

MDMA – hopes and fears associated with therapeutic use in mental disorders

MDMA – nadzieje i obawy związane z zastosowaniem w terapii zaburzeń psychicznych

Kamil Kozera, Lena Cichoń, Krzysztof M. Wilczyński, Małgorzata Janas-Kozik



Received: 17.06.2020

Accepted: 25.08.2020

AFFILIATION / AFILIACJA

Medical University of Silesia, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Chair of Psychiatry and Psychotherapy, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy John Paul II Pediatric Centre in Sosnowiec Sp. z o.o.

KEYWORDS

- MDMA
- autism
- addiction
- psychotherapy
- PTSD
- social anxiety

SŁOWA KLUCZOWE

- MDMA
- autyzm
- uzależnienia
- psychoterapia
- PTSD
- lęk społeczny

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Kamil Kozera

Medical University of Silesia, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Chair of Psychiatry and Psychotherapy, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy John Paul II Pediatric Centre in Sosnowiec Sp. z o.o.

ul. Gabrieli Zapolskiej 3, 41-218 Sosnowiec

email: kkozera@sum.edu.pl

ABSTRACT

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) is a psychoactive substance classified as a hallucinogen.

MDMA acts in the brain through a variety of neurochemical mechanisms, reducing anxiety, giving a sense of oneness with other people, expanding empathy, sharpening the senses and intensifying the experience of emotions. Therefore, the use of the MDMA assisted psychotherapy is being considered in selected disorders, such as Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), Social Anxiety Disorder (SAD) in people with Autism Spectrum Disorder (ASD), and in treatment of alcoholic addiction. Although the recreational use of ecstasy may lead to numerous life-threatening side effects, data available in the literature suggest that psychoactive substances may be safely administered in clinical settings.

This article aims to review current research on the MDMA assisted psychotherapy. The first part of the article concludes data on MDMA assisted psychotherapy from available clinical trials. The second one sums up hopes and fears associated with the administration of MDMA in clinical settings that were discussed in the current clinical discourse.

It seems that further studies are needed to determine the long-term safety and effectiveness of MDMA assisted psychotherapy.

STRESZCZENIE

MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina) jest substancją psychoaktywną zaliczaną do środków halucynogennych. MDMA, działając przez liczne układy neuroprzekaznikowe, redukuje lęk, zwiększa empatię, poczucie jedności z innymi ludźmi, wyostża zmysły, a także intensyfikuje przeżywanie emocji. Rozważa się wykorzystanie terapii wspomaganą MDMA w leczeniu niektórych chorób psychicznych, na przykład w zaburzeniu stresowym pourazowym (PTSD), fobii społecznej (SAD) u osób z całościowymi zaburzeniami rozwojowymi (ASD) czy w terapii uzależnienia od alkoholu. Rekreacyjne stosowanie środków typu ecstazy może mieć liczne, zagrażające życiu i zdrowiu skutki. Jednakże badania dotyczące podawania

MDMA w warunkach klinicznych wydają się wstępnie potwierdzać bezpieczeństwo procedury stosowania substancji w kontrolowanych warunkach medycznych. Celem pracy jest przegląd dotychczasowych badań nad wykorzystaniem MDMA w terapii wspomnianych zaburzeń psychicznych. W pierwszej części pracy skupiono się na przedstawieniu badań nad psychoterapią wspomaganą MDMA. W drugiej podsumowano pojawiające się w aktualnym dyskursie klinicznym nadzieje i obawy związane z zastosowaniem terapii wspomaganą MDMA. Wydaje się, że zastosowanie MDMA w leczeniu tych zaburzeń wymaga dalszych badań, które przede wszystkim pozwolą ocenić skuteczność terapii wspomaganą MDMA oraz jej długofalowe bezpieczeństwo.

Objective

This paper aims to review previous studies on the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the treatment of selected mental disorders.

MDMA – general characteristics and basic information

MDMA is a semi-synthetic secondary amine, a derivative of phenylethylamine. Due to its unique activity profile, the substance belongs to the category of empathogens (generating a state of empathy) or entactogens (“touching within”) (Nichols, 1986).

It is most often administered as an oral tablet with an embossed logo. The drug is called by various names, most often ecstasy or molly. The usual recreational doses range from 75 to 150 mg. More serious health complications usually occur after taking doses 40 times higher (Kalant, 2001). MDMA is quickly absorbed from the digestive tract. After about 60–180 minutes, it reaches its peak concentration in the serum and then quickly penetrates tissues, easily penetrating the blood-brain barrier (Freye, 2009; Verebey *et al.*, 1988; Mas *et al.*, 1999). The substance undergoes enzymatic degradation in the liver, mainly by the isoenzyme CYP2D6 of cytochrome P450 (Wu *et al.*, 1997). Subsequent doses may saturate the isoenzyme, leading to a non-linear increase of the concentration in tissues and prolonged action of MDMA (de la Torre *et al.*, 2000). The excretion of the drug and its metabolites from the body is slow. It is estimated that it takes about 40 hours to remove 95% of the substance from the body (Mas *et al.*, 1999).

The structure of MDMA resembles both psychostimulants (amphetamine derivatives) and hallucinogens (Dunlap *et al.*, 2018). The effects of MDMA are not yet fully understood. It was found that MDMA inhibits monoamines reuptake, which increases their concentration

in the synaptic cleft. It is a substrate for transporters of serotonin, noradrenaline and to small extent dopamine. The substance also increases the concentration of neurotransmitters in the cytosol of neurons, which leads to modification of their membrane transporters (internalisation) through the signal transduction (Kittler *et al.*, 2010). MDMA is a monoamine oxidase inhibitor and thus inhibits the breakdown of neurotransmitters (Leonardi and Azmitia, 1994). MDMA also exhibits direct receptor activity, influences changes in gene expression and protein levels associated with neuroplasticity (e.g. BDNF) (Martinez-Turrillas, 2006).

In the human body, it acts primarily through the serotonergic system, causing effects similar to those caused by psychedelics. The influence on the noradrenergic systems, similarly to amphetamine derivatives, is associated with stimulation and side effects. MDMA increases the release of oxytocin, prolactin, DHEA, vasopressin and regulates cortisol levels (Dunlap *et al.*, 2018).

The substance is a mixture of stereoisomers showing significant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In animal studies, the MDMA S(+) enantiomer has psychostimulant-like effects, increases temperature, oxytocin levels and is potentially neurotoxic. The MDMA R(-) enantiomer acts more like a psychedelic substance, activating hypothalamic neurons, increasing social interaction, reducing anxiety and not increasing psychomotor agitation (Dunlap *et al.*, 2018; Pitts *et al.*, 2018; Spitzer *et al.*, 2001).

The acute effects of MDMA are summarised in Table 1 (Pagliaro and Pagliaro, 2019; Betzler *et al.*, 2017; Greene *et al.*, 2008; Parrot and Lasky, 1998; Cohen *et al.*, 1995; Peroutka *et al.*, 1988).

Severe complications, such as delirium, serotonin syndrome, malignant neuroleptic syndrome, and psychotic episodes are related to “street” use of ecstasy preparations.

Table 1. Acute effects of MDMA

Mental	Somatic
Psychomotor agitation	Increase in body temperature
Reduction of fatigue and sleepiness	Increased sweating
Decrease in appetite	Increase in blood pressure
Sexual arousal	Increase of the heart rate
Elevated mood and improved wellbeing.	Increased muscle tension
Increased willingness to make contact with other people	Dry mouth
Sharpened sensory perception	Lockjaw, gnashing of teeth
hallucinations and visual illusions (flashes in the peripheral vision)	Nausea and vomiting
Impairment of the ability to concentrate	Back pain, muscle aches
Panic attacks	Headaches
	Dehydration or overhydration
	Hyponatremia

Chronic drug use is associated with late complications. These include memory disorders, dysfunctions of executive functions, changes in EEG, mood and anxiety disorders, impaired problem-solving or decision-making abilities and impulsiveness (Betzler *et al.*, 2017; Kalant 2001). The potential neurotoxicity of MDMA is widely explored (Dunlap *et al.*, 2018; Ricaurte *et al.*, 2000; McCann *et al.*, 2000).

The relationship between late effects and the use of “pure” MDMA is currently being discussed. In clinical settings, no life-threatening complications or severe adverse reactions were found in healthy volunteers taking MDMA (Greer and Tolbert, 1986; Grob *et al.*, 1996; Cami *et al.*, 2000; de la Torre *et al.*, 2000; Harris *et al.*, 2002; Kolbrich *et al.*, 2008; Tancer and Johanson, 2001; Vollenweider *et al.*, 1998; Liechti *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2015; Kirkpatrick *et al.*, 2014).

The toxicity of ecstasy depends on many factors, both biological and environmental (Betzler *et al.*, 2017). After intoxication with the substance, four main mechanisms of toxicity were described, i.e. liver, cardiovascular, and brain damage as well as damage resulting from hyperthermia (Kalant, 2001).

When MDMA stops working, there is a specific withdrawal syndrome (mid-week blues or Blue Monday) lasting from 3 to 5 days. Symptoms, such as mood reduction, drowsiness, anhedonia, discouragement of engaging in activities, irritability, memory and concentration problems, dizziness, and nausea may occur (Pagliaro and Pagliaro, 2019).

The theoretical addictive potential of MDMA is reduced by unpleasant psychedelic sensations, which may be exacerbated by frequent intake (Peroutka, 1988).

The literature review

Research on the application of MDMA therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD)

The MDMA profile has provided arguments for the use of this substance in the treatment of post-traumatic stress

disorder (PTSD). It has been shown that MDMA reduces the response to anxiety-inducing stimuli and thus enables confrontation with traumatic and frustrating memories. It strengthens introspection and interpersonal trust, induces openness and pro-social behaviour, and thus significantly strengthens the therapeutic relationship (Kuyppers *et al.*, 2017; Hysek *et al.*, 2013; Schmid *et al.*, 2014; Feduccia and Mithoefer, 2018; Bershad *et al.*, 2016a; Young *et al.*, 2015 and 2017). Imaging studies have shown that MDMA weakens the activity of the amygdaloid body and activates the frontal cortex (Gamma *et al.*, 2000; Carhart-Harris *et al.*, 2015), and the reversed relationship of the activity of these structures is found in PTSD (Francati *et al.*, 2007; Dehlgren *et al.*, 2018).

MDMA-assisted psychotherapy sessions in PTSD therapy are carried out according to standardised methods included in the manual of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Drug sessions are preceded by preparatory sessions. After sessions with MDMA, however, drug-free therapy sessions are conducted (Mithoefer, 2017). The therapy is carried out in specially arranged rooms. The sessions are led by a regular team of two therapists. The action of the empathogen is supported by music. Psychotherapy with MDMA involves the use of interventions stimulating introspection alternating with working on the material revealed during the session. The idea is to revisit traumatic experiences without being numbed by feelings of fear, pain or sadness (Mithoefer, 2017; Mithoefer *et al.*, 2019; Passie, 2012). Therapeutic work with MDMA takes place in a unique “window of tolerance” (Ogden *et al.*, 2006).

In Spain, a study assessing the safety and efficacy of treatment with MDMA in women with post-traumatic stress disorder after a sexual assault was conducted from 2000 to 2002. The study was discontinued after the state authorities withdrew the authorisation (Bouso *et al.*, 2008).

In the USA, between 2004 and 2008, Mithoefer *et al.* carried out a study to evaluate the efficacy and safety of MDMA-assisted therapy against placebo psychotherapy. The experiment included 20 participants with the diagnosis of PTSD who had previously undergone standard treatment methods. Two sessions of experimental psychotherapy were used. Twelve subjects received MDMA (125 mg) and 8 patients - inactive placebo.

The effects were assessed mainly using a structured PTSD scale in the form of a clinical interview (Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS). The individual ranges of results on the scale corresponding to the gravity of PTSD are respectively: 20–39 mild, 40–59 moderate, 60–79 severe, >80 very severe (Weathers *et al.*, 2001). The results obtained in the study are presented in Table 2.

The study group obtained statistically significantly lower results on the CAPS scale than the control group. Clinical response criterion was considered to be a >30% reduction in CAPS. In the MDMA group, it was obtained by 83.3% of participants as compared to

25% of participants in the placebo group. In phase 2 of the study, 100% of the participants observed a clinical response. No serious side effects, adverse neurological effects or clinically significant increases in blood pressure were observed during the experiment (Mithoefer *et al.*, 2011).

Table 2. CAPS mean scores by group according to Mithoefer study (Mithoefer *et al.*, 2011)

Phase 1. Double-blind, placebo-controlled		
	Control group (placebo) N = 8	Study group (MDMA) N = 12
Start of the study	79.6 (8.1)	79.2 (6.6)
3–5 days after the first experimental session	74.1 (10.3)	37.8 (8.4)
3–5 days after the second experimental session	66.8 (8.0)	29.3 (6.5)
Phase 2. Crossover study – therapy sessions with MDMA were used in the control group		
2 months after the last placebo session	6.6 (24.2)	
4–6 weeks after the second session with MDMA	33.9 (12.8)	

The standard deviation values are given in brackets.
N – group size

The conclusions from the long-term observation of a study by Mithoefer *et al.* from 2004–2008 were published in 2013. It was found that the effects of improved results after the experimental sessions seem to last for more than 3.5 years (Mithoefer *et al.*, 2013).

A similar survey was carried out in Switzerland in 2006–2011. However, an active placebo was used, i.e. a small dose of MDMA, which was not supposed to have any therapeutic effects, but to be mentally and physically noticeable by the participants. Oehen *et al.* (2013) used a low (25 mg of active placebo) or full (125 mg) dose of MDMA in 12 patients with PTSD resistant to treatment. Three experimental sessions were conducted.

The results were measured with CAPS and additionally with Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS). The second tool is a self-report scale with good psychometric properties. The grades of gravity of PTSD on the PDS are respectively: 1–10: mild, 11–20: moderate, 21–35: moderately severe, 36–51: severe (Foa *et al.*, 1993). The results obtained in the study are presented in Table 3.

In the study and control group, the reduction in both CAPS and PDS scores were registered. The reduction of results in the study group compared to the control group was statistically significant only in the PDS. In phase 2 of the experiment, 3 sessions of MDMA therapy were applied to participants from the group receiving previously active placebo. Clinical response defined in the study was observed in all participants and half of them had a remission (see Table 5). During the long-term observation, CAPS results decreased by 24 points (35%) in

the study group, compared to a 35-point decrease (52%) in the “crossover group.” No serious side effects were observed, but it was noted that the increase in temperature, blood pressure and heart rate was higher when using 125 mg dose (Oehen *et al.*, 2013).

Table 3. Mean outcome measures in CAPS and PDS according to Oehen *et al.*, 2013

Results on the CAPS:		
	Control group (25 mg of MDMA) N = 4	Study group (125 mg of MDMA) N = 8
Start of the study	63.4 (7.9)	66.4 (13.6)
3 weeks after the second session with MDMA	60.0 (6.8)	63.0 (17.8)
3 weeks after the third session with MDMA	66.5 (7.6)	50.8 (19.7)
Results on the PDS:		
	Control group (25 mg of MDMA) N = 4	Study group (125 mg of MDMA) N = 8
Start of the study	23.5 (1.9)	30.0 (6.3)
3 weeks after the third session with MDMA	30.8 (6.2)	21.4 (11.9)

The standard deviation values are given in brackets.
N – group size

In 2018, the results of a study conducted in the USA between 2010 and 2015 were published. It involved a population particularly vulnerable to PTSD, i.e. war veterans, firefighters and police officers. Twenty six subjects were randomly assigned to groups to receive 30 mg, 75 mg and 125 mg of MDMA respectively at therapy sessions.

The CAPS was used in the measurements. Inventories and clinical scales were widely used to assess other mental functions and symptoms (e.g. Beck's Depression Inventory (BDI-II), Dissociative Experiences Scale (DES II), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)). The results obtained in CAPS are presented in Table 4.

Table 4. Mean CAPS scores at the baseline, primary endpoint and 12 months follow up (Mithoefer *et al.*, 2018)

	Control group (30 mg of MDMA) N = 7	Study group (75 mg of MDMA) N = 7	Study group (125 mg of MDMA) N = 12
At the beginning of the study	87.4 (14.1)	82.4 (17.3)	89.7 (17.3)
1 month after the second experimental session	76.0 (23.4)	24.1 (17.2)	45.3 (33.8)
After 12 months of observation	52.7 (41.2) (after the crossover)	28.3 (23.0)	37.8 (21.4)

The standard deviation values are given in brackets.
N – group size

Participants receiving 75 and 125 mg MDMA had significantly lower results in CAPS than those receiving active placebo (30 mg of MDMA). There was also a reduction of results on additional scales. No statistically significant differences were found in the results of groups receiving 75 and 125 mg MDMA. The percentage of confirmed remission was higher in the groups with active doses (86% for 75 mg and 58% for 125 mg respectively). One of the participants had a cardiac arrhythmia, which was associated with the use of MDMA. The patient required daily observation at the hospital. Mild and temporary side effects were reported in the remaining 20 participants (Mithoefer *et al.*, 2018).

A study by Ot'alara *et al.* from 2012–2017 assessed the effects and safety of 2 doses of MDMA (100 mg and 125 mg) compared with active placebo (40 mg) during experimental sessions. Twenty eight participants with chronic PTSD were qualified for the study. In this study, the groups receiving active doses achieved a significant reduction of results in CAPS and additional scales, and the changes were permanent during the long-term observation period. No serious adverse reactions were observed. However, participants who received 100 and 125 mg of MDMA more often side effects reported (Ot'alara *et al.*, 2018).

In 2019, Mithoefer *et al.* published the results of their analysis of MDMA-assisted therapy research from 2004–2017. It was found that groups receiving active doses of MDMA had a statistically greater reduction of results in CAPS than control groups; the results in additional scales were also improved. On average, 54.2% of participants of experimental therapy were in remission after 2 sessions with MDMA (i.e. they did not meet the diagnostic criteria for PTSD according to the American

Psychiatric Association). The treatment was well tolerated (Mithoefer *et al.*, 2019).

The systematic review and meta-analysis of the research results of Bouso *et al.* from 2008, Mithoefer *et al.* from 2010 and 2018, Oehena *et al.* from 2013, and Ot'alara *et al.* from 2018 were conducted by Bahji *et al.* It was concluded that the studies provided moderate-quality evidence that psychotherapy with MDMA appears to be potentially safe, effective in reducing symptoms and achieving PTSD remission. Moreover, it was found that the effects of such an intervention last over time in the population of people with chronic and resistant to other forms of treatments PTSD (Bahji *et al.*, 2020).

The use of MDMA-assisted therapy to reduce social anxiety disorder (SAD) in adults with autism spectrum disorders (ASD)

The serotonergic effects of MDMA, as well as those associated with increased oxytocin secretion, are to enable biological anxiety reduction, evoke feelings of group affiliation, reduce the negative attribution assigned to signals of rejection in social situations and facilitate the establishment of the therapeutic relationship (Johansen, Krebs, 2009; Bershada *et al.*, 2016b).

Imaging examination suggests that the activation of the amygdaloid body and individual regions of the cerebral cortex in response to social stimuli is different in people with autism spectrum disorder (ASD) than in people without ASD (Ashwin *et al.*, 2007). It seems that MDMA has the potential to regulate this response (Gamma *et al.*, 2000; Bedi *et al.*, 2009). There are also links between the mechanisms of facial recognition and expression, and the potential effects of MDMA (Hoshi *et*

Table 5. Brief characteristics of studies on MDMA-assisted psychotherapy for PTSD (adapted from Bahji *et al.*, 2020)

Study	Mithoefer <i>et al.</i> , 2011	Oehen <i>et al.</i> , 2013	Mithoefer <i>et al.</i> , 2018	Ot'alara <i>et al.</i> , 2018
Number of participants	20	12	26	28
Average age of participants in years	40.4 (7.2)	41.4 (11.2)	37.2 (10.3)	42.0 (12.9)
The sex of the participants: Men/Women	3/17	2/10	19/7	19/9
Duration of PTSD in participants in months	40.4 (7.2)	41.4 (11.2)	37.2 (10.3)	42.0 (12.9)
Experimental dose of MDMA	125 mg	125 mg	75, 125 mg	75, 125 mg
Number of experimental sessions with MDMA	2	3	3	3
Control group	Placebo (lactose)	Active placebo 25 mg of MDMA	Active placebo 30 mg of MDMA	Active placebo 40 mg of MDMA
Duration of observation	2 months	2 months	2 months	2 months
Period of long-term observation	17–74 months	12 months	12 months	12 months
Main evaluation criterion	CAPS	CAPS, PDS	CAPS	CAPS
Clinical response criteria:	> 30% reduction from the baseline on the CAPS	> 15 point reduction from baseline	> 30% reduction from the baseline on the CAPS	> 30% reduction from the baseline on the CAPS
Remission criteria:	Does not meet DSM criteria for PTSD	Does not meet DSM criteria for PTSD	Does not meet DSM criteria for PTSD	Does not meet DSM criteria for PTSD

The standard deviation values are given in brackets.

al., 2004). It has also been investigated whether the use of MDMA increases tolerance to touch and attentiveness and sensitivity to positive social signals (Bershad *et al.*, 2019).

Between 2014 and 2017, a study was carried out to evaluate the effectiveness and safety of MDMA-assisted psychotherapy in reducing social anxiety disorders (SAD) in people with ASD (Danforth *et al.*, 2018).

12 participants with diagnosed ASD and at least a moderate level of SAD were randomly assigned to the study group (8 subjects, therapy with MDMA with a dose of 75 mg/100 mg or 100 mg/125 mg) or the control group (4 subjects, placebo group – lactose capsule). After 3 preparatory psychotherapy sessions, participants took part in two experimental sessions with MDMA or placebo, separated by a one-month break. The structured psychological interventions known from studies on the application of MDMA therapy in PTSD (Mithoefer *et al.*, 2011) were used. However, the needs of patients with ASD required some modifications of the method (Danforth *et al.*, 2016). Moreover, after each session with MDMA, 3 sessions of substance-free psychotherapy were conducted. The long-term observation included a 6-month period after the last experimental session.

The main criterion of qualification for the study and evaluation of therapy efficacy were the results in the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). The scale assesses the level of anxiety and avoidance in various social situations. The grades of severity of SAD on the scale were defined in the study according to the number of points: 0–54 – regular, 55–65 – moderate, 66–80 – significant, 81–95 – severe, 96–200 – very severe. The clinically relevant response was defined as a reduction of 20 points on the LSAS.

Table 6. LSAS mean scores by group (Danforth *et al.*, 2018)

	Control group – placebo N = 4	Study group – MDMA N = 8
Start of the study	83.3 (11.9)	91.8 (15.8)
One month after the second experimental session	64.0 (13.3)	46.4 (15.2)
After 6 months	60.0 (17.4)	42.9 (20.4)

The standard deviation values are given in brackets.
N = group size

The group in which MDMA therapy sessions were conducted achieved a statistically significant decrease in LSAS scores compared to the group receiving placebo. After 6 months of observation, the reduction of LSAS scores in the study group was still greater than in the control group. After the end of the experimental sessions until the end of the long-term observation, the relevant LSAS indicators in the study and control group varied only slightly.

Clinically significant response was obtained by 75% of respondents in the MDMA group as compared to 50% in the placebo group. During the long-term observation, the reduction of SAD symptoms in the group receiving MDMA was maintained.

In the group of people who received MDMA, the participants reported subjective improvement of interpersonal relations (family, community and social relations) and reduction of anxiety reactions in social situations that have so far caused them (conversation, conducting presentation). Some patients reported greater comfort while talking about their feelings or maintaining eye contact with the interlocutor.

In turn, the observed side effects were typical of the drug. A statistically significant increase in diastolic blood pressure, body temperature and heart rate were observed. The parameters have not reached dangerous levels and have normalised after the sessions. In the group receiving MDMA, participants more often (as compared to the placebo group) reported symptoms, such as anxiety (75% vs. 25%), attention deficit problems (62.5% vs. 25%), fatigue, headaches, and hypersensitivity to cold. The symptoms appeared during the first day after the session. Mood reduction was also reported more often (25% MDMA vs. 0% in the placebo group). The subjects from both groups reported suicidal thoughts with similar frequency (they were the most frequently reported symptom in the whole study) (Danforth *et al.*, 2018).

The use of MDMA in the treatment of alcohol dependence

Researchers proposing to explore the potential of MDMA in the treatment of alcohol dependence syndrome were guided primarily by two reasons: first, the results of experimental use of other hallucinogens in addiction therapy, and second, the thesis that patients with alcohol dependence often have a history of psychological trauma, mood disorders and anxiety disorders, which makes them theoretically similar to patients with PTSD (Stewart, 1996; Spates and Souza, 2007).

Studies using MDMA are difficult to perform in patients with alcohol dependence syndrome because of the general medical (disorders of liver function, hypertension) and psychiatric (personality issues, use of other psychoactive substances, mood disorders) comorbidity in this group (Sessa, 2018).

The first and so far the only study of the use of psychotherapy with MDMA in patients with alcohol dependence syndrome is currently being conducted in the UK (Bristol). Initial observations from an ongoing open study on the safety, tolerance, and potential role of MDMA used in this group of patients were published in mid-2019 (Sessa *et al.*, 2019). Further results are to be published after the end of the experiment and the conclusions are to be used in the design of the randomised study.

20 participants with alcohol dependence syndrome underwent 8 weeks of MDMA-assisted psychotherapy. Sessions were conducted by a pair of therapists (male and female, psychiatrist and psychologist), experienced in psychotherapy and addiction therapy. It was based on the assumptions developed by MAPS for MDMA-assisted psychotherapy. Patients were given MDMA at a dose of 125 mg.

The study is still ongoing. So far, data from the study and 8-week observation, which took place after the end of the therapy, have been published for 4 participants. Two subjects maintained complete abstinence; the others had an episode of low alcohol consumption. No participant had trouble sleeping or suicidal thoughts. No mood reduction or major somatic side effects associated with MDMA have been observed. The anxiety, depression and quality of functioning indicators assessed using other questionnaires used in the study have improved.

The published preliminary results of the study seem to confirm the hypothesis that therapy with MDMA can be safely used in clinical conditions in the population of patients with alcohol dependence syndrome (Sessa *et al.*, 2019).

Other studies on MDMA

Currently, many clinical trials are planned or underway to fully understand the effects of MDMA and the efficacy and safety of the substance in selected disorders. These studies are summarised in Table 7.

The pros and cons of MDMA – the safety of use

The issue of methodological issues of studies on the clinical application of hallucinogens is often raised in the literature. They are summarised in Table 8 (Krediet

et al., 2020; Begola and Schillerstrom, 2019; Muttoni *et al.*, 2019).

Only recently, thanks to the financial support of non-profit organisations (such as MAPS) and the approval of government bodies (e.g. Food and Drug Administration in the USA), possibilities to conduct well-designed clinical trials have opened up. There are many challenges that researchers have to face to gain a real understanding of the therapeutic potential and limitations of hallucinogens (Sellers and Leidermann, 2018).

One of the basic mechanisms of the therapeutic effect of MDMA is the modulation of oxytocin secretion. Therefore, it is doubtful whether MDMA should be used to induce therapeutic effects when oxytocin can hypothetically be administered intranasally (bypassing the blood-brain barrier) (Lima and Rodrigues, 2019; Schenk and Newcombe, 2018; Parrot, 2014).

The psychedelic experience during sessions with MDMA can be a challenge and a barrier for some patients. The effects of such sessions may be unpredictable from the point of view of the therapeutic process and may lead to unfortunate consequences in the case of therapists' mistakes (Parrot, 2014).

MDMA can also have addictive potential. Concerns are raised about the possibility of using the drug in street conditions, as part of "self-treatment" after the positive completion of the therapy.

MDMA-assisted psychotherapy requires a specific structure and the presence of trained and experienced therapists. Experimental studies have initially shown a reduction in the symptoms of various mental disorders through therapy with MDMA in less time than with the previously recommended methods. This would reduce the need for long-term medication or psychotherapy. It would also eliminate the effect of the patient's lack

Table 7. Examples of other clinical trials with MDMA

Name	Organiser/Location	Number of participants	Clinical trial number	Start of the trial
Study on the use of MDMA psychotherapy in anxiety over terminal illnesses	MAPS, USA	18	NCT02427568	2015
Study on the use of MDMA psychotherapy in eating disorders	MAPS, USA	36	NCT04454684	2020
Testing the response to LSD while using MDMA in healthy subjects	University Hospital in Basel, Switzerland	24	NCT04516902	2021

Table 8. Some methodological issues in clinical trials investigating the use of hallucinogens as part of augmentation therapy

- a small number of participants
- difficulties in evaluating clearly what results from the psychoactive substance and what results from the applied psychotherapy
- no standardisation of the optimal dosage
- no documentation of the experimental sessions
- ways of evaluating adverse reactions
- participants' awareness of receiving the drug
- effect of hallucinogens on susceptibility to suggestion
- use of questionnaires for subjective assessments

of cooperation or interruption of therapy (Muttoni *et al.*, 2019). However, it is important to consider to what extent in many countries it will be possible to carry out such a complicated form of therapy and what financial resources it will require.

The most important question, i.e. what exactly MDMA is supposed to be, still remains. There are discussions to register MDMA as a medicine. In the studies presented in the article, MDMA is not a “medicine” itself, but only a catalyst of therapy. The therapeutic effect comes from psychotherapy, which is facilitated by MDMA in a specific way. Such a therapy is not focused on a particular disorder, but at specific people who have difficulty in taking advantage of the offer of psychotherapy itself (Morgan, 2020).

MDMA also raises legitimate concerns as a drug that may cause serious side effects after a single use (Boxler *et al.*, 2017). Animal studies have shown a range of deficits and disorders resulting from administering MDMA. Similar dangerous complications are observed in everyday medical practice (Schenk and Newcombe, 2018). However, supporters of MDMA-assisted therapy claim that conclusions from animal studies must be applied very carefully to humans.

The doubts are mainly due to extreme differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of MDMA in humans and animals. Neurotoxicity, for example, as a result of the substance, has been found primarily in animal studies in which high doses of MDMA have been used for a long time. The lack of a clear-cut understanding of the dosage, method of administration, measurement of neurotoxicity or the appropriate experimental animal species will always raise methodological questions in this type of study (Dunlap *et al.*, 2018). The relationship between the occurrence of neurological changes and MDMA use is also controversial. Imaging examination does not ultimately resolve the question of whether MDMA is safe or not in this respect (Mueller *et al.*, 2016; Garg *et al.*, 2015).

It also raises the question whether the cognitive deficits observed in long-term MDMA users are due to the effect of the drug or rather to their abuse of various

psychoactive substances (Dunlap *et al.*, 2018; Sziget *et al.*, 2018). A counter-argument to studies showing long-term complications is that “street” use of MDMA is different from “clinical” use. The fact that the substance is administered without an assessment of the somatic symptom burden and the lack of any monitoring of its effects under recreational conditions is taken into account (Sessa, 2017).

No serious adverse reactions have been reported in studies assessing the efficacy and safety of MDMA therapy. Summarising the results of these studies, it can be indicated that the most frequently reported side effects were anxiety (including panic attacks), reduced mood, irritability. Moreover, the participants reported the feeling of tiredness, loss of appetite, headaches and dizziness, bruxism, nausea, feeling of cold. Slight hyperthermia, increased heart rate, increased arterial blood pressure and balance disturbances were also observed. Symptoms disappeared in a week. No significant cognitive dysfunction was found. It should be stressed, however, that the studies covered a small group of selected people without somatic symptom burden.

The presence of withdrawal syndrome and the suicide risk after MDMA has ceased to work is also a concern. However, it has been established that mid-week blues is mainly due to lack of sleep, excessive physical activity, reduced food intake, use of other psychoactive substances (Sessa, 2017; Curran, 1997).

Summary

Preliminary studies conducted so far have shown that MDMA-assisted psychotherapy can be safely carried out in clinical settings and results in a clinically significant reduction of symptoms in various mental disorders for which traditional methods of treatment have proven to be ineffective.

However, further research is needed to confirm the therapeutic effect of this substance, to identify side effects and to evaluate the long-term effects of its use. ■

Cel

Celem pracy jest przegląd dotychczasowych badań nad wykorzystaniem 3,4-metylenodioxymetamfetaminy (MDMA) w terapii wybranych zaburzeń psychicznych.

MDMA – charakterystyka ogólna i podstawowe informacje

MDMA jest półsyntetyczną aminą drugorzędową, pochodną fenyletyloaminy. Ze względu na unikalny profil

działania substancję umieszcza się w kategorii empatogonów (pobudzających współodczuwanie) lub entaktogonów („dotykających wnętrza”), (Nichols, 1986).

Najczęściej przyjmowana jest w formie doustnych tabletek z wytłoczonym logo. Narkotyk określa się różnymi nazwami, najczęściej ecstazy lub molly. Zazwyczaj stosowane dawki rekreacyjne wynoszą od 75 do 150 mg. Poważniejsze powikłania zdrowotne występują zwykle po przyjęciu dawek 40 razy wyższych (Kalant, 2001). MDMA szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Po około 60–180 minutach osiąga szczytowe stężenie

w surowicy, a następnie szybko przenika do tkanek, w tym z łatwością penetruje barierę krew-mózg (Freye, 2009; Verebey i wsp., 1988; Mas i wsp., 1999). Substancja ulega enzymatycznemu rozkładowi w wątrobie, głównie przy udziale izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 (Wu i wsp., 1997). Kolejne dawki mogą wysycić izoenzym, prowadząc do nieliniowego wzrostu stężenia w tkankach i wydłużenia czasu działania MDMA (de la Torre i wsp., 2000). Wydalanie narkotyku i jego metabolitów z organizmu jest powolne. Ocenia się, że potrzeba około 40 godzin na usunięcie 95% substancji z organizmu (Mas i wsp., 1999).

Budowa MDMA przypomina zarówno substancje psychostymulujące (pochodne amfetaminy), jak i halucynogeny (Dunlap i wsp., 2018). Działanie MDMA nie jest jeszcze w pełni poznane. Stwierdzono, że MDMA hamuje wychwyt zwrotny monoamin, przez co zwiększa ich stężenie w szczelinie synaptycznej. Jest substratem dla transporterów serotoniny, noradrenaliny i w niewielkim stopniu dopaminy. Substancja zwiększa także stężenie neurotransmiterów w cytozolu neuronów, co poprzez kaskadę sygnałową doprowadza do modyfikacji działania ich błonowych transporterów (internalizacji) (Kittler i wsp., 2010). MDMA jest inhibitorem monoaminooksydazy i tym samym hamuje rozkład neuroprzekazników (Leonardi i Azmitia, 1994). MDMA wykazuje też bezpośrednie działanie receptorowe, wpływa na zmiany ekspresji genów i poziomów białek związanych z neuroplastycznością (np. BDNF), (Martinez-Turrillas, 2006).

W organizmie człowieka działa przede wszystkim przez układ serotonergiczny, powodując efekty podobne do tych wywoływanych przez substancje psychodeliczne. Wpływ na układ noradrenergiczny, podobnie jak pochodnych amfetaminy, związany jest z działaniem pobudzającym oraz działaniami niepożądanymi. MDMA zwiększa uwalnianie oksytocyny, prolaktyny, DHEA, wazopresyny oraz reguluje poziom kortyzolu (Dunlap i wsp., 2018).

Substancja jest mieszaniną stereoisomerów wykazujących istotne różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice. W badaniach na zwierzętach enancjomer (+) S MDMA ma działanie przypominające psychostymulanty, podnosi temperaturę, poziom oksytocyny i jest potencjalnie neurotoksyczny. Enancjomer (-) R MDMA działa bardziej jak substancja psychodeliczna, aktywuje neurony podwzgórza, wzmacnia interakcje społeczne, zmniejsza poziom lęku, przy czym nie wzmacnia pobudzenia psychoruchowego (Dunlap i wsp., 2018; Pitts i wsp., 2018; Spitzer i wsp., 2001).

Bezpośrednie efekty działania MDMA zostały zebrane w tabeli 1 (Pagliaro i Pagliaro, 2019; Betzler i wsp., 2017; Greene i wsp., 2008; Parrot i Lasky, 1998; Cohen i wsp., 1995; Peroutka i wsp., 1988).

Ciężkie powikłania, takie jak majaczenie, zespół serotoninowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, epizody psychotyczne, mają związek z „ulicznym” stosowaniem preparatów typu ecstasy.

Tabela 1. Efekty bezpośrednie stosowania MDMA

Psychiczne	Somatyczne
Pobudzenie psychoruchowe	Podwyższenie temperatury ciała
Redukcja zmęczenia oraz senności	Wzmoczona potliwość
Spadek apetytu	Podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi
Pobudzenie seksualne	Przyspieszenie częstotliwości rytmu serca
Podwyższenie nastroju i polepszenie samopoczucia	Wzmoczenie napięcia mięśniowego
Zwiększona chęć nawiązywania kontaktów z innymi ludźmi	Suchość w ustach
Wyostrenie percepcji zmysłowej	Szczękościsk, zgrzytanie zębami
Omamy i złudzenia wzrokowe (błyski na peryferiach pola widzenia)	Nudności i wymioty
Upośledzenie zdolności do koncentracji uwagi	Bóle pleców, bóle mięśni
Napady paniki	Bóle głowy
	Odwodnienie lub przewodnienie
	Hiponatremia

Przewlekłe przyjmowanie narkotyku związane jest z późnymi powikłaniami. Wymienia się wśród nich zaburzenia pamięci, funkcji wykonawczych, zmiany w EEG, zaburzenia nastroju i zaburzenia lękowe, upośledzenie zdolności rozwiązywania problemów czy podejmowania decyzji oraz impulsywność (Betzler i wsp., 2017; Kalant, 2001). Szeroko eksplorowany jest temat potencjalnej neurotoksyczności MDMA (Dunlap i wsp., 2018; Ricaurte i wsp., 2000; McCann i wsp., 2000).

Obecnie dyskutowany jest związek efektów późnych ze stosowaniem „czystej” MDMA. W warunkach klinicznych u zdrowych ochotników przyjmujących MDMA nie stwierdzono zagrażających życiu powikłań ani ciężkich działań niepożądanych (Greer i Tolbert, 1986; Grob i wsp., 1996; Cami i wsp., 2000; de la Torre i wsp., 2000; Harris i wsp., 2002; Kolbrich i wsp., 2008; Tancer i Johanson, 2001; Vollenweider i wsp., 1998; Liechti i wsp., 2001; Clark i wsp., 2015; Kirkpatrick i wsp., 2014).

Toksyczność ecstasy zależy od wielu czynników, zarówno biologicznych, jak i związanych z okolicznościami przyjmowania narkotyku (Betzler i wsp., 2017). Po zatruciach substancją opisywano cztery główne mechanizmy toksyczności: uszkodzenie wątroby, układu krążenia i mózgu, a także uszkodzenia wynikające z hipertermii (Kalant, 2001).

Po ustąpieniu działania MDMA występuje specyficzny zespół odstawienny (*mid-week blues* albo *Blue Monday*) trwający od 3 do 5 dni. Mogą wówczas występować objawy takie jak: obniżenie nastroju, senność, anhedonia, zniechęcenie do podejmowania aktywności, drażliwość, problemy z pamięcią i koncentracją uwagi, zawroty głowy oraz mdłości (Pagliaro i Pagliaro, 2019).

Teoretyczny potencjał uzależniająca MDMA ograniczają nieprzyjemne doznania psychodeliczne, mogące nasilać się przy częstym przyjmowaniu tej substancji (Peroutka, 1988).

Przegląd piśmiennictwa

Badania nad zastosowaniem terapii z użyciem MDMA w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego (PTSD)

Profil działania MDMA dostarczył argumentów za możliwością wykorzystania tej substancji w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego (ang. *Posttraumatic Stress Disorder*, PTSD). Wykazano, że MDMA redukuje reakcję na bodźce prowokujące lęk i przez to umożliwia konfrontację z traumatycznymi i frustrującymi wspomnieniami. Wzmacnia introspekcję i interpersonalne zaufanie, indukuje otwartość i zachowania prospołeczne, a przez to istotnie wzmacnia sojusz terapeutyczny (Kuypers i wsp., 2017; Hysek i wsp., 2013; Schmid i wsp., 2014; Feduccia i Mithoefer, 2018; Bershad i wsp., 2016a; Young i wsp., 2015 i 2017). W badaniach obrazowych wykazano, że MDMA osłabia aktywność ciała migdałowatego i aktywuje korę czołową (Gamma i wsp., 2000; Carhart-Harris i wsp., 2015), a odwrotną relację aktywności tych struktur stwierdza się w PTSD (Francati i wsp., 2007; Dehlgren i wsp., 2018).

Sesje psychoterapii wspomaganą MDMA w terapii PTSD przeprowadza się według standaryzowanych metod zawartych w podręczniku *Multidyscyplinarnego Stowarzyszenia Badań Psychodelicznych* (ang. *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*, MAPS). Sesje z narkotykiem poprzedza się sesjami przygotowawczymi. Po sesjach z MDMA prowadzi się natomiast sesje terapeutyczne bez użycia narkotyku (Mithoefer, 2017). Terapię przeprowadza się w specjalnie urządzonych pomieszczeniach. Sesje prowadzi stały zespół złożony z dwójki terapeutów. Działanie empatogenu wspomaga muzyka. Psychoterapia z MDMA polega na stosowaniu interwencji pobudzających introspekcję na przemian z opracowywaniem ujawnionego w sesji materiału. Istotą jest powrót do traumatycznych przeżyć bez odrętwienia uczuciami lęku, bólu lub smutku (Mithoefer 2017, Mithoefer i wsp. 2019, Passie 2012). Praca terapeutyczna dzięki MDMA odbywa się w unikalnym „oknie tolerancji” (Ogden i wsp., 2006).

W Hiszpanii w okresie od 2000 do 2002 roku prowadzono badanie oceniające bezpieczeństwo i efektywność terapii z MDMA u kobiet z zaburzeniem stresowym pourazowym po napaści na tle seksualnym. Badanie przerwano po wycofaniu pozwolenia na nie przez władze państwowe (Bouso i wsp., 2008).

W USA w latach 2004–2008 Mithoefer i współpracownicy przeprowadzili badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii wspomaganą MDMA względem psychoterapii z użyciem placebo. Do eksperymentu zakwalifikowano 20 uczestników z rozpoznaniem PTSD, którzy uprzednio poddawani byli standardowym metodom leczenia. Zastosowano dwie sesje psychoterapii eksperymentalnej. 12 badanych otrzymało w ich trakcie MDMA (w dawce 125 mg), a 8 nieaktywne placebo.

Efekty oceniano głównie przy pomocy ustrukturalizowanej skali PTSD w formie wywiadu klinicznego (Clinician Administered PTSD Scale, CAPS). Poszczególne zakresy wyników w skali odpowiadające ciężkości PTSD to odpowiednio: 20–39 łagodny, 40–59 umiarkowany, 60–79 ciężki, >80 bardzo ciężki (Weathers i wsp., 2001). Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Średnie wyniki CAPS w badaniu Mithoefera (Mithoefer i wsp., 2011)

Faza 1. Badanie podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo		
	Grupa kontrolna (placebo) N = 8	Grupa badana (MDMA) N = 12
Początek badania	79,6 (8,1)	79,2 (6,6)
3–5 dni po 1. sesji eksperymentalnej	74,1 (10,3)	37,8 (8,4)
3–5 dni po 2. sesji eksperymentalnej	66,8 (8,0)	29,3 (6,5)
Faza 2. Badanie skrzyżowane – u grupy kontrolnej zastosowano sesje terapii z MDMA		
2 miesiące po ostatniej sesji placebo	6,6 (24,2)	
4–6 tygodni po drugiej sesji z MDMA	33,9 (12,8)	

W nawiasach podano wartości odchyłeń standardowych.

N – liczebność grupy.

Grupa badana uzyskała istotnie niższe statystycznie wyniki w skali CAPS niż grupa kontrolna. Za kryterium odpowiedzi klinicznej uznano > 30% obniżenie w skali CAPS. W grupie MDMA uzyskało go 83,3% badanych względem 25% badanych w grupie placebo. W fazie 2. badania odpowiedź kliniczną uzyskało 100% uczestników. W czasie eksperymentu nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych, niekorzystnych efektów neurokognitywnych ani znaczących klinicznie wzrostów ciśnienia tętniczego krwi (Mithoefer i wsp., 2011).

Wnioski z obserwacji długofalowej badania Mithoefera i wsp. z lat 2004–2008 opublikowano w 2013 roku. Stwierdzono, że efekty poprawy wyników po sesjach eksperymentalnych wydają się trwałe w okresie przekraczającym 3,5 roku (Mithoefer i wsp., 2013).

W Szwajcarii w latach 2006–2011 przeprowadzono podobne badanie. Zastosowano jednak aktywne placebo, tj. małą dawkę MDMA, która miała nie wywoływać efektów terapeutycznych, ale być odczuwalna psychicznie i fizycznie dla uczestników. Oehen i wsp. (2013) stosowali u 12 pacjentów z PTSD opornym na leczenie niską (aktywne placebo 25 mg) albo pełną (125 mg) dawkę MDMA. Przeprowadzono 3 sesje eksperymentalne.

Rezultaty mierzono za pomocą CAPS oraz dodatkowo skalą diagnostyczną pourazową (ang. *Posttraumatic*

Diagnostic Scale, PDS). Drugie narzędzie to samoopisowa skala o dobrych właściwościach psychometrycznych. Stopnie ciężkości PTSD w skali PDS to odpowiednio według punktów: 1–10: łagodny, 11–20: umiarkowany, 21–35: umiarkowanie ciężki, 36–51: ciężki (Foa i wsp., 1993). Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Uśrednione wyniki pomiarów w skali CAPS i PDS w badaniu Oehen i wsp., 2013

Wyniki w skali CAPS:		
	Grupa kontrolna (25 mg MDMA) N = 4	Grupa badana (125 mg MDMA) N = 8
Początek badania	63,4 (7,9)	66,4 (13,6)
3 tygodnie po 2. sesji z MDMA	60,0 (6,8)	63,0 (17,8)
3 tygodnie po 3. sesji z MDMA	66,5 (7,6)	50,8 (19,7)
Wyniki w PDS:		
	Grupa kontrolna (25 mg MDMA) N = 4	Grupa badana (125 mg MDMA) N = 8
Początek badania	23,5 (1,9)	30,0 (6,3)
3 tygodnie po 3. sesji z MDMA	30,8 (6,2)	21,4 (11,9)

W nawiasach podano wartości odchyłeń standardowych.
N – liczebność grupy.

W grupie badanej i kontrolnej uzyskano obniżenie wyników zarówno w skali CAPS, jak i PDS. Tylko w PDS obniżenie wyników w grupie badanej względem grupy kontrolnej było statystycznie istotne. W fazie 2. eksperymentu u uczestników z grupy otrzymującej wcześniej aktywne placebo zastosowano 3 sesje terapii z użyciem MDMA. U wszystkich uczestników stwierdzono zdefiniowaną w badaniu odpowiedź kliniczną, a u połowy remisję zaburzenia (patrz tabela 5). W okresie obserwacji długofalowej wyniki CAPS obniżyły się o 24 punkty (35%) w grupie badanej, w porównaniu z 35-punktowym obniżeniem (52%) w „grupie skrzyżowanej”. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, zauważono jednak, że wzrost temperatury, ciśnienia tętniczego krwi oraz częstotliwości rytmu serca był większy przy stosowaniu dawki 125 mg (Oehen i wsp., 2013).

W 2018 roku opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w USA w latach 2010–2015. Dotyczyło populacji szczególnie narażonej na wystąpienie PTSD, tj. weteranów wojennych, strażaków i policjantów. 26 badanych przydzielono losowo do grup mających otrzymywać odpowiednio 30 mg, 75 mg i 125 mg MDMA na sesjach terapeutycznych.

W pomiarach posłużono się skalą CAPS. Szeroko zastosowano inwentarze i skale kliniczne do oceny innych funkcji psychicznych oraz objawów chorobowych (m.in.

Inwentarz Depresji Becka BDI-II, Skalę Doświadczeń Dysocjacyjnych DES II, Kwestionariusz Jakości Snu PSQI). Uzyskane wyniki w CAPS przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Średnie wyniki CAPS na początku badania, punkcie końcowym i po 12 miesiącach obserwacji (Mithoefer i wsp., 2018)

	Grupa kontrolna (30 mg MDMA) N = 7	Grupa badana (75 mg MDMA) N = 7	Grupa badana (125 mg MDMA) N = 12
Na początku badania	87,4 (14,1)	82,4 (17,3)	89,7 (17,3)
1 miesiąc po 2. sesji eksperymentalnej	76,0 (23,4)	24,1 (17,2)	45,3 (33,8)
Po 12 miesiącach obserwacji	52,7 (41,2)	28,3 (23,0)	37,8 (21,4)

W nawiasach podano wartości odchyłeń standardowych.
N – liczebność grupy.

Uczestnicy otrzymujący 75 i 125 mg MDMA mieli znacząco niższe wyniki w CAPS niż otrzymujący aktywne placebo (30 mg MDMA). Obserwowano także redukcję wyników w skalach dodatkowych. Nie znaleziono statystycznie istotnych różnic w wynikach grup otrzymujących 75 i 125 mg MDMA. U badanych w grupach z dawkami aktywnymi większy był odsetek zdefiniowanej remisji (odpowiednio 86% dla 75 mg i 58% dla 125 mg). U jednego z uczestników wystąpiły zaburzenia rytmu serca, które powiązane z zastosowaniem MDMA. Pacjent wymagał dobowej obserwacji w szpitalu. U pozostałych 20 uczestników raportowano łagodne i przejściowe działania niepożądane (Mithoefer i wsp., 2018).

Badanie Ot'alary i wsp. z lat 2012–2017 oceniało efekty oraz bezpieczeństwo zastosowania 2 dawek MDMA (100 mg i 125 mg) względem aktywnego placebo (40 mg) w czasie sesji eksperymentalnych. Do badania zakwalifikowano 28 uczestników z przewlekłym PTSD. I w tym badaniu grupy otrzymujące dawki aktywne osiągnęły w CAPS i skalach dodatkowych istotną redukcję wyników, a zmiany były trwałe w okresie obserwacji długofalowej. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Częściej jednak uczestnicy, u których stosowano dawki 100 i 125 mg MDMA zgłaszali działania niepożądane (Ot'alara i wsp., 2018).

W 2019 roku Mithoefer i wsp. opublikowali wyniki analiz dotyczące badań z terapią wspomaganą MDMA z lat 2004–2017. Stwierdzono, że grupy otrzymujące aktywne dawki MDMA miały statystycznie większą redukcję wyników w CAPS niż grupy kontrolne, polepszeniu uległy również wyniki w skalach dodatkowych. Uczestnicy terapii eksperymentalnej po 2 sesjach z MDMA średnio w 54,2-proc. uzyskiwali remisję (czyli nie spełniali kryteriów diagnostycznych PTSD według Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego). Leczenie było dobrze tolerowane (Mithoefer i wsp., 2019).

Tabela 5. Krótka charakterystyka badań z zastosowaniem w PTSD terapii wspomaganą MDMA (za: Bahji i wsp., 2020)

Badanie	Mithoefer i wsp. 2011	Oehen i wsp. 2013	Mithoefer i wsp. 2018	Ot'alara i wsp. 2018
Liczba uczestników	20	12	26	28
Średni wiek badanych w latach	40,4 (7,2)	41,4 (11,2)	37,2 (10,3)	42,0 (12,9)
Płeć badanych: Mężczyźni/Kobiety	3/17	2/10	19/7	19/9
Czas trwania PTSD u uczestników w miesiącach	40,4 (7,2)	41,4 (11,2)	37,2 (10,3)	42,0 (12,9)
Dawka eksperymentalna MDMA	125 mg	125 mg	75, 125 mg	75, 125 mg
Liczba sesji eksperymentalnych z MDMA	2	3	3	3
Grupa kontrolna	Placebo (laktoza)	Aktywne placebo 25 mg MDMA	Aktywne placebo 30 mg MDMA	Aktywne placebo 40 mg MDMA
Czas trwania obserwacji	2 miesiące	2 miesiące	2 miesiące	2 miesiące
Okres obserwacji długofalowej	17-74 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
Główne kryterium oceny	CAPS	CAPS, PDS	CAPS	CAPS
Kryteria odpowiedzi klinicznej:	> 30% obniżenie od linii bazowej w skali CAPS	> 15-punktowe obniżenie względem linii bazowej	> 30% obniżenie od linii bazowej w skali CAPS	> 30% obniżenie od linii bazowej w skali CAPS
Kryteria remisji:	Nie spełnia kryteriów PTSD wg DSM	Nie spełnia kryteriów PTSD wg DSM	Nie spełnia kryteriów PTSD wg DSM	Nie spełnia kryteriów PTSD wg DSM

W nawiasach podano wartości odchyłeń standardowych.

Przeglądu systematycznego oraz metaanalizy rezultatów badań Bouso i wsp. z 2008 roku, Mithoefera i wsp. z 2010 oraz 2018 roku, Oehena i wsp. z 2013 roku, a także Ot'alory i wsp. z 2018 roku dokonali Bahji i współpracownicy. Wyciągnięto wnioski, że badania dostarczyły umiarkowanej jakości dowodów, że psychoterapia z użyciem MDMA wydaje się potencjalnie bezpieczna, skuteczna w redukcji objawów oraz uzyskiwaniu remisji PTSD. Ponadto stwierdzono, że efekty takiej interwencji utrzymują się w czasie w populacji osób z przewlekłym, opornym na inne metody leczenia PTSD (Bahji i wsp., 2020).

Zastosowanie terapii wspomaganą MDMA w redukcji fobii społecznej (SAD) u osób dorosłych z całościowymi zaburzeniami rozwojowymi (ASD)

Zarówno efekty serotonergiczne MDMA, jak i te związane ze wzmaganiem wydzielania oksytocyny mają umożliwiać biologiczną redukcję lęku, wywoływać uczucia przynależności grupowej, zmniejszać negatywną atrybucję przypisywaną sygnałom odrzucenia w sytuacjach społecznych oraz ułatwiać nawiązywanie relacji terapeutycznej (Johansen, Krebs, 2009; Bershad i wsp., 2016b).

Badania obrazowe sugerują, że u osób z całościowymi zaburzeniami rozwojowymi (ang. *autism spectrum disorder*, ASD) inaczej niż u osób bez ASD przebiega aktywacja ciała migdałowatego i poszczególnych regionów kory mózgu w odpowiedzi na bodźce społeczne (Ashwin i wsp., 2007). Wydaje się, że MDMA ma potencjał do regulowania tej odpowiedzi (Gamma i wsp., 2000; Bedi i wsp., 2009). Dopatruje się również powiązań między mechanizmami rozpoznawania twarzy i jej ekspresji a potencjalnym działaniem MDMA (Hoshi i wsp., 2004).

Badano także, czy zastosowanie MDMA zwiększa tolerancję dotyku oraz uważność i wrażliwość na pozytywne sygnały społeczne (Bershad i wsp., 2019).

W okresie od 2014 do 2017 roku przeprowadzono badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania psychoterapii wspomaganą MDMA w redukcji fobii społecznej (ang. *social anxiety disorders*, SAD) u osób z ASD (Danforth i wsp., 2018).

12 uczestników z diagnozą ASD i przynajmniej umiarkowanym poziomem SAD zostało losowo przydzielonych do grupy badanej (8 osób, terapia z MDMA w dawce 75 mg / 100 mg lub 100 mg / 125 mg) albo kontrolnej (4 osoby, grupa otrzymująca placebo – kapsułki z laktozą). Po 3 przygotowujących sesjach psychoterapii uczestnicy brali udział w dwóch, oddzielonych miesięczną przerwą, sesjach eksperymentalnych z MDMA lub placebo. W ich trakcie stosowano strukturyzowane interwencje psychologiczne znane z badań nad zastosowaniem terapii z MDMA w PTSD (Mithoefer w wsp., 2011). Potrzeby pacjentów z ASD wymagały jednak pewnych modyfikacji metody (Danforth i wsp., 2016). Ponadto po każdej z sesji z MDMA prowadzono po 3 sesje psychoterapii bez użycia substancji. Obserwacja długofalowa obejmowała 6-miesięczny okres po ostatniej sesji eksperymentalnej.

Głównym kryterium kwalifikacji do badania i oceny skuteczności terapii były wyniki w Skali Lęku Społecznego Liebowitza (LSAS). Za pomocą skali ocenia się poziom lęku i unikania w różnych sytuacjach społecznych. Stopnie ciężkości SAD w skali zdefiniowano w badaniu według ilości punktów na odpowiednio: 0–54 – norma, 55–65 – umiarkowany poziom, 66–80 – znaczny, 81–95 – ciężki, 96–200 – bardzo ciężki. Istotną klinicznie odpowiedź zdefiniowano jako redukcję w skali LSAS o 20 punktów.

Tabela 6. Uśrednione wyniki w skali LSAS (Danforth i wsp., 2018)

	Grupa kontrolna – placebo N = 4	Grupa badana – MDMA N = 8
Początek badania	83,3 (11,9)	91,8 (15,8)
Miesiąc po 2. sesji eksperymentalnej	64,0 (13,3)	46,4 (15,2)
Po 6 miesiącach	60,0 (17,4)	42,9 (20,4)

W nawiasach podano wartości odchylenia standardowego.
N = liczebność grupy.

Grupa, w której przeprowadzono sesje terapii wspomaganej MDMA, osiągała istotne statystycznie zmniejszenie wyników w skali LSAS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 6-miesięcznej obserwacji obniżenie wyników w skali LSAS w grupie badanej było nadal większe niż w grupie kontrolnej. Po zakończeniu sesji eksperymentalnych do zakończenia obserwacji długofalowej odpowiednie wskaźniki LSAS w grupie badanej i kontrolnej uległy już niewielkim zmianom.

Istotną klinicznie odpowiedź uzyskało 75% badanych w grupie z MDMA w porównaniu z 50% w grupie placebo. W czasie obserwacji długofalowej redukcja objawów SAD w grupie otrzymującej MDMA utrzymała się.

W grupie osób, które otrzymywały MDMA, uczestnicy relacjonowali subiektywne polepszenie relacji interpersonalnych (rodziny, społecznych oraz relacji towarzyskich) oraz zmniejszenie reakcji lękowej w sytuacjach społecznych dotychczas je wywołujących (rozmowa, prowadzenie prezentacji). Niektórzy badani opisywali większy komfort w trakcie rozmowy o swoich uczuciach czy przy utrzymywaniu kontaktu wzrokowego z rozmówcą.

Z kolei obserwowane działania niepożądane były typowe dla narkotyku. Zauważono istotne statystycznie zwiększenie ciśnienia rozkurczowego krwi, temperatury ciała oraz częstotliwości rytmu serca. Parametry nie osiągnęły niebezpiecznego poziomu i uległy normalizacji po sesjach. W grupie otrzymującej MDMA uczestnicy częściej (w porównaniu z grupą placebo) zgłaszali objawy takie jak niepokój (75% vs 25%), problemy z koncentracją uwagi (62,5% vs 25%), zmęczenie, bóle głowy, nadwrażliwość na zimno. Objawy pojawiały się w okresie pierwszej doby po sesji. Częściej raportowano również obniżenie nastroju (25% MDMA vs 0% w grupie placebo). Badani z obu grup z podobną częstością zgłaszali natomiast zwiędnięte myśli samobójcze (w całym badaniu były one najczęściej zgłaszanym objawem) (Danforth i wsp., 2018).

Zastosowanie MDMA w terapii uzależnienia od alkoholu

Badacze proponujący eksplorowanie potencjału MDMA w terapii zespołu zależności alkoholowej (ZZA) kierowali

się przede wszystkim dwoma przesłankami – po pierwsze wynikami eksperymentalnego stosowania innych halucynogenów w terapii uzależnień, po drugie tezą, że pacjenci uzależnieni od alkoholu często mają w wywiadzie psychiczne urazy, zaburzenia nastroju oraz zaburzenia lękowe, co teoretycznie upodabnia ich do pacjentów z PTSD (Stewart, 1996; Spates i Souza, 2007).

Przeprowadzanie badań z użyciem MDMA w grupie pacjentów z ZZA jest trudne ze względu na występującą w tej grupie współchorobowość ogólnomedyczną (zaburzenia czynności wątroby, nadciśnienie tętnicze) oraz psychiatryczną (problematyka osobowościowa, stosowanie innych substancji psychoaktywnych, zaburzenia nastroju) (Sessa, 2018).

Pierwsze i jedyne, jak do tej pory, badanie stosowania psychoterapii z wykorzystaniem MDMA u pacjentów z ZZA przeprowadzane jest aktualnie w Wielkiej Brytanii (w Bristolu). Wstępne obserwacje z trwającego otwartego badania dotyczącego bezpieczeństwa, tolerancji i potencjalnej roli MDMA zastosowanego w tej grupie pacjentów opublikowano w połowie 2019 roku (Sessa i wsp., 2019). Kolejne wyniki mają zostać opublikowane po zakończeniu eksperymentu, a wnioski posłużyć przy projektowaniu badania randomizowanego.

20 uczestników z ZZA poddano 8-tygodniowej psychoterapii wspomaganej MDMA. Sesje prowadzone były przez parę terapeutów (kobietę i mężczyznę, psychiatrę i psychologa), mających doświadczenie w psychoterapii oraz terapii uzależnień. Opierano się na założeniach psychoterapii wspomaganej MDMA opracowanych przez MAPS. Pacjentom podawano MDMA w dawce 125 mg.

Badanie wciąż trwa. Opublikowano do tej pory dane z badania oraz 8-tygodniowej obserwacji, która miała miejsce po zakończeniu terapii, dotyczące 4 uczestników. Dwójka badanych utrzymała całkowitą abstynencję, pozostali mieli epizod spożycia niewielkiej ilości alkoholu. Żaden uczestnik nie miał problemów ze snem ani myśli samobójczych. Nie obserwowano obniżenia nastroju ani żadnych poważniejszych somatycznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem MDMA. Wskaźniki lęku, depresji oraz jakości funkcjonowania oceniane za pomocą innych stosowanych w badaniu kwestionariuszy uległy poprawie.

Opublikowane wstępne wyniki badania wydają się potwierdzać hipotezę, że terapia z użyciem MDMA może być bezpiecznie stosowana w warunkach klinicznych w populacji pacjentów z ZZA (Sessa i wsp., 2019).

Inne badania dotyczące MDMA

Aktualnie planowanych lub realizowanych jest wiele badań klinicznych mających na celu pełne poznanie działania MDMA oraz skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania substancji w wybranych zaburzeniach. Badania te zebrano w tabeli 7.

Tabela 7. Przykłady innych badań dotyczących MDMA

Nazwa	Organizator/miejsce	Liczba uczestników	Nr próby klinicznej	Początek badań
Badanie zastosowania psychoterapii z MDMA w lęku związanym z chorobami terminalnymi	MAPS, USA	18	NCT02427568	2015
Badanie zastosowania psychoterapii z MDMA w zaburzeniach odżywiania	MAPS, USA	36	NCT04454684	2020
Badanie reakcji na LSD przy jednoczesnym zastosowaniu MDMA u zdrowych osób	Szpital Uniwersytecki w Bazylei, Szwajcaria	24	NCT04516902	2021

Tabela 8. Przykładowe słabości metodologiczne badań nad terapeutycznym zastosowaniem substancji halucynogennych

<ul style="list-style-type: none"> - mała liczba badanych - trudności w jednoznacznej ocenie, co wynika z działania SPA, a co ze stosowanej psychoterapii - brak standaryzacji optymalnego dawkowania substancji - brak dokumentacji przebiegu sesji eksperymentalnych - sposoby oceny działań niepożądanych - świadomość uczestników otrzymywania narkotyku - wpływ środków halucynogennych na skłonność do poddawania się sugestiom - stosowanie do ocen subiektywnych kwestionariuszy
--

Za i przeciw MDMA, czyli o bezpieczeństwie stosowania

W literaturze często pojawiają się zarzuty dotyczące słabości metodologicznych badań nad zastosowaniem klinicznym halucynogenów. Ich podsumowanie dokonano w tabeli 8 (Krediet i wsp., 2020; Begola i Schillerstrom, 2019; Muttoni i wsp., 2019).

Dopiero od niedawna dzięki wsparciu finansowemu organizacji non profit (takich jak MAPS) i przyzwoleniu organizacji rządowych (np. Food and Drug Administration w USA) otwierają się możliwości przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Istnieje wiele wyzwań, z jakimi muszą zmierzyć się badacze, aby możliwe było rzeczywiste poznanie potencjału terapeutycznego i ograniczeń w stosowaniu halucynogenów (Sellers i Leidermann, 2018).

Za jeden z podstawowych mechanizmów terapeutycznego działania MDMA uważa się modulację wydzielania oksytocyny. Zatem istnieje wątpliwość, czy w celu wywołania działań leczniczych należy stosować MDMA, kiedy oksytocynę hipotetycznie można podawać donosowo (z ominięciem bariery krew-mózg) (Lima i Rodrigues, 2019; Schenk i Newcombe, 2018; Parrot, 2014).

Doznania psychodeliczne w czasie sesji z MDMA bywają wyzwaniem i barierą dla niektórych pacjentów. Efekty takich sesji mogą być nieprzewidywalne z punktu widzenia procesu terapeutycznego i przy błędach terapeutów prowadzić do nieszczęśliwych następstw (Parrot, 2014).

MDMA może mieć również potencjał uzależniający. Obawy budzi możliwość sięgania po narkotyk w warunkach ulicznych, w ramach „samoleczenia” już po pozytywnym zakończeniu terapii.

Przeprowadzenie psychoterapii wspomaganą MDMA wymaga określonej struktury oraz obecności

przeszkolonych i doświadczonych terapeutów. Badania eksperymentalne wstępnie wykazały redukcję objawów różnych zaburzeń psychicznych dzięki terapii z MDMA w czasie krótszym niż przy dotychczas rekomendowanych metodach. Dawałoby to możliwość zredukowania konieczności długoterminowego przyjmowania leków czy uczęszczania na psychoterapię. Eliminowałoby również efekt braku współpracy pacjenta czy przerywania przez niego terapii (Muttoni i wsp., 2019). Jednak należy się zastanowić, na ile w wielu krajach możliwe będzie przeprowadzenie tak skomplikowanej formy terapii i jakich środków finansowych będzie to wymagać.

Najważniejsze pozostaje jednak pytanie: czym właściwie ma być MDMA? Rozważa się rejestrację MDMA jako leku. W przedstawionych w artykule badaniach MDMA sama w sobie nie jest „lekiem”, a jedynie katalizatorem terapii. Charakter leczniczy ma psychoterapia, którą w swoisty sposób MDMA ułatwia. Taka terapia nie jest kierowana na zaburzenie, a na konkretne osoby, które mają trudności ze skorzystaniem z oferty samej psychoterapii (Morgan, 2020).

MDMA budzi również uzasadnione obawy jako narkotyk mogący wywoływać groźne objawy niepożądane już po jednorazowym użyciu (Boxler i wsp., 2017). Badania na zwierzętach wykazały całą gamę deficytów i zaburzeń wynikających z podawania MDMA. Podobnie groźne powikłania obserwuje się w codziennej praktyce medycznej (Schenk i Newcombe, 2018). Zwolennicy terapii wspomaganą MDMA twierdzą jednak, że wnioski z badań na zwierzętach trzeba bardzo ostrożnie przenosić na ludzi.

Wątpliwości dostarczają przede wszystkim skrajne odmienności farmakokinetyki oraz farmakodynamiki MDMA u ludzi i u zwierząt. Przykładowo neurotoksyczność jako wynik działania substancji stwierdzona

została przede wszystkim w badaniach na zwierzętach, w których długotrwale stosowano duże dawki MDMA. Brak jednoznacznego ustalenia kwestii dawkowania, sposobu podawania, sposobu pomiaru neurotoksyczności czy odpowiedniego gatunku zwierzęcia doświadczalnego zawsze będą rodziły wątpliwości metodologiczne w tego typu badaniach (Dunlap i wsp., 2018). Kontrowersje budzi także związek pomiędzy występowaniem zmian neurologicznych a stosowaniem MDMA. Badania obrazowe nie rozstrzygają ostatecznie wątpliwości, czy MDMA jest w tym zakresie bezpieczne, czy nie (Mueller i wsp., 2016; Garg i wsp., 2015).

Nasuwa się również pytanie, czy obserwowane u osób długotrwale stosujących MDMA deficyty funkcji poznawczych wynikają z działania narkotyku, czy są raczej skutkiem nadużywania przez te osoby różnych substancji psychoaktywnych (Dunlap i wsp., 2018; Szigeti i wsp., 2018). Kontrargumentem przeciwko badaniom wykazującym odległe powikłania jest teza, że „uliczne” stosowanie MDMA jest czym innym niż „kliniczne” wykorzystanie MDMA. Bierze się pod uwagę fakt przyjmowania bez oceny obciążeń somatycznych i brak jakiegokolwiek monitoringu działania substancji w warunkach rekreacyjnych (Sessa, 2017).

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii z MDMA nie odnotowywano poważnych działań niepożądanych. Podsumowując wyniki tych badań, można wskazać, że najczęściej zgłaszanymi skutkami ubocznymi były lęk (w tym napady paniki), obniżony nastrój, drażliwość. Ponadto uczestnicy

relacjonowali uczucie zmęczenia, utratę apetytu, bóle i zawroty głowy, bruksizm, nudności, uczucie zimna. Obserwowano również nieznaczną hipertermię, przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzenia równowagi. Objawy miały w przeciągu tygodnia. Nie stwierdzono istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Należy jednak podkreślić, że badania obejmowały małą grupę wyselekcjonowanych osób bez obciążeń somatycznych.

Obawy budzi także występowanie zespołu odstawiennego i ryzyko suicydalne po ustąpieniu działania MDMA. Ustalono jednak, że zespół *mid-week blues* wynika przede wszystkim z braku snu, nadmiernej aktywności fizycznej, ograniczenia przyjmowania posiłków, używania innych substancji psychoaktywnych (Sessa, 2017; Curran, 1997).

Podsumowanie

Przeprowadzone dotychczas badania wstępnie wykazały, że psychoterapia wspomagana MDMA może być bezpiecznie przeprowadzana w warunkach klinicznych i powoduje istotną klinicznie redukcję objawów w różnych zaburzeniach psychicznych, wobec których tradycyjne metody leczenia okazały się mało skuteczne.

Potrzebne są jednak dalsze badania w celu niebudzącego wątpliwości potwierdzenia działania terapeutycznego tej substancji, określenia skutków ubocznych oraz oceny długofalowych efektów jej stosowania. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: KK – 40%; LC – 25%; KMW – 10%; MJ-K – 25%

References / Piśmiennictwo

1. Ashwin C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, O'Riordan M, Bullmore ET. Differential activation of the amygdala and the “social brain” during fearful face-processing in Asperger syndrome. *Neuropsychologia* 2007; 45(1): 2–14.
2. Bahji A, Forsyth A, Grolla D, Hawken ER. Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2020; Volume 9610: Article 109735.
3. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 207:73–83.
4. Begola MJ, Schillerstrom JE. Hallucinogens and Their Therapeutic Use: A Literature Review *J Psychiatr Pract* 2019; 25(5): 334–346.
5. Bershad AK, Mayo LM, Van Hedger K, McGlone F, Walker SC, de Wit H. Effect of MDMA on attention to positive social cues and pleasantness of affective touch. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1698–1705.
6. Bershad AK, Miller MA, Baggott MJ, de Wit H. The effects of MDMA on socio-emotional processing: does MDMA differ from other stimulants? *J Psychopharmacol* 2016; 130: 1248–1258 (a).
7. Bershad AK, Weafer JJ, Kirkpatrick MG, Wardle MC, Miller MA, deWit H. Oxytocin receptor gene variation predicts subjective responses to MDMA. *Soc Neurosci* 2016; 11: 592–599 (b).
8. Betzler F, Viohl L, Romanczuk-Seiferth N. Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review. *Eur J Neurosci* 2017 45 (1): 34–44.
9. Bouso JC, Doblin R, Farre M, Alcazar MA, Gomez-Jarabo G. MDMA assisted psychotherapy using low doses in a small

- sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs* 2008; 40(3): 225–236.
10. Boxler MI, Liechti ME, Schmid Y *et al*. First time view on human metabolome changes after a single intake of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy placebo-controlled subjects. *J Proteome Res*. 2017; 16: 3310–3320.
 11. Cami J, Farre M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San L, de la Torre R. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (“ecstasy”): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 455–466.
 12. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B *i* *wsp*. The effects of acutely administered 3,4-methylenedioxy-methamphetamine 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): 554–562.
 13. Clark ChM, Frye ChG, Wardle MC, Norman GJ, de Wit H. Acute Effects of MDMA on Autonomic Cardiac Activity and Their Relation to Subjective Prosocial and Stimulant Effects *Psychophysiology* 2015; 52(3): 429–35.
 14. Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA (‘ecstasy’) experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 1137–1145.
 15. Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of \pm 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’): week-end ‘high’ followed by mid-week low. *Addiction* 1997; 92: 821–31.
 16. Dahlgren MK, Laifer L M, VanElzakker MB, Offringa R *et al*. Diminished medial prefrontal cortex activation during the recollection of stressful events in an acquired characteristic of PTSD *Psychol Med* 2018;48(7):1128–1138
 17. Danforth AL, Grob ChS, Struble Ch, 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): 3137–3148.
 18. Danforth AL, Struble ChM, Yazar-Klosinski B, Grob ChS. MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016; 64: 237–249.
 19. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-methylenedioxy-methamphetamine. *ACS Chemical Neuroscience* 2018; 9 (10): 2408–2427.
 20. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 84(A), 8: 221–228.
 21. Foa EB, Riggs DS, Dancu CV, Rothbaum BO. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1993, 6, 459–473.
 22. Francati V, Vermetten E, Bremner JD. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depress Anxiety* 2007; 24: 202–218.
 23. Freye E. *Pharmacological Effects of MDMA in Man. Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*. Springer Netherlands, 2009.
 24. Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX. 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [3 H](5)-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 388–395.
 25. Garg A, Kapoor S, Goel M, Chopra S, Chopra M, Kapoor A *et al*. Functional Magnetic Resonance Imaging in Abstinent MDMA Users: A Review. *Current Drug Abuse Reviews* 2015; 8 (1): 15–25.
 26. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emergency Medicine Australasia* 2008; 20 (5): 391–402.
 27. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 319–27.
 28. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996; 73: 103–107.
 29. Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology* 2002; 162: 396–405.
 30. Hoshi R, Bisla J, Curran HV. The acute and sub-acute effects of “Ecstasy” (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76(3): 297–304.
 31. Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C *et al*. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; 9: 1645–1652.
 32. Johansen PO, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009; 23 (4): 389–391.
 33. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7).
 34. Kirkpatrick MG, Lee R, Wardle MC, Jacob S, de Wit H. Effects of MDMA and Intranasal Oxytocin on Social and Emotional Processing *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(7): 1654–1663.
 35. Kittler K, Lau T, Schloss P. Antagonists and substrates differentially regulate serotonin transporter cell Surface expression in serotonergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 629: 63–67.
 36. Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA, Hayes RJ, Stein EA, Huestis MA. Plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine after controlled oral administration to young adults. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 320–332.
 37. Krediet E, Bostoen T, Brecksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2020; 20(20): 1–16.
 38. Kuypers KP, Dolder PC, Ramaekers JG, Liechti ME. Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: A pooled sample of placebo-controlled studies. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2017; 31: 589–598
 39. Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B, comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 231–238.
 40. Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology* 2001; 154: 161–168.
 41. Lima JPC, Rodrigues AL. Nasal Oxytocin: Facts and Routes. *Acta Psychopathol* 2019; Vol. 5 No.1: 1.
 42. Martinez-Turrillas R, Moyano S, Del Rio J, Frechilla D. Differential effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, “ecstasy”) on BDNF mRNA expression in rat frontal cortex and hippocampus. *Neurosci. Lett.* 2006; 402: 126–130.
 43. Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J *et al*. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylene-dioxy-methamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:136–45.

44. McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA. (+/-)3,4-Methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 11–16.
45. Mithoefer MC, A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Version 8.1 <http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd> 2017 (dostęp 14.06.2020)
46. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer AT, Mark 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 trial. *Psychopharmacology* 2019; 236: 2735–2745.
47. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J *et al.* 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (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; Vol. 5, No. 6: p. 486–497.
48. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Jerome L, Ruse J, Doblin R *et al.* A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (Version 8.1) 2017; https://s3-us-west-1.amazonaws.com/mapscontent/research-archive/mdma/TreatmentManual_MDMAAssistedPsychotherapyVersion+8.1_22+Aug2017.pdf (dostęp 14.06.2020).
49. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of (+/-)3,4-methylenedioxy-methamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacology* 2010; 25(4): 439–452. [Późniejsze erraty: *J Psychopharmacol.* 2011; 25(6): 852 *J Psychopharmacol.* (Oxf.) 2011; 25(4): 439–452].
50. 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-methylenedioxy-methamphetamine assisted psychotherapy: a prospective long term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013; 27(1): 28–39.
51. Morgan L. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't. *Morgan Ann Gen Psychiatry* 2020; 19–33.
52. Mueller F, Lenz C, Steiner M, Dolder PC, Walter M, Lang UE *et al.* Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 62, 21–34.
53. Muttoni S, Ardissino M, Ch John. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord* 2019; 258: 11–24.
54. Nichols DE, Hoffman AJ, Oberlender RA, Jacob P 3rd, Shulgin A.T. Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: representatives of a novel therapeutic class. *J Med Chem* 1986; 29: 2009–2015.
55. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized controlled pilot study of MDMA (+/-)3,4-Methylenedioxy-methamphetamine) - assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* (Oxf.) 2013; 27(1): 40–52.
56. Ogden P, Pain C, Fisher J. A sensorimotor approach to the treatment of trauma and dissociation. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 263–279.
57. Ot'álora GM, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer JW, Giron SG, Jerome L *et al.* 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol.* (Oxf) 2018; 32(12): 1295–1307.
58. Pagliaro LA, Pagliaro AM. *Child and Adolescent Drug and Substance Abuse: A Comprehensive Reference Guide*, Routledge 2019.
59. Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition before, during, and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology* 1998; 139: 261–8.
60. Parrott AC. The Potential Dangers of Using MDMA for Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46: 37–43.
61. Passie T. Healing with entactogens: Therapist and patient perspectives on MDMA-assisted group psychotherapy. *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*, 2012.
62. Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1: 273–277.
63. 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): 377–392.
64. Próba kliniczna nr: NCT02427568 MDMA-assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With a Life-threatening Illness <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427568?cond=mdma&draw=2&rank=15> (dostęp 22.08.2020).
65. Próba kliniczna nr NCT04158778: Bristol Imperial MDMA in Alcoholism Study (BIMA) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158778?cond=mdma&draw=3&rank=38> (dostęp 14.06.2020).
66. Próba kliniczna nr: NCT04454684 A Multi-site Study of MDMA-Assisted Psychotherapy for Eating Disorders (MED1) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04454684?cond=mdma&draw=2&rank=44> (dostęp 22.08.2020).
67. Próba kliniczna nr NCT04516902 Effects of MDMA Co-administration on the Response to LSD in Healthy Subjects (LSD-MDMA) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516902?cond=mdma&draw=2&rank=32> (dostęp 22.08.2020).
68. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-Methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 5–10.
69. Schenk S, Newcombe D. Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in Psychiatry Pros, Cons, and Suggestions. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38(6): 632–638.
70. Schmid Y, Hysek CM, Simmler LD, Crockett MJ, Quednow BB, Liechti ME. Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *J Psychopharmacol* (Oxf) 2014; 28: 847–856.
71. Sellers EM, Leiderman DB. Psychedelic Drugs as Therapeutics: No Illusions About the Challenges. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2018; 103: 561–564.
72. Sessa B. Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now? *Neuropharmacology* 2018; 142: 83–88.
73. Sessa B. Why Psychiatry Needs 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective. *Neurotherapeutics* 2017; 14(3): 741–749.
74. Sessa B, Sakal Ch, O'Brien S, Nutt D. First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder: preliminary data on the first four participants. *BMJ Case Reports*, 2019; doi: 10.1136/bcr-2019-230109.

75. Spates R, Souza T. Treatment of PTSD and Substance Abuse Comorbidity. *The Behavior Analyst Today* 2007; 9 (1): 11–26.
76. Spitzer M, Franke B, Walter H, Buechler J, Wunderlich AP, Schwab M *et al.* Enantio-selective cognitive and brain activation effects of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in humans. *Neuropharmacology* 2001; 41: 263–271.
77. Stewart SH. Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull* 1996; 120 (1): 83–112.
78. Szigeti B, Winstock AR, Erritzoe D, Maier LJ. Are ecstasy induced serotonergic alterations overestimated for the majority of users? *J Psychopharmacol* 2018; 32 (7): 741–748.
79. Tancer M, Johanson CE. The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 189: 565–573.
80. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Lopez CH, Mas M, Ortuno J *et al.* Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 914: 225–237.
81. Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of ‘ecstasy’ (MDMA). *JAMA* 1988; 259: 1649–1650.
82. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (“ecstasy”) in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 241–251.
83. Weathers FW, Keane TM, Davidson J. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001; 13:132–156.
84. Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:1605–1612.
85. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl. Psychiatry* 2015; 5, e634.
86. 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): 2883–2895.