreitet und mittlerweile zu einem gesundheitspolitischen Problem geworden. Neben den von den Konsumenten als euphorisierend empfundenen Effekten wurden vermehrt auch unerwünschte Nebenwirkungen bis hin zu akuten psychiatrischen Störungen beschrieben. Darüber hinaus kann es langfristig zu anhaltenden psychiatrischen Beeinträchtigungen kommen. Zahlreiche Tierexperimente weisen auf eine neurotoxische Wirkung von verschiedenen Amphetaminanaloga hin, wobei Methylenedioxyamphetamin (MDMA) als Hauptwirkstoff der Droge Ecstasy selektiv das serotonerge System zu schädigen scheint. Neurochemische Untersuchungen und bildgebende funktionsdiagnostische Ver-

fahren bei Menschen deuten auf eine Störung der zentralnervösen Funktion über Wochen bis Monate nach Ecstasykonsum hin. Mehreren Untersuchungen zufolge zeigen Ecstasykonsumenten neurokognitive Defizite, die als Ausdruck der neurotoxischen Läsionen zu werten sind.

Schlüsselwörter: Ecstasy, Serotonin, Neurotoxizität, zentrales Nervensystem, Droge, Neurokognition

Summary

Chronic Neurotoxic Damage Induced by Ecstasy

The misuse of the synthetic drug ecstasy is widespread in western industrial nations and poses a problem to health policy. Apart from

the euphorizing effects appreciated by users, an increasing number of cases with adverse side effects up to acute psychiatric disorders have been reported. Moreover ecstasy may lead to lasting psychiatric disorders. Numerous animal experiments indicate that different amphetamine analogues are neurotoxic. The main psychotropic agent of ecstasy methylenedioxyamphetamin (MDMA) seems to have a selective neurotoxic effect on the serotonergic system. Neurochemical investigations and functional neuroimaging studies in humans suggest alterations of central nervous function after ecstasy use lasting weeks to months. In several studies ecstasy users exhibited neurocognitive deficits as a result of neurotoxic lesions.

Key words: ecstasy, serotonin, neurotoxicity, central nervous system, drug, neurocognition

Ecstasy ist die am häufigsten konsumierte synthetische Droge unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen (81). Die akute Wirkung vermittelt subjektive Wahrnehmungen von Euphorie, Frieden, Nähe zu anderen Menschen und erhöhter Energie. Demgegenüber kann es auch zu psychischen Beeinträchtigungen wie zu Konzentrationsstörungen, optischen Wahrnehmungsstörungen, Misstrauen, Angst und Depression kommen (19, 44).

Das Risiko für anhaltende Störungen wird offenbar vor allem von den Konsumenten unterschätzt (7). Als psychiatrische Störungen werden remittierende (73) und anhaltende (39, 67) paranoide Syndrome, depressive Syndrome (5, 33), Panikstörungen (34, 48) und Depersonalisationssyndrome (39, 85) beschrieben. Mittlerweile liegen zahlreiche Untersuchungen zu neurotoxischen Folgeerscheinungen durch den Konsum von Ecstasy, beziehungsweise dem Hauptwirkstoff Methylenedioxyamphetamin (MDMA), vor. Diese könnten, ne-

ben prädisponierenden Persönlichkeitsmerkmalen (68), die neuronale Grundlage der beschriebenen psychopathologischen Phänomene bilden. Internistische Komplikationen nach Ecstasy wurden bereits in einer vorangegangenen Ausgabe des Deutschen Ärzteblatts beschrieben (71).

Ein direkter Nachweis der neurotoxischen Wirkung durch Ecstasy, beziehungsweise MDMA, ist aus naheliegenden Gründen bei Menschen nicht möglich. Daher werden im Folgenden zunächst einige wichtige tierexperimentelle Befunde dargestellt, die insgesamt einen überzeugenden Zusammenhang zwischen MDMA-Exposition und neurozytochemischen Veränderungen erbracht haben. Diese sollen als Bewertungsgrundlage zur Beurteilung der Ergebnisse von Untersuchungen bei Ecstasykonsumenten dienen, bei denen für sich genommen ein kau-

saler Zusammenhang zwischen Substanzmissbrauch und neuropsychopathologischen Veränderungen zunächst weniger stringent erscheint.

Neurotoxizität verschiedener Amphetaminanaloga

Seit mehr als 30 Jahren gibt es Hinweise darauf, dass verschiedene Amphetaminanaloga zu neurotoxischen Schäden an zentralen Neuronen führen können. Bei Meerschweinchen und Ratten kam es nach Behandlung mit dl-4-Chlor-n-Methylamphetamin (PCMA) zu einem Abfall von Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) (53). Auch nach Gabe von p-Chloramphetamin (PCA) kam es im Rattenhirn zu einem Abfall von Serotonin, 5-HIAA und der Tryptophanhydroxylase (TPH) (64). Ratten, die mit Methamphetamin behandelt wurden, wiesen im Bereich des Corpus striatum erniedrigte Konzentrationen an Dopamin und eine verminderte Aktivität der Tyrosinhydroxylase

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Naber) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

² Institut für Rechtsmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Püschel) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

(TH) auf (25). Die Gabe von Amphetamin führte zu einer Reduktion der TH im Nucleus caudatus (16). Nach Verabreichung von Methylen-dioxyamphetamin (MDA) kann es zu einem zerebralen Abfall von Serotonin und 5-HIAA kommen (57). Die Konzentrationsabnahmen der genannten neuronalen Marker sprechen für eine Schädigung serotonerger, beziehungsweise dopaminerger Neurone.

Selektive Schädigung des serotonergen Systems

Experimente mit MDMA, dem Hauptwirkstoff der Droge Ecstasy, deuten auf eine selektive Schädigung serotonerger Neurone hin. Untersuchungen am Rattenhirn ergaben, dass MDMA zu einer zentralnervösen Reduktion von Serotonin, TPH und 5-HIAA führt. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen der dopaminergen Marker TH und Dopamin nicht beeinflusst (77). Ratten, die mit unterschiedlichen Mengen MDMA behandelt wurden, wiesen eine dosisabhängige Reduktion von Serotonin im Hippocampus, Hypothalamus, Corpus striatum und Neokortex auf (13).

Weitere Untersuchungen führten zu vergleichbaren Befunden (11, 41). Hippocampales und neokortikales Serotonin und 5-HIAA waren vier Tage nach einmaliger Gabe von MDMA etwa um 30 Prozent erniedrigt (11). Im Hippocampus, Neokortex, Corpus striatum, Hypothalamus und Mittelhirn kam es zu einer Reduktion an 5-HIAA von 30 bis 60 Prozent. Zusätzlich zeigte sich eine erhebliche Abnahme (50 bis 75 Prozent) der paroxetinmarkierten „uptake sites“. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen der katecholaminergen Marker Noradrenalin, Dihydroxyphenylethylsäure und Homovanillinsäure unverändert (3).

Anhand immunzytochemischer Verfahren bei Ratten konnte gezeigt werden, dass es zu einem anhaltenden Verlust serotonerger Axone im Vorderhirn kommt. Nur teilweise betroffen waren Axone im Hippocampus, lateralen Hypothalamus und basalen Vorderhirn (47).

Langzeituntersuchungen bei Tieren

Ratten wiesen noch 52 Wochen nach MDMA-Gabe charakteristische Veränderungen auf, die für eine Beeinträchtigung des serotonergen Systems sprechen (29, 63).

Trotz einer Tendenz zur Normalisierung waren die gemessenen Serotoninwerte besonders im frontoparietalen und im okzipitotemporalen Kortex und im Hippocampus noch signifikant erniedrigt. Mittels Autoradiographie konnte gezeigt werden, dass die markierten Serotonintransporter, trotz partieller Regeneration, im Hippocampus und im okzipitalen Kortex ebenfalls nach 52 Wochen noch deutlich erniedrigt waren.

Auch bei Primaten kam es nach Gabe von MDMA zu einem deutlichen Rückgang der Konzentrationen von Serotonin und 5-HIAA im Gehirn, Rückenmark und Liquor cerebrospinalis (58). Darüber hinaus war die Dichte immunreaktiver serotonerger

Axone im gesamten Kortex erniedrigt. Serotonerge Zellkörper im Bereich des Nucleus raphe dorsalis wiesen ebenfalls zytopathologische Veränderungen auf (59). Selbst 18 Monate nach MDMA-Gabe konnten veränderte Konzentrationen von Serotonin, 5-HIAA und des Serotonintransporters nachgewiesen werden (61). Nach einer vorübergehenden Normalisierung der Werte nach zehn Wochen waren die Konzentrationen vor allem im Hippocampus, im Nucleus caudatus und im frontalen Kortex deutlich reduziert.

Demgegenüber lagen die gemessenen Serotoninkonzentrationen im Thalamus und Hypothalamus – möglicherweise als Ausdruck pathologischer Hyperinnervierung innerhalb dieser Strukturen – deutlich über den Kontrollwerten. Sogar nach einem Zeitraum von sieben Jahren waren im Vorderhirn von MDMA-behandelten Affen noch pathologische Innervierungsmuster serotonerger Axone nachweisbar (23). Die experimentellen Dosierungen lagen zwischen 10 und 80 mg MDMA/kg/24 Stunden über ein bis vier Tage.

Untersuchungen zur Neurotoxizität bei Menschen

Die kumulativen Konsumeinheiten (Tabletten) der untersuchten Ecstasykonsumenten variierten sehr stark und lagen im Bereich zwischen 70 und 700, wobei etwa von 100 mg MDMA pro Konsumeinheit ausgegangen werden muss. Bei ersten Untersuchungen zur Neurotoxizität von Ecstasy bei Menschen ergaben die Liquorproben von Ecstasykonsumenten keine Konzentrationsunterschiede von 5-HIAA im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe (52). In einem weiteren Ansatz wurden die Prolaktinkonzentrationen nach intravenöser Gabe von L-Trypto-

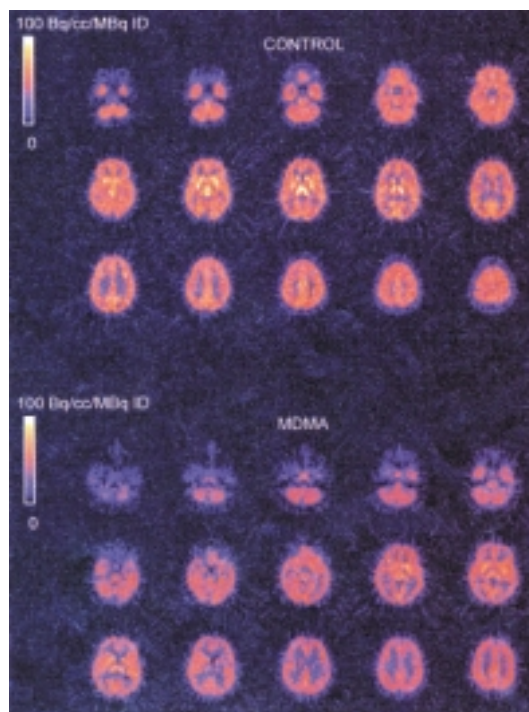


Abbildung: Transversale PET-Aufnahmen 55 bis 90 Minuten nach Injektion des spezifischen Liganden [¹¹C]McN5652 bei einer Kontrollperson (oben) und einem Ecstasykonsumenten (unten) im Vergleich. Aus: McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannels RF, Ricaurte GA: Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA („Ecstasy“) on brain serotonin neurons in human beings. Lancet 1998; 352: 1433–1437. Mit freundlicher Genehmigung von The Lancet.

phan, als Parameter für die Funktion des zentralen serotonergen Systems, bestimmt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe deutete sich ein Trend zu einer verminderten Sekretion von Prolaktin an, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant (55).

Eine spätere Untersuchung zeigte bei Ecstasykonsumenten wiederum eine um 26 Prozent reduzierte Konzentration von 5-HIAA im Liquor, was die Autoren als Ausdruck einer Schädigung zentraler serotonerger Axone werteten. Einschränkend wurde erwo-gen, dass die meisten Ecstasykonsumenten auch andere psychotrope Substanzen eingenommen hatten, sodass es sich möglicherweise nicht um einen spezifischen Effekt durch Ecstasy gehandelt hat (60).

In einer größeren Studie wurden 30 Ecstasykonsumenten und 28 Kontrollpersonen untersucht (35). Dabei wurden in die Kontrollgruppe auch Probanden aufgenommen, die in der Vergangenheit andere psychotrope Substanzen als Ecstasy eingenommen hatten. Ecstasykonsumenten wiesen im Vergleich signifikant erniedrigte Konzentrationen von 5-HIAA im Liquor auf. Die Prolaktinkonzentrationen nach L-Tryptophangabe waren in beiden Gruppen ähnlich. Entsprechend kann die Freisetzung von Cortisol und Prolaktin auch nach serotonerger Stimulation mit D-Fenfluramin Hinweise auf die Funktion des serotonergen Systems geben.

Bei 15 Ecstasykonsumenten waren im Vergleich zu einer gleichgroßen Kontrollgruppe die Prolaktin- und die Cortisolkonzentrationen nach dreiwöchiger Abstinenz signifikant erniedrigt. Nach einer Abstinenzdauer von zwölf Monaten waren die Prolaktinwerte unverändert, wogegen sich die Cortisolwerte normalisierten (18).

Der Befund spricht für eine partielle Regeneration ein Jahr nach Ecstasykonsum. Die Post-mortem-Untersuchung eines einzelnen Ecstasykonsumenten (bei zusätzlichem Konsum anderer Drogen) ergab striatale Konzentrationen von Serotonin und 5-HIAA, die um 50 bis 80 Prozent erniedrigt waren, wogegen die Dopaminkonzentrationen im Normbereich lagen (24). Mittels Magnetresonanztomographie

wurden darüber hinaus erhöhte Konzentrationen an Myoinositol gemessen (21 Ecstasykonsumenten im Vergleich zu 37 abstinenten Kontrollpersonen). Dieses Ergebnis interpretierten die Autoren im Sinne einer reaktiven Gliose (9).

Bildgebende Verfahren

Erste Untersuchungen zur Neurotoxizität von MDMA mithilfe der Positronen-Emissionstomographie (PET) ergaben unter Verwendung des Liganden McN-5256 bei Affen, dass die Bindung an den Serotonintransporter 40 Tage nach MDMA-Gabe in allen untersuchten Gehirnregionen im Vergleich zur Voruntersuchung erniedrigt war.

Nach neun und 13 Monaten war es je nach Region zu einer Veränderung der spezifischen Bindung gekommen. Während im Hypothalamus die Werte gegenüber den Ausgangswerten erhöht waren, zeigte sich die Bindung an den Serotonintransporter im Bereich des Neokortex anhaltend erniedrigt (66). Entsprechend wurden von der gleichen Arbeitsgruppe (36) 14 Ecstasykonsumenten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Substanzmissbrauch untersucht. Nach einer Abstinenzphase von mindestens drei Wochen war die globale und regionale Bindung an den Serotonintransporter bei Ecstasykonsumenten gegenüber der Kontrollgruppe deutlich reduziert (*Abbildung*). Dabei korrelierten die Befunde mit der kumulativen Ecstasymenge.

Eine weitere PET-Untersuchung wurde mit Fluorodesoxyglucose bei sieben Ecstasykonsumenten durchgeführt (45). Die Glucoseutilisationsraten, als Maß für die neuronale Aktivität, waren im Hippocampus und Nucleus caudatus gegenüber einer Kontrollgruppe erniedrigt und in Brodmanns-Areale 10 und 11 erhöht. Am stärksten war der Befund im linken Hippocampus ausgeprägt.

Mithilfe der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) wurden zehn Ecstasykonsumenten und zehn Personen mit einem vergleichbaren Substanzmissbrauch ohne

Ecstasykonsum untersucht (72). Die Ecstasykonsumenten wiesen eine vergleichsweise erniedrigte kortikale Bindungsrate des Liganden [^{123}I]β-CIT an den Serotonintransporter mit Betonung der Okzipitalregion auf. Die Untersuchungen wurden jedoch maximal vier Wochen nach der letzten Ecstasyeinnahme durchgeführt. Ebenfalls im okzipitalen Kortex war die Bindungsrate des Liganden [^{123}I]-5-I-R91150 an den postsynaptischen 5-HT_{2A} Rezeptor bei fünf Ecstasykonsumenten erhöht (56). Der Befund wurde als Ausdruck einer Heraufregulierung dieser Rezeptoren nach Läsion serotonerger Afferenzen gewertet. Dabei zeigte sich ansatzweise eine Korrelation mit der jeweiligen Gedächtnisleistung der Probanden.

In einer weiteren SPECT-Studie wurde der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) bei 21 Ecstasykonsumenten im Vergleich zu einer abstinenten Kontrollgruppe untersucht (10). In der Konsumentengruppe waren die rCBF-Werte in den meisten Regionen erniedrigt, die Ergebnisse waren aber nicht signifikant. Nach experimenteller MDMA-Gabe (2,25 bis 4,75 mg/kg) waren bei acht Probanden die Werte drei Wochen später im visuellen Kortex, Nucleus caudatus, parietalen und dorsolateralen frontalen Kortex gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt. Bei zwei Probanden, die nach zwei bis drei Monaten untersucht wurden, waren die Werte hingegen im Nucleus caudatus und im Globus pallidus erhöht.

Zusammenfassend ergibt sich, dass es durch Ecstasykonsum zu anhaltenden zerebralen Funktionsstörungen kommen kann. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Zusammensetzung der Droge Ecstasy stark variiert und dass Ecstasykonsumenten in der Regel auch zusätzliche Drogen wie Cannabis, Kokain oder LSD einnehmen. Daher können die beschriebenen Effekte nicht eindeutig dem Hauptwirkstoff MDMA zugeschrieben werden. Die Untersuchungsergebnisse entsprechen jedoch weitgehend den tierexperimentellen Befunden, sodass eine ursächliche Wirkung des MDMA angenommen werden kann.

Neurotoxikologie

Grundsätzlich wird bei der Wirkung von MDMA zwischen akuten (weniger als 24 Stunden) und Langzeiteffekten (mehr als 36 Stunden) unterschieden. Akut kommt es unter anderem zu einer gesteigerten Freisetzung von Serotonin, gefolgt von einer Abnahme von Serotonin, 5-HIAA und der TPH-Aktivität. Längerfristig bleibt die TPH-Aktivität erniedrigt, wogegen sich die Serotonin- und 5-HIAA-Werte nach 24 Stunden wieder normalisieren, um im weiteren Verlauf allmählich wieder abzufallen (40).

Es gibt Hinweise darauf, dass die neurotoxische Wirkung von MDMA durch Serotoninwiederaufnahmehemmer blockiert werden kann, was für eine ursächliche Beteiligung des Serotonintransporters spricht (69). Da dieser Effekt erst sechs Stunden nach MDMA-Gabe einsetzt, wird vermutet, dass die Neurotoxizität durch Metabolite des MDMA oder endogene Substanzen vermittelt wird. Für diese Annahme spricht auch, dass eine direkte lokale Applikation von MDMA offenbar nicht zu zerebral toxischen Schädigungen führt (MDMA wurde jedoch nicht in die Projektionsgebiete serotonerger Axone injiziert) (49).

Pathogenetisch wird die Bildung freier Radikale und daraus resultierend eine Schädigung neuronaler Zellmembranen diskutiert (12). Die selektive Hemmung der Monoaminoxidase A fördert eine initiale Erhöhung der Serotoninkonzentration, die zu einer Aktivierung der Glykogenphosphorylase aus Astrozyten und somit zu einer Störung des lokalen Energiehaushalts im Bereich serotonerger Synapsen führen kann (54). MDMA beeinflusst zahlreiche Transmittersysteme und Rezeptoren jenseits des serotonergen Systems (4, 8). Obwohl das dopaminerge System nicht durch Neurotoxizität betroffen zu sein scheint, kann es zu einer Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration kommen (84). Dieser Effekt wird unter anderem durch die Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren erklärt (22) und, nach höheren Dosen MDMA, auch durch eine mögliche Hemmung der Dopaminwiederaufnahme. Überschüssiges Dopamin, welches

im Bereich serotonerger Nervenendigungen möglicherweise durch Monoaminoxidase-B desaminiert wird und vermehrt zur Bildung von Wasserstoffperoxid führt, könnte somit wesentlich zur oxidativen Schädigung neuronaler Membranen beitragen (1, 76). Durch experimentelle Hemmung des dopaminergen Systems konnten MDMA-induzierte neurotoxische Effekte (70, 78), nicht jedoch vegetative Reaktionen (30), vermindert werden. Im Hippocampus hingegen scheint dieser Prozess von Dopamin unabhängig zu sein (74). Auch über eine Verstärkung der GABAergen Transmission mit folgender Inhibierung der dopaminergen Funktion wäre eine Verminderung der Neurotoxizität erklärbar (21).

Die Verabreichung von Clomethiazol (Distraneurin) vor und nach MDMA-Gabe führte zu einer protektiven Wirkung im Bereich des Neokortex und Hippocampus (11). Als Wirkungsmechanismus wird eine Verstärkung der GABAergen Transmission mit konsekutiver Hemmung glutaminger Neuronen erklärt, sodass die durch NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren vermittelte, calciumabhängige Aktivierung zytotoxischer Proteasen inhibiert wird. Entsprechend könnte sich auch die Aktivierung der Proteinkinase C durch MDMA auswirken (26).

Im isolierten Corpus striatum wurde gezeigt, dass MDMA auch direkt NMDA- und D2-Rezeptoren aktivieren kann (65). Nachdem festgestellt wurde, dass MDMA durch Cytochrom P 2D6 demethyliert wird, wurde vermutet, dass verschiedene Phänotypen, schnelle und langsame Metabolisierer, unterschiedlich empfindlich gegenüber MDMA sind (82). So hätten langsame Metabolisierer zwar durch die geringere Menge anfallender toxischer Metabolite ein geringeres Risiko, chronische Schäden zu entwickeln, jedoch wegen des verminderten MDMA-Abbaus eine erhöhte Bereitschaft akute Symptome auszubilden. Bei sieben Fällen von akuter Ecstasyintoxikation hingegen wurde keine entsprechende Korrelation zu einem langsamen CYP-2D6-Metabolismus gefunden (46). Vermutlich sind mehrere Cytochrom-P-450-Isoenzyme am oxidativen Abbau von MDMA (27) aber auch cytochromunabhängige Me-

chanismen (32) beteiligt. Die neurotoxischen Effekte sind als eine konzertierte Aktion multipler Transmittersysteme anzusehen, die noch nicht vollständig aufgeklärt ist (17).

Neuropsychologie

Die wenigen am Tier durchgeführten Verhaltensprüfungen haben keine überzeugenden Belege für neurotoxische Wirkungen erbracht (62). Möglicherweise war dies der Grund, warum die neurokognitiven Leistungstests zur Beurteilung einer eventuellen Neurotoxizität von Ecstasy beim Menschen lange Zeit nicht eingesetzt wurden.

Ein erster, methodisch wenig aussagekräftiger, Versuch in diese Richtung lenkte immerhin die Aufmerksamkeit auf mögliche Gedächtnisdefizite (28). Trotz des gravierenden Anstiegs des Ecstasykonsums (79) brauchte es dann weitere fünf Jahre, bis neuropsychologische Methoden, in den Jahren 1998 bis heute, in wenigen kurz nacheinander erschienenen Publikationen berücksichtigt wurden. Diese in allen Aspekten sehr heterogenen Studien (2, 6, 15, 37, 42, 43, 50, 51, 72, 83) beschrieben statistisch bedeutsame Leistungsminderungen in MDMA-Konsumentengruppen im Vergleich zu nicht MDMA-belasteten Drogen- oder Abstinenzgruppen oder berichteten korrelative beziehungsweise regressionsanalytische Zusammenhänge mit Konsummengen über definierte Zeitintervalle.

In mehreren Studien wurde großes Gewicht auf die Kontrolle des Nebenkonsums anderer Drogen (zum Beispiel durch statistische Ausparialisierung) gelegt, da MDMA-Konsumenten in der Regel polytoxikomane Tendenzen zeigen (38).

Neurokognitive Einschränkungen zeigen sich vor allem in folgenden Testverfahren:

- Tests zu Gedächtnisfunktionen aller Modalitäten (vor allem verbal, numerisch, visuell-spatial), wobei das mittelfristige und das Kurzzeitgedächtnis sowie das Arbeitsgedächtnis gleichermaßen betroffen sind,
- Lernanstiege verschiedener Tests (bei wiederholter Durchführung),

● Psychomotorische Geschwindigkeitstests mit Anteilen von Arbeitsgedächtnis und Kodierungslernen, die in Normstichproben starke Alterstrends aufweisen,

● Tests zu Exekutivfunktionen (des Frontalhirns), wobei Umstellungsfähigkeit und sequenzielle Planungsfähigkeit etwas schwächer und mit weniger konsistenter Replikation betroffen sind.

Das schwierigste Problem bei der neuropsychologischen Beurteilung anhaltender Schäden durch MDMA ist die Bewertung der Intelligenz. Der prä-morbide (Verbal-)IQ wird bei schweren Ecstasykonsumenten oftmals niedriger eingeschätzt als bei Konsumenten anderer Drogen, wie zum Beispiel Cannabis (möglicherweise im Sinne einer prä-morbiden Zugangsselektion). Außerdem werden deutliche Reduktionen der fluiden Intelligenz bei Ecstasykonsumenten beschrieben (20). Darüber hin-

aus werden moderierende Einflüsse der prä-morbiden Intelligenz auf die Manifestation neurotoxischer Folgeerscheinungen im gedächtnisabhängigen Leistungsbereich berichtet, was im Sinne einer höheren „neuronalen Reserve“ bei intelligenteren Personen interpretiert wurde (6).

Überzeugende direkte Zusammenhänge der relevanten neuropsychologischen Parameter mit den untersuchten biologischen Variablen wurden beim Menschen bisher nicht in replizierter Form berichtet (37). Allerdings bestehen indirekte Hinweise auf substantielle Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Befunden und psychiatrisch diagnostischen Ergebnissen, vor allem zum drogeninduzierten amnestischen Syndrom (75, 80).

Insgesamt weisen die neuropsychologischen Ergebnisse zunehmend in Richtung einer durch wiederholten Ecstasy-

konsum verursachten dosisabhängigen Minderung neurokognitiver Leistungen als Ausdruck neurotoxischer Läsionen kortikaler und subkortikaler Systeme. Es bleibt hingegen unklar, inwieweit prä-disponierende Faktoren, im Sinne eines Vulnerabilitätsmodells, das Ausmaß der Läsionen bedingen, beziehungsweise psychologische Risikofaktoren die beschriebenen Störungen prägen (14).

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 2001; 98: A 3132–3138 [Heft 47]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Jost Obrocki
Kreiskrankenhaus Elmshorn
Abteilung für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik
Agnes-Karll-Allee
25337 Elmshorn

Nasale Besiedlung als Quelle der Staphylococcus-aureus-Bakteriämie

Referiert

Staphylococcus aureus zählt zu den häufigsten bakteriellen Erregern von endemischen und epidemischen Infektionen im Krankenhaus. Infektionen durch diesen Erreger, der bei bis zu 80 Prozent der gesunden Bevölkerung zumindest intermittierend in der Nase nachweisbar ist, zeichnen sich durch eine hohe Morbidität und Letalität aus.

In einer multizentrischen Studie wurden unmittelbar nach dem Nachweis von *S. aureus* aus dem Blut Nasenabstriche entnommen. Bei Nachweis von *S. aureus* auch aus der Nase wurden die Bakterienisolate molekular typisiert und, falls vorhanden, zusätzlich auch mit den *S. aureus*-Stämmen, die vom vermuteten klinischen Fokus der Infektion kultiviert wurden, verglichen. Insgesamt wurden 723 *S. aureus*-Isolate von 219 Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie in die Studie einbezogen und mithilfe der Pulsfeld-Gelelektrophorese genotypisiert. Eine Analyse der Ergebnisse zeigte, dass bei 180 die-

ser 219 Patienten (82,2 Prozent, 95 Prozent-Konfidenzintervall: 76,4–87,1 Prozent) die Isolate aus dem Blut klonal identisch mit denen aus den Nasenabstrichen waren. Darüber hinaus waren die Blutkultur-Isolate auch zu 94,3 Prozent identisch mit den Isolaten, die vom vermuteten Fokus der Infektion kultiviert wurden.

In einem zweiten, monozentrischen Studienansatz wurden *S. aureus*-Isolate aus Nasenabstrichen über einen Zeitraum von fünf Jahren gesammelt. Diese wurden mit Blutkultur-Isolaten von Patienten verglichen, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Bakteriämie mit *S. aureus* entwickelten. Bei 14 von insgesamt 1 278 Patienten, die mit *S. aureus* nasal besiedelt waren, wurde im Folgezeitraum (bis zu 60 Wochen nach nachgewiesener nasaler Besiedlung) eine Bakteriämie mit *S. aureus* festgestellt, wobei bei zwölf von diesen Patienten (85,7 Prozent, 95 Prozent-Konfidenzintervall: 57,1–98,2 Prozent) ein

klonal identischer Stamm zunächst vom Nasenabstrich, später aus der Blutkultur nachgewiesen werden konnte. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse beider Studienansätze lässt sich ableiten, dass ein substantieller Anteil der *S. aureus*-Bakteriämien endogenen Ursprungs zu sein scheint. Diese Ergebnisse stützen Strategien zur Verminderung nachfolgender systemischer Infektionen durch Eliminierung der nasalen Kolonisation mit *S. aureus*. Insbesondere Interventionsstudien sind nun erforderlich, um geeignete Präventionsstrategien auszuarbeiteten und umzusetzen. eif

von Eiff C et al.: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11–16.

Priv.-Doz. Dr. Christof von Eiff, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Domagkstraße 10, 48149 Münster, E.-Mail: eiffc@uni-muenster.de