

Diplomarbeit

**Die MDMA-unterstützte Psychotherapie zur
Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung**

eingereicht von

Nadja Kamp

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Wien, 12.06.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien, am 12.06.2022

Nadja Kamp e.h.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich hiermit herzlich bei Herrn Univ. Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die kompetente und zuverlässige Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Außerdem geht ein großes Dankeschön an meine Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und immer hinter mir standen. Zudem möchte ich mich bei allen lieben Menschen um mich rum bedanken, die mich motivieren und inspirieren und mir Kraft für das Studium und die Diplomarbeit gegeben haben.

Danke Marina, Ronja und Annika für die gemeinsamen Schreibdates die meine Motivation und Laune aufrecht erhalten haben. Und danke Simon, dass du mir mit dem ein oder anderen Rat zur Seite standest und in der heißen Phase der Arbeit für mich da warst.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	2
3 Ergebnisse.....	2
3.1 MDMA	2
3.1.1 Chemie & Pharmakologische Einordnung	2
3.1.2 Geschichte	3
3.1.3 Gebrauch als Droge	4
3.1.4 Pharmakokinetik.....	5
3.1.5 Pharmakodynamik	7
3.1.6 Pharmakologische Toleranz	10
3.1.7 Arzneimittelinteraktionen.....	11
3.1.8 Risiken des MDMA-Konsums	12
3.2 Posttraumatische Belastungsstörung	18
3.2.1 Definition der PTBS	18
3.2.2 Epidemiologie.....	18
3.2.3 Diagnostik.....	19
3.2.4 Ätiologie	22
3.2.5 Pathophysiologie	23
3.2.6 Therapie	28
3.2.6.1 Psychotherapie.....	28
3.2.6.2 Pharmakotherapie	31
3.3 MDMA-unterstützte Psychotherapie.....	32
3.3.1 Geschichte und aktuelle Entwicklungen.....	32
3.3.2 Das Therapeutische Konzept.....	34

3.3.3	Förderliche Wirkungen von MDMA auf die Psychotherapie	37
3.3.4	Mechanismen auf neurophysiologischer Ebene	38
3.3.5	Klinische Studien.....	42
3.3.5.1	Studien der Phase II.....	42
3.3.5.2	Studien der Phase III	49
3.3.5.3	MDMA-unterstützte Paartherapie	50
4	Diskussion	52
5	Literatur	59

Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ADH	Antidiuretisches Hormon
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar Revision
CAPS-5	Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5
CBCT	Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy
CBF	cerebral blood flow (dt. zerebraler Blutfluss)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CR	conditioned response (dt. konditionierte Reaktion)
CS	conditioned stimulus (dt. konditionierter Reiz)
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
d	Cohen's d (Effektstärkemaß)
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DES-II	Dissociative Experience Scale II
DMT	Dimethyltryptamin
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Edition
dt.	deutsch
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
FDA	Food and Drug Administration
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Hedges' g (Effektstärkemaß)
HHA	3,4-dihydroxyamphetamin
HHMA	3,4-dihydroxymethamphetamin
HMA	4-hydroxy-3-methoxyamphetamin
HMMA	4-hydroxy-3-methoxymethamphetamin
ICD-11	11. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KG	Körpergewicht
LSD	Lysergsäurediethylamid
LTFU	Long term follow-up
MAPS	Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies
MDA	Methylendioxyamphetamin

MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
MP-	Bezeichnung der klinischen Studien zur MDMA-unterstützten Psychotherapie zur Behandlung der PTBS
MRT	Magnetresonanztomographie
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
PMA	Paramethoxyamphetamin
PMMA	Paramethoxymethamphetamin
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	post-traumatic stress disorder
RCT	randomized controlled trial (dt. randomisierte kontrollierte Studie)
RSFC	resting-state functional connectivity
SERT	Serotonintransporter
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TEAE	treatment-emergent adverse events
TPH	Tryptophanhydroxylase
UR	unconditioned response (dt. unkonditionierte Reaktion)
US	unconditioned stimulus (dt. unkonditionierter Reiz)
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
WMH	World Mental Health

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln von Amphetamin, MDMA und Meskalin mit rot markiertem Phenylethylamin	3
Abbildung 2: Metabolismus von MDMA in der Leber.....	6
Abbildung 3: Wirkmechanismen von MDMA auf das Serotoninsystem an der Synapse.....	9
Abbildung 4: Gehirnbereiche die in der Pathophysiologie der PTBS eine Rolle spielen...	26
Abbildung 5: Veränderungen von Gehirnaktivitäten und funktionellen Verbindungen unter der Wirkung von MDMA, gemessen mit Hilfe des CBF und der RSFC	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesigns der Phase II.....	43
Tabelle 2: Häufige Nebenwirkungen in den Phase II Studien.....	47

Zusammenfassung

Derzeit wird der Einsatz von 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA) in der Psychotherapie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) erforscht. Die Substanz soll dabei als Katalysator für den psychotherapeutischen Prozess dienen und zu einer besseren Wirkung führen. Die PTBS stellt eine beeinträchtigende Erkrankung dar, die von neuen Behandlungsansätzen profitieren würde. Da es sich bei MDMA um den Wirkstoff der Droge *Ecstasy* handelt und dessen Konsum mit einer Reihe gesundheitlicher Risiken in Verbindung gebracht wurde, wird die Therapiemethode jedoch kontrovers diskutiert. Die Diplomarbeit gibt einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zur MDMA-unterstützten Psychotherapie und beleuchtet häufige Kritikpunkte. Zu diesem Zweck wurde eine Literaturrecherche primär in den Datenbanken *PubMed* und *Web of Science* durchgeführt und durch weitere Fachliteratur ergänzt. Die meisten Risiken von Ecstasy zeigen sich als nicht übertragbar auf die Anwendung von MDMA im klinischen Setting. Klinische Studien weisen sowohl auf eine hohe Wirksamkeit als auch Sicherheit der Methode hin. Zudem scheint die MDMA-unterstützte Psychotherapie besonders kompatibel für die PTBS zu sein, da die Wirkung von MDMA bekannte Schwierigkeiten der Traumatherapie erleichtert und auf neurophysiologischer Ebene charakteristischen Veränderungen der PTBS entgegenwirkt. Ein Risiko-Nutzen-Vergleich fällt demnach günstig aus. Ob die Therapie tatsächlich zugelassen wird hängt von den Ergebnissen einer laufenden Phase-III-Studie ab und bleibt abzuwarten. Sollte es dazu kommen, könnte dies einen Paradigmenwechsel in der Behandlung psychischer Krankheiten einläuten.

Abstract

Research is currently being conducted into the use of 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in the psychotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). The substance is expected to serve as a catalyst for the psychotherapeutic process and to lead to improved efficacy. PTSD is a debilitating disorder that would benefit from new treatment approaches. However, since MDMA is the active ingredient of the drug *Ecstasy* and its use has been linked to a number of health risks, the therapy method is controversial. This thesis provides an overview of the current state of research on MDMA-assisted psychotherapy and highlights common criticisms. For this purpose, a literature search was conducted primarily in the *PubMed* and *Web of Science* databases and supplemented by additional literature. Most of the risks of ecstasy are shown not to be transferable to the use of MDMA in the clinical setting. Clinical studies indicate both high efficacy and safety of the method. In addition, MDMA-assisted Psychotherapy appears to be particularly compatible for PTSD, as the effects of MDMA alleviate known difficulties of trauma therapy and counteract characteristic changes in PTSD at the neurophysiological level. Accordingly, a risk-benefit comparison turns out to be favorable. Whether the therapy will actually be approved depends on the results of an ongoing phase 3 trial and remains to be seen. Should this happen, it could herald a paradigm shift in the treatment of mental illness.

1 Einleitung

3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA) ist vor allem als Wirkstoff der illegalen Partydroge *Ecstasy* bekannt, in Folge deren Konsums es immer wieder zu Intoxikationen und sogar Todesfällen kommt (1). Aktuell wird jedoch auch an einem Einsatz der Substanz in der Psychotherapie geforscht. Besonderes Interesse gilt dabei der Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), einer Erkrankung die mit einem hohen Leidensdruck einhergeht und bei ineffizienter Therapie oft chronifiziert. Trotz wirkvoller psychotherapeutischer Behandlungsmethoden sprechen einige Betroffene nicht auf sie an (2). Pharmakologische Ansätze sind kaum vorhanden (3). Als neuer Therapieansatz könnte die MDMA-unterstützte Psychotherapie demnach Betroffenen helfen, die von bisherigen Therapien nicht ausreichend profitieren. Auf Grund der gesundheitlichen Risiken, die mit dem Konsum von Ecstasy in Verbindung gebracht wurden, wird die MDMA-unterstützte Psychotherapie jedoch kontrovers diskutiert. Die vorliegende Diplomarbeit soll einen Überblick über die Therapiemethode und den aktuellen Forschungsstand zur MDMA-unterstützte Psychotherapie zur Behandlung der PTBS geben. Neben Hintergründen und dem therapeutischen Prinzip wird dabei auch genauer auf spezifische Wirkweisen auf neurophysiologischer Ebene eingegangen. Für ein umfassendes Verständnis der Thematik geht eine Auseinandersetzung mit den pharmakologischen Eigenschaften und Wirkungen, dabei insbesondere den Risiken, von MDMA, als auch mit dem Krankheitsbild der Posttraumatischen Belastungsstörung voraus. Schließlich soll über das Wissen in allen drei Bereichen und unter Einbezug häufiger Kritikpunkte eine Einschätzung getroffen werden, in wie weit die MDMA-unterstützte-Psychotherapie eine sinnvolle Behandlungsalternative für die PTBS darstellt.

2 Material und Methoden

Um den aktuellen Wissenstand zur MDMA-unterstützten Psychotherapie zusammen zu tragen wurde im Zeitraum von August 2021 bis März 2022 eine ausführliche Literaturrecherche primär zum Themenbereich der MDMA-unterstützten Psychotherapie in der Behandlung der PTBS, jedoch auch zur Substanz MDMA und dem Krankheitsbild der PTBS durchgeführt. Wissenschaftliche Artikel wurden hierfür über die Datenbanken *Pubmed* und *Web of Science* und die Suchmaschine *Google Scholar* aufgesucht. Darüber hinaus wurden Fachbücher und eine S3-Leitlinie zur Posttraumatischen Belastungsstörung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. zur Behandlung der PTBS herangezogen. Für aktuelle Informationen zur MDMA-unterstützten Psychotherapie wurde zudem auf die Website der *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)* und darüber bereitgestelltes Informationsmaterial zurückgegriffen. Um derzeit laufende und geplante Studien ausfindig zu machen wurde *Clinicaltrials.gov* genutzt. Klinische Studien, die die MDMA-unterstützte Psychotherapie bei Patient*innen mit PTBS untersuchen, wurden mit Hilfe des Suchstrings ‚MDMA AND PTSD AND psychotherapy‘ und der Filterfunktion ‚clinical trials‘ in den oben genannten Datenbanken ausfindig gemacht. Dabei wurden sechs einzeln publizierte randomisiert kontrollierte klinische Studien (RCTs), eine gepoolte Analyse, welche Daten zweier weiterer RCTs miteinbezog und einige Studien, die weitere Outcome-Parameter bei den Patient*innenkollektiven der RCTs untersuchten sowie Follow-Up-Studien identifiziert. Insgesamt wurde nur Literatur in deutscher oder englischer Sprache verwendet. Zur Literaturverwaltung und Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde *Citavi 6* verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 MDMA

3.1.1 Chemie & Pharmakologische Einordnung

3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin ist ein synthetisch hergestelltes, kleines (193.24g/mol), lipophiles Molekül aus der chemischen Gruppe der Phenylethylamine (4). Es weist strukturelle Ähnlichkeiten mit den Amphetaminen und dem Meskalin auf, welche ebenfalls dieser Gruppe angehören. Es unterscheidet es sich durch eine Methylenedioxy-Gruppe (-O-CH₂-O-) am C3 und C4 des aromatischen Rings vom Amphetamin und ähnelt hierdurch wiederum dem Meskalin (siehe Abb.1) (1). Entsprechend der Strukturen teilt es

mit beiden Substanzen gewisse pharmakologische Eigenschaften. Da es jedoch weder den Halluzinogenen, noch den Stimulanzien eindeutig zugeordnet werden kann und charakteristische Empathie fördernde Wirkungen aufweist, wurde es den Empathogenen, einer eigens für das MDMA geschaffenen Substanzklasse, zugeordnet (5). Durch ein chirales Zentrum besitzt MDMA zwei Enantiomere. Üblicherweise liegt es als Racemat vor (4).

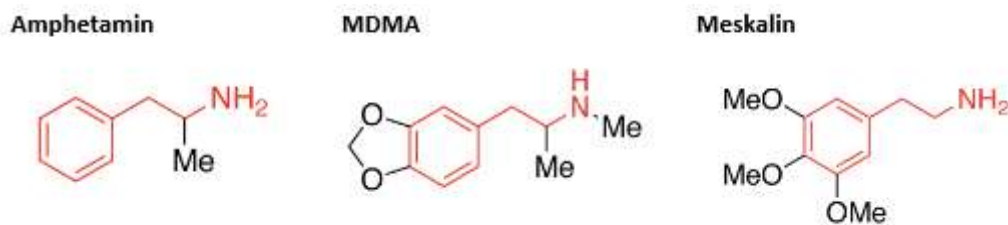


Abbildung 1: Strukturformeln von Amphetamin, MDMA und Meskalin mit rot markiertem Phenylethylamin; in Anlehnung an (4), Me=Methylgruppe

3.1.2 Geschichte

MDMA wurde erstmalig 1912 von der deutschen Pharmafirma *Merck* synthetisiert. Es entstand als Nebenprodukt in der Synthese des Hämostatikums *Hydrastinin* und fand zunächst keine große Beachtung. Später wurde es auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Amphetamin auf der Suche nach neuen Stimulanzien pharmakologisch genauer unter die Lupe genommen, fand zunächst aber auch hierbei keine weitere Verwendung (6). Auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Meskalin, gelangte es ab den 50er Jahren in den Fokus der amerikanischen Armee. Diese experimentierte zu diesem Zeitpunkt heimlich mit Meskalin als Mittel zur Kriegsführung. Im Rahmen des Projekts *MK-ULTRA* sollten Möglichkeiten zur Kontrolle über die Gedanken des Feindes erforscht werden. Auch MDMA wurde zu diesem Zweck in einer Reihe von Tierversuchen und später auch am Menschen angewendet. Als eine Person dabei an einer Überdosierung verstarb, wurde die Substanz allerdings für nicht brauchbar befunden (7). In den 70er Jahren, als mit einer Reihe von psychoaktiven Substanzen wie Lysergsäurediethylamid (LSD) und Meskalin zum Einsatz in der Psychotherapie experimentiert wurde, gelangte auch MDMA in das Interesse der Psychotherapeut*innen. Der Chemiker Alexander Shulgin hatte nach der Synthese von MDMA in einem Selbstversuch das Potenzial dessen psychoaktiver Wirkung erkannt und daraufhin den befreundeten Psychologen Leo Zeff damit bekannt gemacht. Über diesen fand MDMA 1976 schließlich Einzug in die Psychotherapie und stieß dort auf großen Anklang (7, 8). Ab Mitte der 80er Jahren fand MDMA schließlich in die Partyszene und verbreitete

sich in Tablettenform unter dem Namen *Ecstasy* in der westlichen Welt (7). Etwa zur gleichen Zeit wurde MDMA im Zuge der *War on Drugs* Kampagne in den USA gemeinsam mit einer Reihe anderer psychoaktiver Substanzen verboten (9). Seitdem ist MDMA dort als *Schedule I drug* klassifiziert, was bedeutet, dass es sich um eine gefährliche Substanz mit starkem Missbrauchspotenzial und ohne medizinischen Nutzen handelt. Damit ist jegliche Anwendung, auch für therapeutische und wissenschaftliche Zwecke verboten (7). Wenig später folgte ein weltweites Verbot (10). Als in den 90er Jahren die Technoszene entstand wuchs die Beliebtheit von MDMA als illegale Partydroge enorm. *Ecstasy* wurde integraler Bestandteil der Subkultur und wird auch heute noch von vielen Jugendlichen genutzt um auf *Techno-Raves* die Nacht durchzutanzten (10, 11). Seit den frühen 2000ern steht MDMA jedoch auch wieder im Fokus der Wissenschaft. Die Non-profit-Organisation *MAPS* setzte sich für eine legale Möglichkeit zur Erforschung des therapeutischen Potenzials von MDMA ein. Ebenso wie andere psychedelische Substanzen wird es nun erneut für den Einsatz in der Psychotherapie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen untersucht. Während aus den 70er und 80er Jahren kaum qualitativ hochwertige wissenschaftliche Daten vorliegen, soll dies nun durch moderne Forschungsmethoden nachgeholt werden, um den medizinischen Nutzen der Substanzen zu belegen (9).

3.1.3 Gebrauch als Droge

MDMA ist heute eine der verbreitetsten illegalen Drogen (12). Die Kombination aus seiner euphorisierenden, stimulierenden und prosozialen Wirkung macht MDMA vor allem als Droge im Nachtleben beliebt. Konsument*innen tanzen mit ihrer Hilfe ohne Zeichen von Erschöpfung die Nacht durch, nehmen Musik und Farben intensiver wahr, treten leichter in Kontakt mit Mitfeiernden und erleben tiefere soziale Verbindungen. Wegen der prosozialen Effekte wird es seltener auch im privaten Setting unter Freund*innen konsumiert, um in ruhiger Umgebung das soziale Miteinander auf eine tiefere Ebene zu bringen (11). Des Weiteren wird es zur Persönlichkeitsentwicklung, für spirituelle Erkenntnisse und zur Selbsttherapie verwendet (10). MDMA ist durch seine enge Verbindung zum Nachtleben und der Techno-Szene besonders bei jungen Leuten beliebt. 2019 hatten geschätzt 2,3 Millionen oder 1,9% der jungen Erwachsenen im Alter von 15-34 Jahren in der Europäischen Union MDMA konsumiert. In manchen Ländern lag der Anteil noch deutlich höher, so etwa in den Niederlanden bei 6,9% (12). Am häufigsten kommt MDMA in Tablettenform vor und ist dann unter dem Namen *Ecstasy* bekannt. Weitere gebräuchliche Bezeichnungen sind *E*, *XTC* oder *Adam* (11). Die Tabletten sind in verschiedenen Formen

und Farben gestaltet und tragen in der Regel eine kennzeichnende Prägung. Darüber hinaus wird es auch in kristalliner Form als Pulver unter dem Namen *Molly* gehandelt (11). Auch hier erfolgt der Konsum meist oral, aber auch nasal und rektal sind mögliche Applikationsformen (10).

Das Abhängigkeitspotenzial von MDMA scheint relativ gering zu sein (13). Beunruhigender sind schwere gesundheitliche Komplikationen, die nach dem Konsum auftreten können und seltener auch zum Tod führen (14). Besonders problematisch am Konsum von Ecstasy ist, dass MDMA häufig mit weiteren Substanzen gestreckt wird und Konsument*innen so der wahre Inhalt der Tablette nicht bekannt ist. Die Wirkung des MDMA wird hierfür oft durch strukturell ähnliche Substanzen wie 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA), 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin, 2-Methylamino-1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)butan und Mephedron nachgeahmt (10). Auch stimulierenden Wirkstoffe wie Amphetamin, Ephedrin oder Coffein sind des Öfteren hinzugemischt (11). Pharmakologische Wirkungen sind daher kaum vorhersehbar und Interaktionen nicht auszuschließen. Einige Todesfälle sind auch auf die mit MDMA strukturell verwandten, aber toxischeren Wirkstoffe Paramethoxyamphetamin (PMA) und Paramethoxymethamphetamin (PMMA) zurückzuführen, welche fälschlicherweise als Ecstasy verkauft wurden (15). In den letzten Jahren stieg der Reinheitsgrad der Tabletten zwar wieder an, als bedenklicher wird stattdessen vor allem die Zunahme von Tabletten mit besonders hohen MDMA-Konzentrationen gesehen, da hierüber Überdosierungen begünstigt werden. Während Ecstasy-Tabletten 2012 im Durchschnitt noch 100mg enthielten, waren es 2019 schon 180mg. Es wurden allerdings auch Tabletten mit über 270mg MDMA sichergestellt (12). Verbreitete Empfehlungen zum sichereren Drogenkonsum raten allerdings zu maximalen Konzentrationen von 1,0-1,5mg/kg Körpergewicht (KG) (11). Ebenso wenig förderlich ist, dass MDMA häufig mit weiteren Drogen wie Alkohol, Cannabis, Ketamin, Stimulanzien wie Amphetamine oder Kokain, als auch Psychedelika wie LSD oder psychoaktive Pilze konsumiert wird (10, 11).

3.1.4 Pharmakokinetik

MDMA wird überwiegend oral eingenommen, denn die Substanz wird im Verdauungstrakt gut resorbiert (1). Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa zwei Stunden erreicht (16). Die Konzentrationen im Plasma sind relativ niedrig, da sich MDMA leicht im Gewebe verteilt und dort bindet (1). Die Plasmaproteinbindung ist mit durchschnittlich 21% gering (17). Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 450L (16). Aufgrund seiner kleinen Struktur

und dem hydrophoben Charakter passiert MDMA die Blut-Hirnschranke gut und gelangt so zu seinem Wirkort im zentralen Nervensystem (ZNS) (4).

MDMA wird in der Leber über zwei bedeutende Wege metabolisiert. Einerseits wird es über eine, überwiegend Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) vermittelte O-Demethylierung zu 3,4-dihydroxymethamphetamin (HHMA) und im Anschluss über eine Catechol-O-Methyltransferase (COMT) -katalysierte O-Methylierung zu 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamin (HMMA) metabolisiert. Andererseits finden, wenn auch deutlich langsamer, N-Alkalisierungen statt, welche MDMA in MDA umwandeln, welches dann wiederum selber über eine O-Demethylierung zu 3,4-dihydroxyamphetamin (HHA) und über O-Methylierung zu 4-hydroxy-3-methoxyamphetamin (HMA) verstoffwechselt wird. Metabolite können entweder über eine Glucuronidierung oder Sulfatierung konjugiert werden oder über den Weg der N-Alkalisierung, anschließender Deaminierung und Oxidation zum Benzoesäurederivat mit Glycin konjugiert werden (siehe Abb.2) (16). Sowohl für die Allele des CYP2D6 als auch der COMT besteht ein genetischer Polymorphismus, der sich auf die Expression und Aktivität der Enzyme auswirkt. *Poor Metabolizer* verstoffwechseln MDMA langsamer und könnten damit anfälliger für toxische Effekte sein (16).

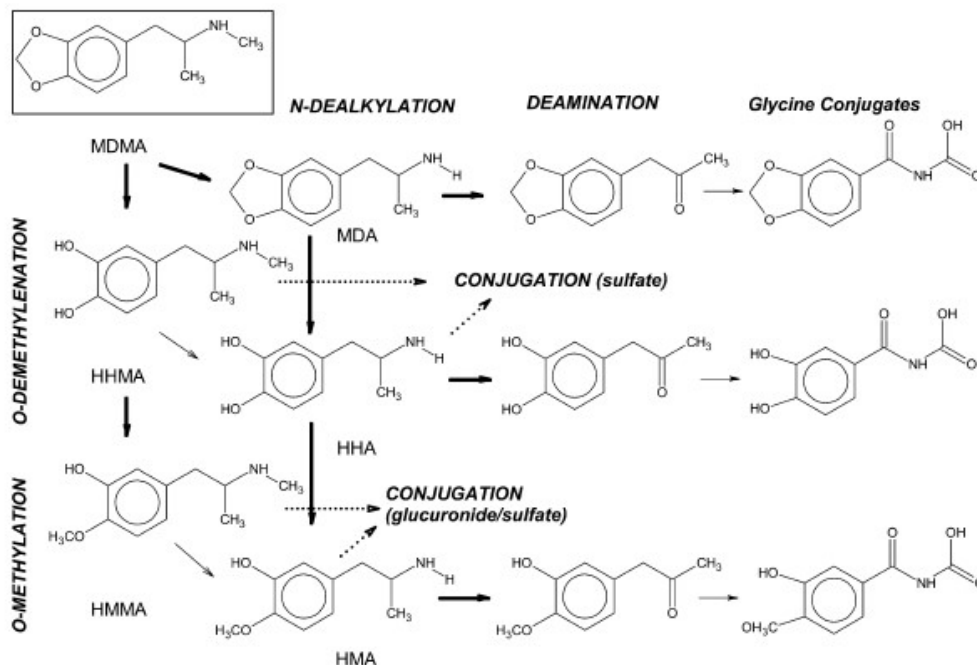


Abbildung 2: Metabolismus von MDMA in der Leber (16)

Den größten Anteil der MDMA-Metabolite im Plasma und Urin machen das HHMA und HMMA aus. MDA stellt mit einem Anteil von nur 8-9% an der gesamten MDMA

Konzentration genauso wie HMA eher ein Nebenprodukt dar (16). MDA ist allerdings von besonderer Bedeutung, da es ebenso wie MDMA psychoaktiv wirkt und damit für einen Teil der subjektiven Wirkung verantwortlich ist (18).

Für MDMA wurde eine nicht-lineare Kinetik beobachtet. Bei höheren Dosen steigt die Plasmakonzentration unproportional stark an. Als zugrunde liegender Mechanismus wird die Bildung von Komplexen aus CYP2D6 Enzymen und MDMA angenommen, wodurch es zur Autoinhibition des Metabolismus kommt (16).

Die Elimination von MDMA und seinen Metaboliten erfolgt renal (16). Die Halbwertszeit von MDMA ist mit 8-9 Stunden relativ langsam (1, 16). Bis 95% ausgeschieden sind vergehen 5 Halbwertszeiten, umgerechnet etwa 40 Stunden (1).

3.1.5 Pharmakodynamik

Akute Wirkungen

MDMA entfaltet charakteristische subjektive Wirkungen auf Psyche und Körper. Diese setzen etwa eine halbe Stunde nach Einnahme ein, erreichen ihr Maximum nach eineinhalb Stunden und bleiben im Mittel vier Stunden bestehen (19). Bei einmaliger Einnahme von MDMA überwiegen in der Regel positive Effekte und machen die Substanz daher als Droge sehr beliebt (19). Bei häufigerem Konsum können hingegen vermehrt unerwünschte Wirkungen auftreten (20).

Als typische subjektive Wirkungen treten eine Euphorie, eine gehobene Stimmung, sowie ein hohes Maß an Wohlbefinden auf. MDMA fördert zudem das soziale Verhalten und Erleben, indem es das Bedürfnis nach Nähe, Gefühle von Verbundenheit, Einfühlungsvermögen, Selbst- und Fremdakzeptanz, sowie das Mitteilungsbedürfnis verstärkt und andererseits soziale Hemmungen verringert (1, 10, 16, 19). Darüber hinaus werden Sinneseindrücke verstärkt, sodass etwa Musik und Farben intensiver wahrgenommen werden (16). Seltener werden auch leichte visuelle Halluzinationen erfahren (4). Häufigere halluzinogen-ähnliche Wirkungen sind hingegen eine veränderte Wahrnehmung der Umgebung oder Veränderungen von Bedeutungen (21). Durch seine Ähnlichkeit zum Amphetamin wirkt MDMA zudem stimulierend, sodass Arousal, Vigilanz und Energielevel zunehmen. Die körperliche Ausdauer wird gesteigert und das Bedürfnis nach Schlaf kann hinausgezögert werden (1). Auf physiologischer Ebene führt MDMA zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Körpertemperatur, sowie zu einer Mydriasis (16).

Als unangenehm wahrgenommene Wirkung tritt häufig eine erhöhte Muskelspannung auf, die sich in Kieferpressen und Zähneknirschen während des Rauschs oder Kreuzschmerzen in den Tagen danach äußern kann (1). Zudem treten des Öfteren Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Appetitverlust und Übelkeit auf (1, 16). Auch eine verschwommene Sicht ist möglich (1). Auf psychologischer Ebene können eine Agitiertheit oder Ideenflucht als unangenehm wahrgenommen werden. Leichte Halluzinationen und Depersonalisationsgefühle können auftreten und als beängstigend empfunden werden. Selten kann es auch zu Panikattacken oder kurzen psychotischen Episoden kommen, welche allerdings gemeinsam mit der Wirkung wieder verschwinden. Nach dem Rausch kann es manchen Konsument*innen schwer fallen einzuschlafen (1). In den Tagen nach dem MDMA-Konsum treten häufiger Konzentrationsschwierigkeiten, getrübe Stimmung, Gereiztheit, Angstgefühle, Müdigkeit und Energielosigkeit auf (1, 16). In der Regel verschwinden unangenehme Nachwirkungen spätestens nach 7 Tagen wieder (16).

Ein Großteil der subjektiven und physiologischen Wirkungen von MDMA treten dosisabhängig auf. Dies trifft vor allem auf positiv empfundene subjektive Wirkungen und kardiovaskuläre Wirkungen zu, weniger hingegen für negative Effekte (19, 22). Auch ein Temperaturanstieg scheint mehr durch andere Faktoren als durch Plasmaspiegel bedingt zu sein (22). Ab einer Menge von 1.0mg/kgKG sind die charakteristischen Wirkungen von MDMA in der Regel ausgeprägt. Unter dieser Menge zeigen sich auf kardiovaskulärer Ebene keine Wirkungen und subjektive Effekte sind nur teilweise vorhanden (23). Halluzinogene Wirkungen treten eher erst bei höheren Konzentrationen auf (24).

In manchen Studien wurden geschlechterspezifische Wirkungen festgestellt. So traten etwa in der Studie von Vizeli et al. negativ wahrgenommene Effekte und Nebenwirkungen verstärkt bei Frauen auf (19). Dieser Unterschied scheint jedoch eher auf einem niedrigeren Körpergewicht zu beruhen, denn nach Anpassung der Dosis auf das Körpergewicht spielte bei Studerus et al. das Geschlecht keine Rolle mehr (22). Hingegen scheint die Persönlichkeit einen Einfluss auf subjektive Wirkungen zu haben. Personen mit ausgeprägter *Offenheit* als Persönlichkeitsmerkmal erlebten vermehrt angenehmere Erfahrungen als solche mit hohen Werten in *Neurotizismus*, bei denen auch häufiger Gefühle von Angst auftraten (22).

Wirkmechanismen

Seine Hauptwirkungen entfaltet MDMA im ZNS über die erhöhte Nettoausschüttung von Transmittern in den Synaptischen Spalt und die darüber erhöhte Aktivität an den

entsprechenden Rezeptoren. Dies erfolgt indem MDMA die Monoamintransporter für Serotonin (SERT), Noradrenalin und Dopamin hemmt und darüber die Wiederaufnahme der Transmitter in die präsynaptische Nervenzelle verhindert. MDMA interagiert zudem selbst als Substrat der Transportproteine, wird in die Nervenzelle aufgenommen und fördert den Ausstrom der Transmitter über die Umkehr der Transportrichtung der Monoamintransporter. Darüber hinaus hemmt es die Monoaminoxidase, die für den Abbau der Transmitter zuständig ist und die Tryptophanhydroxylase (TPH), ein essenzielles Enzym der Serotoninsynthese (25). Neben der Wirkung von MDMA auf die Transmitterkonzentrationen bindet es zudem auch selbst an den Rezeptoren 5-HT₂, M1, α 2 und H1 (16). Die genauen Wirkmechanismen an der Synapse sind für das Serotoninsystem bisher am besten untersucht und in Abbildung 3 dargestellt (25).

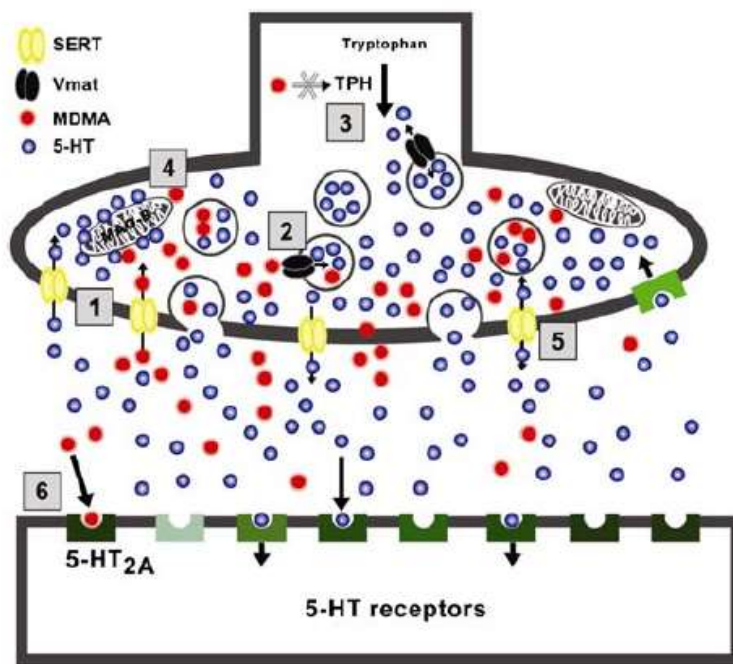


Abbildung 3: Wirkmechanismen von MDMA auf das Serotoninsystem an der Synapse (25)

1) MDMA am SERT und gelangt als Substrat in die Zelle. 2) MDMA führt über einen Austausch zur Ausschüttung von Serotonin aus den Speicher Vesikeln. 3) MDMA hemmt die Tryptophanhydroxylase. 4) MDMA hemmt die Monoaminoxidase B. 5) die Transportrichtung der SERTs kehrt sich auf Grund erhöhter intrazellulärer Serotoninkonzentrationen um. 6) MDMA bindet am 5-HT_{2A}-Rezeptor

Der Großteil der psychologischen Effekte scheint über die Bindung von MDMA an den SERT und die konsekutiv erhöhten Serotoninkonzentrationen vermittelt zu werden. Dazu zählen insbesondere positive Effekte auf die Stimmung, sowie ein gesteigertes Selbstbewusstsein und Extrovertiertheit (24). Halluzinogene Wirkungen, die bei höheren

MDMA Dosen auftreten können, werden über die Stimulierung von 5-HT_{2a}-Rezeptoren, welche auch als Wirkort von Psychedelika bekannt sind, vermittelt (24). 5-HT_{2a}-Rezeptoren sind zudem bei höheren Dosierungen auch an der Vermittlung von Symptomen gesteigerter psychomotorischer Aktivität, wie innerer Anspannung, Unruhe, Tremor und emotionaler Erregung, beteiligt. Vermutet wird eine vermittelnde Rolle des Dopamins, welches dabei vermehrt freigesetzt wird. Dopamin ist zudem über seine Bindung an D₂-Rezeptoren für die euphorische Wirkung des MDMA verantwortlich (24). Noradrenalin ist für die kardiovaskulären Effekte und zum großen Teil der psychostimulierenden Wirkung verantwortlich (26).

Da beide Enantiomere des MDMA verschieden starke Affinitäten für die jeweiligen Transporter und Rezeptoren aufweisen, ergeben sich für beide unterschiedliche Wirkungsprofile (27). Das S-Enantiomer wirkt psychostimulierend und empathogen, während das R-Enantiomer halluzinogene Wirkungen ähnlich dem Meskalin und LSD hervorruft (1, 16).

Neben der Freisetzung von Transmittern und der direkten Bindung an Rezeptoren, führt MDMA zudem zur erhöhten Freisetzung der Hormone Kortisol, Prolaktin, Adrenocorticotropin, Dehydroepiandrosteron, Antidiuretisches Hormon (ADH) (16), sowie Oxytocin (28), die wiederum ihren Teil zur Wirkung beitragen. Oxytocin spielt beispielsweise eine wichtige Rolle in der Vermittlung prosozialer Wirkungen (28).

3.1.6 Pharmakologische Toleranz

Im Freizeitgebrauch von MDMA ist es ein übliches Vorgehen, wenige Stunden nach der Einnahme eine oder mehrere weitere Dosen einzunehmen, um den Rausch zu verlängern (29). Auch in der MDMA-unterstützten Psychotherapie wird diese Methode angewendet (30). Es zeigt sich jedoch, dass bei einer erneuten Einnahme nach zwei Stunden einige Parameter, wie Blutdruck, Temperatur und Pupillendurchmesser weiter dosisabhängig ansteigen, Herzfrequenz und subjektive Effekte wie Euphorie und stimulierende Wirkung hingegen in einem weitaus geringeren Ausmaß, als von den Plasmaspiegeln zu erwarten wäre. Das lässt auf eine akute Toleranz für letztgenannte Wirkungen schließen. Bei dem Bestreben die erwünschten Wirkungen aufrechtzuerhalten steigt damit die Gefahr von Komplikationen durch den Blutdruck oder Temperaturanstieg. Als zu Grunde liegender Mechanismus der akuten Toleranz werden erschöpfte Transmittervorräte angenommen (29). Neben der akuten liegt auch eine chronische Toleranz für MDMA vor. Sie drückt sich dadurch aus, dass bei häufigem Konsum und ähnlichen Dosierungen weniger positive und

dafür mehr negative Wirkungen auftreten. Dies wird als Grund für das geringe Abhängigkeitspotenzial gesehen (20). Allerdings scheint dieses hauptsächlich für niedrige Dosierungen zu gelten (31). Im Freizeitgebrauch steigern viele Konsument*innen die Dosierung um positive Effekte weiterhin aufrechtzuerhalten. Für höhere Dosen wird hingegen ein höheres Suchtrisiko angenommen (20, 31). Der Wirkmechanismus der chronischen Toleranz ist bisher nicht bekannt (20)

3.1.7 Arzneimittelinteraktionen

Da das CYP2D6 in der Metabolisierung von MDMA eine wichtige Rolle spielt, sind pharmakokinetische Interaktionen bei der gleichzeitigen Einnahme von darauf hemmend wirkender Substanzen zu erwarten. Ein resultierender Anstieg der MDMA-Spiegel kann die Wirkung und Toxizität von MDMA verstärken. Solche erhöhten MDMA-Konzentrationen wurden bei der gemeinsamen Verabreichung von MDMA mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) wie Paroxetin, Fluoxetin, Duloxetin, Reboxetin als auch des selektiven Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion, im Plasma gemessen (32). Zudem wurden einige Fälle von lebensbedrohlichen Komplikationen bei gleichzeitiger Einnahme des antiretroviralen Medikaments Ritonavir beschrieben. Ritonavir hemmt neben dem CYP 2D6 noch eine Reihe weiterer Cytochrome 450 und führt darüber zu noch weitaus höheren MDMA Konzentrationen (33).

Pharmakodynamische Interaktionen können bei Medikamenten, die wie MDMA die Konzentrationen von Transmittern im synaptischen Spalt erhöhen, auftreten. Eine Gefahr bei der gleichzeitigen Einnahme anderer proserotonerger Substanzen, besteht in der Erzeugung eines lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms. Dieses wurde nach der gemeinsamen Einnahme von MDMA mit Monoaminoxidase-Hemmern beobachtet. SSRIs führten trotz erhöhter MDMA-Spiegel hingegen zu einer Abschwächung der Wirkungen von MDMA, vermutlich dadurch, dass beide um die SERTs konkurrieren und damit der MDMA vermittelte Efflux verhindert wird (32). Die Wirkung zeigte auch einen abschwächenden Effekt auf die Wirksamkeit der MDMA-unterstützten Psychotherapie (34).

Alpha- und Betablocker reduzierten abhängig vom Wirkstoff physiologische oder subjektive Effekte von MDMA. Carvedilol zeigte dabei nur Wirkungen auf die kardiovaskulären und hyperthermischen Effekte von MDMA, nicht aber auf subjektive Wirkungen, die in der MDMA-unterstützten Psychotherapie gewünscht sind. Nach Sarparast et al. könnte

Carvedilol daher zur Reduktion von Nebenwirkungen in der MDMA-unterstützten Psychotherapie genutzt werden (32).

3.1.8 Risiken des MDMA-Konsums

Da es nach dem Konsum von Ecstasy regelmäßig zu schweren Komplikationen bis hin zu Todesfällen kommt, steht auch MDMA als dessen Wirkstoff im Verdacht mit schweren gesundheitlichen Risiken einherzugehen (1). Eine von 900 Ecstasy-Einnahmen wird von moderaten bis schweren Nebenwirkungen begleitet (14). Todesfälle sind weitaus seltener. In England und Wales kamen beispielsweise im Jahr 2017 56 Todesfälle auf 550.000 Ecstasy-Konsument*innen, welche in der Regel mehrmals pro Jahr Ecstasy konsumieren. Ecstasy-Konsum geht häufig mit dem Konsum weiterer Substanzen einher, wodurch die Sicherheit deutlich beeinträchtigt wird. Von den 56 Todesfällen waren nur 35 auf alleinigen Ecstasy-Konsum zurückzuführen. Daraus errechnete sich ein Risiko von 0,003%, welches damit geringer ist als die Wahrscheinlichkeit bei einem Autounfall zu sterben (14).

Doch selbst dieses, relativ geringe, Risiko lässt sich nicht auf den Einsatz von MDMA im klinischen Setting übertragen. Denn Ecstasy oder MDMA-Konsum im Freizeitgebrauch ist mit einer Reihe von zusätzlichen Risikofaktoren verbunden. Durch die stimulierende Wirkung von MDMA tanzen Konsument*innen oft stundenlang und überlasten sich dadurch körperlich. Eine heiße Umgebung auf Technopartys birgt die Gefahr eines Anstiegs der Körpertemperatur und folglich eines erhöhten Risikos für toxische Wirkungen. Auch eine überfüllte Umgebung steht im Verdacht die Toxizität von MDMA zu verstärken (35).

Schwere Komplikationen und Todesfälle traten meist bei hohen Dosierungen auf, die zu MDMA-Spiegeln von 0,5-10mg/L im Blut führten. Im Vergleich dazu führen übliche Dosierungen im Freizeitgebrauch zu Spiegeln von 0,1-0,25mg/L (1). Nebenwirkungen traten jedoch teilweise auch dosisunabhängig auf (1).

Im klinischen Kontext können viele Risikofaktoren kontrolliert werden. Dosierungen sind vergleichsweise niedrig, das MDMA ist rein, die Umgebung kann ruhig und entspannend gestaltet werden, Vitalparameter werden regelmäßig gemessen um im Falle von Entgleisungen rechtzeitig entgegensteuern zu können und Kontraindikationen können im Vorfeld ausgeschlossen werden (36). Der *Investigator's Brochure* der MAPS zu Folge erwies sich die Anwendung von therapeutischen Dosen MDMA im klinischen Setting bei mindestens 1775 Studienteilnehmenden als sicher. Nur eine schwere Reaktion, die sich nach kurzer Zeit von selbst wieder legte wurde berichtet. Dabei handelte es sich um eine Exazerbation einer ventrikulären Extrasystole, die in der Elektrokardiographie aufgefallen

war (37). Um eine sichere Anwendung gewährleisten zu können ist das Wissen über mögliche Risiken von MDMA essenziell. Im Folgenden wird daher auf akute Komplikationen und mögliche Langzeitschäden im Zusammenhang mit Ecstasy und eine mögliche Übertragbarkeit auf MDMA im klinischen Kontext eingegangen.

Hyperthermien

Nach dem Konsum von Ecstasy wurden schwere Hyperpyrexien mit Körpertemperaturen von mehr als 40 Grad beobachtet (38). Schwere Fälle können Hitzschlag-artige Ausmaße annehmen und präsentieren sich dann häufig mit einer Rhabdomyolyse, einem konsekutiven Nierenversagen auf Grund der Myoglobinurie und einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie. Zudem kann es zu Leberschädigungen kommen, indem hohe Temperaturen einerseits die Hepatotoxizität von MDMA selbst verstärken, oder andererseits Fieber und einhergehende Stoffwechsellentgleisungen die Leber schädigen (1).

Für die Entstehung der Hyperthermie spielen Faktoren einer gesteigerten Wärmeproduktion, als auch solche einer verminderten Wärmeabgabe eine Rolle (38). MDMA bewirkt durch die Freisetzung von Noradrenalin und dessen Wirkung an Alpha-1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion der Hautgefäße, sodass weniger Wärme abgegeben werden kann. Über Beta-3-Rezeptoren kommt es zudem zu einer Steigerung der mitochondrialen Wärmeproduktion. Darüber hinaus wird angenommen, dass Serotonin auf das Temperaturregulationszentrum im ZNS wirkt und dort den Temperatursollwert verschiebt (38). Zusätzlich zur Wirkung des MDMA trägt die Umgebung, in der Ecstasy meistens eingenommen wird, zur Überhitzung bei. Es ist besonders beliebt auf Technopartys, in denen meist hohe Umgebungstemperaturen herrschen. Die stimulierende Wirkung des MDMA lässt Konsument*innen sich scheinbar unerschöpflich fühlen, sodass sie über die Grenzen ihrer körperlichen Belastbarkeit hinaus tanzen und damit weiter Wärme produzieren. Über starkes Schwitzen und einer gleichzeitig zu geringen Flüssigkeitszufuhr kann es zudem zur Dehydrierung kommen (1). Nachdem die thermische Wirkung von MDMA anders als viele andere Wirkungen nicht mit den Plasmaspiegeln korrelieren, scheinen Umweltfaktoren und individuelle Faktoren eine größere Rolle zu spielen (22).

Im klinischen Setting kann der Umgebungsfaktor durch die Regulierung der Raumtemperatur und das Schaffen einer entspannten Atmosphäre ausgeschaltet werden. Bei der Anwendung von MDMA im klinischen Setting traten zwar moderate Hyperthermien mit Temperaturen über 38 Grad, jedoch keine Hyperpyrexien auf (37, 38).

Hyponatriämien

Als eine weitere gefährliche Komplikation wurden Hyponatriämien nach dem Konsum von Ecstasy beschrieben. In Folge kann es zur Ausbildung eines Hirnödems kommen, welches die Gefahr von Krampfanfällen oder einer lebensbedrohlichen Verlagerung von Hirnanteilen in das Foramen Magnum birgt (1). Auslöser der Hyponatriämie ist meist der bewusste Versuch einer Überhitzung mit ausgiebigem Trinken entgegenzuwirken (39), welcher im klinischen Setting leicht kontrolliert werden kann. Besonders in Kombination mit starkem Schwitzen kann es zur Hämodilution und Hyponatriämie kommen. Andererseits wird durch MDMA auch vermehrt ADH ausgeschüttet, was wiederum zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion führen kann (1). Diese Gefahr bestünde insbesondere für Individuen mit einer gesteigerten COMT-Aktivität. Denn hierüber wird HHMA in HMMA umgewandelt, welches vermehrt zur ADH-Ausschüttung führt (16).

Hepatotoxizität

Auch Leberschäden traten nach Ecstasykonsum auf. Meistens handelte es sich dabei um leichtere Schädigungen, die klinisch und histologisch einer viralen Hepatitis ähnelten. In einigen Fällen entwickelte sich allerdings ein fulminantes Leberversagen, teils mit Todesfolge (1). Sowohl die Dosen als auch die Häufigkeit der Einnahmen variierte unter den Betroffenen (40). Die Hepatotoxizität scheint ähnlich wie auch bei einer Reihe zugelassener Medikamente idiosynkratisch zu sein (19). Die Pathogenese ist bisher nicht vollständig geklärt. Eine wichtige Rolle wird Glutathion, einem antioxidativ wirkendem Peptid, zugeschrieben. Manche Metabolite von MDMA reagieren mit Glutathion, wodurch dessen freie Konzentration sinkt und Leberzellen in Folge, bis hin zum Zelltod, geschädigt werden (1). Genetische Polymorphismen können über veränderte Enzymaktivitäten die leberschädigende Wirkung fördern. So etwa durch eine beeinträchtigte Glutathion-Synthase oder durch eine Akkumulierung von MDMA, auf Grund herabgesetzter COMT- oder CYP2D6-Aktivitäten. Häufig scheint die Leber allerdings auch im Zuge einer Hyperthermie in Mitleidenschaft gezogen zu werden (40).

Leberschädigungen wurden bisher nur nach dem Konsum von Ecstasy oder MDMA als Freizeitdroge berichtet. In keiner klinischen Studie traten bisher Zeichen von Leberschädigungen auf (37). Laboruntersuchungen bei 166 Personen in einer Reihe von Phase-I-Studien zeigten drei bis vier Wochen nach der letzten MDMA-Einnahme keine

Veränderungen der Leberwerte (19). Ebenso wenig in zwei Phase-II-Studien mit insgesamt 27 Teilnehmenden (30, 41).

Kardiotoxizität

Nachdem unter der Wirkung von MDMA Blutdruck und Herzfrequenz ansteigen können, können hierüber Komplikationen am kardiovaskulären System entstehen. Über den erhöhten Blutdruck kann es zur Verletzung von Gefäßen und in Folge zu Hämorrhagien kommen (1). Berichtet wurde von Hirnblutungen und retinalen Einblutungen nach dem Konsum von Ecstasy. Zudem traten Schlaganfälle auf, die möglicherweise durch Thrombosen, die auf dem Boden von Gefäßverletzungen entstanden sind, ausgelöst wurden. Tachykardien können zur Überlastung des Herzens führen. In einigen Ecstasy-assoziierten Todesfällen fielen Lungenödeme auf, welche Zeichen einer Herzinsuffizienz sein können. Außerdem wurden schwere Arrhythmien nach dem Konsum von Ecstasy beobachtet (1).

In der Studie von Vizeli & Liechti, die die Sicherheit von 75 und 125mg MDMA an 166 Personen untersuchte, traten bei einem Drittel der Teilnehmenden ein transientser Blutdruckanstieg über 160mmHg und ein Anstieg der Herzfrequenz auf über 100 Schläge pro Minute, auf. Bei fünf Prozent der Teilnehmenden, die 125mg erhalten hatten, kam es sogar zu schweren Hypertonien mit Werten über 180 mmHg. Diese waren selbstlimitierend und nicht mit anderen Zeichen einer hypertensiven Krise verbunden (19). Von gesunden Personen werden transiente Blutdruckanstiege in der Regel gut toleriert, für kardiovaskulär vorbelastete Personen kann es hingegen gefährlich werden. Aus diesem Grund ist es für eine sichere Anwendung von MDMA im klinischen Setting wichtig kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erheben und Personen mit entsprechender Vorerkrankung und erhöhtem Risiko einer Exazerbation auszuschließen. Eine regelmäßige Messung der Vitalparameter während der Wirkung von MDMA ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen von Entgleisungen und ermöglicht dadurch eine frühzeitige Therapie (36).

Neurotoxizität

Eine mögliche Neurotoxizität von MDMA wurde wissenschaftlich viel diskutiert und gilt auch heute noch als häufiger Kritikpunkt für den Einsatz im therapeutischen Kontext. Begründet werden diese Bedenken dadurch, dass Ecstasy-Konsum in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten, wie etwa Gedächtnisstörungen, verminderter sozialer Intelligenz oder Beeinträchtigungen im logischen Denken, gebracht wurde. Außerdem wiesen indirekte

Zeichen auf eine Schädigung serotonerger Neuronen im Gehirn starker Ecstasy-Konsument*innen hin, welche zudem mit kognitiven Defiziten in Verbindung standen (42). Die Ergebnisse sind allerdings mit Vorsicht zu betrachten, da sie größtenteils aus retrospektiven Studien stammen, die keine Kausalität beweisen können. Prämorbidere Unterschiede könnten dadurch zu einem *Confounding* führen, indem sie einerseits mit Defiziten in Verbindung stehen und andererseits die Wahrscheinlichkeit für den Ecstasy-Konsum erhöhen (43). Die Aussagekraft der Studien wird darüber hinaus durch unzuverlässige Mengenangaben, die auf den Schätzungen der Konsument*innen beruhen, und fehlenden Informationen über weitere konsumierte Drogen eingeschränkt. Ecstasy-naive Kontrollgruppen waren zudem meist ebenfalls unpassend, da sie nicht zur Technoszene gehörten und damit Lebensstilfaktoren als Confounder nicht ausgeschlossen werden können (43). Ergebnisse von Studien mit besseren Designs deuten in eine andere Richtung. So konnten in einer Studie von Halpern et al., die mögliche Confounding Faktoren unter anderem durch geeignetere Kontrollen reduzierte, keine ausgeprägten kognitiven Defizite bei Ecstasy-Konsument*innen nachgewiesen werden (44). Die *NeXT-Studie*, die sich durch ein prospektives Design und ebenfalls sorgfältig ausgewählte Kontrollen auszeichnet, konnte in Magnetresonanz (MRT)-Untersuchungen keine funktionellen oder strukturellen Schäden feststellen (45, 46). Anzumerken ist jedoch, dass Eingangs genannte Defizite vor allem bei langem und häufigem Konsum beobachtet wurden (47), die *NeXT-Studie* untersuchte hingegen geringen Konsum, der sich im Durchschnitt auf ein bis drei Tabletten Ecstasy belief (45, 46).

Ergänzt werden die Studien an Ecstasy-Konsument*innen durch eine Vielzahl präklinischer Studien, die eine Neurotoxizität von MDMA bei Ratten und Primaten zeigen. Darunter befinden sich auch Studien die zeigen, dass selbst einmalige scheinbar niedrige Dosierungen schon neurotoxisch wirken (48). Es ist jedoch umstritten, ob die Ergebnisse der Tierstudien überhaupt auf den Menschen übertragbar sind. Denn bei der Umrechnung der Dosierungen auf den Menschen wurden in der Regel nur das Körpergewicht oder die relative Größe der Versuchstiere berücksichtigt. Die Neurotoxizität von MDMA scheint jedoch vor allem über die Metabolite des MDMA vermittelt zu werden und wird daher maßgeblich von der Pharmakokinetik bestimmt. Die Metabolisierung von MDMA läuft im Menschen deutlich langsamer ab als bei Affen oder Ratten, sodass weniger Metabolite auf einmal anfallen und damit besser durch neuroprotektive Mechanismen abgefangen werden können. Außerdem verhindert die Autoinhibition des CYP2D6 selbst bei wiederholten Gaben die Bildung großer Mengen an Metaboliten (49). Green et al. halten eine Neurotoxizität für MDMA in

therapeutischen Dosen beim Menschen daher nur über ein Zusammenspiel mit zusätzlichen Faktoren, wie etwa hohen Temperaturen, einer stimulierenden Umgebung oder zusätzlich konsumierten Drogen, für möglich. Im therapeutischen Setting, in dem diese kontrolliert werden, bestehe demnach keine Gefahr (49).

Die stichhaltigsten Aussagen lassen sich jedoch erst durch prospektive Studien unter kontrollierten Bedingungen am Menschen treffen. Drei randomisierte kontrollierte Studien, die kognitive Funktionen im Rahmen einer Therapie mit MDMA untersuchten, konnten keine Beeinträchtigungen feststellen (50).

Psychiatrische Komplikationen

Ebenso wie schwere somatische Nebenwirkungen sind auch entsprechende psychiatrische Komplikationen nach dem Konsum von MDMA selten (51). Akut traten vor allem Panikattacken und substanzinduzierte Psychosen nach dem Konsum von Ecstasy auf (43). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind allerdings nicht bekannt und auf Basis der vorhandenen Studienlage, ist es nicht möglich zu bestimmen, ob die Droge tatsächlich Auslöser war, oder ob vorbestehende psychiatrische Vulnerabilitäten dadurch lediglich zum Vorschein kamen (51). Nachdem in einigen Fällen psychiatrische Vorerkrankungen oder eine entsprechende Familienanamnese vorlag, könnte dieser Faktor eine bedeutende Rolle spielen (43). Entsprechend würde das Risiko solcher Vorfälle durch den Ausschluss von Patient*innen mit einem erhöhten psychiatrischen Risiko reduziert werden. In den Studien zur MDMA-unterstützten Psychotherapie wurden daher beispielsweise Personen mit vorbestehenden Psychosen oder Bipolarer Störung nicht aufgenommen (36). Starke Stress- und Angstzustände, die destabilisierend auf die Psyche wirken können, können in der Regel durch psychologische Betreuung gelindert werden (37).

Daneben werden vorübergehende Phasen depressiver Symptomatik nach dem Konsum von Ecstasy berichtet (43). Diese sind als *mid-week blues* unter Ecstasy-Konsument*innen bekannt und dauern in der Regel nur wenige Tage an. Während die Hypothese verbreitet ist, dass erschöpfte Transmittervorräte der Symptomatik zugrunde liegen, weisen Studien daraufhin, dass eher begleitende Faktoren des Ecstasy-Konsums wie Schlafentzug, Alkoholkonsum oder übermäßige körperliche Aktivität hierfür verantwortlich sind (39, 52).

3.2 Posttraumatische Belastungsstörung

3.2.1 Definition der PTBS

Die Posttraumatische Belastungsstörung ist eine psychische Erkrankung, die in Folge eines Traumas auftritt und sich durch die Symptomentrias aus Intrusionen, Vermeiden und vegetative Übererregung auszeichnet. Für die Diagnose müssen Symptome für mehrere Wochen bestehen und zur funktionellen Beeinträchtigung verschiedener Lebensbereiche führen (53). Mit einem Trauma ist dabei eine seelische Verletzung gemeint, die in Folge außerordentlich bedrohlicher Ereignisse, mit denen ein Erleben großer Verzweiflung einhergeht, entsteht (54).

3.2.2 Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens ein Trauma zu erleben ist weltweit hoch. Im *World Mental Health (WMH) Survey*, gaben 70% der Befragten an, bereits ein Trauma erlitten zu haben, ein Drittel von Ihnen hatte sogar drei oder mehr Traumata erlebt (55). Interpersonelle Traumata, insbesondere solche, die sexuelle Gewalt beinhalten, führen häufiger zur Entwicklung einer PTBS (55, 56). Frauen sind ungefähr doppelt so häufig wie Männer von einer PTBS betroffen, vermutlich da sie häufiger dieser Art von Gewalt ausgesetzt sind (57). Eine PTBS kann sich in jedem Lebensalter entwickeln (56). In Westeuropa liegt die Lebenszeitprävalenz der PTBS bei 4 %, für traumaexponierte Personen bei 6,3% (56).

Bei 25-40% der Betroffenen heilt die Erkrankung im Laufe eines Jahres wieder ab, bei vielen persistiert sie jedoch. Im Durchschnitt leben Betroffene 6 Jahre lang mit der Symptomatik (58). Die PTBS geht häufig mit weiteren psychischen, als auch somatischen Erkrankungen einher. Während sie auf somatischer Ebene vor allem mit kardiometabolischen Erkrankungen vergesellschaftet ist, sind die häufigsten psychischen Komorbiditäten affektive Störungen, Angststörungen und Substanzabhängigkeiten. Außerdem wurde sie mit erhöhten Suizidraten in Verbindung gebracht (59, 60). Sie wirkt sich zudem auf eine Vielzahl weiterer Lebensbereiche negativ aus. So geht sie etwa mit einem erhöhten Risiko der Arbeitsunfähigkeit einher und beeinträchtigt soziale Beziehungen (61).

Trotz wirksamer Therapiemethoden, erhält nur eine vergleichsweise geringe Anzahl Betroffener eine adäquate Therapie. Selbst in einkommensstarken Ländern beläuft sich der Anteil der Erkrankten, die überhaupt eine Therapie in Anspruch nehmen, auf weniger als die Hälfte (62). Wichtige Gründe hierfür sind die hohe Stigmatisierung psychischer

Erkrankungen, finanzielle Hürden, als auch ein Mangel an Therapieplätzen. Doch selbst wenn Betroffene eine Therapie erhielten erwies sich die erste Therapie, den Befragungen des *WMH Surveys* zu Folge, bei nur etwa zwanzig Prozent als hilfreich. Für viele bedeutet dies ein langer Weg bis ihnen geholfen werden kann (62).

3.2.3 Diagnostik

Die Diagnose PTBS wird anhand der Diagnosekriterien der seit Januar 2022 gültigen elften Version der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* (ICD-11), sowie dem, vor allem im englischsprachigen Raum verwendeten, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) gestellt.

Im ICD-11 wird sie den *spezifisch traumabezogenen Störungen* zugeordnet. Neben der PTBS fallen außerdem die *komplexe PTBS*, die *anhaltende Trauerstörung* als auch die *Anpassungsstörung* in diese Kategorie. Gemeinsam ist ihnen das Auftreten in Folge eines oder mehrerer stressreicher Ereignisse, sie unterscheiden sich hingegen durch die Art und Dauer der Symptomatik als auch der einhergehenden funktionellen Beeinträchtigungen voneinander (53).

Zur Befunderhebung stehen eine Reihe strukturierter und standardisierter Interviews, sowie Fragebögen zur Selbsterhebung, zur Verfügung. Als internationaler Goldstandard gilt die *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5* (CAPS-5). Sie erhebt die Intensität der Symptome, ihre Häufigkeit sowie die Dauer der Symptomatik und funktionelle Beeinträchtigungen. Sowohl die Diagnose als auch der Schweregrad der Erkrankung können damit ermittelt werden (63).

Die PTBS im frühen Kindesalter unterscheidet sich in der Symptomatik, sodass für Kinder bis sechs Jahren eigene Diagnosekriterien herangezogen werden (64).

Traumatisches Ereignis

Das ICD-11 gibt als auslösendes Ereignis eines oder mehrere extrem bedrohliche oder schreckliche Ereignisse vor (53). Nach dem DSM-V resultieren Traumata aus Erfahrungen bei denen eine Konfrontation mit dem Tod, einer akuten Lebensgefahr, schweren Verletzungen oder sexueller Gewalt stattfindet. Ein Trauma kann entweder durch direktes Erleben oder durch die Beobachtung eines solchen Geschehnisses erfolgen. Ebenso können Benachrichtigungen über gewaltvolle Erfahrungen oder Unfälle Nahestehender, als auch die Konfrontation mit erschreckenden Aspekten solcher Ereignisse, traumatisieren. Letzteres wäre etwa bei Ersthelfenden an Unfallorten denkbar (64).

Bei der Einteilung von Traumata hat sich eine Unterscheidung hinsichtlich zwei Kriterien bewährt. So differenziert man einerseits zufällige Traumata wie Naturkatastrophen oder Unfälle von interpersonellen Traumata, das heißt solchen, die willentlich durch Menschen verursacht wurden. Andererseits können sie in kurzzeitige Typ-I-Traumata und langanhaltende Typ-II-Traumata unterteilt werden. Während sich Typ-I Traumata durch ihr überraschendes einmaliges Auftreten auszeichnen, sind Typ-II-Traumata durch wiederholte oder langandauernde Belastungen charakterisiert, deren Fortgang unvorhersehbar ist (65).

Kernsymptomatik

Die posttraumatische Belastungsstörung ist durch die drei Hauptsymptomencluster *intrusives Wiedererleben*, *Vermeidungsverhalten* und *vegetative Übererregung* gekennzeichnet (53, 66). Unter Intrusionen versteht man sich unwillkürlich aufdrängende Erinnerungen, die hauptsächlich sensorischer Natur und meist bruchstückhaft sind (66). Begleitet werden sie in der Regel durch starke Gefühle von Angst und Entsetzen, sowie körperliche Empfindungen (53). Ein willentliches Abrufen der Gedächtnisinhalte ist nicht oder nur eingeschränkt möglich (67). Ausgelöst werden sie durch Schlüsselreize, sogenannte *Trigger*, die in einem Zusammenhang mit der traumatischen Situation stehen und sehr vielfältig gestaltet sein können. So kann es sich beispielsweise um Objekte handeln die sich auch am Ort des Traumas befanden, Geräusche oder Gerüche die damals wahrgenommen wurden, oder Nachrichten über ähnliche Ereignisse (66). Eine besondere Form von Intrusionen sind *Flashbacks*. Hierbei wird das traumatische Ereignis auf besonders reale Weise erneut durchlebt (66). Es stellt sich ein Gegenwartsgefühl ein, sodass der Flashback nicht als Erinnerung erkannt wird (67). Die Person verhält sich dann so, als ob sie sich wieder in der vergangenen Situation befände (66). Flashbacks sind häufig sehr bildhaft und werden von körperlichen Reaktionen begleitet. Betroffene können den Inhalt zudem nur schwer in Worte fassen (67). Neben Flashbacks können Intrusionen auch in Form von Alpträumen auftreten. Diese können dabei sehr unterschiedlich gestaltet sein. So kann das Trauma darin ähnlich real wie in einem Flashback wiedererlebt werden, oder aber in bizarr verzerrter Form dargestellt sein (66).

Ein weiteres Symptom der PTBS ist das Entwickeln eines Vermeidungsverhaltens. Es zielt darauf ab Triggern aus dem Weg zu gehen, um dadurch Gefühle und Erinnerungen an das Trauma nicht wiedererleben zu müssen. Einerseits kann dies durch das Meiden bestimmter Orte, Personen, Situationen oder Objekte erfolgen. Andererseits kann auch aktiv versucht

werden Gedanken und Erinnerungen an das Trauma zu verdrängen. Neben diesen bewussten Formen der Vermeidung, finden auch unbewusste Mechanismen statt. Diese können sich etwa in einer Amnesie bezüglich Einzelheiten des traumatischen Geschehens, oder in einer emotionalen Taubheit zeigen (66). Dieses sogenannte *Numbing* äußert sich darin, dass bestimmte Gefühle nicht mehr erfahrbar sind. So kann die Fähigkeit positive Gefühle wie Freude oder Liebe empfinden zu können scheinbar abhandenkommen. Aber auch weniger positiv wahrgenommene Gefühle, wie die Fähigkeit zur Trauer kann beeinträchtigt sein. Man spricht dabei von einem reduzierten Affektspielraum. Betroffene erleben zudem einen Verlust von Interessen, wie etwa an Freizeitaktivitäten oder beruflichen Ambitionen. Die Zukunft erscheint vielen durch ihr Trauma ruiniert, sodass sie diese nichtmehr positiv antizipieren oder planen. Zudem kann sich ein Gefühl von sozialer Abgetrenntheit einstellen, welches schließlich auch zu einem sozialen Rückzug führt (65).

Darüber hinaus kommt es zu einer vegetativen Übererregung, auch *Hyperarousal* genannt. Betroffene wägen sich fortwährend in Gefahr und sind äußerst aufmerksam bezüglich potenziell gefährlicher Reize in der Außenwelt. Die Erregungsschwelle ist herabgesetzt, sodass der Körper sich schon bei kleinsten Anzeichen einer Gefahr auf eine Flucht- oder Kampfreaktion vorbereitet. Schreckreaktionen sind meist unangemessen stark ausgeprägt und erfolgen selbst auf harmlose Reize, da die Unterscheidung von harmlosen und gefährlichen Stimuli beeinträchtigt ist (66). Der übererregte Zustand beeinflusst zudem oft die Schlafqualität, sodass es häufig zu Ein- und Durchschlafstörungen kommt (65). Auch eine gesteigerte Reizbarkeit sowie Konzentrationsschwierigkeiten sind darauf zurück zu führen (66).

Im DSM-V sind zudem Beeinträchtigungen auf kognitiver und affektiver Ebene Teil der Diagnosekriterien der PTBS. Gemeint sind damit unter anderem stark ausgeprägte ungünstige Überzeugungen über die eigene Person, die Welt und das Trauma oder ein anhaltend negatives emotionales Erleben (64). Im ICD-11 fällt diese Symptomatik eher unter die komplexe PTBS (53).

Verlauf

Die ersten Symptome treten in der Regel in den ersten drei Monaten nach einem Trauma auf, bis alle Kriterien für die Diagnose einer PTBS erfüllt sind, kann es jedoch erheblich länger, teilweise Jahre, dauern. Wenn die Kriterien erst nach sechs Monaten erfüllt sind, spricht man von einer *PTBS mit verzögertem Beginn*. Bei fast der Hälfte der Betroffenen

bildet sich die Symptomatik innerhalb der ersten drei Monate wieder zurück, sie kann aber auch sehr lange bestehen bleiben (64).

Sonderformen

Die Diagnose der komplexen PTBS wurde im ICD-11 neu eingeführt. Ursachen sind Typ-II-Traumata, d.h. meist langanhaltende oder wiederholt auftretende bedrohliche Ereignisse, von denen ein Entkommen kaum möglich ist. Als Beispiele hierfür werden Folter, langanhaltende häusliche Gewalt, als auch Kindesmissbrauch genannt (53). Zusätzlich zu den Symptomen der PTBS treten bei der komplexen PTBS schwere Affektregulationsstörungen, sowie Veränderungen in Kognitionen und Gefühlswelt auf. So glauben Betroffene etwa wertlos zu sein und empfinden Gefühle von Scham, Schuld oder Versagen in Bezug auf das traumatische Erlebnis. Zudem fällt es ihnen schwer Beziehungen aufrechtzuerhalten und Verbundenheit zu anderen zu verspüren (53).

Treten zur Kernsymptomatik der PTBS dissoziative Symptome wie *Depersonalisierung* oder *Derealisierung* auf, spricht das DSM-V von einem *dissoziativen Subtyp* (64). Unter Dissoziation versteht man das temporäre Zusammenbrechen einer wahrgenommenen Kontinuität psychischer Funktionen oder Vorgänge. Sie kann als Schutzmechanismus verstanden werden, mit dessen Hilfe einer enormen Belastung entgangen werden kann (68). Im Grunde genommen können auch die Kernsymptome emotionale Taubheit und Flashbacks als dissoziativ verstanden werden (66, 68).

3.2.4 Ätiologie

Das Trauma ist als Ursache bereits in der Definition der PTBS festgelegt (53). Der extreme Stress dem das Individuum durch das Trauma ausgesetzt ist, wurde lange Zeit als kausale Ursache der PTBS angesehen. Jedoch entwickeln nicht alle Personen, die dem gleichen Trauma ausgesetzt sind, eine PTBS, sodass für die Entstehung der Erkrankung noch weitere Faktoren hinzukommen müssen (69). Epidemiologische Studien konnten eine Reihe von biopsychosozialen Risiko- und Schutzfaktoren identifizieren, die die Entstehung einer PTBS begünstigen und in prä-, peri- und posttraumatische Faktoren eingeteilt werden können. Sie beeinflussen traumatische Verarbeitungsprozesse auf kognitiver und neurobiologischer Ebene und bestimmen darüber, ob das Trauma zur Auslösung von Traumafolgestörungen oder psychischen Reifungsprozessen führt (70).

Zu den prätraumatischen Risikofaktoren zählen frühere Traumatisierungen aus der Kindheit, Persönlichkeitsaspekte wie erhöhte Neurotizismus Werte, ein geringerer Intelligenzquotient,

sowie eine Reihe soziodemographischer Faktoren wie weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und geringer sozioökonomischer Status. Auf biologischer Ebene werden erworbene oder genetisch bedingte Prädispositionen in Gehirnstrukturen der Informationsverarbeitung, dem Hippocampus, der Amygdala und dem dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) angenommen (70, 71). Auch die Intensität und Länge des Traumas korreliert mit der Entstehung einer PTBS. Eine größere Rolle spielen peritraumatisch jedoch subjektive Faktoren wie eine mentale Selbstaufgabe oder fehlende Handlungsfähigkeit in der traumatischen Situation. Außerdem scheint eine Dissoziation während des Traumas eine PTBS zu begünstigen (70). Posttraumatisch fördern ängstlich-vermeidende Bewältigungsstile die Entstehung einer PTBS. Dabei neigen Personen dazu, Gedanken bewusst zu unterdrücken oder vermeiden über das Trauma zu sprechen. Ebenso spielen ungünstige Denkmuster eine Rolle, die etwa eine generalisierte Wahrnehmung von Gefahren fördern oder das Trauma als eigenes Versagen bewerten und daher zu Schuldgefühlen führen. Zusätzliche belastende Lebensumstände und fehlende soziale Unterstützung erhöhen das Risiko ebenfalls (70).

3.2.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der PTBS ist komplex. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Modelle, die sich den Mechanismen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der PTBS aus einer psychologischen, biologischen, ontogenetischen oder soziokulturellen Perspektive nähern (71). Im Folgenden werden solche aufgegriffen, die die Vorgänge im Rahmen der PTBS für eine medizinische Sichtweise nachvollziehbar machen und für das Verständnis der Wirkmechanismen der MDMA-unterstützten Psychotherapie wichtig sind.

Die PTBS als Furchtkonditionierung

Aus einer behavioristischen Perspektive kann die PTBS als das Ergebnis einer klassischen Konditionierung verstanden werden (72). Dabei handelt es sich um einen einfachen assoziativen Lernvorgang, bei dem ein neutraler Reiz wiederholt gemeinsam mit einem unbedingten Stimulus (US) präsentiert wird, wodurch eine Kopplung zwischen der unbedingten Reaktion (UR), die naturgemäß auf den unbedingten Reiz folgt und dem neutralen Stimulus stattfindet. In Folge löst der zuvor neutrale Reiz als nun konditionierter Reiz (CS) dieselbe, nun konditionierte Reaktion (CR) hervor (73). Übertragen auf die PTBS stellen bedrohliche Elemente der traumatischen Erfahrung einen US dar, der eine starke

Angstreaktion (UR) auslöst. Sinneseindrücke, die während des Traumas wahrgenommen wurden, werden an die Angstreaktion geknüpft und lösen bei erneuter Wahrnehmung ebenfalls eine Angstreaktion hervor (74). Während normalerweise wiederholte Reizpräsentationen zur Ausbildung von Konditionierungen nötig sind, wird angenommen, dass das einmalige Trauma über den extremen Stress schon zu einer äußerst starken Konditionierung führt (67). Die Vielzahl an Stimuli, die bei der PTBS ein Wiedererleben auslösen können, können durch Stimulusgeneralisierung und Konditionierung höherer Ordnung erklärt werden (74). Erstere bedeutet, dass Reize, die dem CS ähneln ebenfalls eine CR auslösen. Bei zweiterer kann ein neutraler Stimulus durch die Paarung mit dem CS ebenfalls an die CR geknüpft werden (73). Konditionierungen können über den Vorgang der Löschung oder Extinktion wieder aufgehoben werden, sodass auf einen konditionierten Reiz keine konditionierte Reaktion mehr folgt. Dies findet statt, wenn der CS wiederholt gezeigt wird, ohne dass er vom US begleitet wird (73). Normalerweise müsste die Angstreaktion durch das Fehlen tatsächlicher Gefahren im Zusammenhang mit Triggern auf diese Weise nach einer Weile wieder verschwinden. Dass die Angstreaktion bei der PTBS über einen langen Zeitraum erhalten bleibt, wird sich durch das Vermeiden der erneuten Konfrontation oder Störungen in neurobiologischen Prozessen der Extinktion erklärt (72). Anders als der Name vermuten lassen würde, wird die Gedächtnisspur der Konditionierung bei der Extinktion nicht gelöscht oder überschrieben, sondern konkurriert fortan mit einer neuen Beziehung, in welcher der US nicht durch den CS vorhergesagt wird. Ob die Angstreaktion ausgelöst wird hängt davon ab, welche der beiden sich durchsetzen kann. Eine verlernte Angstreaktion kann auf diese Weise daher wieder zurückkehren (75).

Neben der Kopplung von Angstreaktion und Trigger kann sich auch das Vermeidungsverhalten im Paradigma der Konditionierung erklären lassen (72). Hierbei handelt es sich um eine operante Konditionierung, die Verhaltensweisen entweder über positive Verstärkung fördert oder durch eine negative unterdrückt (73). Die Vermeidung potenzieller Trigger wird durch das Ausbleiben des unangenehmen Wiedererlebens belohnt und festigt sich damit (72).

Die PTBS als Störung des Gedächtnisses

Während sich einige Symptome gut über das Konzept der Furchtkonditionierung erklären lassen, ist dies nicht der Fall für die charakteristischen Störungen auf Ebene des Gedächtnisses (68). Auf der einen Seite treten die durch Trigger ausgelöste Intrusionen auf,

auf der anderen Seite fehlen den Betroffenen wichtige Details bei der aktiven Erinnerung an das Trauma (76).

Die zweiseitige Natur der Gedächtnisstörungen aus Intrusionen und Gedächtnisdefiziten wird auf getrennte Verarbeitungsprozesse im *impliziten* und *expliziten Langzeitgedächtnis* zurückgeführt (71, 76, 77). Implizite Gedächtnisprozesse, zu denen auch Konditionierungen zählen, laufen unbewusst ab. Sie beinhalten unter anderem die Speicherung sensorischer Informationen, Emotionen und Bewegungsmuster. Der Abruf der Erinnerungen geschieht automatisch ohne bewusste Anstrengungen und die Erinnerungen lassen sich nur schwer verbalisieren (73, 77). Das explizite Gedächtnis umfasst den bewussten Teil des Gedächtnisses. Erinnerungen können willkürlich abgerufen werden und lassen sich in Worte fassen. Hierzu gehören sowohl das semantische Gedächtnis, welches Faktenwissen enthält, als auch das episodische und autobiographische Gedächtnis, welche Erfahrungen in Bezug auf die eigene Person beinhalten (73, 77).

Bei der PTBS wird das Trauma vermehrt im impliziten Gedächtnis und nur mangelhaft im expliziten Gedächtnis abgespeichert (77). Man geht davon aus, dass Erfahrungen unter Extremstress nur in einfacher sensorischer Form im impliziten Gedächtnis abgespeichert und zunächst nicht explizit weiterverarbeitet werden (67). Eine weitere Verarbeitung der Informationen würde normalerweise nach dem Trauma erfolgen. Über Intrusionen gelangen sie ins Bewusstsein und werden damit einer expliziten Verarbeitung zugänglich. Bei der PTBS wird die bewusste Auseinandersetzung allerdings vermieden (78). Damit Gedächtnisinhalte willkürlich abgerufen werden können, müssen sie mit Kontextinformationen verknüpft und in bestehende Gedächtnisstrukturen eingebaut, das heißt *elaboriert*, werden. Durch mangelhafte Kontextualisierung und Elaborierung der traumatischen Erinnerungen lassen sich Amnesien und fehlende Zusammenhänge der Erinnerungen zur eigenen Lebensgeschichte erklären (79).

Flashbacks sind demnach das Resultat reizgesteuerten Abrufens implizit gespeicherter Erinnerungen und entsprechen damit der Charakteristik des impliziten Gedächtnisses. Folglich sind sie überwiegend sensorisch, werden auf Grund fehlender zeitlicher Einordnung so erlebt, als würde das Trauma gerade stattfinden und ihr Inhalt kann kaum verbalisiert werden. Die Trigger beruhen lediglich auf Konditionierungen und müssen keine weitere Bedeutung in der traumatischen Situation, außer ihrer gleichzeitigen Anwesenheit, gehabt haben (77).

Vorgänge im Gehirn

Furchtkonditionierungen finden im Gehirn in der Amygdala statt. Diese ist zudem eine wichtige Struktur für die Detektion gefährlicher Reize, die Auslösung von Stressreaktionen, sowie das implizite Abspeichern emotionaler Erinnerungen (67). Nachdem die PTBS-Symptomatik Aspekte all dieser Bereiche miteinschließt, ist es wenig verwunderlich, dass die Amygdala eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielt. Funktionelle Bildgebungsstudien zeigen, dass sie bei der PTBS ungewöhnlich stark auf bedrohliche Stimuli und Erinnerungen an das Trauma reagiert (80). Gleichzeitig zeigen sich charakteristische Abweichungen in den Aktivitäten limbischer und paralimbischer Strukturen, die eine modulierende Wirkung auf Prozesse in der Amygdala ausüben. So lassen sich erhöhte Aktivitäten im dACC und der Insula beobachten, während die Aktivität des ventromedialen Präfrontalen Kortex (vmPFC) reduziert ist. Auch der Hippocampus weist abnormale Aktivitätsmuster auf, Ergebnisse hierüber sind allerdings gemischt. Prominenter ist hier eine Volumenreduktion (81). Abbildung 5 gibt zur Veranschaulichung einen Überblick über die betroffenen Gehirnstrukturen.

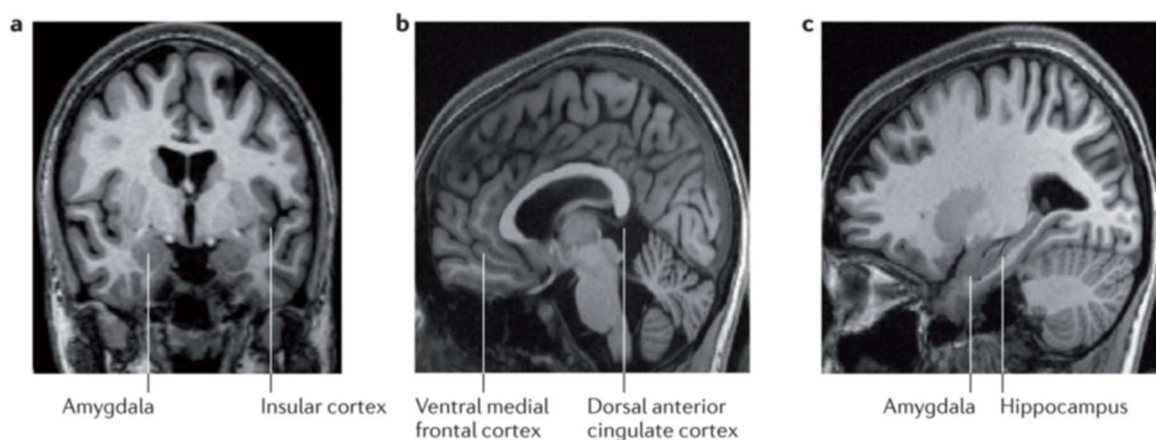


Abbildung 4: Gehirnbereiche die in der Pathophysiologie der PTBS eine Rolle spielen (81)

Der dACC und der vmPFC sind für die kognitive Kontrolle der Aufmerksamkeit auf gefährliche Reize als auch der Angstreaktion zuständig und sind darüber hinaus beteiligt an emotionalen Lernprozessen. Dabei wirkt der dACC verstärkend auf die Amygdala, erhöht die Aufmerksamkeit auf Gefahren, fördert die Expression von Angst und ist beteiligt an der Furchtkonditionierung. Der vmPFC wirkt hemmend, reduziert die Aufmerksamkeit auf Gefahren, inhibiert Furchtreaktionen und ist bedeutend für die Extinktion (81). Die Insula ist involviert in introzeptiven Wahrnehmungsprozessen und im Allgemeinen bei

Angststörungen verstärkt aktiv (81). Im Hippocampus erfolgt die Verknüpfung von Erinnerungen mit zusätzlichen Informationen, wie auch die Kontextualisierung von Konditionierungen. Außerdem werden Erinnerungen hier im deklarativen bzw. expliziten Langzeitgedächtnis abgespeichert (67, 76).

In einem neuronalen Schaltkreismodell lässt sich ein Großteil der PTBS-Symptomatik durch die gegebenen funktionellen Imbalancen erklären. Die übermäßige Aktivität der Amygdala spiegelt den Zustand des Hyperarousals wider und vermag die Beständigkeit und Stärke der emotionalen Erinnerung zu erklären (80). Sie wird sowohl durch die erhöhte Aktivität von Insula und dACC als auch die verringerte Aktivität des vmPFC gefördert (81). Durch die verminderte Aktivität des vmPFC ist dessen Kontrollfähigkeit beeinträchtigt, sodass Angstreaktionen auf harmlose Stimuli nicht gehemmt werden. Darüber hinaus wird die Fähigkeit zur Extinktion gestört, sodass die Aufrechterhaltung der konditionierten Angstreaktion begünstigt wird. Die gestörte Hippocampusfunktion verhindert eine adäquate Kontextualisierung von Konditionierungen (80). In Folge können sichere Situationen nicht erkannt werden, sodass Angstreaktionen selbst in harmlosen Situationen ausgelöst werden (80). Außerdem beeinträchtigt sie den Transfer der traumatischen Erinnerung ins explizite Gedächtnis (80). Durch fehlende explizite Verarbeitung der traumatischen Erinnerung lassen sich Intrusionen und dissoziative Symptome erklären (71).

Der Einfluss der Stresshormone

Nachdem besonders stressreiche Erlebnisse die PTBS auslösen und die Symptomatik ebenfalls von Stress geprägt ist, liegt es nahe, dass dieser auch auf neuroendokriner Ebene in der Pathophysiologie eine Rolle spielt. Stresshormone scheinen sowohl bei der Entstehung als auch Aufrechterhaltung der PTBS beteiligt zu sein (82).

In einer Gefahrensituation wie dem Trauma kommt es über Projektionen von der Amygdala zum Hirnstamm und Hypothalamus zur starken Aktivierung des noradrenergen Systems und wenig später der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse (67). Neben der Vermittlung der Stressreaktion üben sowohl Noradrenalin als auch Cortisol einen Einfluss auf Gedächtnisprozesse aus. Beide fördern die Abspeicherung von Erinnerungen, sodass es zu einer besonders starken Abspeicherung, d.h. einer Überkonsolidierung neuer Konditionierungen und emotionaler Erfahrungen im Gedächtnis kommt (76). Initial hohe Cortisolspiegel können zudem die Hippocampusfunktion reversibel hemmen und damit deklarative Gedächtnisprozesse unterbinden (76).

Neben diesen akuten Wirkungen, lassen sich bei Personen die an einer PTBS erkrankt sind zudem andauernde Veränderungen in beiden Stresshormonsystemen nachweisen (82). Im noradrenergen System besteht bei der PTBS eine erhöhte Reagibilität, welche sich in den überschießenden Stressreaktionen der PTBS ausdrückt (67). Die Ergebnisse zu Cortisol sind weniger einheitlich. Anders als bei chronischem Stress erwartet werden würde, liegen bei der PTBS keine erhöhten Kortisolspiegel vor. Hingegen konnte in einer Reihe von Studien ein Hypocortisolismus festgestellt werden (81). Ob es sich bei den endokrinologischen Veränderungen um vorbestehende Vulnerabilitätsfaktoren oder um Erscheinungen der PTBS handelt ist bisher nicht geklärt (82).

Für die Kombination aus verstärkter noradrenerger Wirkung und verminderter Kortisolwirkung wird jedenfalls eine begünstigende Wirkung auf die intrusive Symptomatik angenommen. Traumatische Erinnerungen werden wegen der fehlenden hemmenden Wirkung von Kortisol vermehrt abgerufen. Einmal abgerufene Erinnerungen gelangen in einen labilen Zustand, in dem sie anfällig für Veränderungen sind, bevor sie im Anschluss erneut abgespeichert, d.h. *rekonsolidiert* werden. Nachdem die traumatische Erinnerung mit einer Stressreaktion einhergeht, ist im Moment der erneuten Abspeicherung Noradrenalin anwesend, wodurch es zu einer noch stärkeren Abspeicherung kommt. Die Wirkung von Noradrenalin wird zudem durch die fehlende Hemmung des Kortisols weiter verstärkt (76, 82, 83). Damit entsteht ein Teufelskreis aus Intrusionen und immer robusteren Erinnerungen, der ein Vergessen oder eine Extinktion immer unwahrscheinlicher macht (83).

3.2.6 Therapie

3.2.6.1 Psychotherapie

Psychotherapie gilt als Behandlung der ersten Wahl bei der PTBS. Die beste Evidenz liegt dabei bei traumafokussierten Verfahren, das heißt solchen, die ihren Fokus auf die Verarbeitung des Traumas und die Reduktion der PTBS Symptomatik legen (3, 84). Nicht-traumafokussierte Therapien setzen ihren Schwerpunkt hingegen auf andere Bereiche, wie die Emotionsregulation oder den Umgang mit der PTBS-Symptomatik (85). Lediglich für die komplexe PTBS, deren Symptomatik Affektregulationsstörungen miteinschließt, werden Interventionen mit Schwerpunkt auf die Emotionsregulation empfohlen (3). Die S3-Leitlinien der *AWMF* empfehlen, basierend auf Ergebnissen verschiedener Metaanalysen und internationaler Leitlinien, innerhalb der traumafokussierten Psychotherapien die *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) als auch verschiedene Therapieansätze aus der traumafokussierten kognitiven Verhaltenstherapie, wie die

Prolongierte Exposition, kognitive Verarbeitungstherapie, Kognitive Therapie nach Ehlers&Clark und die *narrative Expositionstherapie* (3). Aus Metaanalysen gehen hohe Effektstärken für diese Therapieformen hervor. So finden sich etwa bei Watts et al. für die traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie Effektstärken von $g=1.08-1.63$ und für die EMDR $g=1.01$ (86). Außerdem zeigt sich die Psychotherapie gegenüber der Pharmakotherapie deutlich überlegen (86).

Als grundlegende Methoden verwenden die empfohlenen Traumatherapien Expositionen und kognitive Umstrukturierungen (3, 84). Expositionsbehandlungen zielen auf eine Konfrontation mit dem Trauma ab. Während das Wiedererleben im sicheren therapeutischen Setting bewusst hervorgerufen wird, soll gelernt werden, dass es gegenwärtig mit keiner realen Gefahr verbunden ist. Genutzt wird hierfür, dass die Erregung im Rahmen der Angstreaktion nur über einen begrenzten Zeitraum aufrechterhalten werden kann und im Anschluss wieder abnimmt. Dieser, Habituation genannte Mechanismus kommt zum Greifen, wenn Patient*innen ausreichend lange in der Konfrontation aushalten und nimmt der Situation ihre Bedrohlichkeit (87). Auf neurobiologischer Ebene wird als Lernmechanismus eine Extinktion angenommen. Da dem Trigger als CS keine tatsächliche Gefahr folgt, wird gelernt, dass er die CR nicht hervorruft (85). Expositionen können *in sensu* oder *in vivo* erfolgen. Bei ersterer stellen sich Patient*innen die traumatische Situation möglichst real mit allen Sinnen vor und schildern die Erinnerung detailgenau aus der Gegenwartsperspektive. Bei der *in vivo* Exposition konfrontieren sich Patient*innen mit Situationen, Orten oder Personen, die bisher wegen eines Zusammenhangs zum Trauma, vermieden wurden (87). Die Prolongierte Exposition wendet beide Formen in einer stufenweisen Steigerung an. Bei der narrativen Expositionstherapie erfolgt die Exposition über das Erzählen der eigenen Lebensgeschichte einschließlich der traumatischen Erfahrung (87).

Die EMDR verwendet ebenfalls Expositionen. Diese sind jedoch viel kürzer und zielen anstelle auf eine Habituation zunächst nur auf das Abrufen der Erinnerung ab, damit eine weitere Verarbeitung stattfinden kann. Über die gleichzeitige Stimulierung rhythmischer bilateraler Augenbewegungen sollen die Verarbeitungsprozesse gefördert werden (88). Ziel ist die Verknüpfung der Erinnerung mit semantischen Informationen, wie zeitliche oder kontextuelle Details, sowie ihre Überführung aus dem impliziten in das explizite Gedächtnis. Auf neurobiologischer Ebene wird dabei eine Rekonsolidierung als Wirkmechanismus angenommen (89). Das bedeutet, dass die traumatischen Erinnerungen über den instabilen

Zustand nach ihrem Abruf verändert und in der neuen Form wieder abgespeichert werden (90).

Umstrukturierungen kognitiver Methoden zielen auf die Identifizierung und Veränderung ungünstiger Denkmuster und Bewertungen ab, die zur Aufrechterhaltung der PTBS beitragen. So besteht bei der PTBS etwa häufig die Überzeugung, dass die Welt ein gefährlicher Ort ist. In Folge werden auch harmlose Situationen als gefährlich wahrgenommen und führen so zu dem Gefühl einer allgegenwärtigen Bedrohung. Sind solche ungünstigen Annahmen identifiziert, können sie bezüglich ihres Wahrheitsgehalts hinterfragt und gegebenenfalls durch alternative Blickwinkel ersetzt werden. Über Veränderungen auf kognitiver Ebene sollen damit Veränderungen auf emotionaler und Verhaltensebene folgen (87).

Die Auseinandersetzung mit dem Trauma ist meist mit einer hohen Belastung verbunden, da Patient*innen mit negativen Emotionen konfrontiert werden, die bisher vermieden wurden. Ein richtiger Umgang mit solchen Emotionen ist daher essenziell und, auch wenn nicht Schwerpunkt, trotzdem wichtiger Bestandteil aller empfohlener Therapien (88). Nichtsdestotrotz sind Abbruchraten für Psychotherapien der PTBS relativ hoch, vor allem wenn der Fokus auf dem Trauma liegt. Lewis et al. kamen in ihrer Metaanalyse auf durchschnittlich 16%, in einzelnen Studien lagen sie allerdings sogar bei 36% (91). Aus Sorge davor Patient*innen zu überfordern oder sogar zu retraumatisieren werden traumafokussierte Therapieansätze in der psychotherapeutischen Praxis eher zurückhaltend eingesetzt. Stattdessen setzten viele zunächst auf ausgedehnte Phasen der Stabilisierung, auf welche des Öfteren keine konfrontative Therapie folgt (92). Eine weitere Schwierigkeit in der Psychotherapie der PTBS liegt darin, dass der Aufbau einer guten therapeutischen Beziehung für viele Betroffene aufgrund eines Mangels an Vertrauen erschwert wird. Insbesondere ist dies der Fall, wenn das Trauma durch Menschenhand verursacht wurde (93). Wenn Traumata in intimen Beziehungen entstanden sind fällt es Betroffenen oft besonders schwer Nähe zuzulassen (36). Die Beziehung zwischen Patient*innen und Therapeut*innen ist jedoch wichtigster Faktor für das Gelingen einer Therapie (94).

Für einen großen Anteil an Betroffenen erweisen sich die evidenzbasierten Therapiemethoden als wirkungsvoll. 40-70% der Studienteilnehmenden in RCTs erfahren deutliche Symptomverbesserungen oder verlieren ihre Diagnose durch evidenz-basierte Psychotherapien (2). Gleichzeitig bedeutet dies jedoch auch, dass eine Reihe Betroffener nicht ausreichend von ihnen profitiert.

3.2.6.2 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie ist in der Behandlung der PTBS der Psychotherapie in ihrer Wirksamkeit deutlich unterlegen (86). Eine alleinige Pharmakotherapie wird daher bei der PTBS nicht empfohlen. Sie sollte nur als zweite Wahl, zur Ergänzung der Psychotherapie oder wenn diese nicht möglich ist eingesetzt werden (3). Empfohlene Substanzen hierfür sind die beiden SSRIs Sertralin und Paroxetin, sowie das SNRI Venlafaxin. Zwar zeigen manche Metaanalysen signifikante Wirkungen, die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich und Effektstärken im Allgemeinen eher klein (3). Ein Großteil der Wirkung scheint auf einen hohen Placeboeffekt zurückzugehen. Einher geht die Anwendung der Antidepressiva jedoch häufig mit chronischen Nebenwirkungen, die Lebensqualität und Compliance beeinträchtigen. So treten nicht selten sexuelle Dysfunktionen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen oder gastrointestinale Nebenwirkungen auf (95).

Daneben werden Medikamente auch zur gezielten Behandlung einzelner Symptome eingesetzt. Doch auch hier mangelt es an wirksamen Präparaten. Beispielsweise sind Schlafstörungen ein häufig auftretendes Symptom bei der PTBS, Benzodiazepine sollen jedoch wegen einer erhöhten Suchtgefahr bei der PTBS nicht eingesetzt werden. Eine vielversprechende Alternative wurde zunächst im α -1-Adrenorezeptor-Antagonisten Prazosin gesehen. Nachdem Metaanalysen dessen Wirksamkeit jedoch nicht nachweisen konnten, wurde eine Empfehlung hierzu wieder aufgehoben (3).

In den letzten Jahren rückt der gezielte Einsatz von Medikamenten zur Unterstützung der Psychotherapie als neuer therapeutischer Ansatz in das Interesse der Forschung. Vor, während oder nach einzelner Therapiesitzungen werden hierfür gezielt Medikamente verabreicht um den therapeutischen Prozess zu fördern. Dabei sollen Pharmaka etwa über die Verbesserung von Lernprozessen wie der Extinktion oder Rekonsolidierung, über die Linderung von Ängsten oder die Förderung der therapeutischen Beziehung wirken. Vorteile eines solchen adjuvanten Einsatzes werden unter anderem in der Reduktion chronischer Nebenwirkungen, in der Verkürzung der Therapiedauer und geringeren Kosten für das Gesundheitssystem gesehen (96). Empfohlen wird für diese Anwendung bisher noch kein Medikament (3). Untersucht wurden neben MDMA auch der partielle NMDA-Antagonist D-Cycloserin, der Beta-Blocker Propranolol, der alpha-2-Adrenorezeptor-Antagonist Yohimbin, sowie Methylenblau, Cortisol und Oxytocin (97). Manche der Substanzen zeigen dabei positive Wirkungen, die Anzahl der Studien ist bisher jedoch gering und deren Stichproben meist zu klein um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern (3). Eine Metaanalyse

von Hoskins et al. fand außer für MDMA für keine der Substanzen eine signifikant bessere Wirkung im Vergleich zu den jeweiligen Placebo-Kontrollen (97).

3.3 MDMA-unterstützte Psychotherapie

3.3.1 Geschichte und aktuelle Entwicklungen

Die Idee zum Einsatz bewusstseinsverändernder Substanzen in der Behandlung von Krankheiten ist nicht neu. Schon seit prähistorischen Zeiten werden psychoaktive Substanzen zu Heilungszwecken angewendet (98). Bis heute verwenden indigene Völker psychoaktive Pflanzen für schamanische Rituale zur Heilung körperlicher und psychischer Krankheiten. Ein besonders bekanntes Beispiel stellt der Dimethyltriptamin (DMT) -haltige Trank *Ayahuasca* dar, der traditionell von einheimischen Völkern im Amazonasgebiet gebraut wird und in Heilzeremonien angewendet wird, die seit einigen Jahrzehnten auch eine wachsende Anzahl an Menschen der westlichen Welt anlocken (99).

In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckten auch Psychotherapeut*innen das heilende Potenzial psychoaktiver Substanzen und integrierten diese in ihre Arbeit. Zunächst wurden für die Psychotherapien vor allem die psychedelischen Substanzen LSD, Psilocybin und Meskalin eingesetzt und fanden Anwendung für eine Vielzahl verschiedener psychiatrischer Erkrankungen (100). Es entwickelten sich dabei zwei Hauptströmungen, die *psychedelische* und die *psycholytische Psychotherapie*. Erstere zielte darauf ab, mit wenigen hohen Dosen Erfahrungen mystischer Art, oder solche, die mit existenziellen Themen konfrontieren, hervorzurufen, um hierüber tiefgreifende Veränderungen in der Psyche zu bewirken. Die Psycholytische Therapie versuchte hingegen über einen längeren Zeitraum mit niedrigeren Dosen die Abwehrmechanismen der Psyche zu reduzieren um Zugang zum Unbewussten zu erhalten (101).

Da die verwendeten Substanzen Mitte der 60er Jahre verboten wurden, begann die Suche nach Alternativen (100). Über Meskalin kam man zu dessen Derivat MDA, welches aufgrund weniger halluzinogener Wirkungen und eines geringeren Einflusses auf kognitive Funktionen attraktiv für die Psychotherapie erschien. Zudem zeigte es neue interessante Eigenschaften, wie die Intensivierung von Gefühlen, den erleichterten Zugang zu verdrängten Erinnerungen und dass Patient*innen sich leichter öffnen (8). In den späten 70er Jahren fiel die Aufmerksamkeit schließlich auf MDMA, welches dem MDA in seiner Wirkung sehr ähnelt jedoch weniger toxisch ist und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist. Es erwies sich daher als sinnvolle Alternative und ersetzte MDA weitgehend (8).

In dieser Zeit wurde die MDMA-unterstützte Psychotherapie bei verschiedenen psychologischen Problemen eingesetzt, darunter Depressionen, Substanzmissbrauch, Beziehungsproblemen und Autismus (102). Therapien wurden in Einzel- oder Gruppensettings abgehalten und erwiesen sich zudem auch für Paartherapien als hilfreich (8). Anekdotische Berichte wiesen auf eine besonders gute Wirksamkeit bei affektiven Störungen und Traumafolgestörungen hin (8, 103). Wissenschaftliche Publikationen aus dieser Zeit begrenzen sich jedoch auf Fallberichte und wenige Outcome-Studien, die nicht den modernen Forschungsstandards entsprechen. Randomisiert kontrollierte klinische Studien gibt es aus dieser Zeit keine (104).

Mit der Klassifizierung von MDMA als *schedule 1 drug* wurde auch der Einsatz in der Psychotherapie verboten. In Folge kam die Substanz-unterstützte Psychotherapie größtenteils zum Erliegen oder verlagerte sich in den Untergrund. Lediglich in der Schweiz war die psycholytische Therapie von 1988 bis 1993 noch genehmigt, bis sie auch dort schließlich verboten wurde. Die als Reaktion auf die Illegalisierung gegründete MAPS, setzt sich seither für die Forschung an MDMA und psychedelischen Substanzen in der Psychotherapie ein (100). Ihr Ziel ist es, die Zulassung der Substanzen als Medikamente über das Zulassungsverfahren der *Food and Drug Administration* (FDA) zu erreichen (9).

Nachdem tierexperimentelle Studien auf eine geringe Toxizität in entsprechenden MDMA-Dosierungen hinwiesen, konnten in den 90er Jahren klinische Phase-I-Studien an gesunden Proband*innen erfolgen. Phase-II-Studien, die die therapeutische Wirkung bei chronischer therapieresistenter PTBS erforschen, begannen schließlich im Jahr 2000 (9). Bisher konnten sechs Phase-II-Studien und eine Phase-III-Studie erfolgreich abgeschlossen werden (30, 41, 50, 105–107). Eine weitere Phase-III-Studie befindet sich in Durchführung (108). Da die Ergebnisse der bisherigen Studien vielversprechend sind und auf eine Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapieoptionen hinweisen, verlieh die FDA der MDMA-unterstützten Psychotherapie den Status einer *Breakthrough Therapy*. Dadurch erhält die MAPS besondere Unterstützung von der FDA für den Zulassungsprozess. Sollten die Ergebnisse der derzeit laufenden zweiten Phase-III-Studie ebenso mit einer guten Effektivität und Sicherheit überzeugen können, könnte eine Zulassung in naher Zukunft erfolgen (109). In den USA wird die MDMA-unterstützte Psychotherapie bereits im Rahmen des *Compassionate Use* an ausgewählten Kliniken angewendet. Betroffene mit chronischer PTBS, denen keine bisher zugelassene Therapie helfen konnte und die nicht an einer Phase-III-Studie teilnehmen konnten, können die Therapie damit bereits in Anspruch nehmen (110). Auch in Europa wird eine Zulassung der MDMA-unterstützten Psychotherapie durch

die *European Medicines Agency (EMA)* anvisiert. Zu diesem Zweck führt die ‚MAPS Europe‘, die europäische Tochtergesellschaft der MAPS, derzeit eine Phase-II-Studie durch. Eine Phase-III-Studie im Anschluss daran, wird bereits geplant (111).

Außer für die Behandlung der PTBS wird die MDMA-unterstützte Psychotherapie zudem für weitere Indikationen untersucht. So wurden bereits Studien zur Therapie der Alkoholabhängigkeit, sozialen Ängsten von Personen mit Autismus-Spektrum-Störung und Ängsten im Angesicht lebensbedrohlicher Erkrankungen durchgeführt (112–114).

3.3.2 Das Therapeutische Konzept

Der Einsatz von MDMA im therapeutischen Setting soll PTBS-Betroffenen dabei helfen, sich ihren traumatischen Erinnerungen stellen zu können, ohne dabei von heftigen emotionalen Begleiterscheinungen überwältigt zu werden (50). Die MDMA-unterstützte Psychotherapie verfolgt dabei einen Ansatz, den Stanislaw Grof ursprünglich für die LSD-Psychotherapie entwickelt hatte (36). Dieser ist nicht-direktiv, das bedeutet er folgt keiner vorgegebenen Agenda. Stattdessen soll sich der therapeutische Prozess selbstständig entfalten. Der Grundgedanke dahinter ist, dass die Psyche über Selbstheilungskräfte verfügt, die durch das Zusammenspiel aus der Wirkung von MDMA und dem therapeutischen Kontext, unterstützt werden sollen (115). MDMA steht damit nicht ursächlich mit etwaigen Symptomverbesserungen in Verbindung, sondern nimmt vielmehr die Rolle eines Katalysators für den psychotherapeutischen Prozess ein (101). Die MAPS entwickelte ein Manual für die MDMA-unterstützte Psychotherapie zur Behandlung der PTBS, nach welchem die Therapien in den klinischen Studien durchgeführt wurden und welches das therapeutische Vorgehen vereinheitlicht (115). Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf die Therapie, durchgeführt nach diesem Manual.

Ablauf und Rahmenbedingungen

Üblicherweise werden zwei bis drei experimentelle Einheiten, in denen mit der Wirkung von MDMA gearbeitet wird, durchgeführt. Ihre Dauer beläuft sich entsprechend der Wirkungsdauer des MDMA auf etwa acht Stunden. In den bisherigen Studien wurden dafür Dosen zwischen 75mg und 125mg eingesetzt. Optional konnten diese nach zwei Stunden durch eine weitere halbe Dosis ergänzt werden um die Wirkdauer zu verlängern (50, 107). Zwischen den Einheiten liegen Abstände von mehreren Wochen. Vor der ersten Einheit werden zwei bis drei vorbereitende Einheiten abgehalten, in welchen Patient*innen der Ablauf der Therapie und das Konzept erklärt und Methoden zur Stressbewältigung

beigebracht werden. Diese Einheiten sind außerdem besonders wichtig, um die Beziehung zwischen Patient*innen und Therapeut*innen aufzubauen, welche in den experimentellen Einheiten Sicherheit vermitteln soll. Nach jeder experimentellen Einheit erfolgen zwei bis drei integrierende Sitzungen, in denen Erfahrungen besprochen werden und auf aufgetretene Probleme eingegangen wird (50, 107, 115).

Da sowohl der gegenwärtige mentale Zustand der Patient*innen (*Mindset*) als auch der Raum und die Atmosphäre (*Setting*) einen Einfluss auf die Wirkung des MDMA nehmen, werden diese Komponenten in der MDMA-unterstützte Psychotherapie bewusst gestaltet. Das Mindset der Patient*innen wird durch die vorbereitenden Sitzungen etabliert. Sie werden ermutigt sich mit Neugierde für alle aufkommenden Erfahrungen zu öffnen, sich auch negativen Emotionen hinzugeben und den Prozess nicht zu leiten versuchen (115). Für ein förderliches Setting finden die experimentellen Therapieeinheiten in ruhiger und geschützter Umgebung statt, die ein Gefühl von Sicherheit vermitteln soll. Ebenfalls auf eine ästhetische Atmosphäre mit Kunst und Naturelementen wird geachtet, um eine möglichst positive Stimmung zu erzeugen (36). Um die Aufmerksamkeit der Patient*innen nach innen zu richten, wird die Therapie üblicherweise im Liegen und mit verdeckten Augen durchgeführt. Patient*innen haben die Möglichkeit über Kopfhörer Musik zu hören, die dabei helfen kann emotionale Erfahrungen hervorzurufen oder zu verstärken (115).

Die Therapie wird immer durch einen männlichen und eine weibliche Therapeut*in begleitet. Dies bietet einerseits die Möglichkeit mit Übertragungsphänomenen zu arbeiten und schützt andererseits die Patient*innen, die sich unter dem Einfluss von MDMA in einem besonders vulnerablen Zustand befinden (36). Die Aufgabe der Therapeut*innen liegt darin den therapeutischen Prozess zu unterstützen und Patient*innen ein Gefühl von Sicherheit zu vermitteln. Dabei sollen sie die Haltung einer *empathischen Präsenz* einnehmen, indem sie nichtwertend zuhören, das Leiden der Patient*innen anerkennen und wenn nötig auf Bedürfnisse eingehen. Sie sollen ein Gleichgewicht zwischen nach innen gekehrten Phasen und solchen des Gesprächs schaffen. Wenn es sich anbietet, können sie Patient*innen einladen sich auf bestimmte Erfahrungen tiefer einzulassen oder sie in ihrem Prozess bestärken. Wichtig ist, dass Impulse in Form von Vorschlägen, anstelle von Anweisungen erfolgen. Zudem ist es bedeutend, dass Patient*innen ihre Schlüsse selber ziehen und darüber zu Erkenntnissen gelangen (115).

Um die Therapie sicher zu gestalten werden Patient*innen vor dem Beginn medizinisch und psychiatrisch untersucht und bei möglichen Kontraindikationen ausgeschlossen. Blutdruck,

Puls und Temperatur werden in regelmäßigen Abständen gemessen um mögliche Komplikationen früh erkennen zu können (36).

Wichtige therapeutische Elemente

Obwohl die Therapie nicht vorgeformt ist, beinhaltet sie die wichtigsten Elemente einer Traumatherapie. Zu ihnen gehören Exposition und kognitive Umstrukturierung, aber auch Methoden der Emotionsregulation zur Bewältigung von auftretenden Angst- und Stressreaktionen. Zudem geht sie auf körperliche Manifestationen des Traumas ein (36). Die Exposition in Form des Erinnerns geschieht in der Regel spontan. Sollte dies nicht der Fall sein, kann das Trauma von therapeutischer Seite aus angesprochen werden, damit es zur Konfrontation kommt. Die Therapeut*innen unterstützen ihre Patient*innen dabei währenddessen präsent zu bleiben (36). Kognitive Umstrukturierungen geschehen entweder ebenfalls spontan oder in Folge therapeutischer Hinweise. In den integrativen Einheiten können Techniken aus der kognitiven Verhaltenstherapie entlehnt werden. Jedoch erfolgt dies auch hier nach keinem festgelegten Plan, sondern angepasst an die Entwicklungen im Prozess (36). Zur Angst- und Stressbewältigung werden den Patient*innen in den vorbereitenden Einheiten Techniken zur Entspannung beigebracht. Häufig wird hierfür die Zwerchfellatmung verwendet (36). Zudem können Atemtechniken dabei helfen den Fokus zu stärken (115). Die Beschäftigung mit somatischen Residuen des Traumas ist ein Aspekt der in vielen anderen Traumatherapien vernachlässigt wird. Ähnlich wie in der imaginativen Exposition von Foa werden Patient*innen hierfür aufgefordert in ihren Körper hinein zu spüren um sich körperlichen Manifestationen des Traumas bewusst zu werden. Solche können sich etwa in Form von Schmerzen oder Verspannungen zeigen. Körperliche Spannungen können dann, wenn erwünscht, über Techniken der Körperarbeit, mit gezielten Berührungen gelöst werden. Zudem können fürsorgliche Berührungen eingesetzt werden, wenn ein Bedürfnis nach Körperkontakt aufkommen sollte. Achtsamkeit und Konsens ist dabei von großer Bedeutung, insbesondere da sich Patient*innen in einem äußerst vulnerablen Zustand befinden (36). Die Integrationsphase ist ein ebenso wichtiger Teil des therapeutischen Prozesses, wie die experimentellen Einheiten, denn Erkenntnisse und Veränderungen im emotionalen Erleben, die in dem veränderten Bewusstseinszustand gemacht wurden müssen für eine nachhaltige Wirkung in das Alltagsbewusstsein übertragen werden. Bei erfolgreicher Integration können diese einen Wachstumsprozess antreiben und hierüber zur Heilung führen. Häufig können nach experimentellen Sitzungen verstärkt

negative Gefühle wie Angst, Wut und Trauer auftreten. Diese sind Zeichen des Verarbeitungsprozesses und sollen nicht als Rückschritt gewertet werden (36).

3.3.3 Förderliche Wirkungen von MDMA auf die Psychotherapie

MDMA zeigt eine Reihe von Wirkungen die besonders passend zur Unterstützung der Psychotherapie einer PTBS zu sein scheinen. So beinhaltet Traumatherapie zwangsläufig eine Auseinandersetzung und ein Wiedererleben des Traumas. Nachdem dieses häufig mit starken Angstreaktionen und Panik einhergeht, wird die Konfrontation oft als sehr belastend empfunden und kann dazu führen, dass sich Patient*innen nicht weiter auf die Therapie einlassen wollen (36). MDMA setzt hier an, indem es sie in eine positive Stimmung versetzt und die Intensität der negativen Emotionen reduziert (104). Den Patient*innen fällt es dadurch leichter die Erinnerungen samt begleitender Emotionen zuzulassen, sodass eine Verarbeitung der Erinnerungen möglich wird (116). Des Weiteren wird ihre Motivation über die stimulierende Wirkung des MDMA gefördert und gleichzeitig entsteht ein Zustand von Entspannung. So wird ein für die Therapie optimales Erregungsniveau erzeugt, bei dem Patient*innen zwar aufmerksam und motiviert aber nicht hypervigilant sind (104).

Zudem verbessert MDMA die therapeutische Beziehung zwischen Patient*innen und Therapeut*innen indem es Vertrauen und Empathie fördert (36, 104). Dies ist in der Therapie von besonderer Relevanz, da wie im Kapitel „Psychotherapien“ bereits erwähnt das Vertrauen traumatisierter Personen häufig beeinträchtigt ist und dies den Beziehungsaufbau erschwert. Förderlich ist dabei auch, dass sich Menschen unter der Wirkung von MDMA besser von anderen verstanden fühlen und weniger Gefühle von sozialer Ablehnung empfinden. Dies könnte ihnen dabei helfen in der Therapie offen über ihre Probleme zu sprechen (117).

Nicht nur Empathie, sondern auch das Mitgefühl gegenüber sich selbst wird durch MDMA gesteigert (118). Oft sind Schuld und Scham ein Thema bei der PTBS. Betroffene sehen eigenes Versagen als Ursache des Traumas und geben sich daher selbst die Schuld. Über diese Selbstverurteilung kommt es zu einem „endlosen Kreislauf fortwährender traumatischer innerer Erlebnisse“ (36). Über Selbstmitgefühl kann der Teufelskreis durchbrochen werden. Es beinhaltet achtsame Selbstbeobachtung, Selbstfürsorge und das Verständnis, dass unangenehme Gefühle zur menschlichen Erfahrung dazugehören (119). Und tatsächlich zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Stärke der PTBS-Symptomatik und dem Grad an Selbstmitgefühl (119).

Es hat sich zudem gezeigt, dass MDMA das Erinnerungsvermögen an emotionale Ereignisse beeinflusst. So fanden Carhart-Harris et al. in einer Studie heraus, dass MDMA Erinnerungen an positiv wahrgenommene Ereignisse lebhafter macht und negative Ereignisse weniger stark negativ wahrgenommen werden (120). Doss et al. stellten hingegen fest, dass die Fähigkeit sich generell an emotionale Ereignisse zu erinnern durch MDMA nicht beeinträchtigt wird, lediglich die Erinnerung emotionaler Details dabei eingeschränkt ist (121). Durch die Abwesenheit negativer Emotionen könnte im Rahmen der MDMA-unterstützten Psychotherapie eine Umwandlung der traumatischen Erinnerungen in eine emotional neutrale Erinnerung über den Prozess der Rekonsolidierung gefördert werden. Doss et al. sehen hierin außerdem Potenzial um einer Angstgeneralisierung entgegenzuwirken (121).

Zudem fördert MDMA kreative Arten zu Denken und die Veränderung von bestehenden Interpretationen und Denkmustern. In der MDMA-unterstützten Psychotherapie könnte dies neue Blickwinkel auf das Trauma und seine Folgeerscheinungen eröffnen und damit zur Lösung verbundener Probleme beitragen (116).

3.3.4 Mechanismen auf neurophysiologischer Ebene

Vorgänge im Gehirn

Zur Untersuchung neurophysiologischer Vorgänge unter der Wirkung von MDMA im Gehirn wurden bisher eine Handvoll funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) Studien an gesunden Personen durchgeführt. Hierfür wurden Gehirnaktivitäten mit Hilfe des zerebralen Blutflusses (CBF) und funktionelle Verbindungen im Ruhezustand mittels der *Resting-state-funktional-connectivity* (RSFC) gemessen. Dabei ergaben sich veränderte Aktivitätsmuster in Gehirnarealen, die in der Pathophysiologie der PTBS beteiligt sind (siehe Abb.5, S.39). So zeigte sich in den CBF-Messungen eine reduzierte Aktivität der Amygdala (122, 123) und des Hippocampus (123), sowie eine gesteigerte Aktivität des mPFC (122). Die RSFC war zwischen Amygdala und Hippocampus verstärkt und zwischen dem mPFC und Hippocampus vermindert (123). Die RSFC der rechten Insula im *salience network* war ebenso vermindert (124). Damit ergibt sich ein teils gegensätzliches Muster zu veränderten Gehirnaktivitäten bei der PTBS. Möglicherweise entfaltet MDMA ein Teil seiner Wirkung auf die PTBS über genau diese Umkehr (30).

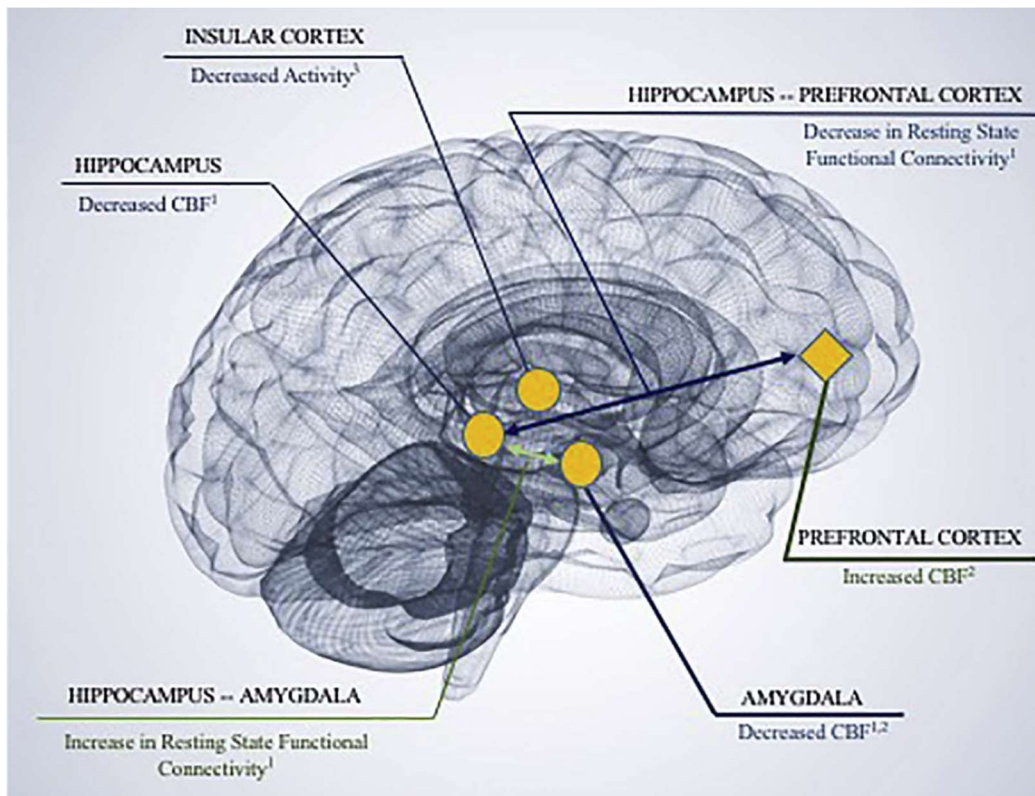


Abbildung 5: Veränderungen von Gehirnaktivitäten und funktionellen Verbindungen unter der Wirkung von MDMA, gemessen mit Hilfe des CBF und der RSFC (125)

Nachdem die überaktive Amygdala gemeinsam mit dem unteraktiven mPFC als Ursache für übersteigerte Angstreaktionen verantwortlich gemacht wird und der mPFC diese kontrolliert, wäre so für den umgekehrten Fall unter MDMA ein angstreduzierender Effekt gemeinsam mit einem reduzierten Vermeidungsverhalten zu erwarten (126). Und tatsächlich zeigt die Studie von Bedi et al., dass es unter der Wirkung von MDMA zu geringeren Reaktionen der Amygdala auf aversive Stimuli kommt (127). In der Reduktion sozialer Ängste wird auch ein Mechanismus zur Vermittlung prosozialer Effekte gesehen (127). Möglicherweise spielen neben der Amygdalaaktivität auch die reduzierten funktionellen Verbindungen der Insula im *Saliency Network* eine Rolle in der Reduktion von Angstreaktionen (124). Bei dem *Saliency Network* handelt es sich um ein großflächiges funktionelles Netzwerk im Gehirn, welches unter anderem für die Erkennung von bedeutsamen Reizen und damit auch von Gefahren zuständig ist und bei der PTBS vermehrt aktiv und vernetzt zu sein scheint. Die Insula stellt ein wichtiges Zentrum darin dar (128). Dass eine geringere Aktivität und Vernetzung im *Saliency Network* umgekehrt Angst entgegenwirken könnte, sehen Walpola et al. dadurch bestärkt, dass die Reduktion der RSFC mit den *trait anxiety* Werten der untersuchten Personen korrelierten (124).

Interessanterweise standen die Veränderungen auch mit introzeptiven Veränderungen in Verbindung, sodass die Vermutung aufgestellt wurde, dass MDMA Angst über die Veränderung der introzeptiven Wahrnehmung reduziert (124).

Während die reduzierte funktionelle Verbindung zwischen Amygdala und Hippocampus bei der PTBS als Korrelat einer verminderten Kontextualisierung affektiver Informationen gewertet wird, könnte umgekehrt eine gesteigerte Konnektivität dieser Areale unter MDMA eine verstärkte Verarbeitung bedeuten. In der MDMA-unterstützten Psychotherapie könnte dies eine verstärkte Neuordnung emotionaler Aspekte der traumatischen Erinnerungen bedeuten (125).

Da bisher jedoch keine Studie an PTBS-Erkrankten erfolgt ist, bleiben diese Annahmen zu Wirkmechanismen der MDMA-unterstützten Psychotherapie spekulativ. Eine sich derzeit in Durchführung befindende fMRT-Studie, welche Veränderungen zerebraler Aktivitäten von Betroffenen im Zuge der MDMA-unterstützten Psychotherapie untersucht, könnte bald mehr Aufschluss geben (129).

Extinktion und Rekonsolidierung

Es wird vermutet, dass die MDMA-unterstützte Psychotherapie auch über die Förderung von Gedächtnisprozessen wie der Extinktion oder Rekonsolidierung wirkt. Dafür spricht, dass sie wie andere Formen der traumafokussierten Psychotherapie mit Exposition und Umstrukturierungsprozessen arbeitet und MDMA Gehirnbereiche aktiviert, die für diese Lernprozesse von Bedeutung, bei der PTBS allerdings beeinträchtigt sind. So ist etwa der vmPFC eine wichtige Struktur für die Extinktion und unter der Wirkung von MDMA vermehrt aktiv (125).

Die MDMA-unterstützte Psychotherapie begünstigt Rekonsolidierungen möglicherweise über die Erzeugung starker *Prediction Errors*, welche als Antrieb für Rekonsolidierungen angenommen werden. Es handelt sich dabei um Diskrepanzen zwischen einer erwarteten und einer tatsächlich eingetretenen Situation. Solche könnten in der MDMA-unterstützten Psychotherapie entstehen, wenn Patient*innen sich mit ihren traumatischen Erinnerungen konfrontieren, anstelle der üblichen negativen Gefühle durch die Wirkung des MDMA dabei jedoch positive Gefühle wie Liebe und Mitgefühl verspüren und sich sicher fühlen. In Folge könnte die Gedächtnisspur der traumatischen Erinnerung in einen instabilen Zustand versetzt und mit den positiven Emotionen verknüpft werden (125). Die gesteigerte RSFC zwischen Amygdala und Hippocampus unter der Wirkung von MDMA könnte das neurale

Korrelat dieses Prozesses sein. Es gibt allerdings noch keine fMRT-Studien die PTBS-Erkrankte im Vorgang des Erinnerns untersucht und diese Annahme belegen kann (125). In einer präklinischen Studie an Ratten konnte hingegen bereits ein fördernder Effekt von MDMA auf die Rekonsolidierung beobachtet werden. Die Verabreichung von 3 bzw. 5mg/kgKG MDMA nach Aktivierung einer konditionierten Angstreaktion, führte zu einer anhaltenden Reduktion der Angstreaktion bei späterer Reaktivierung (130).

Auch ein positiver Einfluss von MDMA auf die Extinktion von Angstreaktionen konnte bisher in zwei Studien an Mäusen nachgewiesen werden (131, 132). Hierfür wurde den Mäusen 30 Minuten vor einem Extinktionstraining, d.h. der wiederholten Präsentation eines zuvor mit einer Angstreaktion konditionierten CS ohne Begleitung durch den US, 7.8mg/kgKG MDMA intraperitoneal verabreicht. Sowohl während des Trainings als auch bei späterer Überprüfung ergab sich eine starke und nachhaltige Reduktion der konditionierten Angstreaktion (131, 132). Eine erste Studie, die den Einfluss von 100mg MDMA auf die Extinktion einer Schreckreaktion an Menschen untersucht, konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen einer MDMA-Gruppe und der Placebogruppe finden. Die Autoren halten den Mechanismus trotzdem weiterhin für möglich und weitere Studien für nötig (133).

Hormone und Transmitter

Vor allem über die Wirkung von Serotonin an den 5-HT1a- und 5-HT1b-Rezeptoren wird das positive Grundgefühl vermittelt, welches Patient*innen ermöglicht sich ihren traumatischen Erinnerungen zu widmen, ohne dabei von begleitenden Ängsten überwältigt zu werden (116). Über die Wirkung an den 5-HT2a-Rezeptoren werden Umdeutungsprozesse gefördert (116). Dopamin und Noradrenalin wirken sich positiv auf das Arousal aus. Während beide es erhöhen, wirkt Noradrenalin gleichzeitig über Alpha-2-Rezeptoren entspannend (104).

Außerdem spielt Noradrenalin gemeinsam mit Cortisol, welches ebenfalls durch MDMA vermehrt ausgeschüttet wird, eine Rolle in der Beeinflussung von Lernprozessen. Wie aus dem Kapitel 3.2.5 bereits bekannt, hemmt Cortisol den Abruf alter Erinnerungen und fördert gemeinsam mit Noradrenalin das Abspeichern neuer Erinnerungen (76).

Nimmt man die Extinktion als einen Mechanismus der MDMA-unterstützten Psychotherapie an, so könnte sie hierüber gefördert werden, indem konditionierte Angstreaktionen bei der Konfrontation mit einem Trigger eher ausbleiben und gleichzeitig

neue Gedächtnisspuren der Extinktion verstärkt abgespeichert werden. Auch Erinnerungen, die über den Vorgang der Rekonsolidierung im Rahmen der Therapie verändert wurden, könnten über die Wirkung der beiden Stoffe verstärkt konsolidiert werden (83, 125).

Oxytocin scheint an der Vermittlung prosozialer Effekte des MDMAs wie etwa dem gesteigerten Vertrauen und Empathie beteiligt zu sein (28, 104). Zudem wirkt es anxiolytisch indem es die Amygdalaaktivität hemmt und funktionelle Verbindungen zwischen Amygdala und Hirnstammgebieten, über welche Angstreaktionen und Arousal ausgelöst werden, reduziert (134). Es scheint sich außerdem positiv auf Lernprozesse auszuwirken. So konnte in der Studie von Eckstein et al. eine positive Wirkung auf die Extinktion von Angstkonditionierungen beobachtet werden. Dabei zeigten sich stimulierende Wirkungen auf den Präfrontalen Kortex und hemmende auf die Amygdala (135). Hurlmann et al. wiesen eine positive Wirkung von Oxytocin auf Lernprozesse, die über soziale Verstärkung vermittelt werden, nicht jedoch für solche außerhalb eines sozialen Kontexts (136).

3.3.5 Klinische Studien

3.3.5.1 Studien der Phase II

Nachdem eine Vielzahl präklinischer Studien und Studien an gesunden Teilnehmenden auf eine sichere Anwendung hingewiesen hatte, konnte 2011 eine erste Phase-II-Studie erfolgreich abgeschlossen werden (30). Ihr folgten fünf weitere, die die Wirksamkeit und Sicherheit der MDMA-unterstützten Psychotherapie bei Personen mit chronischer, therapieresistenter, moderat bis schwer ausgeprägter PTBS untersuchten (41, 50, 105, 106). Gemeinsam ist ihnen eine randomisierte, kontrollierte und doppelt verblindete Form und die Durchführung der MDMA-unterstützten Psychotherapie nach dem MAPS-Manual. Die Ergebnisse von vier Studien wurden einzeln publiziert, die der restlichen Studien gemeinsam in einer gepoolten Analyse aller Phase-II-Studien mitveröffentlicht (50). Die Designs dieser Studien sind in Tabelle 1 auf Seite 43 aufgeführt.

Eingeschlossen wurden Personen bei denen die Erkrankung bereits seit mehr als sechs Monaten bestand, im Durchschnitt lebten die Teilnehmenden jedoch schon seit 18 Jahren mit der Diagnose. Zudem mussten Proband*innen zuvor mindestens eine empfohlene Pharmako- oder Psychotherapie ohne Erfolg in Anspruch genommen haben. Zu Dosisfindungszwecken wurden unterschiedliche MDMA-Dosierungen verwendet, die, wie bereits beschrieben durch eine weitere halbe Dosis ergänzt werden konnten. In den Kontrollgruppen kam entweder ein Placebo oder eine geringe Menge MDMA als aktive

Kontrolle zum Einsatz. Zu untersuchende Parameter wurden zu Studienbeginn und nach der zweiten und dritten experimentellen Einheit erhoben. Im Anschluss daran wurde die Verblindung aufgehoben und die Teilnehmenden der Kontrollgruppen hatten die Möglichkeit eines *Crossovers* zur aktiven Gruppe. In manchen Studien hatten auch die der aktiven Gruppe die Möglichkeit darauf, weitere MDMA-Einheiten in Anspruch zu nehmen. Acht von insgesamt 105 Teilnehmenden brachen die Therapie ab, sodass sich eine Dropout Rate von 7,6% ergab. Die Erhebungen der untersuchten Parameter fanden zu Studienbeginn, ein bis zwei Monate nach der zweiten bzw. dritten experimentellen Einheit und in einem *Follow-Up* nach zwölf Monaten statt (50). Lediglich in der Studie MP-1 fand das *Long-Term Follow-Up (LTFU)* erst nach 17-74 Monate nach der letzten experimentellen Einheit statt (137).

Tabelle 1: Studiendesigns der Phase II

Studie	Studienort	Population	MDMA Dosierung	experimentelle Einheiten	Quelle
MP-1	USA	Veteranen, Opfer von Straftaten	0mg (n=8) 125mg(n=15)	1 - 3	(30)
MP-2	Schweiz	verschieden	25mg(n=5) 125mg(n=9)	3	(41)
MP-4	Kanada	verschieden	0mg(n=2) 125mg(n=4)	3	(50)
MP-8	USA	Veteranen, Feuerwehrleute, Polizeibeamte	30mg(n=7) 75mg(n=7) 125mg (n=12)	1 - 6	(106)
MP-9	Israel	verschieden	25mg(n=3) 125mg(n=7)	2	(50)
MP-12	USA	verschieden	40mg (n=6) 100mg(n=9), 125mg(n=13)	3	(105)

Quelle: in Anlehnung an (138)

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der MDMA-unterstützten Psychotherapie wurde in den Phase-II-Studien primär über die Abnahme der PTBS-Symptomatik im CAPS 4, der Vorgängerversion des aktuellen CAPS 5, bestimmt. In der Studie MP-1 zeigten 83% der aktiven Gruppe eine klinisch relevante Antwort, im Vergleich zu 25% in der Placebogruppe. Außerdem wiesen alle Personen der aktiven Gruppe mit einer klinisch relevanten Antwort keine Diagnose mehr auf. Es errechnete sich eine Effektstärke von $d=1.24$. Im anschließenden *Crossover* der Placebo-Gruppe zur MDMA-unterstützten Psychotherapie konnte schließlich bei allen Teilnehmenden eine klinisch relevante Wirkung erreicht werden (30). Der durchschnittliche

CAPS-Score blieb bis zum LTFU nach 17-74 Monaten bestehen. Bei zwei Personen kam es zu einem Rezidiv (137).

In der Studie MP-2 zeigte die Hälfte der aktiven Gruppe eine klinisch relevante Symptomreduktion, während es in der Kontrollgruppe zu keinen relevanten Reduktionen kam. Dabei reduzierte sich der CAPS Score in der MDMA-Gruppe um durchschnittlich 15,6 Punkte und in der Kontrollgruppe um 3,2 Punkte. Der Gruppenunterschied erreichte mit einem $p=0,066$ allerdings keine statistische Signifikanz (41).

Bei der Studie MP-12 ergab sich in der *Intention-to-treat-Analyse* durchschnittlich eine Reduktion des CAPS von -26.3 in der 125 mg-Gruppe, -24.4 in der 100 mg-Gruppe und -11.5 in der aktiven Kontrollgruppe mit 40 mg. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nur in der *Per-Protocol-Analyse* erreicht werden (105).

In der Studie MP-8 reduzierte sich der CAPS Score in beiden aktiven Gruppen signifikant stärker als in der Kontrollgruppe. Hier zeigte sich ein größerer Effekt in der 75mg Gruppe mit einer Effektstärke von $d=2.8$, als in der 125mg Gruppe mit einem $d=1.1$. Im Durchschnitt reduzierte sich der CAPS-Score in der 75mg-Gruppe um $-58,3$ Punkte, in der 125mg-Gruppe um $-44,3$ und in der aktiven Kontrolle mit 30 mg Gruppe um $-11,4$ Punkte (106).

Aus der Poolung der Daten aller sechs Studien ergab sich, dass Teilnehmende der aktiven Gruppe zum *Primary Endpoint*, ein bis zwei Monate nach der zweiten MDMA-Session im Durchschnitt 20 Punkte mehr abnahmen als in den Kontrollgruppen (-30.4 vs. -10.5). Es errechnete sich für die MDMA-unterstützte Psychotherapie eine Effektstärke von $d=0.8$ im Vergleich zu den Kontrollgruppen. 54.2% der aktiven Gruppe und 22.6% der Kontrollgruppe erfüllten zu diesem Zeitpunkt auch die Diagnosekriterien nicht mehr. Wenn Teilnehmende nach der zweiten Einheit noch eine weitere verblindete oder open-label MDMA-Einheit erhielten, nahmen die Symptome zur dritten Einheit hin weiter ab, sodass ein Vorteil einer dritten Einheit anzunehmen ist (50). Im LTFU verbesserte sich die Symptomatik der Teilnehmenden, die eine MDMA-unterstützte Psychotherapie in Anspruch genommen hatten weiter mit einem Effekt von $d=0.23$. Außerdem stieg der Anteil derer, die ihre Diagnose verloren, auf 67% an (138).

Außer auf Symptome, die mittels dem CAPS erhoben wurden, schien die MDMA-unterstützte Psychotherapie sich auch auf begleitende depressive und dissoziative Symptome der Teilnehmenden positiv auszuwirken. Depressive Symptome wurden in den vier Studien MP-4, MP-8, MP-9, MP-12 mit Hilfe des *Beck Depressions-Inventar Revision* (BDI-II) erhoben. Die depressive Symptomatik verbesserte sich im Verlauf der Therapie in beiden Gruppen, dabei tendenziell stärker in der aktiven Gruppe, welche im Durchschnitt 6

Punkte mehr im BDI-II abnahm. Mit einem p-Wert von 0.053 waren die Gruppenunterschiede allerdings nur annähernd signifikant (50). Dissoziative Symptome wurden in den Studien MP-8 und MP-12 mit Hilfe der *Dissociative Experiences Scale-II* (DES-II) erhoben. In der MP-8 wiesen beide aktiven Gruppen mit 75mg oder 125mg MDMA ein Monat nach der zweiten experimentellen Therapieeinheit signifikant reduzierte dissoziative Symptome gegenüber der Kontrollgruppe mit 30mg auf. Im *Follow-Up* nach zwölf Monaten zeigte sich die dissoziative Symptomatik weiterhin reduziert (106). In der Studie MP-12 ergab sich ebenfalls eine Reduktion der dissoziativen Symptomatik in beiden aktiven Gruppen, allerdings ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen. Im *Follow-Up* nach 12 Monaten ergab sich schließlich eine signifikante Reduktion des DES-II-Scores um durchschnittlich 16,7 Punkte (105).

Des Weiteren wirkte sich die MDMA-unterstützte Psychotherapie positiv auf die Schlafqualität der Teilnehmenden aus. Diese wurde in den Studien MP-4, MP-8, MP-9 und MP-12 mit dem *Pittsburgh Schlafqualitäts Index* ermittelt. Zum *Primary Endpoint* ein bis zwei Monate nach der zweiten experimentellen Therapieeinheit wiesen 53,2% in der aktiven Gruppe klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu 12,5% in der Kontrollgruppe auf. Teilnehmende der MDMA-Gruppe brauchten weniger Zeit um einzuschlafen und waren weniger von Tagesmüdigkeit betroffen, als die der Kontrollgruppe. Der Schlaf verbesserte sich weiter bis zum *Follow-Up* nach zwölf Monaten. Während zu Studienbeginn fünf von 63 Patient*innen nicht unter Schlafstörungen litten, stieg die Zahl beim *Follow-Up* auf 21 an (139).

Des Weiteren konnte ein gesteigertes *Posttraumatisches Wachstum* im Rahmen der MDMA-unterstützten Psychotherapie festgestellt werden. Dabei handelt es sich um psychologische Veränderungen, die nach einem Trauma auftreten und zur persönlichen Reifung führen. Teilnehmende der Studien MP-4, MP-8 und MP-12 wurden hierbezüglich mit Hilfe des *Posttraumatic Growth Inventory* (PTGI) befragt, welcher Selbsteinschätzungen in den Dimensionen *Persönliche Stärken*, *spirituelle Veränderungen*, *Beziehungen zu anderen*, *Wertschätzung des Lebens* und die *Wahrnehmung neuer Möglichkeiten* erhebt. Ein Monat nach der zweiten MDMA-Therapieeinheit zeigte sich eine deutliche Zunahme des Posttraumatischen Wachstums der aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit einer Effektstärke von $g=1.14$. Bis zum LTFU nach zwölf Monaten blieben die positiven Ergebnisse bestehen (140).

Außerdem wurden langanhaltende Veränderungen in der Persönlichkeitsstruktur, genauer in den Eigenschaften Offenheit und Neurotizismus, beobachtet (141). Neurotizismus drückt

sich beispielweise in einem vermehrten Erleben negativer Gefühle wie Angst, Schuld und Wut, sowie einer von Bedrohung geprägten Weltsicht aus und weist damit Parallelen zur Symptomatik der PTBS auf. Offenheit zeigt sich hingegen in einer ausgeprägten Neugierde sowohl für die Außenwelt als auch innere Prozesse und einer damit verbundenen gesteigerten Selbstwahrnehmung - Aspekte, die als förderlich für die Psychotherapie angesehen werden. Die Erhebung dieser Eigenschaften wurde in der Studie MP-1 mit Hilfe des NEO PI-R durchgeführt und ergab einen signifikanten Anstieg von Offenheit und eine Reduktion von Neurotizismus zwischen Studienbeginn und Long-term Follow-Up, welche zudem mit Symptomreduktionen im CAPS korrelierten (141).

Darüber hinaus wurden die Teilnehmenden aller Studien außer der MP-2 im Rahmen des LTFU mit dem *Long-term follow-up questionnaire* (LTFUQ) zu subjektiv wahrgenommenen Verbesserungen befragt. Zu den häufigsten positiven Wirkungen zählten hier ein allgemein verbessertes Wohlbefinden, eine verbesserte Wahrnehmung von Emotionen, eine verringerte Vigilanz und eine verbesserte Selbstwahrnehmung und damit verbunden ein besseres Verständnis der Symptomatik. Des Weiteren gaben mehr als die Hälfte der Befragten positive Auswirkungen auf ihr Sozialleben an. Bei einigen wirkte sich die MDMA-unterstützte Psychotherapie auch auf ihre Spiritualität positiv aus. Insgesamt gaben 97,6% der Befragten an, positive Auswirkungen der MDMA-unterstützte Psychotherapie erfahren zu haben. Ein Großteil (92,2%) von Ihnen nahm diese Wirkungen als beständig, 53,2% sogar als weiter zunehmend wahr (138).

Sicherheit

Nebenwirkungen entsprachen im Allgemeinen denen aus Studien mit gesunden Personen. Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen während den experimentellen Einheiten aller sechs Studien sind in Tabelle 2 auf Seite 47 zu finden. Sie traten bei mehr als 40% der Proband*innen auf und dabei etwas häufiger in den aktiven Gruppen (50). Kieferpressen trat der Metaanalyse von Illingworth et al. zu Folge vermehrt bei höheren MDMA-Konzentrationen auf, so in 67% der Therapieeinheiten mit einer MDMA-Dosis von 150mg (142). Nebenwirkungen, die über die erwarteten Reaktionen hinausgingen, sogenannte *treatment-emergent adverse events* (TEAEs) waren vor allem gastrointestinaler oder psychiatrischer Natur. Die häufigsten TEAEs im verblindeten Zeitraum sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt und traten vermehrt in den aktiven Gruppen auf (50). In einer Metaanalyse der Studien MP-1, MP-2, MP-8, MP-12 konnten entgegen der Erwartung eines

mid-week-blues keine signifikanten Zunahmen von Episoden depressiver Stimmung oder verstärkter Angst in der Woche nach einer Therapieeinheit festgestellt werden (142). Nebenwirkungen waren im Allgemeinen von mildem bis moderatem Schweregrad und ließen in der Regel mit der MDMA-Wirkung oder im Laufe der folgenden Tage nach (50).

Tabelle 2: Häufige Nebenwirkungen in den Phase II Studien

	Kontrollgruppe n=31	MDMA-Gruppe n=72	Insgesamt n=103
häufigste Reaktionen während experimenteller Einheiten, n (% auf eine Kommastelle gerundet)			
Angst	15 (48,4)	52 (72,2)	67 (65,1)
Schwindel	6 (19,4)	29 (40,3)	35 (34,0)
Müdigkeit	18 (58,1)	35 (48,6)	53 (51,5)
Kopfschmerzen	22 (71,0)	38 (52,8)	60 (58,3)
Kieferpressen	6 (19,4)	46 (63,9)	52 (50,5)
Appetitverlust	7 (22,6)	35 (48,6)	42 (40,8)
Übelkeit	6 (19,4)	29 (40,3)	35 (34,0)
psychiatrisches TEAEs:			
Angst	3 (9,7)	17 (23,6)	20 (19,4)
Gedrückte Stimmung	1 (3,2)	6 (8,3)	7 (6,8)
Gereiztheit	0	3 (5,6)	3 (2,9)
Panikattacke	0	3 (5,6)	3 (2,9)

Quelle: in Anlehnung an (50)

Unter der Wirkung von MDMA zeigte sich ein dosisabhängiger, jedoch unbedenklicher Anstieg der Vitalparameter. Gegen Ende der Therapieeinheit waren die Werte wieder auf das Ausgangsniveau abgesunken (50). Von vier schweren Reaktionen wird nur für eine ein möglicher Zusammenhang mit der Wirkung von MDMA gesehen. Dabei handelte es sich um eine Exazerbation einer ventrikulären Extrasystole, die während einer nicht-verblindeten Einheit mit 125mg MDMA aufgetreten war. Zur Überwachung wurde die Person im Krankenhaus aufgenommen und kardiologisch untersucht. Es kam zur vollständigen Rückbildung ohne bleibende Schäden (106).

Nachdem die PTBS des Öfteren mit Suizidalität verbunden ist und eine Exazerbation durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie nicht akzeptabel wäre, wurde die Suizidalität der Teilnehmenden der Studien MP-4, MP-8, MP-9 und MP-12 mit Hilfe der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (CSSRS) erfasst. Bei einigen kam es zu verstärkten Suizidgedanken während der Behandlung und dies vermehrt in den aktiven Gruppen. Allerdings litten darin bereits zu Studienbeginn mehr Personen unter suizidalen Gedanken als in der Kontrollgruppe (46% vs. 16,7%). Über eine mögliche Kausalität zwischen der MDMA-unterstützten Psychotherapie und Suizidgedanken lässt sich keine Aussage treffen. So wäre

es etwa denkbar, dass MDMA die Suizidalität direkt beeinflusst oder dass Suizidgedanken durch über die Psychotherapie verstärkt angestoßene Verarbeitungsprozesse gefördert werden (50). Bis zum LTFU nach 12 Monaten zeigte sich allerdings insgesamt eine Abnahme der Suizidalität. Während zu Studienbeginn noch 60,3% der Teilnehmenden von Suizidgedanken und 1,5% von Suizidverhalten berichteten, hatten seit Therapieende nur mehr 24,2% Suizidgedanken, 1,6% davon schwere, und keine Person handelte suizidal (138). Der einzige berichtete Fall von suizidalem Verhalten in der aktiven Gruppe trat vor der ersten MDMA-Einheit auf und steht damit nicht im Zusammenhang mit MDMA (50).

Zudem wurden kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeitsfähigkeit, Gedächtnis, räumliches Vorstellungsvermögen, Sprachproduktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in den Studien MP-1, MP-4 und MP-12 mit Hilfe der neuropsychologischen Instrumente *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, dem *Paced Auditory Serial Addition Task* und der *Rey-Osterrieth Complex Figure* erfasst. Zwei Monate nach der letzten MDMA-Therapieeinheit ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen (50). Im LTFU der MP-1 Studie gab keiner der Teilnehmenden Verschlechterungen kognitiver Funktionen an, hingegen berichteten 13 der 19 Teilnehmenden über Verbesserungen im Denken, der Konzentration oder Gedächtnisleistungen (137).

Mit Blick auf ein mögliches Missbrauchspotenzial von MDMA in der MDMA-unterstützten Psychotherapie wurde der Substanzkonsum der Teilnehmenden und ihr Verlangen nach erneutem Konsum von MDMA erhoben. In keiner Phase-II-Studie wurde ein solches Verlangen oder ein eigenständiger Konsum außerhalb der Therapiesitzungen beobachtet (50). Im Zeitraum zwischen dem Therapieende und dem LTFU hatten acht von 83 (9.6%) Teilnehmenden MDMA noch einmal konsumiert. Von ihnen hatten sechs allerdings auch vor der Therapie bereits Erfahrungen mit der Droge angegeben (138). Eine Person aus der Studie MP-1 hatte MDMA noch einmal eingenommen mit der Absicht eigenständig ein therapeutisches Setting herzustellen. Nachdem die Erfahrung für sie allerdings unbefriedigend war, verspürte sie kein Bedürfnis es zu wiederholen (137). Der Konsum von Alkohol nahm bei dem Großteil der Teilnehmenden ab (40%) oder blieb unverändert (30%), während nur 3,6% einen Anstieg berichteten. Der Konsum von Marihuana nahm bei einigen Teilnehmenden zu, bei ebenso vielen jedoch auch ab (138). In semi-strukturierten Interviews der Teilnehmenden der Studie MP-8 im LTFU gaben 13 von 19 Personen an, dass sich ihr Substanzkonsum durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie verbessert hatte (143).

Der LTFUQ gab neben positiven Auswirkungen auch Aufschluss über negativ wahrgenommene Wirkungen. 8.4% der Befragten berichteten über unangenehme Wirkungen, niemand jedoch über schwere Schäden. Alle Teilnehmenden, welche negative Auswirkungen angaben, nahmen auch positive Wirkungen im Rahmen der Therapie wahr. Als häufigste negative Wirkung trat eine getrübe Stimmung auf. Negative Wirkungen waren zum großen Teil jedoch temporär und zum Zeitpunkt des Follow-Ups nurmehr bei 3,1% der Teilnehmenden präsent (138).

3.3.5.2 Studien der Phase III

Nach den vielversprechenden Ergebnissen der zweiten Studienphase werden die Wirksamkeit und Sicherheit der MDMA-unterstützten Psychotherapie in der dritten Studienphase in einer größeren Stichprobe untersucht. Eine Studie mit 90 Teilnehmenden wurde bereits abgeschlossen (107), eine weitere mit voraussichtlich etwa 100 Teilnehmenden ist derzeit noch in Durchführung (108). Das Studiendesign ist dabei wie in Phase II randomisiert, doppelt verblindet und Placebo-kontrolliert. Die erste Phase-III-Studie wurde an 15 verschiedenen Orten in den USA, Canada und Israel durchgeführt. Personen mit schwerer chronischer PTBS wurden in die Studie aufgenommen. Als Komorbiditäten traten Suchterkrankungen, Depressionen und dissoziative Störungen auf und einige der Teilnehmenden wiesen den dissoziativen Subtyp der PTBS auf. Von den insgesamt 90 Teilnehmenden waren 46 der aktiven Gruppe und 44 der Placebogruppe zugeteilt. Da die optimale Dosis nach Phase II noch nicht feststand, wurden erneut flexible Dosierungen von initial 80 bzw. 120mg mit einer optionalen Erweiterung um die halbe Dosis angewendet (107).

Zwei Monate nach der letzten experimentellen Einheit wies die MDMA-Gruppe signifikant stärkere Symptomreduktionen im CAPS-5 Score auf, als die Placebogruppe (-24.4 vs. -13.9 Punkte). Es ergab sich für die MDMA-unterstützte Psychotherapie eine hohe Effektstärke von $d=0.91$. Während 67% der MDMA-Gruppe zum Zeitpunkt des Primary Endpoints ihre Diagnose verloren hatten, waren es in der Placebogruppe nur 32%. Zusätzlich nahmen funktionelle Beeinträchtigungen, gemessen anhand der *Sheehan Disability Scale*, sowie depressive Symptome im BDI-II in der aktiven Gruppe signifikant ab. Die MDMA-unterstützte Psychotherapie zeigte gleichermaßen Wirkung auf den dissoziativen Subtyp der PTBS. Eingeschlossene Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf die Wirkung, ebenso wenig wie die Dauer oder der Beginn der PTBS Symptomatik (107).

TEAEs, die in der MDMA-Gruppe vermehrt auftraten, waren wie in Phase II von milder bis moderater Ausprägung und umfassten Appetitlosigkeit, Übelkeit, Muskelverspannungen, Hyperhidrose und Kälteempfindlichkeit. Vitalparameter stiegen erneut temporär im unbedenklichen Ausmaß an. Es gab keine Anzeichen von QT-Zeit-Verlängerungen oder Arrhythmien. Während in der MDMA-Gruppe keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten, gab es in der Placebogruppe Fälle von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken, die in einer Klinikeinweisung resultierten. Auch in der MDMA-Gruppe traten Suizidgedanken auf, verstärkten sich jedoch nicht durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie. Bei den Teilnehmenden konnte kein gesteigertes Drogenmissbrauchspotenzial beobachtet werden. Negative Auswirkungen auf die Stimmung nach einer experimentellen Einheit wurde nur bei einer Person beobachtet, welche allerdings auf Grund unzureichender Symptomreduktionen als *Non-Responder* klassifiziert wurde (107).

3.3.5.3 MDMA-unterstützte Paartherapie

Neben der MDMA-unterstützten Psychotherapie nach dem Manual der MAPS, wurde der Einsatz von MDMA auch in der Paartherapie untersucht. Die Therapie basierte dabei auf dem Manual der *Cognitive Behavioral Conjoint Therapy* (CBCT), einer evidenzbasierten Paartherapie aus dem Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie, mit welcher gute Ergebnisse in der Behandlung der PTBS erzielt werden (144).

Paartherapien erscheinen für die PTBS insofern sinnvoll, da die PTBS häufig in einem sozialen Kontext entsteht und ihre Symptomatik sich ebenfalls darin entfaltet. So sind auslösende Traumata häufig menschengemacht und viele Symptome weisen einen zwischenmenschlichen Bezug auf, wie etwa der soziale Rückzug oder dysfunktionale Überzeugungen bezüglich Themen wie Vertrauen, Kontrolle oder Intimität. Symptome finden daher besonders in intimen Beziehungen Ausdruck und stellen somit gleichzeitig eine große Herausforderung für die Partner*innen der Betroffenen dar. Diese wissen oft nicht wie sie sich angemessen verhalten sollen und tragen unter Umständen ungewollt zur Aufrechterhaltung der Symptomatik bei. So etwa indem sie Symptome durch einen besonders schonenden Umgang mit den Betroffenen bestärken (145). Die Interventionen der CBCT sind für beide Partner*innen ausgelegt. Die Therapie gliedert sich in drei Phasen. Eine erste Phase dient dazu Teilnehmende über die Erkrankung und ihre Symptomatik aufzuklären. In der zweiten Phase werden Techniken für eine bessere Kommunikation erarbeitet und Strategien zur Problemlösung eingeführt und in der letzten Phase werden

festgefahrene Gedankenmuster in Bezug auf das Trauma bearbeitet. Dabei findet auch eine Auseinandersetzung mit den Themen Akzeptanz, Schuld, Vertrauen, Macht, Kontrolle, emotionale und körperliche Intimität, sowie Posttraumatisches Wachstum statt (146). MDMA könnte über ein verstärktes Gefühl von Verbundenheit und eine erleichterte Kommunikation die Prozesse der CBCT begünstigen und intensivieren (144).

Bei der hierzu durchgeführten Studie handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Pilotstudie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit der MDMA-unterstützten CBCT an sechs Paaren untersuchte (144). Zusätzlich zum üblichen Behandlungsplan der CBCT wurden hierfür zwei MDMA-unterstützte Einheiten integriert. Die erste davon in der Mitte der zweiten Phase, nachdem bereits eine gute Kommunikationspraxis zwischen den Partner*innen etabliert wurde und die andere Anfang der dritten Phase, um hierüber die begonnene Verarbeitung des Traumas zu fördern. Diese Einheiten liefen ähnlich der MDMA-unterstützten Einzeltherapien ab, mit Phasen der Introspektion und solchen des Gesprächs, wobei dieses hier sowohl mit den Therapeut*innen als auch dem oder der Partner*in geführt wurde. Die initialen MDMA-Dosierungen lagen bei 75-100mg und konnten nach eineinhalb Stunden wie üblich um die Hälfte erweitert werden (146). Als primäre Zielgröße diente auch hier die Symptomverbesserung im CAPS-5. Dabei zeigten sich durchwegs signifikante Verbesserungen mit einer hohen *pre-to-post treatment* Effektgröße von $d=2.1$, welche die der MDMA-unterstützten Einzeltherapie nach MAPS-Manual ($d=1.4$) noch übersteigt (50, 144). Wie auch in den zuvor beschriebenen klinischen Studien wirkte sich die MDMA-unterstützte Psychotherapie hier zudem nachhaltig positiv auf begleitende depressive Symptome, die Schlafqualität und ein Posttraumatisches Wachstum der Betroffenen aus (144). Darüber hinaus stieg die Zufriedenheit beider Partner*innen in der Beziehung. Sie empfanden mehr Unterstützung in ihrer Beziehung und berichteten über mehr geteilte Intimität. Die Partner*innen der Betroffenen gaben an, ihr Verhalten nun weniger anzupassen und berichteten von weniger Konflikten in der Beziehung. Betroffene empfanden mehr Mitgefühl anderen gegenüber und hatten den Eindruck, besser in diversen psychosozialen Kontexten zu funktionieren (145). Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die MDMA-unterstützte CBCT auf vielen Ebenen zur Heilung der PTBS beitragen könnte (145). Nachdem das Studiendesign jedoch weder kontrolliert, noch randomisiert war und die Stichprobe sehr klein, ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Zwar sind die hohen Effektstärken sehr erfolgsversprechend, direkte Vergleiche zu anderen Therapiemethoden sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Eine Studie mit entsprechendem Design und größerer Stichprobe soll daher folgen (144).

4 Diskussion

Die PTBS ist eine Erkrankung, die beeinträchtigend auf eine Vielzahl von Lebensbereichen wirkt. Neben der belastenden Symptomatik leiden Betroffene häufig an Komorbiditäten und den negativen Auswirkungen der Krankheit auf das Sozial- und Berufsleben. Damit einher geht ein erhöhtes suizidales Risiko (59–61). Obwohl es mit den traumafokussierten kognitiven Verhaltenstherapien und der EMDR wirksame evidenzbasierte Therapiemöglichkeiten gibt, ist die Versorgung schlecht. Die Stigmatisierung psychischer Erkrankungen und strukturelle als auch finanzielle Hürden führen dazu, dass diese nicht in Anspruch genommen werden (3, 62). Zusätzlich zu dieser Schwierigkeit schlagen die empfohlenen Therapien nicht bei allen Patient*innen an (2) und werden nicht selten abgebrochen (91). In Folge kommt es bei einem beträchtlichen Anteil von Betroffenen zur Chronifizierung (58). Eine Pharmakotherapie wird bei der PTBS nur als ergänzende Behandlung oder als zweite Wahl eingesetzt. Empfohlen werden hierfür die Wiederaufnahmehemmer Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin, deren Wirkung umstritten, jedenfalls aber deutlich geringer als die der Psychotherapie ist (3). Gleichzeitig handelt es sich um Medikamente, die täglich eingenommen werden müssen und eine Reihe beeinträchtigender Nebenwirkungen wie etwa Gewichtszunahme oder sexuelle Dysfunktionen, mit sich bringen (95). Aus diesem Grund werden neue Behandlungsformen, insbesondere für die chronische, therapieresistente PTBS dringend benötigt.

Die MDMA-unterstützte Psychotherapie stellt einen grundverschiedenen Behandlungsansatz zu bisherigen Therapien der PTBS dar. Während die bisher empfohlene Therapie aus Psychotherapien und Wiederaufnahmehemmern bestand, verbindet sie Psychotherapie und Pharmakotherapie auf eine neue Art und Weise und nutzt damit Möglichkeiten beider Ansätze. Anders als bei herkömmlichen Pharmakotherapien wird MDMA nicht regelmäßig eingenommen um einen gleichmäßigen Spiegel zu erreichen, sondern nur zu einzelnen Psychotherapieeinheiten im Rahmen einer mehrwöchigen Psychotherapie eingesetzt um einen psychotherapeutischen Prozess zu katalysieren (50). Vorteile einer solchen adjuvanten Pharmakotherapie in der Psychotherapie werden in der Reduktion von Medikamenten und konsekutiv weniger chronischer Nebenwirkungen und gleichzeitig stärkeren Erfolgen in der Psychotherapie gesehen (96).

Und tatsächlich zeigen die klinischen Studien zur MDMA-unterstützten Psychotherapie eine hohe Wirksamkeit der Therapie. Bereits Phase-II-Studien konnten starke Symptomverbesserungen bei therapieresistenten Patient*innen zeigen. Während nur ein Teil

von ihnen signifikante Ergebnisse erreichen konnten, wurde die Wirksamkeit in Phase III bei einer größeren Stichprobe belegt (50, 107). Über die MDMA-unterstützten Psychotherapie gelang es die PTBS Symptomatik in hohem Maße und nachhaltig zu reduzieren. Bei einem großen Anteil konnte sogar eine Heilung erreicht werden. So verloren in der dritten Studienphase 67% der aktiven Gruppe nach zwei experimentellen Einheiten ihre Diagnose (107). Die Abbruchrate der Therapie war zudem mit 7,6% in den Phase-II-Studien im Vergleich zu anderen Psychotherapien recht gering (50, 91).

Die Effektstärken der MDMA-unterstützten Psychotherapie bezüglich der Symptomreduktionen lagen im hohen Bereich (MP-1: $d=1.24$; MP-8: $d=2.8$; gepoolte Analyse: $d=0.8$; Phase 3: $d=0.91$) und sind vergleichbar mit bisher empfohlenen Psychotherapien. So geben Watts et al. etwa für traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapien und die EMDR Effektgrößen von $g=1.08-1.63$ und $g=1.01$ an (86). Zudem zeigt eine Metaanalyse, welche kumulative Effektgrößen vergleicht, die Wirkung der MDMA-unterstützten Psychotherapie der der Prolongierten Exposition als ebenbürtig (147). Prospektive Studien zum direkten Vergleich der MDMA-unterstützten Psychotherapie mit evidenzbasierten Therapien gibt es bisher allerdings nicht.

Neben der Reduktion der PTBS Symptomatik im CAPS weisen die klinischen Studien zudem auf eine Wirksamkeit der MDMA-unterstützten Psychotherapie auf dissoziative und depressive Symptome hin (50, 105, 106). Ebenfalls konnte über die MDMA-unterstützte Psychotherapie eine Verbesserung der Schlafqualität erreicht werden (139). Dies ist insbesondere von Bedeutung, da Schlafstörungen PTBS-Symptome auslösen oder zu deren Aufrechterhaltung beitragen können und die Therapie von Schlafstörungen bei der PTBS bisher unzureichend ist (139). Benzodiazepine sollen nicht angewendet werden und Prazosin, welches als erfolgsversprechend in der Behandlung von Schlafstörungen bei der PTBS galt, zeigt nach aktueller Studienlage keine überzeugende Wirksamkeit (3). Positive Wirkungen erstreckten sich jedoch noch über eine Vielzahl weiterer Bereiche und überwogen deutlich gegenüber negativ wahrgenommenen Auswirkungen, wie der LTFUQ zeigt. So gab mit 97,6% der größte Teil der Studienteilnehmenden an positive Wirkungen durch die MDMA-unterstützten Psychotherapie erfahren zu haben, hingegen berichteten nur 8,4% von negativen Auswirkungen (138).

Die Studienergebnisse stützen zudem die Annahme eines nachhaltigen Prozesses, der durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie angestoßen wird. So bestanden Symptomverbesserungen auch noch im LTFU und stiegen nach Ende der Therapie sogar weiter an (138). Zudem konnte ein psychologischer, spiritueller und sozialer

Reifungsprozess über die Erhebung des Posttraumatischen Wachstums beobachtet werden (140). Beeindruckend sind außerdem die Ergebnisse bezüglich hervorgerufener Veränderungen in der Persönlichkeitsstruktur hin zu mehr Offenheit und reduziertem Neurotizismus, nachdem die Persönlichkeit als weitgehend stabil gilt (141).

Auch im paartherapeutischen Setting zeigte die MDMA-unterstützte Psychotherapie eine gute Wirkung auf die PTBS-Symptomatik und verbesserte darüber hinaus Qualität und Zufriedenheit mit der Beziehung. Der Ansatz von Monson et al. war auch insofern spannend, da die Anwendung von MDMA hier das erste Mal mit einem für die PTBS bewährten Therapieansatz kombiniert wurde. Die positiven Ergebnisse stellen Möglichkeiten zur weiteren Optimierung des Therapieansatzes der MDMA-assistierten Psychotherapie in Aussicht. Sie sind jedoch nur als explorativ zu werten. Für mehr Aussagekraft bedarf es größerer Studien mit kontrolliert-randomisiertem Studiendesign (144).

Die hohe Wirksamkeit der MDMA-assistierten Psychotherapie mit nachhaltigen Wirkungen auf therapieresistente Patient*innen mag überraschend wirken. Noch erstaunlicher ist jedoch die hohe Kompatibilität von MDMA für die Anwendung im psychotherapeutischen Kontext speziell für die PTBS, die den Anschein erwecken lassen könnte, es wäre für diesen Zweck konzipiert worden. So fördert es über eine gesteigerte Empathie und Vertrauen die therapeutische Beziehung (104), steigert die Motivation zur Therapie indem es einerseits das Arousal erhöht und andererseits entspannend wirkt (104), steigert das Selbstmitgefühl (118), reduziert Angst und andere negative Emotionen im Vorgang des Erinnerns (120), sodass Patient*innen sich ihren Traumata besser stellen können, und fördert alternative Arten zu Denken (116). Auch auf neurophysiologischer Ebene scheint sich diese Passung zu zeigen. Wie im Kapitel 3.3.4 beschrieben, ergibt sich in funktionellen Bildgebungsstudien ein gegensätzliches Erregungsmuster zu funktionellen Veränderungen in der PTBS. So sind die Amygdala und Insula bei der PTBS überaktiv und der vmPFC und die funktionelle Verbindung zwischen Amygdala und Hippocampus reduziert, während sich unter der Einnahme von MDMA die Aktivität der erstgenannten reduziert und die der letztgenannten ansteigt (122–124). Dabei anzumerken ist jedoch, dass diese Studien die Wirkungen von MDMA an gesunden Proband*innen untersuchten und Rückschlüsse daher eher hypothetisch sind. Mit Spannung können daher die Ergebnisse der laufenden MRT-Studie erwartet werden, welche Veränderungen in den zerebralen Aktivitätsmustern von Proband*innen mit chronischer PTBS im Rahmen der MDMA-unterstützten Psychotherapie untersucht und damit die hierzu ausstehende Evidenz liefern könnte (129). Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass MDMA Lernprozesse wie die Extinktion und

Rekonsolidierung fördert, welche beide als Wirkmechanismen traumafokussierter Psychotherapien gelten (125). Schließlich liegt ein praktischer Aspekt zudem darin, dass MDMA relativ kurz wirkt und damit für einzelne Therapieeinheiten eingesetzt werden kann (116).

Die Ergebnisse über eine hohe Wirksamkeit, welche gleichzeitig auf nachvollziehbaren Wirkmechanismen beruht, werden von großen Bedenken zur Sicherheit der MDMA-unterstützten Psychotherapie überschattet (148). Denn wie in Kapitel 3.1.8 erläutert wurde, wird MDMA, als Wirkstoff von Ecstasy, häufig mit diesem gleichgesetzt und daher mit einer Reihe schwerwiegender gesundheitlicher Risiken wie Hyponatriämien, Leberversagen und kardiovaskulären oder psychiatrischen Komplikationen in Verbindung gebracht (1). Entsprechend ist die Sorge vor solchen gesundheitlichen Risiken im Rahmen der MDMA-unterstützten Psychotherapie groß. Die Risiken von Ecstasy sind jedoch nicht mit denen von reinem MDMA im therapeutischen Setting gleichzusetzen. Ecstasy-Konsum ist mit einer Reihe von Risikofaktoren verbunden, die im klinischen Setting kontrolliert werden können. Dies etwa indem eine entspannte Umgebung geschaffen wird, Personen mit Kontraindikationen von der Behandlung ausgeschlossen werden und MDMA nicht mit Medikamenten eingenommen wird, die zu gefährlichen Interaktionen führen können. Durch die Überwachung der Vitalparameter können Entgleisungen früh erkannt und therapiert werden (36). Das Risiko idiosynkratischer Komplikationen wie einer Hepatotoxizität bei einzelnen wenigen Personen lässt sich wie auch bei anderen bereits zugelassenen Medikamenten nicht vollständig ausschließen (149).

Tatsächlich waren Nebenwirkungen, die im Rahmen der MDMA-unterstützten Einheiten auftraten von leichter bis mittlerer Ausprägung und vorübergehend. Vitalparameter stiegen nur in einem unbedenklichen Ausmaß an. Auch Suizidalität scheint nicht durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie verstärkt zu werden. Nur eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in einem sinnvollen Zusammenhang mit der MDMA-Einnahme stehen könnte, trat auf. Dabei handelte es sich um eine Exazerbation einer Ventrikulären Extrasystole (37). Warum diese Person aufgrund der Vorerkrankungen nicht ausgeschlossen wurde ist nicht ersichtlich aus der Literatur, kardiovaskuläre Erkrankungen galten eigentlich als Kontraindikation auf Grund möglicher Exazerbationen durch transiente Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz. Zwar ist die Anzahl der Teilnehmenden der klinischen Studien zur MDMA-unterstützten Psychotherapie relativ gering, ergänzt werden die Ergebnisse zur Sicherheit jedoch durch eine Vielzahl an Studien, die MDMA bei gesunden Personen außerhalb des

Psychotherapeutischen Settings untersuchen. Nach Angabe der *Investigator's Brochure* gab es bei über 1775 Studienteilnehmenden keine schwerwiegenden Zwischenfälle (37).

Die von Kritikern wohl am häufigsten genannte Sorge in Bezug auf die MDMA-unterstützte Psychotherapie ist das neurotoxische Potenzial von MDMA. Wie in Kapitel 3.1.8 erläutert ist ein solches zwar in Tierstudien nachgewiesen worden und Hinweise wurden auch nach langem und häufigem Ecstasy-Konsum beobachtet, die Übertragbarkeit auf die Anwendung geringer Dosen MDMA im klinischen Setting ist jedoch fraglich (47, 49). Drei der klinischen Studien erhoben auf Grund dieser Bedenken kognitive Parameter im Laufe der Therapie und konnten keine negativen Auswirkungen nachweisen, selbst im LTFU einer der Studien nach 17-74 Monaten nicht. Hingegen zeigten sich dabei sogar Verbesserungen (30, 50, 137). Größere Langzeitstudien zu neurotoxischen Wirkungen von MDMA unter klinischen Bedingungen gibt es tatsächlich noch nicht, sodass eine letztgültige Aussage schwer zu treffen ist. Die bisherigen Ergebnisse, als auch die positiven Bewertungen der FDA sprechen jedoch dafür, dass wenn ein Risiko vorhanden sein sollte, dieses sehr gering ist oder der Nutzen in einer Nutzen-Risiko-Bewertung es zumindest deutlich übersteigt.

Nachdem MDMA als *schedule 1 drug*, welche sich durch ein erhöhtes Missbrauchspotenzial auszeichnen gelistet wird und PTBS-Betroffene zur Linderung ihrer Symptome vermehrt zu Substanzmissbrauch neigen, wird auch die Sorge laut, dass dieser durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie gefördert werden könnte (150). In den klinischen Studien konnte jedoch kein erhöhtes Missbrauchspotenzial festgestellt werden (50, 137). Gründe hierfür könnten einerseits im geringen Abhängigkeitspotenzial von MDMA liegen, andererseits darin, dass MDMA nicht alleine für die Effekte der MDMA-unterstützten Psychotherapie verantwortlich ist. Die therapeutischen Wirkungen entfalten sich nur in einer Einheit mit der Psychotherapie und dies wird, Mithoefer zu Folge, auch von den Patient*innen so wahrgenommen (137). Nach einer Studie kam es zwar zu einer Nachahmung der therapeutischen Situation im privaten Setting, die Person gab jedoch an, enttäuscht gewesen zu sein, da es ohne den therapeutischen Rahmen nicht gelang die erwünschten Wirkungen zu erzielen (137). Tatsächlich gab ein Großteil der befragten Studienteilnehmenden in einem qualitativen Follow Up an, dass sich ihr Substanzmissbrauch durch die MDMA-unterstützte Psychotherapie sogar reduziert hatte (143).

Zwar gehen aus der Literatur vielversprechende Ergebnisse für die MDMA-unterstützte Psychotherapie hervor, sie weist jedoch auch eine Reihe Einschränkungen auf. So besteht eine Limitation darin, dass die MAPS in der Durchführung oder Finanzierung aller klinischer Studien beteiligt war (30, 41, 50, 106, 107). Folglich besteht die Gefahr eines erhöhten

Funding Bias. Dies ist unter anderem eine Konsequenz daraus, dass MDMA als ‚schedule 1 drug‘ gelistet wurde. Dadurch wurde die Erforschung der MDMA-unterstützten Psychotherapie immens erschwert und ist nur durch teure Lizenzen möglich, deren Beantragung mit einer Reihe von Hürden verbunden ist und die Forschung dadurch unattraktiv macht (151). Gleichzeitig bietet die Entwicklung von MDMA als Medikament im Rahmen der MDMA-unterstützten Psychotherapie keinen finanziellen Anreiz für Pharmaunternehmen, da die Methode auf wenigen Anwendungen beruht und zudem auf MDMA kein Patent mehr liegt (9). Außerdem hält das schlechte Image der Substanz Stiftungen und staatliche Einrichtungen davon ab Studien zu fördern (9). Aus diesen Gründen ist die MAPS derzeit eine der wenigen Organisation, die sich für die Erforschung der MDMA-unterstützten Psychotherapie einsetzt und diese damit überhaupt erst möglich macht.

Ein bekanntes Problem in Studien mit psychoaktiven Substanzen ist die Schwierigkeit einer guten Verblindung (50). Durch die deutlichen psychoaktiven Wirkungen des MDMA in therapeutischen Dosen und die Veränderungen der Vitalparameter waren sich viele Teilnehmende und Therapeut*innen in den klinischen Studien der Gruppenzuteilung bewusst (50). Zur Verbesserung der Verblindung wurden in manchen Phase-II-Studien anstelle des Placebos geringe MDMA-Konzentrationen als aktive Kontrolle verwendet. Zwar verbesserte sich hierdurch die Verblindung, der Effekt in der Kontrollgruppe sank dabei jedoch und machte die aktive Kontrolle dadurch eher ungeeignet (107).

Schließlich werden auch die geringen Stichprobengrößen der Studien des Öfteren kritisiert (152). Studien der Phase III umfassen in der Regel mehrere hunderte bis tausende Teilnehmende. Gemeinsam erreichen beide Phase-III-Studien jedoch nur eine Anzahl von weniger als 200 Proband*innen. Auf Grund großer Effektgrößen in Phase II akzeptierte die FDA die verhältnismäßig kleinen Stichproben (107). Krystal et al. weisen jedoch darauf hin, dass sich vielversprechende Ergebnisse in der Entwicklung psychiatrische Medikamente des Öfteren in größeren Strichproben nicht replizieren haben lassen (152).

Nach dem Stand der derzeitigen Forschung erscheint die MDMA-assistierte Psychotherapie aufgrund einer hohen Wirksamkeit, als auch Sicherheit durchaus als sinnvolle Alternative zu bisherigen Therapiemöglichkeiten der PTBS, insbesondere der chronischen und therapieresistenten. Zwar können manche Komplikationen und das Risiko eines Missbrauchs nicht vollständig ausgeschlossen werden, für eine Patient*innengruppe, die durch massive Auswirkungen auf ihre Lebensqualität und erhöhte Suizidraten bedroht ist, überwiegt der Nutzen jedoch. Ob es in naher Zukunft zu einer Zulassung kommt, ist

abhängig von den Ergebnissen der laufenden Phase-III-Studie, sowie der Entscheidung der FDA und bleibt abzuwarten.

Sollte die MDMA-unterstützte Psychotherapie als erste Substanz-unterstützte Psychotherapie zugelassen werden, könnte dies zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung psychischer Erkrankungen beitragen, wie ihn etwa Schenberg vorhersagt (153). Es könnte einen Schritt weg von psychopharmakologischen Langzeittherapien mit oft chronischen Nebenwirkungen und hin zu nachhaltigen Veränderungen über einschneidende Erfahrungen unter der Wirkung von nur wenigen Anwendungen eines Pharmakons im psychotherapeutischen Kontext bedeuten (153).

5 Literatur

1. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7):917–28.
2. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005; 162(2):214–27. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.214.
3. Schäfer I, Gast U, Hofmann A, Knaevelsrud C, Lampe A, Liebermann P. S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2019.
4. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9(10):2408–27. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00155.
5. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(4):305–13. doi: 10.1080/02791072.1986.10472362.
6. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction* 2006; 101(9):1241–5. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x.
7. Karch SB. A Historical Review of MDMA. *TOFORSJ* 2011; 4(1):20–4. doi: 10.2174/1874402801104010020.
8. Passie T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law* 2018; 4:1–19. doi: 10.1177/2050324518767442.
9. Emerson A, Ponté L, Jerome L, Doblin R. History and future of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(1):27–36. doi: 10.1080/02791072.2014.877321.
10. Hermle L, Schuldt F. MDMA. In: Heyden M von, Jungaberle H, Majić T, Hrsg. *Handbuch Psychoaktive Substanzen*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2018. S. 551–65.
11. Scherbaum N, Parnefjord R. *Das Drogentaschenbuch*. 5. Aufl. Stuttgart: G. Thieme; 2017.
12. EMCDDA. *European drug report 2020: Trends and Developments*. Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2020.
13. Degenhardt L, Bruno R, Topp L. Is ecstasy a drug of dependence? *Drug Alcohol Depend* 2010; 107(1):1–10. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.09.009.
14. van Amsterdam J, Pennings E, van den Brink W. Fatal and non-fatal health incidents related to recreational ecstasy use. *J Psychopharmacol* 2020; 34(6):591–9. doi: 10.1177/0269881119897559.
15. Johansen SS, Hansen AC, Müller IB, Lundemose JB, Franzmann M-B. Three fatal cases of PMA and PMMA poisoning in Denmark. *J Anal Toxicol* 2003; 27(4):253–6. doi: 10.1093/jat/27.4.253.
16. La Torre R de, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M et al. Human Pharmacology of MDMA: Pharmacokinetics, Metabolism, and Disposition. *Therapeutic Drug Monitoring* 2004; 26(2):137–44.

17. Losacker M, Roehrich J, Hess C. Enantioselective determination of plasma protein binding of common amphetamine-type stimulants. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 205:114317. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114317.
18. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003; 55(3):463–508. Verfügbar unter: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/55/3/463.short>.
19. Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 2017; 31(5):576–88. doi: 10.1177/0269881117691569.
20. Parrott AC. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or Ecstasy. *J Psychopharmacol* 2005; 19(1):71–83. doi: 10.1177/0269881105048900.
21. Liechti M. Acute Psychological Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are Attenuated by the Serotonin Uptake Inhibitor Citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(5):513–21. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00148-7.
22. Studerus E, Vizeli P, Harder S, Ley L, Liechti ME. Prediction of MDMA response in healthy humans: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *J Psychopharmacol* 2021; 35(5):556–65. doi: 10.1177/0269881121998322.
23. Dumont GJH, Verkes RJ. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; 20(2):176–87. doi: 10.1177/0269881106063271.
24. Liechti ME, Vollenweider FX. Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(8):589–98. doi: 10.1002/hup.348.
25. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol* 2009; 39(3):210–71. doi: 10.1007/s12035-009-8064-1.
26. Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R et al. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 90(2):246–55. doi: 10.1038/clpt.2011.78.
27. Pitts EG, Curry DW, Hampshire KN, Young MB, Howell LL. (±)-MDMA and its enantiomers: potential therapeutic advantages of R(-)-MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(2):377–92. doi: 10.1007/s00213-017-4812-5.
28. Dumont GJH, Sweep FCGJ, van der Steen R, Hermsen R, Donders ART, Touw DJ et al. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci* 2009; 4(4):359–66. doi: 10.1080/17470910802649470.
29. Peiró AM, Farré M, Roset PN, Carbó M, Pujadas M, Torrens M et al. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225(4):883–93. doi: 10.1007/s00213-012-2894-7.
30. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in

- subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011; 25(4):439–52. doi: 10.1177/0269881110378371.
31. Pantoni MM, Kim JL, van Alstyne KR, Anagnostaras SG. MDMA and memory, addiction, and depression: dose-effect analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239(3):935–49. doi: 10.1007/s00213-022-06086-9.
 32. Sarparast A, Thomas K, Malcolm B, Stauffer CS. Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2022. doi: 10.1007/s00213-022-06083-y.
 33. Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. Ecstasy: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics* 2004; 45(1):84–7. doi: 10.1176/appi.psy.45.1.84.
 34. Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer MC, Holland J. Discontinuation of medications classified as reuptake inhibitors affects treatment response of MDMA-assisted psychotherapy. *Psychopharmacology (Berl)* 2021; 238(2):581–8. doi: 10.1007/s00213-020-05710-w.
 35. Parrott AC. MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology* 2004; 50(4):329–35. doi: 10.1159/000080961.
 36. Mithoefer M. MDMA bei der Behandlung posttraumatischer Belastungsstörungen (PTBS). In: Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R, Hrsg. *Therapie mit psychoaktiven Substanzen: Praxis und Kritik der Psychotherapie mit LSD, Psilocybin und MDMA*. 1. Aufl. Bern: Huber; 2008. S. 195–222.
 37. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. MDMA Investigator's Brochure [Internet]. San Jose: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 22.3.2021 [Stand: 09.12.2021]. Verfügbar unter: <https://mapscontent.s3-us-west-1.amazonaws.com/research-archive/MDMA+IB+13th+Edition+Final+22MAR2021.pdf>.
 38. Liechti ME. Effects of MDMA on body temperature in humans. *Temperature (Austin)* 2014; 1(3):192–200. doi: 10.4161/23328940.2014.955433.
 39. Sessa B. Why Psychiatry Needs 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective. *Neurotherapeutics* 2017; 14(3):741–9. doi: 10.1007/s13311-017-0531-1.
 40. Cajanding RJM. MDMA-Associated Liver Toxicity: Pathophysiology, Management, and Current State of Knowledge. *AACN Adv Crit Care* 2019; 30(3):232–48. doi: 10.4037/aacnacc2019852.
 41. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2013; 27(1):40–52. doi: 10.1177/0269881112464827.
 42. Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28(4):289–307. doi: 10.1002/hup.2318.
 43. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 98(1):35–58. doi: 10.1016/S0163-7258(03)00003-2.

44. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope HG. Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction* 2011; 106(4):777–86. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03252.x.
45. Jager G, Win MM de, Vervaeke HK, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W et al. Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193(3):403–14. doi: 10.1007/s00213-007-0792-1.
46. Win MML de, Reneman L, Jager G, Vlioger E-JP, Olabarriaga SD, Lavini C et al. A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(2):458–70. doi: 10.1038/sj.npp.1301225.
47. Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *The Lancet* 2000; 355(9217):1818–21. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02276-5.
48. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42(1):5–10. doi: 10.1159/000026664.
49. Green AR, King MV, Shortall SE, Fone KCF. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br J Pharmacol* 2012; 166(5):1523–36. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01819.x.
50. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236(9):2735–45. doi: 10.1007/s00213-019-05249-5.
51. McGuire P. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicology Letters* 2000; 112-113:153–6. doi: 10.1016/S0378-4274(99)00219-2.
52. Sessa B, Aday JS, O'Brien S, Curran HV, Measham F, Higbed L et al. Debunking the myth of 'Blue Mondays': No evidence of affect drop after taking clinical MDMA. *J Psychopharmacol* 2022; 36(3):360–7. doi: 10.1177/02698811211055809.
53. World Health Organization. ICD-11 [Internet]; 2019 [Stand: 02.04.2022]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/>.
54. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 9. Aufl. Bern: Huber; 2014.
55. Bromet EJ, Karam EG, Koenen KC, Stein DJ. Conclusions and Future Directions. In: Bromet E, Karam E, Koenen K, Stein D, Hrsg. *Trauma and Posttraumatic Stress Disorder*: Cambridge University Press; 2018. S. 325–36.
56. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Bromet EJ, Karam EG, Stein DJ. Population Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder. In: Bromet E, Karam E, Koenen K, Stein D, Hrsg. *Trauma and Posttraumatic Stress Disorder*: Cambridge University Press; 2018. S. 95–109.
57. Maercker A, Pielmaier L, Gahleitner SB. Risikofaktoren, Resilienz und posttraumatische Reifung. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3 Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 87–100.

58. Watson P. PTSD as a Public Mental Health Priority. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(7):61. doi: 10.1007/s11920-019-1032-1.
59. Kessler RC, Jonge P de, Huang Y, McGrath JJ, Karam EG, Scott K. The Associations of Posttraumatic Stress Disorder with Secondary Mental and Physical Health Disorders. In: Bromet E, Karam E, Koenen K, Stein D, Hrsg. *Trauma and Posttraumatic Stress Disorder: Cambridge University Press*; 2018. S. 110–27.
60. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Anxiety Disord* 2011; 25(3):456–65. doi: 10.1016/j.janxdis.2010.11.010.
61. Kessler RC, Chatterji S, He Y, Levinson D, Karam EG, Alonso J. Functional Impairments Associated with Posttraumatic Stress Disorder. In: Bromet E, Karam E, Koenen K, Stein D, Hrsg. *Trauma and Posttraumatic Stress Disorder: Cambridge University Press*; 2018. S. 128–36.
62. Thornicroft G, Evans-Lacko S, Koenen KC, Kovess-Masféty V, Williams DR, Kessler RC. Patterns of Treatment and Barriers to Care in Posttraumatic Stress Disorder. In: Bromet E, Karam E, Koenen K, Stein D, Hrsg. *Trauma and Posttraumatic Stress Disorder: Cambridge University Press*; 2018. S. 137–52.
63. Naser M, Müller J, Freyberger HJ, Glaesmer H. Diagnostik der Posttraumatischen Belastungsstörungen und weiterer Traumafolgestörungen. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3 Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 198–211.
64. American Psychiatric Association. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5*. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe; 2018.
65. Maercker A. Symptomatik, Klassifikation und Epidemiologie. In: Maercker A, Hrsg. *Posttraumatische Belastungsstörungen*. 4 Aufl. Heidelberg: Springer; 2013. S. 13–34.
66. Wagner Frank. Die Posttraumatische Belastungsstörung. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3 Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 212–26.
67. Kapfhammer H-P. Anpassungsstörung, akute und posttraumatische Belastungsstörung. In: Kapfhammer H-P, Laux G, Möller H-J, Hrsg. *Spezielle Psychiatrie*. 3 Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2008. S. 659–722 (Psychiatrie und Psychotherapie; Bd.2).
68. Horn AB, Maercker Andreas. Psychologische Theorien zum Verständnis der Posttraumatischen Belastungsstörung. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3 Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 45–58.
69. Vogt DS, King DW, King LA. Risk Pathways for PTSD: Making Sense of the Literature. In: Friedman MJ, Keane TM, Resick PA, Hrsg. *Handbook of PTSD: Science and Practice*: Guilford Press; 2007. S. 99–115.
70. Michael T, Sopp R, Maercker A. Posttraumatische Belastungsstörungen. In: Margraf J, Schneider S, Hrsg. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. 4 Aufl. Berlin, Germany: Springer; 2018. S. 105–24 (Bd.2).
71. Henning-Fast K, Markowitsch H-J. 13 Neuropsychologie der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). In: Lautenbacher S, Gauggel S, Hrsg. *Neuropsychologie*

- psychischer Störungen. 2. Aufl. 2010. Dordrecht: Springer; 2010. S. 241–84 Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-72340-0_13.
72. Steil R. Posttraumatische Belastungsstörung. In: Schneider S, Hrsg. *Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen und Behandlung*. 1. Aufl. Berlin: Springer Berlin; 2014. S. 275–310.
 73. Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
 74. Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review* 2003; 23(3):339–76. doi: 10.1016/S0272-7358(03)00033-3.
 75. Brewin CR. Memory and Forgetting. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20(10):87. doi: 10.1007/s11920-018-0950-7.
 76. Elzinga B. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders* 2002; 70(1):1–17. doi: 10.1016/S0165-0327(01)00351-2.
 77. Maercker A, Rosner R, Baumann K, Hrsg. *Psychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis*. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2006.
 78. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M, Burgess N. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev* 2010; 117(1):210–32. doi: 10.1037/a0018113.
 79. Ehlers A, Clark DM, Hackmann A, McManus F, Fennell M. Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder: development and evaluation. *Behav Res Ther* 2005; 43(4):413–31. doi: 10.1016/j.brat.2004.03.006.
 80. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research - past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006; 60(4):376–82. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.004.
 81. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(11):769–87. doi: 10.1038/nrn3339.
 82. Wingenfeld K, Spitzer C, Driessen M. Psychoneuroendokrinologische Befunde zum Verständnis der Posttraumatischen Belastungsstörung. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 59–71.
 83. Quervain DJ-F de, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *Eur J Pharmacol* 2008; 583(2-3):365–71. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.068.
 84. Maercker A. Systematik und Wirksamkeit der Therapiemethoden. In: Maercker A, Hrsg. *Posttraumatische Belastungsstörungen*. 4. Aufl. Heidelberg: Springer; 2013. S. 149–57.
 85. Kleim B. Posttraumatische Belastungsstörung und Verhaltenstherapie. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 158–67.

86. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(6):e541-50. Verfügbar unter: <https://www.psychiatrist.com/jcp/trauma/ptsd/meta-analysis-efficacy-treatments-posttraumatic-stress/>.
87. Wagner F. Die kognitive Verhaltenstherapie. In: Seidler GH, Freyberger HJ, Glaesmer H, Gahleitner SB, Hrsg. *Handbuch der Psychotraumatologie*. 3 Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta; 2019. S. 825–35.
88. Schnyder U, Ehlers A, Elbert T, Foa EB, Gersons BPR, Resick PA et al. Psychotherapies for PTSD: what do they have in common? *Eur J Psychotraumatol* 2015; 6(1):28186. doi: 10.3402/ejpt.v6.28186.
89. Shapiro F. The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in medicine: addressing the psychological and physical symptoms stemming from adverse life experiences. *Perm J* 2014; 18(1):71–7. doi: 10.7812/TPP/13-098.
90. Przybylski J, Sara SJ. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research* 1997; 84(1-2):241–6. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432896001532>.
91. Lewis C, Roberts NP, Gibson S, Bisson JI. Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2020; 11(1):1709709. doi: 10.1080/20008198.2019.1709709.
92. Equit M, Maurer S, Michael T, Köllner V. Konfrontation oder Stabilisierung: Wie planen Verhaltenstherapeuten die Behandlung bei Posttraumatischer Belastungsstörung? *Verhaltenstherapie* 2018; 28(1):7–14. doi: 10.1159/000477418.
93. Maercker A. Besonderheiten bei der Behandlung und Selbstfürsorge für Traumatherapeuten. In: Maercker A, Hrsg. *Posttraumatische Belastungsstörungen*. 4 Aufl. Heidelberg: Springer; 2013. S. 159–74.
94. Norcross JC, Lambert MJ. Psychotherapy relationships that work III. *Psychotherapy (Chic)* 2018; 55(4):303–15. doi: 10.1037/pst0000193.
95. Kirsch I. Der Placeboeffekt in der antidepressiven Behandlung. *Verhaltenstherapie* 2016; 26(1):55–61. doi: 10.1159/000443542.
96. Lochtenberg J, Kirshenbaum A, Johnson MW. Pharmacological assistance for psychotherapy. *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health* 2021; 1:100017. doi: 10.1016/j.etched.2021.100017.
97. Hoskins MD, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A, Lewis C et al. Pharmacological-assisted Psychotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2021; 12(1):1853379. doi: 10.1080/20008198.2020.1853379.
98. Metzner R. Hallucinogenic drugs and plants in psychotherapy and shamanism. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30(4):333–41. doi: 10.1080/02791072.1998.10399709.
99. Tupper KW. Ayahuasca healing beyond the Amazon: the globalization of a traditional indigenousentheogenic practice. *Global Networks* 2009; 9(1):117–36. doi: 10.1111/j.1471-0374.2009.00245.x.

100. Sessa B. The History of Psychedelics in Medicine. In: Heyden M von, Jungaberle H, Majić T, Hrsg. Handbuch Psychoaktive Substanzen. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2018. S. 1–26.
101. Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R. Die Professionalisierung Substanz-unterstützter Psychotherapie (SPT). In: Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R, Hrsg. Therapie mit psychoaktiven Substanzen: Praxis und Kritik der Psychotherapie mit LSD, Psilocybin und MDMA. 1. Aufl. Bern: Huber; 2008. S. 21–40.
102. Pentney AR. An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33(3):213–21. doi: 10.1080/02791072.2001.10400568.
103. Oehen P. Indikationen und Kontraindikationen der Substanz-unterstützten Psychotherapie. In: Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R, Hrsg. Therapie mit psychoaktiven Substanzen: Praxis und Kritik der Psychotherapie mit LSD, Psilocybin und MDMA. 1. Aufl. Bern: Huber; 2008. S. 131–46.
104. Sessa B. MDMA and PTSD treatment: "PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics". *Neurosci Lett* 2017; 649:176–80. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.004.
105. Ot'alora G M, Grigsby J, Poulter B, van Derveer JW, Giron SG, Jerome L et al. 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol* 2018; 32(12):1295–307. doi: 10.1177/0269881118806297.
106. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry* 2018; 5(6):486–97. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4.
107. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 2021; 27(6):1025–33. doi: 10.1038/s41591-021-01336-3.
108. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29.02.2000-. Identifier NCT04077437, A Multi-Site Phase 3 Study of MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD; 04.09.2019 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077437>.
109. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Front Psychiatry* 2019; 10:650. doi: 10.3389/fpsy.2019.00650.
110. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Expanded Access Program for MDMA-Assisted Therapy for Patients with Treatment-Resistant PTSD (EAMP1) [Internet] [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://maps.org/mdma/ptsd/expanded-access/>.
111. MAPS Europe. MDMA-Assisted Psychotherapy for Europe [Internet] [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://mapseurope.eu/>.

112. Sessa B, Higbed L, O'Brien S, Durant C, Sakal C, Titheradge D et al. First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *J Psychopharmacol* 2021; 35(4):375–83. doi: 10.1177/0269881121991792.
113. Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(11):3137–48. doi: 10.1007/s00213-018-5010-9.
114. Wolfson PE, Andries J, Feduccia AA, Jerome L, Wang JB, Williams E et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Sci Rep* 2020; 10(1):20442. doi: 10.1038/s41598-020-75706-1.
115. Mithoefer MC. A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder [Internet]. Santa Cruz: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 22.5.2017 [Stand: 09.04.2022]. Verfügbar unter: https://s3-us-west-1.amazonaws.com/mapscontent/research-archive/mdma/TreatmentManual_MDMAAssistedPsychotherapyVersion+8.1_22+Aug2017.pdf.
116. Sessa B. Could MDMA be useful in the treatment of post-traumatic stress disorder? *Prog. Neurol. Psychiatry* 2011; 15(6):4–7. doi: 10.1002/pnp.216.
117. Bershad AK, Miller MA, Baggott MJ, Wit H de. The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants? *J Psychopharmacol* 2016; 30(12):1248–58. doi: 10.1177/0269881116663120.
118. Kamboj SK, Walldén YSE, Falconer CJ, Alotaibi MR, Blagbrough IS, Husbands SM et al. Additive Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Compassionate Imagery on Self-Compassion in Recreational Users of Ecstasy. *Mindfulness (N Y)* 2018; 9(4):1134–45. doi: 10.1007/s12671-017-0849-0.
119. Scoglio AAJ, Rudat DA, Garvert D, Jarmolowski M, Jackson C, Herman JL. Self-Compassion and Responses to Trauma: The Role of Emotion Regulation. *J Interpers Violence* 2018; 33(13):2016–36. doi: 10.1177/0886260515622296.
120. Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, Meer I de et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(4):527–40. doi: 10.1017/S1461145713001405.
121. Doss MK, Weafer J, Gallo DA, Wit H de. MDMA Impairs Both the Encoding and Retrieval of Emotional Recollections. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(4):791–800. doi: 10.1038/npp.2017.171.
122. Gamma A. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Modulates Cortical and Limbic Brain Activity as Measured by [H215O]-PET in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(4):388–95. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00130-5.
123. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B et al. The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin

- Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry* 2015; 78(8):554–62. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.015.
124. Walpolo IC, Nest T, Roseman L, Erritzoe D, Feilding A, Nutt DJ et al. Altered Insula Connectivity under MDMA. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(11):2152–62. doi: 10.1038/npp.2017.35.
 125. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 84(Pt A):221–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.003.
 126. Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4):389–91. doi: 10.1177/0269881109102787.
 127. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, Wit H de. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 207(1):73–83. doi: 10.1007/s00213-009-1635-z.
 128. Abdallah CG, Averill LA, Akiki TJ, Raza M, Averill CL, Goma H et al. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019; 59:171–89. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701.
 129. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29.02.2000-. Identifier NCT04030169, Open Label Multi-Site Study of Safety and Effects of MDMA-assisted Psychotherapy for Treatment of PTSD With Optional fMRI Sub-Study; 23.07.2019 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030169>.
 130. Hake HS, Davis JKP, Wood RR, Tanner MK, Loetz EC, Sanchez A et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiol Behav* 2019; 199:343–50. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.007.
 131. Young MB, Norrholm SD, Khoury LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234(19):2883–95. doi: 10.1007/s00213-017-4684-8.
 132. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl Psychiatry* 2015; 5:e634. doi: 10.1038/tp.2015.138.
 133. Maples-Keller JL, Norrholm SD, Burton M, Reiff C, Coghlan C, Jovanovic T et al. A randomized controlled trial of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and fear extinction retention in healthy adults. *J Psychopharmacol* 2022; 36(3):368–77. doi: 10.1177/02698811211069124.
 134. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25(49):11489–93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005.
 135. Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE et al. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry* 2015; 78(3):194–202. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.015.

136. Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010; 30(14):4999–5007. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5538-09.2010.
137. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013; 27(1):28–39. doi: 10.1177/0269881112456611.
138. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237(8):2485–97. doi: 10.1007/s00213-020-05548-2.
139. Ponte L, Jerome L, Hamilton S, Mithoefer MC, Yazar-Klosinski BB, Vermetten E et al. Sleep Quality Improvements After MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress* 2021; 34(4):851–63. doi: 10.1002/jts.22696.
140. Gorman I, Belser AB, Jerome L, Hennigan C, Shechet B, Hamilton S et al. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress* 2020; 33(2):161–70. doi: 10.1002/jts.22479.
141. Wagner MT, Mithoefer MC, Mithoefer AT, MacAulay RK, Jerome L, Yazar-Klosinski B et al. Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2017; 31(8):967–74. doi: 10.1177/0269881117711712.
142. Illingworth BJ, Lewis DJ, Lambarth AT, Stocking K, Duffy JM, Jelen LA et al. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2021; 35(5):501–11. doi: 10.1177/0269881120965915.
143. Barone W, Beck J, Mitsunaga-Whitten M, Perl P. Perceived Benefits of MDMA-Assisted Psychotherapy beyond Symptom Reduction: Qualitative Follow-Up Study of a Clinical Trial for Individuals with Treatment-Resistant PTSD. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51(2):199–208. doi: 10.1080/02791072.2019.1580805.
144. Monson CM, Wagner AC, Mithoefer AT, Liebman RE, Feduccia AA, Jerome L et al. MDMA-facilitated cognitive-behavioural conjoint therapy for posttraumatic stress disorder: an uncontrolled trial. *Eur J Psychotraumatol* 2020; 11(1):1840123. doi: 10.1080/20008198.2020.1840123.
145. Wagner AC, Liebman RE, Mithoefer AT, Mithoefer MC, Monson CM. Relational and Growth Outcomes Following Couples Therapy With MDMA for PTSD. *Front Psychiatry* 2021; 12:702838. doi: 10.3389/fpsy.2021.702838.
146. Wagner AC, Mithoefer MC, Mithoefer AT, Monson CM. Combining Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A Case Example. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51(2):166–73. doi: 10.1080/02791072.2019.1589028.

147. Amoroso T, Workman M. Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *J Psychopharmacol* 2016; 30(7):595–600. doi: 10.1177/0269881116642542.
148. Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(1):37–43. doi: 10.1080/02791072.2014.873690.
149. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6):489–99. doi: 10.1038/nrd1750.
150. Schenk S, Newcombe D. Methylendioxyamphetamin (MDMA) in Psychiatrie: Pros, Cons, and Suggestions. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38(6):632–8. doi: 10.1097/JCP.0000000000000962.
151. Sessa B, Nutt D. Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry* 2015; 206(1):4–6. doi: 10.1192/bjp.bp.114.152751.
152. Krystal JH, Kelmendi B, Petrakis IL. Psychotherapy-supported MDMA treatment for PTSD. *Cell Reports Medicine* 2021; 2(8):100378. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379121002329>.
153. Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol* 2018; 9:733. doi: 10.3389/fphar.2018.00733.