

*Prikazi bolesnika/  
Case reports*

TROVANJE AMFETAMINIMA: POSTOJI LI  
SPECIFIČNA TOKSIČNA KONCENTRACIJA?  
PRIKAZ DVA SLUČAJA INTOKSIKACIJE  
AMFETAMINOM I „ECSTASY“-ijem

AMPHETAMINE POISONING: IS THERE A  
SPECIFIC TOXIC CONCENTRATION? TWO  
CASE REPORTS OF AMPHETAMINE AND  
„ECSTASY“ POISONINGS

**Correspondence to:**

**Kristina Denić**

Centar za kontrolu trovanja, VMA,  
Crnotravska 17, Beograd,  
Tel. 00 381 (0)65 2430700

E-mail: denickristina@yahoo.com

Kristina Denić<sup>1</sup>, Branislava Rusić<sup>1</sup>, Snežana Đorđević<sup>1</sup>,  
Nadežda Krstić<sup>1</sup>, Dragana Rančić<sup>1</sup>, Vesna Kilibarda<sup>1</sup>,  
Nataša Vukčević-Perković<sup>2</sup>, Jasmina Jović-Stošić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odeljenje za toksikološku hemiju, Centar za kontrolu trovanja, VMA

<sup>2</sup>Klinika za urgentnu toksikologiju i farmakologiju, Centar za kontrolu trovanja, VMA

*Key words*

MDMA, amphetamine, poisoning

*Ključne reči*

MDMA, amfetamin, trovanje

*Apstrakt*

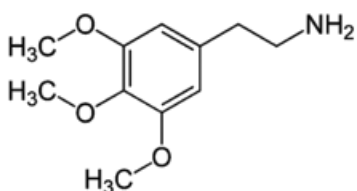
Zbog psihostimulativnog efekta koji pokazuju, upotreba amfetamina i 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA) je poslednjih godina u porastu. U prilog tome govori veliki broj slučajeva akutnih trovanja sa neizvesnim ishodom. Sadržaj MDMA u tabletama Ecstasy-ja je različit, što se odražava na njegovu koncentraciju u organizmu, a samim tim i na efekte koje ima na korisnika. Zbog toga su zabeleženi slučajevi kod kojih ne postoji korelacija između doze i efekta. Postoji preklapanje rezultata između koncentracija MDMA kod slučajeva sa i bez smrtnog ishoda. Literaturni podaci pokazuju da su letalne koncentracije MDMA u monotrovanjima ecstasy-jem u opsegu 0,478-53,9 mg/L, a da u slučaju polimedikamentoznog trovanja iznose 0,04-41,5 mg/L. U slučaju 30-togodišnjeg muškarca opisano je trovanje MDMA u kombinaciji sa drugim psihoaktivnim supstancama, sa teškom kliničkom slikom i koncentracijama MDMA i MDA u krvi 0,06 mg/L i 1,66 mg/L, a u urinu 7,59 mg/L i 0,52 mg/L bez smrtnog ishoda. Drugi slučaj monotrovanja Ecstasy-jem pokazuje da i pored viokih koncentracija MDMA, kod 22-ogodišnje devojke nisu zabeleženi ozbiljniji simptomi trovanja.

*UVOD*

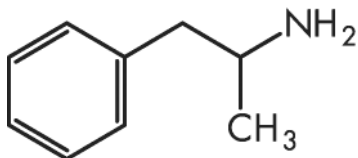
Amfetamin, metamfetamin i MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin, tržišni naziv „Ecstasy“) su sintetske supstance koje pokazuju farmakološke efekte meskalina. Zbog izraženog stimulativnog i halucinogenog efekata njihova upotreba u poslednje dve decenije je u značajnom porastu, naročito među mladima.

Po hemijskoj strukturi, MDMA se razlikuje od amfetamina po supstituisanom benzenovom prstenu metilendioksi grupom (-O-CH<sub>2</sub>O-) u položajima 3 i 4. Bez obzira na navedenu hemijsku modifikaciju, MDMA zadržava strukturu meskalina i halucinogeni efekat. MDMA ostvaruje psihomimetski efekat

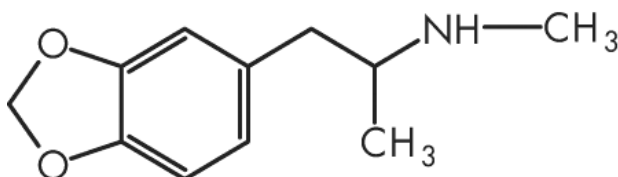
povećanjem nivoa monoaminskih neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu (noradrenalina, serotonina, u manjoj meri dopamina). To se manifestuje u vidu euforije, empatije, gubitka kontaktne inhibicije, povećane energetske izdržljivosti. Pored ovih željenih efekata (zbog kojih se amfetamini konzumiraju) mogu se ispoljiti i neželjeni efekti u vidu umerenih halucinacija, depersonalizacije, agitiranosti, bizarnog ponašanja<sup>(1)</sup>. Učestalijom upotrebom amfetamina mogu se razviti i drugi neželjeni efekti kao što su: hiponatrijemija, hipertenzija, tahikardija, maligna aritmija, rabdomioliza, oštećenje jetre, edem pluća, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), intrakranijalna krvarenja<sup>(2)</sup>.



Slika 1 Hemijska formula meskalina



Slika 2 Hemijska formula amfetamina



Slika 3 Hemijska formula MDMA

Na tržištu se obično nalazi u vidu tableta koje osim MDMA sadrže i amfetamin, metamfetamin, meskalin, para-metoksimetamin (PMA), MDA, efedrin, ketamin, kofein, LSD, heroin i dr. Sadržaj MDMA u tableti je oko 50-100 mg. Posle oralne primene maksimalna koncentracija MDMA u plazmi se postiže za 2 h, dok je vreme trajanja dejstva 8-24 h. Poluvreme eliminacije je 12-34h.

Nakon metaboličke N-demetilacije katalizovane CYP2D6 enzimom, oko 7% MDMA se prevodi u 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA) koji poseduje farmakološke efekte MDMA. MDMA i MDA podležu procesu O-demetilaciji čime se prevode u 3,4-dihidroksimetamfetamin (HHMA) i 3,4-dihidroksiamfetamin (HHA). Katehol-orto-metiltransferaza (COMT) katalizovanom reakcijom, HHMA i HHA se prevode u 4-hidroksi-3-metoksiamfetamin (HMMA) i 4-hidroksi-3-metoksiamfetamin (HMA). Nastali metaboliti se izlučuju iz organizma putem urina u obliku konjugata, glukuronida ili sulfata.

U biološkom materijalu (plazmi i urinu) bez prethodne derivatizacije mogu da se odrede MDMA i njegovi metaboliti primenom hromatografskih tehnika (HPLC sa UV ili fluorescentnim detektorom, GC-MS, LC-MS) (3).

U ovom radu prikazana su dva slučaja intoksikacije amfetaminom i „Ecstasy“-ijem. Kao metode za njihovu detekciju korišćene su HPLC-PDA sa UV detektorom i HPLC-MS.

## MATERIJAL I METODE

Uzorci krvi i urina uzorkovani su od pacijenata sa Klinike za urgentnu toksikologiju Vojnomedicinske akademije i odmah uzeti u rad. Za uzorke urina najpre je urađena skrining metoda sa imunohromatografskom test trakom.

Potom su uzorci pripremani tečno-tečnom alkalnom ekstrakcijom pomoću hloroforma i/ili smeše hloroforma i izopropanola (9:1). Kako su neki uzorci urina bili pozitivni i na THC, urađena je i hidroliza tih urina.

### Priprema uzoraka za analizu:

U 5 mL uzorka urina dodato je 0,5 mL koncentrovanog amonijaka (pH=10) i 15-20 mL hloroforma (za uzorke u kojima je dokazano prisustvo opijata morfinske strukture korišćena je smeša hloroforma i izopropanola), a zatim je uzorak stavljen na mehaničku mućkalicu da se meša u trajanju od 20 min. Nakon mućkanja uzorak je centrifugiran 10 min. na 3000 obr/min da se potpuno odvoje organski i vodeni sloj. Donji organski sloj je odvojen u drugu epruvetu i uparen u struji vazduha do suvog ostatka. Suvi ostatak je rekonstituisan u 1 mL metanola i analiziran.

Uzorak seruma pripreman je takođe alkalnom tečno-tečnom ekstrakcijom hloroformom.

### Hidroliza urina pozitivnih na THC:

U 10 mL urina dodato je 2 mL 10 M KOH i grejano 30 minuta na 55° C da bi se izvršila hidroliza konjugata 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9- karboksilne kiseline. Nakon hidrolize epruvete su ohlađene do sobne temperature i dodato im oko 3,5 mL 6 M hlorovodonične kiseline do pH=3. Ekstrakcija je vršena sa 30 mL smeše n-heksana i etilacetata (7:1). Posle centrifugiranja organski sloj je odvojen i uparen do suvog ostatka. Suvi ostatak je rekonstituisan u 1 mL metanola i analiziran LC-MS metodom.

Hromatografski uslovi za HPLC-PDA za određivanje MDMA i MDA:

- **Mobilna faza A:** 6,9 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  rastvoreno je u 1000 mL vode i pH podešen na 3,6 sa 20 % fosforom kiselinom.

- **Mobilna faza B:** acetonitril

Tabela 1. Odnos mobilnih faza A i B i protoci u funkciji vremena

| vreme (min.) | protok (mL/min) | A % | B % | kriva |
|--------------|-----------------|-----|-----|-------|
|              | 1.0             | 85  | 15  |       |
| 3.0          | 1.0             | 65  | 35  | 6     |
| 9.0          | 1.0             | 20  | 80  | 6     |
| 28.0         | 1.5             | 20  | 80  | 6     |
| 31.0         | 1.5             | 20  | 80  | 6     |
| 31.5         | 1.5             | 85  | 15  | 6     |
| 35.0         | 0.3             | 85  | 15  | 6     |

Za metodu je korišćena kolona Symmetry® C8 4,6 x 250mm (Waters) sa pretkolonom Sentry Guard Symmetry® C18, na temperaturi od 30°C, sa injektorskom zapreminom od 50  $\mu\text{L}$ .

**Hromatografski uslovi za LC-MS:**

Za određivanje opijata, 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9- karboksilne kiseline, MDMA i MDA korišćen je LC-MS sistem (Waters 2695 spregnut sa ZQ masenim spektrometrom sa elektrosprejem kao izvorom jonizacije) podržan Masslynx software-om.

Uzorci su analizirani u pozitivnom modu pri sledećim uslovima:

- Kapilarni i konusni napon - 3.8 kV i 30V
- Temperatura izvora - 125°C
- Desolvaciona temperatura - 430°C
- Protoci desolvacionog desolvacionog i konusnog gasa (N2) - 400 L/h i 50 L/h

• Mobilna faza A: 0,63 g HCOONH<sub>4</sub> rastvoreno je u 1000 mL vode i pH podešen na 3,5-3,6 sa mravljom kiselinom.

• Mobilna faza B: acetonitril sa 1% mravlje kiseline

Odnos mobilnih faza A i B za određivanje amfetamina, metamfetamina i MDA i 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9- karboksilne kiseline bio je 95:5, pri protoku od 0,2 mL/min. Ukupno vreme analize je 26 min. Razdvajanje amfetamina od komponenata matriksa vršeno je na koloni Waters x-terra (MS C18, 3,5 $\mu$ m, 2,1 x 150mm). Identifikacija je vršena u fool scan mode (m/z= 100 – 500), pozivajući karakteristične jone za amfetamin m/z = 132, metamfetamin m/z =149 i MDA m/z =179. Retenciona vremena za amfetamin, metamfetamin i MDA iznosila su 20,19; 20,50 i 14,09 min.

Identifikacija 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9- karboksilne kiseline vršena je u SIM modu pozivajući karakterističan jon 345. Retenciono vreme za 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9- karboksilnu kiselinu je 20,40 min.

Odnos mobilnih faza A i B za određivanje opijata bio je 80:20, uz protok od 0,3mL/min. Ukupno vreme trajanja analize iznosilo je 20 min na koloni Waters ODS® RP18 3,5 $\mu$ m 2,1mm x 150mm.

Identifikacija je vršena u fool scan mode (m/z= 100 – 500), pozivajući karakteristične jone za morfin m/z = 286, kodein m/z = 300 i 6-monoacetilmorfin m/z = 328. Retenciona vremena za morfin, kodein i 6-monoacetilmorfin iznosila su 6,37; 11,97 i 13,82 min.

**PRIKAZ SLUČAJEVA:**

1. Bolesnica starosti 22 godine, dovežena je u svesnom stanju kolima hitne pomoći u toksikološku ambulantu CHP VMA sa početnom diajgnozom Intoxicatio in obs. Bolesnica je prethodno pregledana od strane neurologa zbog epi napada koji je imala pre prijema u ustanovu. U početku negira uzimanje alkohola i lekova, kasnije priznaje da je uzela jednu tabletu Ekstazija. Pacijentkinja je objektivno svesna, verbalno komunikativna. Vrednost krvnog pritiska TA iznosila je 140/85 mmHg.

2. Bolesnik starosti 30 godina primljen je u Kliniku za urgentnu i kliničku toksikologiju VMA u stanju kome, otežanog disanja zbog sumnje na akutno samotrovanje opijatima. Po telu je imao crvenilo u obliku pečata na više mesta, naročito po rukama i nogama. Izrazito miotičnih zenica, tahikardičan, frekvence oko 110, TA 90/50 mmHg. Zbog kliničkih i laboratorijskih znakova, rbdomiolize primenjene su infuzije kristaloidnih rastvora.

**REZULTATI:**

Uzorci urina na prisustvo psihoaktivnih supstanci analizirani su najpre primenom imunohromatografske test trake, a zatim su pozitivni uzorci pripremani i analizirani hromatografskim tehnikama (HPLC-PDA i HPLC-MS) u cilju potvrde pozitivnih rezultata. Tehnika HPLC-PDA korišćena je kao skrining metoda zbog prvobitne sumnje na prisustvo drugih psihoaktivnih supstanci (4).

Za pozitivne rezultate skrininga korišćena je HPLC-MS tehnika kao jedna od najpouzdanijih za potvrdu.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabelama 2 i 3.

Tabela 2. Koncentracije amfetamina i njegovih derivata

Tabela 3. Koncentracije THC-karboksilne kiseline (THC-COOH) i opijata morfinske strukture

| Bolesnici | amfetamin mg/L |      | metamfetamin mg/L |      | MDMA mg/L |       | MDA mg/L |      |
|-----------|----------------|------|-------------------|------|-----------|-------|----------|------|
|           | krv            | urin | krv               | urin | krv       | urin  | krv      | urin |
| Slučaj 1  |                | 0,57 |                   | 0,37 |           | 14,41 |          | 0,71 |
| Slučaj 2  | 1,54           | 0,49 |                   | 0,42 | 0,06      | 7,59  | 1,66     | 0,52 |

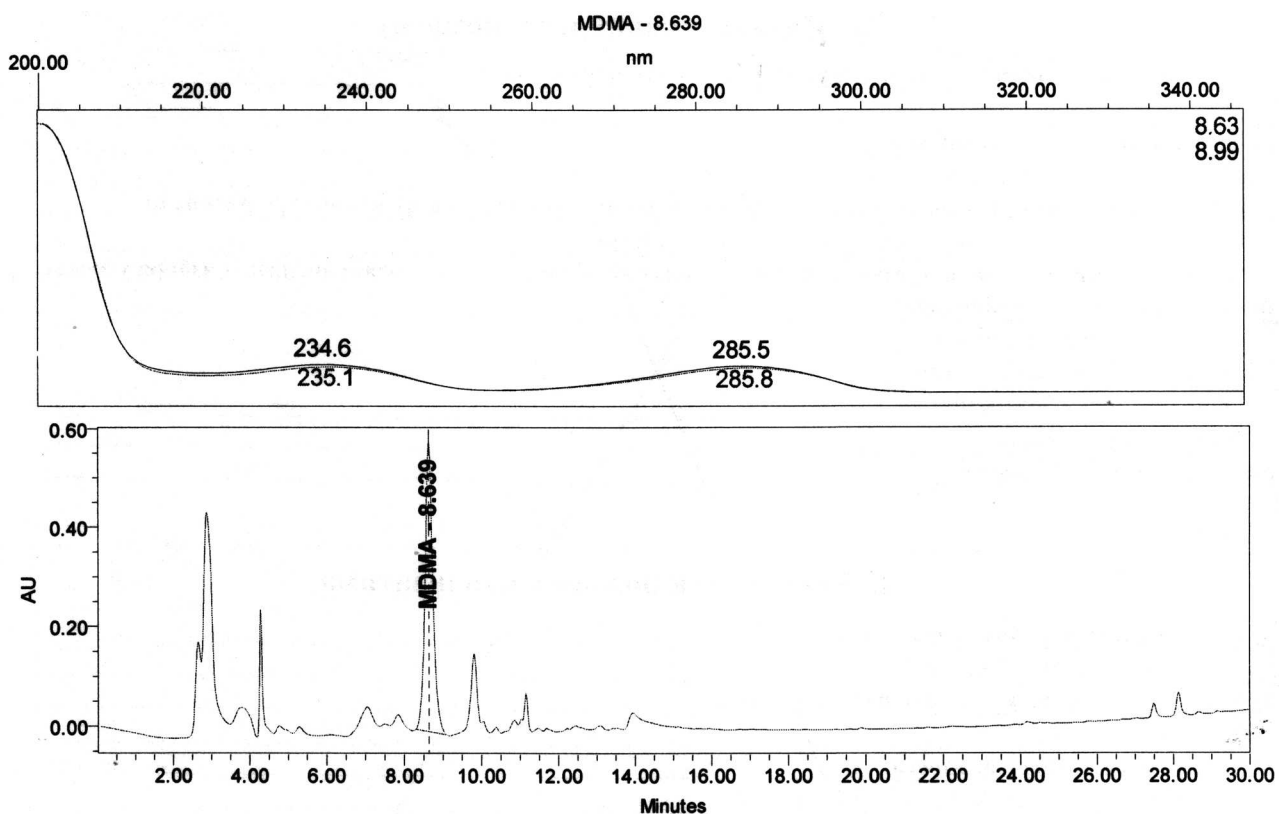
Na slikama 4 i 5 prikazani su HPLC-PDA i LC-MS

| Bolesnik | THC-COOH mg/L | morfin mg/L | kodein mg/L |
|----------|---------------|-------------|-------------|
| uzorak   | urin          | urin        | urin        |
| Slučaj 2 | 0,02          | 0,65        | 1,19        |

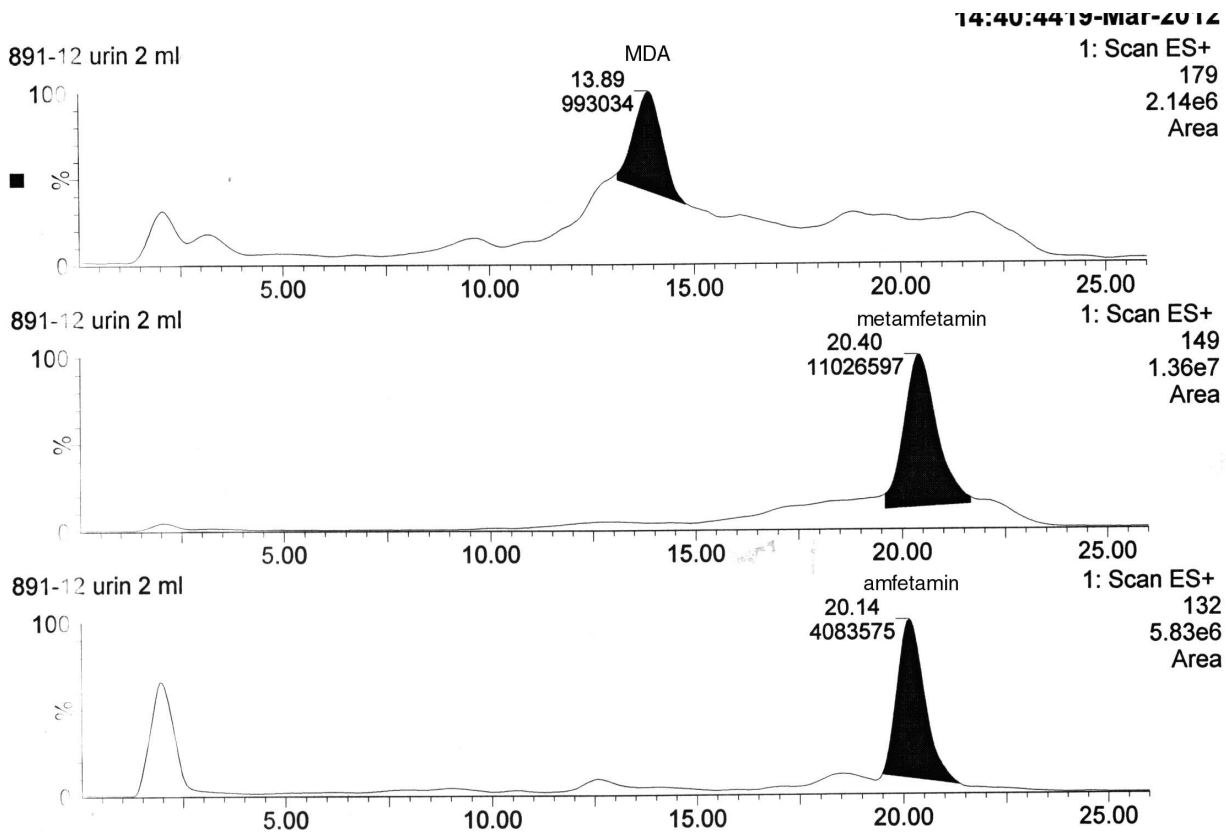
hromatogrami uzorka urina pozitivnog na MDMA, MDA, amfetamin i metamfetamin.

**DISKUSIJA**

Upotreba amfetamina i njegovih derivata (Ecstasy, speed i sl.) danas je veoma rasprostranjena, naročito među mladima. Jedan od razloga je i to sto se za njih smatra da su „sigurne“ droge bez značajnih posledica. Međutim, rezultati više slučajeva pokazuju da toksični efekti „Ecstasy“-ja nisu dozno zavisni. Zbog različitog individualnog odgovora (genetska predispozicija, izmenjen metabolizam MDMA, alergija na poznate i nepoznate sastojke tableta „Ecstasy“-ja ), toksične pa i letalne koncentracije se mogu postići čak i posle jedne tablete (2). Ređi su slučajevi trovanja samo MDMA-om



Slika 4. HPLC-PDA hromatogram uzorka urina bolesnika pozitivnog na MDMA



Slika 5. LC-MS hromatogram uzorka urina bolesnika pozitivnog na amfetamin, metamfetamin i MDA

zbog različitih primesa u tabletama kao i zloupotrebe drugih psihoaktivnih supstanci. Literaturni podaci pokazuju da su letalne koncentracije MDMA u trovanjima u opsegu 0,478-53,9 mg/L, a da u slučaju polimedikamentoznog trovanja iznose 0,04-41,5 mg/L (5).

Kod osam zdravih volontera muškog pola starosti od 21 do 31 godine posle primene MDMA u dozi od 75 mg nakon 1,8 h maksimalna koncentracija MDMA u krvi iznosila je 0,13 mg/L dok je 5 sati posle primene, maksimalna koncentracija njegovog aktivnog metabolita MDA iznosila 7,8 µg/L (6).

Dvojici bolesnika davana je pojedinačna doza MDMA od 1,5 mg/kg telesne mase. Nakon 2 h, maksimalna koncentracija MDMA u plazmi bila je 331 µg/L dok je nakon 6,3 h maksimalna koncentracija MDA bila 15 µg/L. U uzorku urina nakon 21,5 h, maksimalna koncentracija MDMA bila je 28,1 µg/L. Takodje, u periodu od 16 do 21,5 h pronadjene su vrednosti za MDA 2,3 µg/L, HMMA 35,1 µg/L, HMA 2,1 µg/L (7).

Literaturni podaci o koncentracijama MDMA u slučajevima trovanja veoma su različiti.

Post mortem toksikološko-hemijskom analizom krvi i urina kod 28-godišnjeg muškarca dokazano je prisustvo MDMA u koncentraciji 3,1 mg/L i 170,9 mg/L i MDA u koncentraciji 0,093 mg/L i 4 mg/L. Osim toga, detektovani su i kotinin, kofein i tragovi benzilekgonina (8).

Zbog ingestije 50 tableta Ecstasy-ja, 10 tableta oksazepama i konzumacije alkohola u periodu 4-5 h, 30-ogodišnja osoba muškog pola je hospitalizovana u besvesnom stanju sa konvulzijama. Toksikološkim analizama je dokazano prisustvo MDMA u urinu u koncentraciji od 44 mg/L, 36 mg/L i 18 mg/L 4 h, 36 h i 60 h nakon ingestije. Koncentracija MDMA u serumu iznosila je 0,8 mg/L (9).

Kao posledica uzimanja nepoznatog broja tableta 21-ogodišnja ženska osoba postala je hiperaktivna što je vodilo razvoju konvulzija i ponovljenim napadima. Koncentracija MDMA u plazmi bila je 0,11 mg/L. Bolesnica je nakon 4 dana podvrgnuta transplataciji jetre i nakon 18 dana preminula (10).

Kod 19-ogodišnje ženske osobe koja je popila 2 tablete Ecstasy-ja, nastupila je koma praćena povraćanjem i dijarejom. Koncentracije MDMA, MDA i amfetamina u plazmi bile su 0,24 mg/L, 0,02 mg/L i 0,02 mg/L. Bolesnica se oporavila (10).

U radu Fernanda i sar. prikazan je slučaj 15-togodišnje devojke koja je pronađena mrtva na podu svoje sobe i nakon obdukcije posle 60 h, toksikološko-hemijskim analizama u krvi dokazano je prisustvo MDMA i MDA u koncentraciji od 9,3 i 0,28 mg/L, kao i toksična koncentracija kofeina od 25 mg/L. U uzorku urina dokazana je koncentracija MDMA i MDA 2,4 i 0,2 mg/L, a kofeina 8,4 mg/L (11).

Kod 49-ogodišnjeg muškarca dijabetičara (hroničnog konzumenta tableta „Ecstasy“-ja) zabeleženo je suicidalno trovanje insulinom i MDMA-om. Nakon obdukcije toksikološko-hemijskom analizom periferne krvi i urina dokazano je prisustvo MDMA u koncentraciji od 9,1 i 13,5 mg/L (2).

Slučaj 21-nogodišnjeg muškarca koji je popio dve tablete „Ecstasy“-ja primljenog u intenzivnu jedinicu u besvesnom stanju sa metaboličkom acidozom, hipertenzijom, hipotenzijom, rbdomiolizom i lošim hemostatskim stanjem završio se letalnim ishodom. Uzrok smrti bio je razvoj ireverzibilnog šoka praćen DIK-om. Post mortem toksikološko-hemijskom analizom femoralne krvi i urina dobijene su koncentracije MDMA 3,2 mg/L i 280 mg/L (2).

Naši rezultati razlikuju se u odnosu na literaturne. Kod prikazane bolesnice koja je primljena u toksikološku ambulantu VMA usled trovanja „Ecstasy“-jem lečenje je imalo povoljan ishod i pored visokih koncentracija MDMA i MDA za razliku od pomenutog slučaja preminule 15-ogodišnje devojke. Takodje, dobijene koncentracije nisu u korelaciji sa iskazom pacijentkinje da je popila samo jednu tabletu „Ecstasy“-ja ali ni sa njenom kliničkom slikom.

U opisanom slučaju 2, koncentracije MDMA i MDA u urinu su značajno niže u odnosu na koncentracije istih u slučaju 1. Bez obzira na to, klinička slika bolesnika bila je znatno teža. Razlog tome može biti kombinovano trovanje nakon zloupotrebe opijata morfinske strukture, THC-a i Ecstasy-ja. Zahvaljujući adekvatnoj suportivnoj terapiji lečenje je uspešno završeno. Moguće objašnjenje može biti brzina metaboličke razgradnje MDMA i drugih prisutnih supstanci.

Poredeći literaturne podatke intoksikacije amfetaminima sa našim rezultatima može se potvrditi da ne postoji korelacije između uzete doze, simptoma i ishoda. O tome svedoči i podatak da su koncentracije MDMA u serumu 0,35 mg/L – 0,50 mg/L bile letalne, za razliku od slučajeva sa 10 puta većom vrednošću gde ishod nije bio fatalan. Kako se često kombinuju tablete Ecstasy-ja sa drugim sredstvima zloupotrebe (opijati morfinske strukture, kokain, THC, metamfetamin, LSD, ketamin i sl.) klinička slika može biti ozbiljnija bez obzira na niže vrednosti MDMA. Jedno od mogućih objašnjenja za različit stepen ozbiljnosti kliničke slike je postojanje interindividualnih razlika u brzini metabolizma.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu izloženog može se zaključiti da ne postoji specifična toksična niti letalna koncentracija MDMA bez obzira na to da li je u pitanju trovanje samim MDMA ili u kombinaciji sa drugim agensima. Zato je pravovremeno prepoznavanje simptoma trovanja amfetaminima kao i adekvatna suportivna terapija od izuzetnog značaja za spašavanje života otrovanih.

## Abstract

The use of amphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) drugs has been increasing in popularity over the past few years, especially because of the psychostimulative effect which they exhibit. This is corroborated by a number of cases of acute poisoning with an uncertain outcome. The amount of MDMA in ecstasy tablets varies, which reflects on its concentration in the body, and therefore on the effects it exerts on users. In addition, there are recorded cases in which there was no correlation between dose and effect. There is a considerable overlap between tolerated concentrations of MDMA and the concentrations that lead to death. Literature data indicates that the lethal concentration of MDMA in MDMA poisonings alone is in the range 0.478 to 53.9 mg/L, and in the case of poisoning due to polydrug use from 0.04 to 41.5 mg/L. In the case of 30-year-old man the poisoning by MDMA in combination with other psychoactive substances is described, with severe clinical signs. The concentration of MDMA and MDA in the blood were 0.06 mg/L and 1.66 mg/L, respectively and the concentrations in urine were 7.59 mg/L and 0.52 mg/L, without lethal outcome. The second case of MDMA poisoning alone indicates that, in spite of high concentrations of MDMA, 22-year-old girl had no serious symptoms of poisoning.

## LITERATURA

1. H. Kalant, The pharmacology and toxicology of „ecstasy“ (MDMA) and related drugs, *CMAJ*, 2001, 165, 917-928
2. M. Zorec-Karlovšek, A. Alibegović, M. Zorc, A. Milutinović Živin, N. Radovanović, D. Petrovič. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports), *Forensic Sci Int.*, 2005, S77-S80
3. S. Đorđević, G. Tomašević, Trovanje tabletama ekstazija sa smrtnim ishodom, *Vojnosanit. Pregl.* 2007; 64(9): 635-638
4. S. Djordjevic, G. Tomasevic, V. Kilibarda, Applying of toxicology screening in analysis of post mortem material – Case series of lethal overdoses by heroine and drugs, *Med. Data Rev.* 2010;2(4): 377-380
5. C. M. Milroy, „Ecstasy“ associated deaths: what is a fatal concentration? Analysis of a case of series, *Forensic Sci Med Pathol*, 2011, 7, 248-252
6. R. de la Torre, M. Farre, J. Ortuno, M. Mas, R. Brenneisen, P.N. Roset, J. Segura, J. Cami, Non-linear pharmacokinetics of MDMA („Ecstasy“) in humans, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 49, 104-109
7. H. J. HelmLin, K. Bracher, D. Bourguin, D. Volanthen, R. Brenneisen, Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS, *J. Anal. Toxicol* 1996, 20, 432-440
8. De Letter EA, Clauwaert KM, Lambert WE, Van Bocxlaer JF, De Leenheer AP, Piette MHJ, Distribution study of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in a fatal overdose, *J. Anal. Toxicol* 2002, 26(2), 113-118
9. S. Ramcharan, P.L. Meenhorst, J.M.M.B Otten, C.H.W Koks, D. de Boer, R.A.A Maes, J.H. Beijnen, Survival after massive ecstasy overdose, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1998, 36, 727-731
10. J. Henry, K.J. Jeffreys, S. Dawling, Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine („ecstasy“) *Lancet*, 1992, 340, 384-387
11. T. Fernando, J. D. Gilbert, C.M. Carroll, R.W. Byard, Ecstasy and suicide, *J. Forensic Sci.* 2012, 57(4):1137-9