



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for Psykologi – Det Helsevitenskapelige Fakultet

Effekten og virksomme mekanismer i 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) - assistert psykoterapi for langvarig posttraumatisk stresslidelse (PTSD)

En systematisk litteraturgjennomgang

Rune Aleksander Winther

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol. PSY-2901. Mai 2020



Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Forord..... | 3 |
| Sammendrag..... | 4 |
| 1.0 Innledning | 5 |
| 1.1 Bakgrunn for valg av tema..... | 5 |
| 1.2 Studiens formål..... | 6 |
| 1.3 Begrepsavklaring..... | 7 |
| 2.0 Teori..... | 7 |
| 2.1 MDMA - definisjon og historie..... | 7 |
| 2.2 Sikkerhet..... | 11 |
| 2.3 PTSD - bakgrunn for lidelsen..... | 13 |
| 2.4 Prevalens i Norge..... | 15 |
| 2.5 Behandling av PTSD..... | 15 |
| 2.6 Kjennetegn hos personer som ikke oppnår adekvat effekt av behandling for PTSD..... | 16 |
| 2.7 Kompleks PTSD - bakgrunn for lidelsen..... | 20 |
| 2.8 Hvordan gjennomføres MDMA-assistert psykoterapi?..... | 22 |
| 3.0 Metode..... | 25 |
| 3.1 Søkestrategi..... | 25 |
| 3.2 Inklusjonskriterier..... | 26 |
| 3.3 Eksklusjonskriterier..... | 26 |
| 3.4 Dataauthenting..... | 26 |
| 3.5 Statistisk analyse..... | 26 |
| 3.6 Begrensninger..... | 27 |
| 4.0 Resultater..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 4.1 Effekt..... | 28 |
| 4.2 Virkningsmekanismer..... | 30 |
| 5.0 Diskusjon..... | 40 |
| 5.1 Effekten av MDMA-assistert psykoterapi for langvarig PTSD..... | 41 |
| 5.2 Potensielle virkningsmekanismer i MDMA-assistert psykoterapi..... | 42 |
| 5.3 Fenomenologiske likheter mellom beskrivelser av tilfriskning hos kvinnelige pasienter med barndomstraumer, og beskrivelser av pasienter som har gjennomgått MDMA-assistert psykoterapi..... | 47 |
| 5.4 Videre forskning - bruk av MDMA i andre psykoterapimetoder..... | 49 |
| 5.5 Begrensninger..... | 53 |
| 5.6 Konklusjon..... | 53 |
| 6.0 Referanser..... | 55 |

Forord

Jeg komponerer elektronisk musikk og jobber som DJ på fritiden. I den forbindelse har jeg blitt eksponert for fester og ravefester på nattetid der ulike stoffer, blant annet MDMA, ble åpenbart inntatt for rekreasjonelt bruk. På samme tidspunkt på profesjonsstudiet i psykologi lærte klassen min å bruke databaser til å finne fagartikler, og jeg søkte i den sammenhengen på MDMA for å erverve vitenskapelig kunnskap om temaet. Dette har ledet frem til en stor nysgjerrighet og motivasjon til å forstå hvordan MDMA-assistert psykoterapi kan hjelper personer med traumelidelser. I mange år har det å utforske hvordan psykedelika kunne bidra til samfunnet fra et medisinsk perspektiv vært ensbetydende med karriereselv mord (Sessa, 2012). I dag kan det observeres en større aksept for forskning på psykedelika, og i Norge ble Norsk Forening for Psykedelisk Forskning (NFPPF) lansert på kulturhuset i Oslo 17.10.19

Jeg gleder meg til å bidra i utviklingen av dette forskningsfeltet.

Takk til de flotte ansatte ved Viken - Senter for psykiatri og sjelesorg for å ha gitt meg gode rammer og en lærerik praksisperiode på traumeteamet, og i ordinært arbeid ved familieteamet. Takk til veilederne mine; Torstein Låg som har godkjent valg av metode, og Eva Therese Næss som har gitt meg god tilbakemelding på det faglige rundt PTSD. Takk til familien min, spesielt mamma Siv Karin Jensen Winther og pappa Geir Inge Winther. Dere har gitt meg en trygg og opplevelsesrik oppvekst som jeg setter utrolig stor pris på. Takk til samboeren min Bodil Johnsen og hundene våre Selma og Falke for masse kjærighet og godt selskap.

01.05.20, Andslimoen, Rune Aleksander Winther.

Sammendrag

Psykoteraier for posttraumatisk stresslidelse (PTSD) som benyttes i primærhelsetjenesten, har høye frafallsrater og gir ikke adekvat behandlingseffekt for opptil halvparten av pasientene i klinisk setting. Farmakoterapi blir anvendt sammen med eller uten psykoterapi i behandling av PTSD, men fører ofte ikke til en tilfredsstillende bedring og kan føre til problematiske bivirkninger. Formålet med denne studien var å undersøke effekten og mulige virksomme mekanismer i 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assistert psykoterapi, som tenkes å ha helbredende effekt ved langvarig PTSD. Et systematisk søk ble benyttet til å undersøke effekten av MDMA-assistert psykoterapi for personer med langvarig PTSD uten adekvat effekt av tidligere behandling. Effektstørrelsen var stor (Cohens $d=0.8$) i en samling av seks fase 2 studier ($n=105$), der MDMA-assistert psykoterapi signifikant reduserte symptomtrykket målt ved CAPS-IV sammenlignet med kontrollgruppen (MMRM, estimert forskjell i gjennomsnitt (SE) mellom gruppene -22.0 (5.17), $p < 0.001$). En evaluering av skåren på *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5* (CAPS-IV) 1-2 måneder etter den andre sesjonen med MDMA-assistert psykoterapi, viste at 54,2 prosent deltakere i den aktive gruppen ($n=72$) ikke lenger møtte kriteriene for PTSD, sammenlignet med 22,6 prosent i kontrollgruppen ($n=31$). Potensielle virksomme mekanismer ble identifisert og diskutert i lys av årsaker til manglende behandlingseffekt. Resultatene indikerte at virkningsmekanismer i MDMA som økt terapeutisk allianse og trygghet, kan være til fordel for andre psykoterapeutiske metoder. Resultater fra pågående fase 3 studier er nødvendig for å konkludere om behandlingseffekten er reliabel i en større utvalgsgruppe. Hvis de lovende resultatene replikeres kan MDMA-assistert psykoterapi for langvarig PTSD bli godkjent av *Federal Drug Agency* (FDA) i 2022.

Nøkkelord: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA, PTSD, kompleks PTSD, MDMA-assistert psykoterapi, systematisk litteraturstudie

1.0 Innledning

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Til tross for dagens behandlingsoalternativer, er det en stor andel pasienter med posttraumatisk stresslidelse (PTSD) som ikke oppnår adekvat behandlingseffekt av psykoterapeutisk behandling i førstelinjen (primærhelsetjenesten), noe som gjør at flere utvikler langvarige PTSD-symptomer (Steenkamp et al., 2015). Adekvat behandlingseffekt er definert som en nedgang i rapporterte symptomer på minst 10 til 12 poeng (Steenkamp et al., 2015). Det er mellom 13 til 40 prosent som faller fra behandling i randomiserte kontrollerte studier (RCT) (Nacasch et al., 2011; Foa et al., 2005; Schnurr et al., 2007), men tallet kan være så høyt som 50 prosent i kliniske settinger (Miles & Thompson, 2016, Watts et al., 2014; Najavits 2015). Tilgjengelige medikamentelle behandlinger for PTSD er ikke ansett som mer effektiv enn psykoterapi og kan gi alvorlige bivirkninger (Lee, 2016). MDMA-assistert psykoterapi er en behandlingso metode som er utviklet på grunn av behovet for flere effektive behandlinger som er tilpasset personer med PTSD som ikke opplever adekvat behandlingseffekt i primærhelsetjenesten.

Det virker å være uenighet i det norske psykologfaglige forum hvorvidt MDMA-assistert psykoterapi er effektivt i behandling av PTSD. I 2016 møtte nyheten om at forskning på MDMA og psykedelika skulle presenteres på psykologikongressen motstand fra medlemmer i Psykologforeningen (Helmikstøl & Halvorsen, 2016). I det norske psykologtidsskriftet uttalte rusforsker Ove Heradstveit at ifølge oversiktsartikkelen Sessa (2019), vet en ikke nok om effekten av MDMA-assistert psykoterapi i behandling av PTSD, og at det ikke holder med anekdoter som at "MDMA virker" (Helmikstøl & Halvorsen, 2020). Derfor er en studie på om MDMA virker i alle høyeste grad relevant.

I kunnskapsbasert praksis er det et viktig prinsipp å henvende seg til oppsummert forskning som ligger i de øverste nivåene av evidenspyramiden (Kunnskapbasert Praksis, i.d.). Evidenspyramiden består av fem nivåer; nivå 1 er enkeltstudier, nivå 2 er systematiske oversikter som Cochrane Library, nivå 3 er kunnskapsbaserte retningslinjer som fagprosedyrer.no, nivå 4 er kliniske oppslagsverk som UpToDate og BMJbestpractice og nivå 5 er systemer.

I databasen UpToDate er det sitert følgende:

MDMA — Research on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in conjunction with a manualized, nondirective psychotherapy, at an early investigational stage, has shown evidence of a dose-response association (Mithoefer, 2018). It is far too early in the study of this drug for PTSD to make recommendations about its utility (Murray, 2019).

I databasen BmjBestpractice (Zammit, Hoskins, Lewis, 2019) beskrives det tre studier som viser lovende effekter for MDMA-assisted psykoterapi for PTSD, uten noen videre konklusjon. Ved å henvende seg til høyere nivå for samlet empirisk kunnskap gis det et inntrykk av at MDMA-assistert psykoterapi har et tynt forskningsgrunnlag. Dette kan være en av flere årsaker til at flere fagpersoner har en avvisende holdning til forskningsgrunnlaget.

1.2 Studiens formål

Med henblikk til bakgrunn for valg av tema har studien som formål å gjennomføre et systematisk litteratursøk for å besvare forskningsspørsmålene: er MDMA-assistert effektivt i behandling av langvarig PTSD? Hvilke potensielle virkningsmekanismer ligger til grunn for behandlingens effekt?

Disposisjonen til studien er flersidig i sin natur. MDMA blir definert og substansens historie og sikkerhet blir gjennomgått. Det vil bli redegjort for bakgrunnen til posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og prevalens i Norge. Retningslinjer for behandling av PTSD i

primærhelsetjenesten, samt kjennetegn for pasienter som ikke oppnår adekvat effekt blir gjennomgått. Kompleks PTSD og utfordringer knyttet til behandling diskuteres.

1.3 Begrepsavklaring

I den gjennomgåtte litteraturen anvendes ofte begrepet “behandlingsresistens” hos pasienter der behandlingen ikke har virket. Med dette menes at behandlingen ikke har virket i å redusere symptomene adekvat. At et menneske blir kalt “behandlingsresistent” kan tolkes som at personen har utviklet motstandskraft mot behandling, og kan i verste fall oppleves som at skylda blir lagt på pasienten. For å unngå en skjev maktbalanse, kan det i stedet fremmes et perspektiv for at lidelsen ikke har blitt vellykket behandlet, eller at behandler ennå ikke har funnet en nyttig behandling. Ordet kronisk ble vurdert å erstatte “behandlingsresistent”, men har også en undertone om at lidelsen er uhelbredelig. Vurderingen falt til slutt på å anvende ordet “langvarig”, som er tilstrekkelig dekkende.

2.0 Teori

2.1 MDMA - definisjon og historie

MDMA eller 3,4 metylendioksymetamfetamin er en syntetisk substans faller inn mellom kategoriene psykedelika og stimulant (Oberlender & Nicholms, 1988). Pasienter som inntar MDMA opplever forbedret humør, velvære, lykke, avslapping, emosjonell sensitivitet og responsivitet, følelse av nærhet til andre, økt åpenhet, og eufori; og blir derfor klassifisert som et entaktogen, eller empatogen. (Thal og Lommen 2018; Sáez-Briones & Hernández, 2013). Termene ble utviklet som et forsøk på å differensiere substansens effekt fra andre typer substanser som LSD og psylocybin (psykedelika) og amfetamin (stimulant). MDMA sin farmakologiske profil ligner kjemisk på amfetamin og meskalin, men utøver derimot hovedsakelig sin effekt på serotonintransportørene (Oberlender & Nicholms, 1988). Det er en psykoaktiv substans som i tillegg frigjør noradrenalin og dopamin ved å hindre opptaket i

synapsespalten (Feduccia og Mithoefer, 2018). I tillegg stimulerer den nevrohormonelle signaler som oxytosin, prolaktin, kortisol og vasopressin (Parrot, 2016). I motsetning til andre klassiske psykedelika som LSD og psilocybin, produserer MDMA bare milde visuelle effekter og fører svært sjeldent til hallusinasjoner (Holze et al., 2020).

Historien om MDMA har vært offentlig tilgjengelig siden 1980-tallet. Den fulle historien går derimot enda lengre tilbake, til omkring 1912. MDMA ble oppdaget, forsket på, og syntetisert av det tyske farmasøytiske selskapet Merck under utvikling av medisin for å stoppe blødninger (Shulgin, 1990). Videre dukket denne substansen opp i varierende kontekster, hovedsakelig i vitenskapelig litteratur publisert mellom 1912 og 1953, og fant til slutt sin vei inn i det kjemiske korpset i USA, der denne substansen blant andre såkalte «hjernevaskende våpen» ble hemmelig testet på potensielle spioner (Holland, 2001; Shulgin, 1990). Det kjemiske korpset er avdelingen i USA sin hær som arbeider med å forsvare mot biologiske, kjemiske og kjernefysiske våpen.

MDMA drev deretter bort fra offentlig oppmerksomhet innenfor klinisk, medisinsk og forskningsmiljø frem til kjemikeren Sasha Shulgin syntetiserte det i 1976. Shulgin (1978) publiserte sammen med sin medarbeider, kjemikeren David Nichols, en artikkel som reflekterte rundt den subjektive opplevelsen av substansen, og uttalte at den førte til endret bevissthetstilstand med emosjonelle og sensuelle undertoner. Det at MDMA skaper følelse av empati var et nytt element som ble brukt i terapeutiske miljø, og viste seg å være det tidlige stadiet i bruken av entaktogenen-fokusert terapi. Bruken av MDMA ble raskt spredt i det psykoterapeutiske miljøet rundt i California på slutten av 1970-tallet, som åpnet opp en ny terapeutisk tilnærming i utforskningen av psyken. Den pensjonerte terapeuten Leo Zeff var imponert av det han mente var et kraftfullt verktøy, og returnerte fra sin pensjonisttilværelse for å bidra til utviklingen av en behandlingsmetode, og introduserte mange andre terapeuter til substansen (Stolaroff, 2005).

Den terapeutiske bruken spredte seg videre gjennom undergrunnsnettverk for terapeuter sent på 1970 og tidlig 1980-tallet. Shulgin (1995) beskrev at rundt 4000 terapeuter ble introdusert til MDMA under Zeffs gjenkomst til feltet (Holland, 2001). Han skrev også at MDMA raskt ble psykoterapeuters favorittverktøy fordi det kunne trygt gis til personer som var for emosjonelt skjøre til å ha nytte av andre psykedelika. Han skrev videre at det var lite tap av kontroll av bevisstheten med MDMA, og at det ikke produserte dramatiske visuelle effekter assosiert med psykedelika - noe som kan være forstyrrende og ikke nødvendigvis bidro til å øke den ønskelige kvaliteten på den indre opplevelsen. Observasjoner ga et unikt innblikk i den subjektive og empatiske virkeligheten i bruken av MDMA, og til de positive assosiasjonene substansen kan ha i kontekst av en terapeutisk sesjon.

Ettersom den terapeutiske bruken av MDMA spredte seg uformelt blant terapeuter, ble det oppdaget økt rekreasjonell bruk i ikke-terapeutiske sirkler, primært i klubber i forskjellige byer i USA. Ulike organisasjoner og steder på tvers av Texas solgte mengder av MDMA lovlig, noe som kan ha ført til at Drug Enforcement Administration (DEA) var raskt ute med å gjøre substansen ulovlig den 27. juli 1984 (Holland, 2001). Dette tiltaket førte til at substansen ble kategorisert som et "Schedule 1 drug", og dermed ble all lovlig bruk og forskning i USA og internasjonalt avbrutt (Holland, 2001; Shulgin, 1990). DEA baserte denne kategorisering på "observasjonen" av at det ikke fantes akseptert medisinsk bruk, og at substansen ble ansett som å ha en høy risiko for misbruk.

Det neste tiåret ble MDMA kalt ecstasy og ble det populære valget av rusmidler for musikkulturer i verden over. Rave, utendørsfestivaler og populære klubbarrangementer bidro til en kulturell bevegelse som fikk drahjelp direkte fra gjenkomsten og populariteten av ecstasy og andre psykedeliske substanser (Collin & Godfrey, 2009). Det var ikke bare befolkningen i USA og Storbritannia som hadde økt forbruket av MDMA, men substansen ble også funnet på tvers av Europa, India, Israel og Australia (Holland, 2001). DEA sitt beslag

av stoffet økte betydelig gjennom 1990-tallet og inn i det nye millenniumet, og med dette økte tallet på misbruk. Dette førte det til nye lovforslaget (eksempelvis “The Club Drug Anti-Proliferation Act , H.R. 4553) som gjorde det mulig for DEA og andre representanter for den amerikanske staten å forsøke å kvele bruken av substansen ved å slå ned på klubber og arrangementer.

Selv om DEA gjorde MDMA ulovlig og dermed sinket den medisinske og terapeutiske progresjonen av forskningen på substansen i USA, var det en forskningsgruppe i Sveits som fikk tillatelse fra den sveitsiske staten fra 1988 til 1993 til å bruke MDMA i det som kalles “psykolytisk psykoterapi” (Holland, 2001.) Psykolytisk terapi innebærer bruk av lave og medium doserte sesjoner med psykedelika, kontra psykedelisk terapi som involverer bruk av høye doser (Grinspoon & Bakalar ,1981). Denne tillatelsen hjalp med å åpne opp prospektet for fremtidig utvikling i forskningsfeltet, som videre ble assistert av Rick Doblin sitt arbeid og hans organisasjon, The Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). MAPS er en forskningsgruppe og en ideell organisasjon som ble grunnlagt i 1986 (Glyde, 2014).

I august i 1999 organiserte MAPS sin første konferanse basert på funnene i den kliniske forskningen på verdensbasis, noe som gjorde det mulig å samle inn og dele forskningen. I november 2000 administrerte José Carlos Bouso den første dosen med MDMA i en ny forskningsprotokoll for å teste effekten av substansen i behandling av posttraumatisk lidelse (PTSD). Behandlingen hadde positive resultater (Bouso, Doblin, Farré, Alcázar & Gómez-Jarabo, 2008). Disse funnene ga vei til en ny epoke i forskningen på MDMA, ettersom flere forskere søkte å oppdage det skjulte psykiatriske og medisinske potensiale for MDMA i behandling av et utvidet spekter av plager, inkludert posttraumatisk stresslidelse (PTSD), emosjonelle traumer, autisme, avhengighet og problemer i parforhold (Cole & Sumnall, 2003; Curran & Travill, 1997; Lester et. al., 2000; Goldsmith, 2011).

2.2 Sikkerhet

En av de største innvendingene mot å anvende MDMA i behandling av PTSD er hvis bruken fører til en medisinsk skade. Mediedekningen av ulovlig bruk av ecstasy solgt på gaten og brukt i populærkulturen har ført til en debatt omkring sikkerheten rundt bruken av MDMA i forskningsmiljøet. Flere studier har rapportert at MDMA kan forårsake nevrokognitiv svikt, som søvnforstyrrelser og svekket hukommelse (Parrot, 2013; Kalechstein, De La Garza, Mahoney, Fantegrossi & Newton, 2007). I en Bradford Hill litteraturgjennomgang av Amoroso (2019) gjennomgår forfatteren data fra tilgjengelige studier som kun viser en assosiasjon mellom bruk av MDMA og nevrokognitiv svikt. Reliabiliteten og robustheten av assosiasjonen ble gjennomgått ved bruk av Bradford Hill's kriterium for å avgjøre kausalitet i epidemiologisk forskning. Det påpekes at mange studier er usikre siden de inkluderer pasienter som også kan ha et blandingsmisbruk, og har et retroperspektivt design uten tilgang til baseline. I tillegg rapporteres det at forskjellen mellom den kliniske settingen og rekreasjonell bruk er stor; kliniske subjekter blir nøye kartlagt, overvåket gjennom behandlingen, blir gitt en ren farmakologisk substans og deretter fulgt tett opp i månedene som følger. Til kontrast involverer rekreasjonell bruk ofte urene substanser av ukjent opphav, blandet med andre rusmidler. Det blir i liten grad gitt oppmerksomhet til de psykologiske aspektene ved rusmiddelopplevelsen. I tillegg påfører settingene hvor rusmidlene tas større påkjenninger for kroppen, som for eksempel å danse i flere timer uten nødvendig hydrering, forskyvning av døgnrytmen, mindre søvn og manglende inntak av næring. Å sammenligne klinisk bruk av MDMA i en forskningssetting med rekreasjonell bruk av ecstasy bærer ingen vitenskapelig validitet. Risikoen virker ikke å ligge i substansen selv, men i bruken av det.

Flere studier har rapportert ingen vedvarende virkninger på nevrokognitiv funksjon. Vollenweider et. al., (2000) gjennomførte en studie på effekten av MDMA på serotoninopptak (5-HT) ved bruk av PET skann. De konkluderte med at det ikke var reduksjon av serotonintransportører hos pasienter som tidligere ikke hadde prøvd MDMA etter administrering av opp til to doser på 1,5 til 1,7 mg / kg. Hos friske individer har det blitt observert ingen vedvarende nevrokognitive vansker i etterkant av administrering av MDMA (Ludewig, S., Ludewig, K., Hasler & Vollenweider 2003). I studien til Mithoefer et al. (2016), fant de ingen signifikant gruppeforskjeller i baseline på kognitive målinger inkludert; *The repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) total skåre, *The Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT) test og *The Rey-Osterrieth Complex figure* (RCFT) 30 minutter forsinket. For å teste om den eksperimentelle settingen hadde en skadelig påvirkning på kognisjon ble det gjennomført en mellom-gruppe sammenligning i studien to måneder etter den andre eksperimentelle sesjonen. De fant ingen signifikant gruppeforskjell i noen av de andre skårene på hovedindeks. Dette ble best fanget av RBANS total score ($t = 1.05, p = 0.31$), PASAT test nummer én ($t = 0.35, p = 0.19$), PASAT test nummer to ($t = 0.41, p = 0.69$) og Rey-Osterrieth 30 minutter forsinket skåre ($t = 0.98, p = 0.35$).

I en studie utført av Vizeli & Liechti (2017) ble det gjennomført en stor analyse av 166 subjekter som ble gitt MDMA i en kontrollert setting som demonstrerte ingen alvorlige bivirkninger og viste at MDMA produserte primært akutt subjektive rusmiddeleffekter. Artikkelen konkluderte at administrering av MDMA totalt sett var trygt i fysiske og psykiatriske friske subjekter i en medisinsk setting. Under en langsiktig oppfølging av pasienter behandlet for PTSD (mellom 17 og 74 måneder etter å ha mottatt MDMA) rapporterte 13 av 19 deltakere bedret kognitiv funksjon mens de gjenværende deltakerne rapporterte ingen endringer (Mithoefer et al., 2013). Disse forbedringene tilskrives

sannsynligvis en reduksjon i PTSD-symptomer. Over 1600 personer har inntatt MDMA i forskningssammenheng, og det er ikke funnet noen alvorlige vedvarende virkninger på nevrokognitiv kognisjon, og personene ble ikke funnet å være avhengig av stoffet i etterkant av studiene (Dumont et al., 2006). Disse epidemiologiske og eksperimentelle dataene demonstrerer at farmasøytisk produsert MDMA i en klinisk setting er tilstrekkelig trygt.

2.3 PTSD - bakgrunn for lidelsen

Ifølge American Psychiatric Association (2017) er posttraumatisk stresslidelse en alvorlig angstlidelse som oppstår i etterkant av livstruende eller ekstremt belastende hendelser som overgrep, ulykker og vold. Lidelsen er kjennetegnet av flere vedvarende symptomer; gjenopplevelse i tilbakeblikk, drømmer og fantasier, unngåelse av stimuli som tjener som påminnelser av traumet, negative forandringer i kognisjon og humør, samt forandringer i aktivering og reaktivering av nervesystemet der en kan oppleve nummenhet eller overaktivering (American Psychiatric Association, 2017). I enkelte tilfeller hvor individer har opplevd at andre ble drept mens de selv har overlevd, preges flere i etterkant av en intens skyld. En skiller mellom traumer som er menneskeskapte som for eksempel overgrep, og mer tilfeldige traumer som naturkatastrofer (Herbert & Wetmore, 2013). I tillegg til den alvorlige psykobiologiske belastningen, er PTSD assosiert med økt medisinsk sykdom, yrkesmessige og relasjonsmessige problemer, og nedsatt livskvalitet (Shea, Vujanovic, Mansfield, Sevin, Liu, 2010). Når en blir møtt med en traumatisk opplevelse vil et stort antall av befolkningen ha en kort akutt respons på stress, og dermed ikke utvikle langvarige patologiske skader, mens en mindre andel vil utvikle PTSD. Noen utvikler også depresjon som komorbiditet (Shalev et al., 1999). Stress-sårbarhetsmodellen er en godt etablert modell som viser til at personer har genetiske, psykologiske og situasjonelle faktorer som gjør en sårbar for utviklingen av en psykisk lidelse, inkludert PTSD (Hankin & Abela, 2005). På grunn av oppgavens omfang blir ikke denne modellen videre diskutert.

Traumatiske minner er karakterisert av forvirrende sanseinntrykk som er midlertidig relatert til traumet, men avskåret fra konteksten hvor de ble formet (Hayes et al., 2011). Hayes et al. (2011) fant at minket aktivitet i midtre tinninglapp under innkodning av traumatiske minner, kan være en forklaring av utviklingen og opprettholdelse av PTSD. Modellen gjør et forsøk på å forklare hvordan en person med for eksempel overgrepstraume kan bli hyperaktivert av å høre en person som trener med høy puls lage tunge pustelyder.

Utviklingen av en rekke psykiske lidelser, inkludert PTSD, er også assosiert med relasjonstraumer i barndom (Waade, Hagen, & Fosse, 2013). Psykisk, seksuelt og fysisk overgrep i barndom skaper ofte et hinder fra å inngå tillitsfulle relasjoner og sette personlige grenser (Norman et al., 2012). Hendelser som dette gjør individet sårbar gjennom påvirkning av hypothalamus-hypofyse-binyrene (HPA-aksen), hippocampus, fremre hjernebark, amygdala og dopaminsystemet (Norman et al., 2012). Flere studier har etablert at eksponeringen for trusler og traumer aktiverer det autonome nervesystemet (ANS), som resulterer i sympatisk hyperaktivering og parasympatisk (dorsal-vagal-mediert) aktivering. Disse tilstandene medfølger basale forsvarsmekanismer som kamp, flykt, frys og overgivelse; også kjent som den polyvagale teori (Van der Kolk, 1996a, 1996b; LeDoux, 2002; Porges, 2003; Ogden et al., 2006). Etter gjentatt hyperaktivering og underaktivering i formative år kan den voksne i senere liv ha vanskeligheter med å regulere affekt - noe som resulterer i langvarige tilstander av frykt og sinne (hyppig overaktivering) eller fortvilelse og depresjon (hyppig underaktivering) (Corrigna, Fisher, Nutt, 2011). Toleransevinduet er et abstrakt begrep som søker å forklare grensene mellom aktivering en kan tåle, og aktivering som er usunn og ukontrollerbar for personen (Siegel, 1999). I denne modellen postuleres det at hver person har et optimalt vindu som innebærer en tilstand der en kan tolerere emosjoner og integrere erfaringer (Siegel, 1999).

2.4 Prevalens i Norge

I 2014 ble det gjennomført en landsdekkende studie av overgrep og vold i et livsløpsperspektiv i den norske populasjonen (Thoresen & Hjemdal, 2014). Det ble rapportert at 1,1 prosent av menn og 9,4 prosent av kvinnene hadde opplevd voldtekt. Etter fylte 18 år hadde nesten $\frac{1}{3}$ opplevd vold fra foreldre eller minst en form for vold av alvorlig grad. I en annen studie ble epidemiologien av PTSD i Norge kartlagt (Lassemo, Sandanger, Nygård & Sørgaard, 2017). Her ble det rapportert en livstidsprevalens på 1,4 prosent for menn og 4,3% prosent for kvinner. 17 år for menn og 9 år for kvinner var den gjennomsnittlige varigheten av lidelsen. Med en retrospektiv estimert insidensrate på 88 og 31 PTSD tilfeller per 100,000 per år for menn og kvinner, er dette et høyere tall enn for tykktarmskreft (28 og 25), og lungekreft (32 og 28) (Lassemo, Sandanger, Nygård, & Sørgaard, 2017). PTSD kan ansees som en sykdomsbyrde som er kostbar for samfunnet.

2.5 Behandling av PTSD

De siste retningslinjene for klinisk praksis for behandling av PTSD inkluderer psykoterapi, antidepressiva eller en kombinasjon av begge (APA, 2017; Murray, 2019). Effektive psykoterapier for PTSD som benyttes i førstelinjen (primærhelsetjenesten) består av traumefokusert kognitiv atferdsterapi (TF-CBT), kognitiv prosesseringsterapi (CPT), langvarig eksponering (PE) og desensitivisering og repressering (EMDR) i gruppe og individuelle omgivelser (American Psychiatric Foreningen, 2017). Sammenlagt er psykoterapi vist å være effektivt for PTSD symptomatologi umiddelbart og i oppfølgingsstudier, med en effektstørrelse på henholdsvis 0.52 og 0.64 (Sherman, 1998; Tran & Gregor, 2016). En følge av å ha PTSD er ofte depresjon og angst. En medisin som først og fremst blir brukt mot depresjon og angstlidelser er selektive seratoninreopptakinhibitorer

(SSRI). Medisinen er rapportert ha et bedre forhold mellom effekt og risiko enn noen annen form for tilgjengelig farmakoterapi, og vil kunne redusere noe av symptomene på PTSD (Katzman et al., 2014). Derimot er SSRI vist å være mindre effektiv enn psykoterapi for PTSD (Katzman et al., 2014). Bivirkninger av SSRI inkluderer for eksempel nervøsitet ved behandlingsstart, emosjonell avstumpning hos noen pasienter, gastrointestinale problemer, søvnløshet, seksuell dysfunksjon, og det har vært advarsler om økt risiko for selvmordstanker (Stubner et al., 2018). Kombinasjonen av SSRI og psykoterapi har heller ikke vist en forbedret behandlingseffekt (Hetrick, Purcell, Garner, & Parslow, 2010). Hvis personen ikke har respondert på SSRI, anbefales det en annen type SSRI. Hvis dette ikke gir effekt ligger det i retningslinjene at en kan prøve ut andregenerasjons antipsykotika. Denne medisineringen kan gi alvorlig bivirkninger og har kun vist små effektstørrelser (Ahearn, Juergens, Cordes, Becker & Krahn, 2011).

2.6 Kjennetegn hos pasienter som ikke oppnår adekvat effekt av behandling for PTSD

Felles for alle behandlingene i førstelinjen for PTSD er at pasienten på en eller annen måte er nødt til å konfrontere sin frykt eller ubehag assosiert med traumatiske minner. Dette kan gjøres i egen fantasi, som for eksempel å snakke om de traumatiske episodene i detalj, eller gjennomgå handlinger som å eksponere seg for en situasjon eller objekter som aktiverer frykt. Læringsteoretiske begrep som klassisk og operant betinging brukes ofte i en forklaringsmodell for utviklingen av angst, og habituering og ekstinksjon (utslukning) brukes til å forstå reduksjon i frykt (Svartdal, 2011). Betinging av frykt, destabilisering/rekonsolidering og ekstinksjon etter gjenkalling av traumatiske minner er sentrale mekanismer i behandlingen av PTSD. Rekonsolidering av minner henviser til en prosess hvor et etablert minne blir gjenkalt, destabilisert og modifisert med ny informasjon.

Eksponeeringsterapier som anvendes i behandling av PTSD har som mål å redusere frykten ved at personen forestiller seg den traumatiske hendelsen og spesielt de deler av

erfaringene som aktiverer frykten sterkest. En slik eksponering skjer i trygge omgivelser slik at personen opplever å ha kontroll, og klarer å holde seg innenfor toleransevinduet for aktivering. Frykten fra den traumatiske hendelsen kan ansees som den ubetingede stimulus, som blir paret med assosiasjoner av den traumatiske hendelsen, som er betinget stimulus. En sterk kobling mellom assosiasjoner til traumatiske minner og ubehag kan føre til et ønske om å unngå at man gjenkalle traumatiske minner. Effekten av eksponeringsterapi skal føre til at koblingen mellom betinget og ubetinget stimulus blir ekstingvert (utslukket). Hvis pasienten ikke opplever bedring kan det antas at unngåelsesatferd virker som en opprettholdende faktor, eller at traumet ikke har blitt adekvat konfrontert i terapiforløpet. Det er en stor utfordring å vurdere når traumet skal konfronteres i terapi. På den ene siden kan fagpersoner tolke pasientens vegring for å fortelle om traumet som en del av unngåelse som er et tema for PTSD. På den andre siden kan pasienten ønske å gå inn i traumet, der fagperson vurderer det som uheldig og destabiliserende. Et verktøy som kan anvendes av terapeuter for å ha oversikten over pasientens prosess i terapien er Impact of Event scale (IES) (Weis, 2007). Verktøyet måler blant annet unngåelse av minner og påtrengende minner. I starten av et terapiforløp vil unngåelse av minner ofte være høy, noe som indikerer at personen tåler den emosjonelle aktiveringen dårlig. Underveis i behandlingen der de lærer å regulere emosjonene bedre, tåler de også bedre aktivering av minner, og en ser at unngåelsesatferden reduseres. Da ser en også at økt minneaktivering med tiltagende høyere symptomtrykk, men at de tåler det bedre. På slutten av en vellykket behandling ser en nedgang i både minneaktivering og unngåelsesatferd, og dermed lavere symptomtrykk.

I Bradley og Follingstad (2001) foreslår forfatterne at pasienter som ikke takler sterke følelser i forbindelse med avdekking av minner og eksponering har et dårligere behandlingsutfall. I verste fall kan eksponering for traumer prematurt føre til retraumatisering (Courtois & Lindsay 1997). Med dette menes at pasientens tale, tanke eller handling trigger

en emosjonell reaksjon eller destruktivt løsningsforsøk som vedkommende ikke er i stand til å tolerere, eller mangler metoder for å håndtere. Paunovic (1997) understreket at traumatiske stimuli er nødt til å doseres slik at det kan tolereres, for deretter å få maksimalt utbytte av eksponeringsterapi. Det er blant annet slike funn som har dannet grunnlaget for faseorientert behandling (Stige, Grøtte & Utstøl, 2015). Den faseorienterte modellen bygger på 3 stadier; den første fasen fokuserer på stabilisering og symptomreduksjon, den andre er bearbeiding av traumatiske minner, den tredje omhandler personlighetsintegrering og rehabilitering (Stige, Grøtte & Utstøl, 2015). En metaanalyse på behandlinger med fokus på nærvær i nåtid (som ofte anvendes i stabiliseringsfasen) viste at tre av fem RCT-studier hadde lignende effektstørrelser som kognitiv atferdsterapi (KAT) (Frost, Laska & Wampold, 2014). De primære endringsmekanismene i et fokus på nærvær i nåtid er basert på å endre nåværende maladaptive relasjonelle mønstre/atferd, psykoedukasjon angående effekten av traumer på klientens nåværende liv, og lære bruk av nye problemløsningsstrategier (Stige, Grøtte & Utstøl, 2015).

Ehlers et al. (2002) gjennomførte en 3-årig oppfølgingsstudie av en prospektiv longitudinell studie for PTSD etter bilulykker. 546 pasienter ble undersøkt og hadde fått krisehjelp kort tid etter ulykken, samt etter en måned og ett år. Prevalensen for PTSD var 23,1 prosent etter tre måneder, 16,5 prosent etter ett år og, 11 prosent etter tre år. Faktorer som var viktig for prediksjon av opprettholdelse av lidelsen var negative tolkninger av påtrengende minner, grubling, undertrykkelse av tanker, sinne og dissosiasjon under hendelsen. I tillegg var pasientens negative subjektive evaluering av ens egenverdi, som i sosialpsykologi refereres til som negative selvaktelse, assosiert med dårlig utfall av eksponering. De fant at angstbaserte reaksjoner som ligner angst som tradisjonelt har blitt behandlet med eksponeringsterapi, hadde større sannsynlighet for å oppnå adekvat respons med eksponering. Siden utvalget var personer som hadde vært i en dramatisk bilulykke, visste en ikke om

resultatene var sammenlignbare med personer som har annet opphav til traumet. Det kan for eksempel tenkes at tilfeldig ulykker satte færre negative interpersonlige spor enn overtramp med ondskapsfull hensikt utført av mennesker. En hypotese som er foreslått er at de som ikke fikk utbytte av eksponering tenkte på den fryktede situasjon uten å være i stand til å oppleve angst samtidig (Foa, Riggs, Massie og Yarczower, 1995). De siste tiårene har det blitt foreslått at slike opplevelser kan forklares med at pasienter blir så overveldet av emosjoner at de stenger reaksjonene ute fra bevisstheten - de dissosierer (Nijenhuis & Van der Hart, 2011). I en emosjonelt overveldende situasjon kan dissosiasjon fungere som mestringsstrategi eller bedøvelse. Opplevelsen av dissosiasjon som mestringsstrategi for sterke emosjoner kan være en mulig forklaring i manglende frykt ekstinksjon og rekonsolidering av minner. Dissosiasjon kan også beskrive en oppsplitting i personlighet i ulike atskilte deler. En utdyping av dette faller utenfor oppgavens omfang, men for videre lesing anbefales Van der Hart, Steele, & Nijenhuis (2017).

Foa (1995) fant at kraftig sinne predikerte dårlige utbytte av eksponeringsteknikker. De foreslo at sinne "blokkerte" for emosjonelt engasjement i de traumatiske minnene. På denne måten reguleres ubehag med sinne og en unngår emosjonell smerte, som kan reflektere en unnvikende mestringsstil. I en litteraturoppsummering fant Resick og Schnicke (1992) at ofre for kriminalitet og krigsveteraner ofte var preget av avsky, avsondring, ydmykelse, sinne, skyld og forvirring. Utførelser av vonde handlinger som har gitt moralske ettervirkninger har vist å være medierende for utviklingen av mentale lidelser og substansmisbruk (Battles et al., 2018). Disse følelsene kan være til hinder under eksponering for traumatiske minner, og håndteres i traumefokusert kognitiv atferdsterapi (TF-KAT) (Grey, Young & Holmes, 2002). Terapi som innebar kognitiv behandling med fokus på utforskning av traumehistorien, skyldfølelse og eksponering for påminnelser av overgriper og misbruk for mishandlede

kvinner med skyldfølelse, fant gode behandlingsresultater med redusert skyld, depresjon og økt selvfølelse (Kubany et al. 2004).

I en meta-analyse av 55 studier konkluderte Schottenbauer, Glass, Arnkoff, Tendick & Gray (2008) med at årsaker til frafall var: faktorer som er spesifikke for den enkelte pasient (for eksempel personlighetstrekk som lav åpenhet og høy nevrotisisme), pasientens miljø (for eksempel ikke støttende venner eller familie, mangel på bolig eller jobb), terapeuten (for eksempel terapeutens evne til å utvikle en god allianse), det mellommenneskelige samspillet mellom pasient og terapeut (forekomsten av alliansebrudd), psykoterapien (for eksempel eksponeringsterapi versus kognitiv atferdsterapi), behandlingsprotokollen, miljøet der behandlingen blir levert (for eksempel forskningsstudie eller lokalisering av terapi, hvis ikke en forskningsstudie), eller andre fremmede faktorer (f.eks. økonomiske problemer som påvirker pasientens evne til fullføre behandling). Dermed er det ikke nødvendigvis bare terapien i seg selv som kan være årsaken til frafall. I tillegg ble det rapportert manglende informasjon om bedring for de som falt fra behandlingen.

Manglende toleranse for de sterke følelsene som eksponeringsterapi kan være en årsak til at noen ikke opplever å få adekvat hjelp i primærhelsetjenesten. Selv om det er usikkert hvorfor noen ikke responderer adekvat på psykoterapeutisk førstelinjebehandling, kan en på bakgrunn av tilgjengelig forskningslitteratur tenke seg at en årsak, som gjelder selve pasienten i terapi, er et begrenset toleransevindu for ubehagelige tanker og emosjoner, som fører til at pasienten lettere blir enten hyperaktivert, hypoaktivert eller dissosierer. Uten en god håndtering og regulering av vanskelige emosjoner minker sannsynligheten for vellykket frykt ekstinksjon og rekonsolidering av minner.

2.7 Kompleks PTSD - bakgrunn for lidelsen

En litteraturoppsummering har vist at særlig populasjoner med kompleks PTSD ikke oppnår tilfredsstillende sluttresultat (Dorrepaal et al., 2014). I tillegg til at kriteriene for

PTSD er oppfylt, er kompleks PTSD preget av alvorlige og vedvarende 1) problemer med å påvirke egen regulering av egne emosjoner; 2) troen om seg selv som redusert, beseiret eller verdiløs, ledsaget av følelser av skam, skyld eller fiasko relatert til den traumatiske hendelsen; og 3) vanskeligheter med å opprettholde relasjoner og å føle seg nær andre. Disse symptomene forårsaker vesentlige vansker i personlige, familie, sosiale, pedagogiske, yrkesrelaterte eller andre viktige funksjonsområder (World Health Organization, 2018). Empiriske studier (Van Der Kolk, Pelcovitz, Roth, Sunday, & Spinazzola, 2005; Thomaes et al., 2013) så vel som nevrobiologiske funn (Thomaes et al., 2010) støtter distinksjonen mellom kompleks PTSD og PTSD utviklet fra sterke enkelthendelser.

Lidelsen kan utvikle seg etter en serie av hendelser av grusom karakter, ofte langvarige eller repeterte hendelser hvor flukt er vanskelig eller umulig. Eksempler på dette er tortur, slaveri, folkemordkampanjer, langvarig vold i hjemmet, gjentatte seksuelle eller fysiske overgrep i barndommen (World Health Organization, 2018). Herman (1992) beskrev at den viktigste forskjellen mellom de to lidelsene er frekvensen av traumatiske opplevelser. Mens PTSD er forårsaket av en enkelt traumatisk hendelse, er K-PTSD forårsaket av langvarig traume som fortsetter eller gjentas i måneder eller år. I motsetning til PTSD, som kan utvikle seg uansett hvilken alder da traumet inntreffer, er K-PTSD ofte et resultat av barndomstraumer. I 2019 godkjente Verdens helseorganisasjon ICD-11, hvor diagnosen kompleks PTSD ble supplert.

Jaeger, Echiverri, Zoellner, Post & Feeny (2009) fant i deres studie at pasienter som hadde høyt og alvorlig symptomtrykk eller tilstedeværelse av komorbiditet, kunne være assosiert med mindre mottakelighet for eksponeringsterapi. Pasientgruppen med kompleks PTSD har ofte høyt symptomtrykk, lavere funksjonsevne, høyere grad av komorbiditet og dårligere reguleringsevne (Cloitre, 2013). Derfor kan de være særlig sårbar for å håndtere den intense opplevelsen i eksponering av traumatiske minner, og har større risiko for å droppe ut

av eksponeringsterapi, som igjen er assosiert med dårlige behandlingsutfall (Follingstad, 2001). Dette gjør at det legges særlig vekt på at behandling av K-PTSD skjer i en 3-fase-modell, med særlig vekt på en stabiliserende fase 1 (Michalopoulos, 2012). Målet er at trening på blant annet kroppslig fokus, reguleringsteknikker og psykoedukasjon skal føre til et utvidet toleransevindu (Michalopoulos, 2012).

En nylig metaanalyse som dekket 70 RCT, fant evidens for at traumefokusert behandling av PTSD resulterte i høyere frafall sammenlignet med terapi for PTSD med et nåværende sentrert fokus (PCT) (Lewis, Roberts, Gibson & Bisson, 2020). En annen litteraturgjennomgang som spesifikt tok for seg behandling av pasienter med K-PTSD som følge av barndomstraumer, fant også evidens for høyere frafall fra eksponeringsbasert psykoterapi (Dorreapaal et al., 2014). Hoge et al. (2014) rapporterte om problemet med at pasienter med PTSD (og K-PTSD) droppet ut av terapi: “Å droppe ut av terapi er helt klart den viktigste prediktoren for behandlingssvikt; derfor er de mest lovende strategiene å forbedre effektiviteten av evidensbaserte behandlinger de som tar for seg engasjement, terapeutisk støtte, og rommer pasienten” (Hoge et al., 2014, s.1002). Det er manglende tilfredsstillende resultater for opptil halvparten som behandles for PTSD, og spesielt høyt frafall av pasienter med K-PTSD i eksponeringsbasert psykoterapi. Dette har ledet fram til forskning og utviklingen av en behandlingsmetoden MDMA-assistert psykoterapi, som med har fått status som “*Breakthrough Therapy*” av *U.S Federal Drug Agency* (FDA) i 2017 (Belouin, 2018). En gjennombruddsterapi-betegnelsen gjelder for et medikament som behandler en alvorlig eller livstruende tilstand, og der foreløpig klinisk dokumentasjon indikerer at stoffet kan vise betydelig forbedring i et klinisk signifikant endepunkt (er) i forhold til tilgjengelige terapier.

2.8 Hvordan gjennomføres MDMA-assistert psykoterapi?

Mithoefer et al. (2013) utviklet en manual for psykoterapeutisk behandling der MDMA anvendes som et supplement. Behandlingen innebærer flere forberedende sesjoner på forhånd uten substansen, og flere terapisesjoner med fokus på integrasjon i etterkant. I de forberedende sesjonene forsøker terapeuten å gi pasienten mulighet til å adressere vedkommende sin unngåelse av traumatiske minner. Deltakerne får også undervisning i avspennende pusteteknikker og andre teknikker for å hjelpe til med avslapning og selvregulering dersom angst oppstår under sesjonen. De blir oppfordret til å bruke sin bevissthet om pusten som en teknikk for å holde seg til stede i opplevelsene, spesielt i vanskelige opplevelser som de vanligvis prøver å distansere seg fra.

MDMA blir administrert i en klinisk, men også estetisk hyggelig setting, med en lengde på mellom fem til åtte timer. Pasientene blir holdt med selskap av to terapeuter, gjerne en mann og kvinne, som i sin rolle fasiliterer en introspektiv prosess hvor pasienten kan gjenkalle erfaringer. Terapien utføres uten sterke direktiver fra terapeutene, og er dermed en behandling med nåværende sentrert fokus. Denne tilnærmingen tillater at pasientens egen prosess utfolder seg. Selv om terapeutenes verbale interaksjon kan være en viktig del av sesjonen, blir pasienten ofte oppfordret til å ligge i sengen, med øynene lukket og flytte fokuset innover samtidig som de lytter til en nøye utvalgt musikkliste. Musikk har vist å spille en sentral rolle i psykedelika-assistert psykoterapi (Kaelen et al., 2015; Barrett et al., 2017) og har vært en viktig faktor i fasiliteringen av positivt utfall av behandlingen (Barrett, Preller, & Kaelen, 2018).

Det primære målet for den terapeutiske prosessen er å tillate og lytte til ens indre verden og dens tilknytning til klientens virkelighetsforståelse. Å håndtere traumet, med hensyn til klientens erfaring, behov og evne, utgjør det sekundære målet. Ved å bli klar over klientens motstand og forsvar, blir terapeuten under økten oppmerksom på det kognitive landskapet som klienten befinner seg i. Nysgjerrighet og en skånsom selvbevissthet er

sentrale holdninger for både klienten og terapeuten. Gitt enhver psykedelisk assistert terapeutisk økt kan emosjoner virkelighet og bevissthet endre seg uten forvarsel.

I integrasjonsfasen etter MDMA-sesjonene vil pasientene utover å bli støttet og bekreftet, bli pasientene oppfordret til å lytte til musikk fra øktene, lytte til lyd- eller videoopptak fra MDMA-assisterte økter, øve på pusteteknikker, tegne, synge, danse, trene yoga, trene, bruke tid i naturen, male eller utføre andre former for kreativ prosessering. Bruken av kreative metoder for å gjenkalle og beholde minner, tanker, emosjoner eller innsikt fra MDMA sesjoner, er ment for å gi deltakeren et nytt sett med mestringsferdigheter som de kan bruke til å restrukturere angstfremkallende erkjennelser og reaksjoner på traumerelaterte stimuli. Det overordnede målet med MDMA-assisterte sesjoner er å redusere symptomene på PTSD, men også forbedre pasientens generelle funksjon, velvære og livskvalitet.

3.0 Metode

Denne studien inneholder et systematisk søk av studier som undersøker effekten og virksomme mekanismer av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD. I tillegg er snøball metoden anvendt for å innhente en mengde kilder som lærebøker og andre studier som utfyller oppgavens teoridel og diskusjonsdel.

3.1 Søkestrategi

Figur 1. Oversikt over søkeprosessen og utvelging av inkluderte studier

Søkestrategien ble utviklet for å innhente referanser relater til behandling av PTSD med MDMA-assistert psykoterapi. Følgende søkeord ble brukt: (mdma OR ecstasy OR 3,4-methylenedioxymethamphetamine) AND (ptsd). Søket ble anvendt i følgende elektroniske databaser: PsycINFO via Ovid Online, og Pubmed. Siste søk ble gjennomført 11. mars 2020. Referanselister i relevante artikler ble manuelt gjennomført for å identifisere ytterligere studier av interesse som ikke ble hentet ved elektronisk søk.

Søkestrategien identifiserte totalt 135 studier, hvor 39 studier ble ekskludert grunnet eksklusjonskriterier eller duplikat. Forfatteren av hovedoppgaven leste gjennom tittel og sammendrag for å ekskludere artikler som ikke møtte inklusjonskriteriene. Etter den første seleksjonen ble avgjørelsen om å inkludere eller ekskludere de gjenværende publikasjonene gjennomført på basis av lesing av hele artikkelen. Totalt 4 studier om effekt ble først tenkt å inkluderes 2 studier til viste seg å ikke være tilgjengelig. Derfor ble det innhentet informasjon og resultater fra en studie som hadde innsamlet data fra seks fase 2 studier og publisert i (Mithoefer, 2019). Totalt 20 studier for virkningsmekanismer tilfredsstilte kriteriene og ble inkludert i oppgaven. Figur 1 gir oversikt over søkeprosessen.

3.2 Inklusjonskriterier

Studier som inneholdt deltakere diagnostisert med PTSD eller som sannsynlig hadde langvarig PTSD basert på lengden av symptomene og tidligere mislykket behandling ble inkludert. Inkluderte studier skulle inneholde enten; administreringen av MDMA i kombinasjon med psykoterapi med målet om å redusere symptomer eller tegn på PTSD, eller beskrive virkningsmekanismene. Ytterlige studier som enten beskrev MDMA eller PTSD ble også lest gjennom og vurdert for inkludering. Både randomiserte og kvasirandomiserte kontrollerte studier som ble funnet å være relevant for å kunne gi informasjon om virkningsmekanismer ble inkludert.

3.3 Eksklusjonskriterier

Publikasjoner som ikke var fagfellevurdert, MDMA i behandling av andre lidelser; for eksempel alkoholisme og ikke engelskspråklige studier.

3.4 Dataauthenting

Det var ingen forsøk på blinding av forfatter. For studien som gjaldt effekt ble følgende data innhentet: utvalg, lengde på PTSD symptomer, primært utfall (CAPS-IV), sekundært utfall (oppfølging i CAPS-IV 1-2mnd etter studien og BDI-II). For studiene som gjaldt virksomme mekanismer ble følgende data innhentet: metode, nevrobiologiske korrelater (hvis tilgjengelig), MDMA effekt og postulering av hvordan effekten av MDMA er relatert til behandling av symptomer assosiert med PTSD (Hvis tilgjengelig).

3.5 Statistisk analyse

Data om effekt fra seks studier har blitt samlet og publisert i Mithoefer et al. (2019). Der valgte de å dele inn deltakerne som mottok MDMA (85 mg, 100 mg, 125 mg) i den aktive doseringsgruppen; deltakerne som fikk MDMA (0 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg) ble slått sammen til kontrollgruppen. Begge gruppene fikk psykoterapi.

Gruppeforskjeller i baseline data og demografi ble evaluert med χ^2 tester, eller en t-test for uavhengige grupper. Dette ble gjort for å finne ut om de to gruppegjennomsnittene var signifikant forskjellige. Den primære effektevalueringen ble gjennomført med MMRM (*Mixed-effect repeated measure model*), eller forandring i CAPS-IV total skåre; fra baseline til etter sluttresultatet til eksperimentell sesjon nummer 2, og etter sluttresultatet til eksperimentell sesjon nummer 3 (*open-label*). Grunnmodellen inkluderte behandling (aktiv/kontroll), baseline CAPS-IV skåre, ble studert som en *fixed-effect*, og deltakerne ble spesifisert som en tilfeldig effekt. BDI-II skårene ble analysert på samme måte. Effektstørrelsen mellom gruppene ble kalkulert med Cohen's *d* (Kadel og Kip, 2012).

3.6 Begrensninger

Denne hovedoppgaven er et selvstendig arbeid av kun én forfatter - noe som utgjør en risiko for bias i hva som er blitt vektlagt i studiene som er gjennomgått. Selv om flere databaser som Elsevier - Sciencedirect ble anvendt til å hente inn relevant artikler basert på lesing av referanser av utvalgte artikler, ble det bare benyttet to databaser (PsychInfo og Pubmed) i det systematiske søket. Samtidig dekker nevnte databaser en bredde innenfor forskningsfeltet som søket hadde som treffmål, og det er derfor usikkert om resultatet hadde blitt særlig ulikt med systematisk søk også i Elsevier - Sciencedirect.

Det kan være en svakhet at oppgaven baserer seg på resultatene om effekt fra seks studier beskrevet i Mithoefer et al. (2019). Samtidig ble det vurdert at når Mithoefer et al. (2019) hadde gjort analyser av studier som u.t. ikke hadde tilgang til, var dette den eneste

løsningen som gjorde det mulig å få tilgang til resultatene som er lagt til grunn for fase 3 studiene som er på vei.

4.0 Resultater

Først presenteres funn om effekt og deretter de virksomme mekanismene. Det systematiske litteratursøket for effekt viste som tidligere nevnt seks relevante artikler for MDMA-assistert psykoterapi.

4.1 Effekt

I Mithoefer, (2019, s 2740) viste utvalgt data om utvalg fra tabell 1 følgende:

Utvalg. $n = 105$. Aktiv gruppe $n = 74$, og kontrollgruppe $n = 31$. Den gjennomsnittlige (SD) lengden av PTSD var 215.3 (190.3) måneder, altså 17,9 år, med traumer fra forskjellige årsaker; seksuelt misbrukt som barn, overgrep, ulykker, medisinsk behandling, livstruende sykdom. Mange deltakere hadde en livslang historie med positive selvmordstanker (86,8 prosent), og atferd (30,9 prosent). Tredje sesjon, den valgfrie supplement dosen, ble tatt i 179/197 (90,9 prosent) av de blindet eksperimentelle sesjonene. Pasienter med bipolar lidelse 1, aktiv emosjonelt ustabil personlighetsforstyrrelse eller aktiv spiseforstyrrelse ble ekskludert. I tillegg kunne pasientene i fem studier ikke være diagnostisert med en psykisk lidelse som følge av rusmisbruk 60 dager før kartlegging, og seks måneder i én studie. Frafallsraten var 7.6 prosent (8/105) der seks deltakere ble terminert tidlig, men hadde deltatt i minst en eksperimentell sesjon og oppfølgingsevaluering for å utelukke negativ forandring i kognitiv funksjon.

I Mithoefer, (2019, s. 2740) viste utvalgt data om utfall fra tabell 2 følgende:

Primært utfall. Forandringen i CAPS-IV totalskåre fra baseline til andre sesjon var signifikant forskjellig ($t(95) = 4.25, p < 0.0001$) mellom kontrollgruppen (0-40mg) og den aktive gruppen (75-125mg). Den aktive gruppen hadde størst estimert gjennomsnitt (SE) fall i skårene -30.4 (3.20) sammenlignet med kontrollgruppen -10.5 (4.46). Gruffeforskjellens effekt størrelse målt i Cohen's d var 0.8. Studie, alder, PTSD lengde, kjønn, etnisitet og tidligere "ecstasy" bruk predikerte ikke resultatene.

Sekundært utfall. Evalueringen av CAPS-IV skåren 1-2 måneder etter den andre eksperimentelle sesjonen, viste at 54,2 prosent deltakere i den aktive gruppen ($n = 72$) ikke lengre møtte kriteriene for PTSD, sammenlignet med 22.6 prosent i kontrollgruppen ($n = 31$). Forbedring i depresjonssymptomene målt av BDI-II var størst hos den aktive gruppe, der det estimerte gjennomsnittet (SE) viste nedgang på -12.4 (1.84), sammenlignet med kontrollgruppen -6.5 (2.69). Forskjellen mellom gruppene tenderte mot signifikans ($t(61) = -1.97, p = 0.053$).

Avhengig av studien fikk deltakerne i den aktive gruppen etter den andre eksperimentelle sesjonen, tilbud om en ny *open-label* sesjon (MDMA 100-125 mg, $n = 42$) eller blindet sesjon (MDMA 75-125 mg, $n = 9$). Etter den tredje sesjonen viste den aktive gruppen videre tilfriskning. Den gjennomsnittlige forandringen (SE) fra baseline til post 3. sesjon på CAPS-IV for den aktive gruppen var -45.4 (3.61), med en signifikant videre nedgang fra 2. sesjon til 3. sesjon ($t(95) = -12.57, p < 0.0001$). Effektstørrelsen målt med Cohen's d i mellom-subjektenes baseline til post 3. sesjon økte fra 1.4 (post 2. sesjon) til 1.9 (post tredje sesjon). På grunn av *cross-over* designet, ble det ikke gjennomført mellom-gruppe sammenligninger for post 3. sesjon.

4.2 Virksomme mekanismer

Tabell 1 Oversikt over de 20 inkluderte studiene som beskriver virkningsmekanismer i MDMA og effekten i behandling.

| Studie | Utvalg | Metode | Nevrobiologiske korrelater | MDMA effekter | Postulering av MDMA effekt relatert til behandling av PTSD |
|---|---------|---|--|--|--|
| Graeff, et al. (1996). Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. | x | Dyrestudie på rotter, og menneskestudie. | Utløsning av pre synaptisk 5-hydroxytryptamine på 5-HT 1A og 5-HT 1B reseptorer (Serotonin). | Reduserer angst og depresjon. | Tillater pasienter å erfare positivt humør og redusert angst for å delta i større grad i terapien. |
| Lavelle et al. (1999). Investigation of the prejunctional alpha2-adrenoceptor mediated actions of MDAM in rat atrium and vas deferens. | x | Dyrestudie. | Økt aktivitet i alpha 2-adrenoceptorer. | Øker avslapning. | Reduserer hyperaktivitet assosiert med PTSD. |
| Liechti & Vollenweider (2001). Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. | n = 44. | Dobbeltblindet, placebokontrollert. Mål: Kartlegge effekten av 3 ulike nevroreseptorer. | Økt aktivitet i 5-HT 2A reseptorer (Serotonin). | Stimulerer endringen i persepsjonen av mening. Øker nivåene av aktivering (arousal). | Gir pasienten mulighet til å se gamle problemer i et nytt lys. |
| Ly et al. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. | x | Dyrestudie. Fluorescensmikroskopi og elektrofysiologi. | Stimulering av BDNF avhengige mekanismer; TrkB, mTOR og 5HT-2A reseptorer. | Økt nevroplastisitet. | Mer reseptiv for terapeutisk arbeid, gjennom forbedret rekonsolidering av minner |

| Studie | Utvalg | Metode | Nevrbiologiske korrelater | MDMA effekter | Postulering av MDMA effekt relatert til behandling av PTSD |
|---|---------|---|--|---|--|
| Nardou et al. (2019) Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. | x | Dyrestudie. | Mediert synaptisk plastisitet i Nucleus Accumbens | Åpner opp den kritiske perioden for sosial belønningslæring | Økt tilknytning og følelsen av tillit og empati. Forsterke den terapeutiske allianse |
| Carhart-Harris et al. (2014). The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxyamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. | n = 25. | Dobbelblindet, placebo kontrollert balansert studie. fMRI; Mål: RSFC, CBF. | Nedgang i cerebral blodflyt i høyre amygdala og hippocampus. | Redusert subjektiv fryktrespons i gjenkallingen av negative minner. | Mulighet til å reflektere over smertefulle minner og traumer under psykoterapi. |
| Gamma, et al. (2000). 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans. | n = 16. | Dobbelblindet og Placebokontrollert. PET; Mål: CPT, OAV, EWL. | Utløsning av noradrenalin og kortisol. | Forbedrer læring av fryktekstinksjon. | Tillater pasienter å reflektere over traumatiske minner under psykoterapi uten å bli overveldet. |
| Gold et al. (1989). Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. | x | Litteraturgjennomgang. | Utløsning av dopamin og noradrenalin. | Øker nivåene av aktivering (arousal). | Stimulerende effekt som øker motivasjon til å delta aktivt i terapi. |
| Quirk & Mueller (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. | | Litteraturgjennomgang. | Utløsning av dopamin og noradrenalin. | Øker nivåene av aktivering (arousal). | Stimulerende effekt som øker motivasjon til å delta aktivt i terapi. |

| Studie | Utvalg | Metode | Nevrobiologiske korrelater | MDMA effekter | Postulering av MDMA effekt relatert til behandling av PTSD |
|--|------------|---|---|---|--|
| Hake et al. (2019). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Impairs the extinction and Reconsolidation of Fear Memory in Rats. | $n = 200$ | Ukjent, antagelse nedsatt amygdala aktivitet | Forsinket og vedvarende nedgang i betinget fryktminner | Modifisere frykt under rekonsolidering av minner | |
| Young et al. (2017). Inhibition of Serotonin Transporters Disrupts the Enhancement of Fear Memory Extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) | x | Ukjent, antagelse nedsatt amygdala aktivitet | Økt ekstinksjon av fryktminner | Ekstinksjon av traumatiske minner | Forbedrer forholdet mellom pasient og terapeut, som igjen kan generere diskusjon om større aspekter av pasientens sosiale og emosjonelle relasjoner. |
| Bedi et al.(2014). A window into the intoxicated mind? speech as an index of psychoactive drug effects. | $n = 13$. | Placebo kontrollert. Mål: Analyse av språk under effekten av MDMA | Ukjent, antagelse om flere faktorer inkludert utløsning av oxytosin. | Rapportert økt bruk av ord som relaterer til støtte, vennskap og intimitet. | |
| Hysek, et al. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. | $n = 32$ | Placebokontrollert, dobbelblindet, tilfeldig-rekkefølge, kryssover design. Mål: MET, FERT, SVO. | Økt aktivering i PFC og nedsatt amygdala aktivitet. | Økt gjenkjenning av glade ansikter og redusert gjenkjenning av negative ansiktsuttrykk. | Øker nivåene av delt empati og prososiale fungering. |
| Wardle & Wit (2014). MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction. | $n = 36$. | Dobbelblindet, placekontrollert. Mål: POMS, kardiologiske mål, VAS, DEIT, EMG, IPT, LIWCS. | Ukjent, antagelse økt aktivering i PFC og nedsatt amygdala aktivitet. | Nedgang i gjenkjenningen av sinte uttrykk, økning i glade uttrykk, økt positiv ordbruk og økt empati. | Øke prososial atferd under terapisesjoner |

| Studie | Utvalg | Metode | Nevrobiologiske korrelater | MDMA effekter | Postulering av MDMA effekt relatert til behandling av PTSD |
|---|---------|---|--|---|--|
| Hysek et al. (2012). MDMA enhances mind reading of positive emotions and impairs mind reading of negative emotions. | n = 48. | Placebokontrollert, dobbelblindet, mellom-subjekt design. Mål: RMET, CRTT, subjektive effekter | Ukjent, antagelse om økt oxytosin og kortisol. | Økte presisjonen i gjenkjenning av positiv stimuli (f.eks. vennlig ansikt) | Forbedre terapeutisk relasjon. |
| Bershad et al. (2019). Effects of MDMA on Attention to Positive Social Cues and Pleasantness of Affective touch | n = 36 | Placebokontrollert, dobbelblindet, mellom-subjekt design. Mål: EMG, EOG, | Ukjent | Økt velbehag med fysisk kontakt og oppmerksomhetskjøvet mot positive ansikter | Øke interpersonlig nærhet og empati |
| Frye et al. (2014). MDMA decreases the effects of simulated social rejection. | n = 36. | Motbalansert og dobbelblindet. Mål: RSA, ECG, selvrappport humør og selvfølelse. | Flere faktorer, inkludert utløsning av oxytosin. | Redusert opplevelse av sosial eksklusjon. | Mulighet til å reflektere rund pasienten sosiale fungering. |
| Dumont et al. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. | n = 15. | Doppelblindet randomisert, kryssover design og placebo kontrollert. Mål: Nivå av oxytosin i blodet, MDMA konsentrasjon og subjektive prosiale effekter. | Flere faktorer, inkludert utløsning av oxytosin. | Økt emosjonell tilknytning og økt følelse av tillit og empati. | Gir pasienten trygghet og forbedret relasjon mellom pasient og terapeut. |
| Wagner et al. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. | n = 20. | Randomisert placebokontrollert, dobbeltblindet og 2mnd oppfølging. Mål: NeO PI-R (åpnehet og nevrotisisme), CAPS | Ukjent | Endring personlighetsstruktur | Økt effekt av terapien som resultat av opplevelse av katarsis, økning i personlighetstrekket åpenhet og nedgang i nevrotisisme . |
| Barone et al. (2019). Perceived benefits of MDMA-assisted psychotherapy beyond | n = 19 | Kvalitativ oppfølgingsstudie for pasienter som har gjennomgått MDMA-assistert psykoterapi | Ukjent | Forbedret relasjoner med venner og familie, | Forbedringen på tvers av en rekke faktorer fører til nedgang i |

symptom reduction: qualitative
follow-up study of a clinical
trial for individuals with
treatment-resistant PTSD.

reduisert symptomer på PTSD
substansmisbruk,
åpenhet til videre terapi,
økt selvbevissthet,
engasjement i nye
aktiviteter, økt
livskvalitet.

Merk: X = ukjent/irrelevant; PTSD = Post Traumatisk Lidelse; POMS = Profile of Mood States; MET= FERT = ; SVO = ; VAS = Visual Analog Scale; DEIT = Dyanmic Emotional Identification Task; EMG = Electromyographic activity; IPT; Interpersonal Perception Task; LIWCS = Linguistic Inquiry and Word Count Software; MET = Multifaced Empathy test; RMET = Reading the Mind in the Eyes test; CRTT = Choice reaction time tast; FERT = Face Emotion Recognition task; SVO = Social value Orientation; RSA = Respiratory sinus arrhythmia; ECG = Electrocardiogram; CPT = Continuous Performance Test; OAV = The Altered Sates of Counsciousness Questionnaire; EWL = The EWL Mood Questionnaire; BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor; NEO-PI-R = The revised NEO personality inventory

Totalt 20 studier om virksomme mekanismer ble inkludert. De utvalgte studiene hadde følgende metoder; dyrestudier, menneskelig funksjonelle hjernetester som måler blodstrøm, analyser av språk, litteraturgjennomganger, og mål av personlighetsendringer. Følgende resultater gav innsikt i MDMA sine virkningsmekanismer for behandlingseffekten på PTSD symptomer.

MDMA har en påvirkning på det serotonerge systemet. Graeff et al. (1996) rapporterte midlertidig angst og depresjon på rotter og mennesker gjennom utløsning av pre-synaptisk 5-hydroxytryptamine, 5HT 1A og 5-HT 1B. Liechti & Vollenweider (2001) gjennomførte en studie ($n = 44$) på mennesker for å identifisere neurotransmittorer og deres korresponderende reseptorer som henger sammen med de psykologiske effektene produsert av MDMA. De fant at de subjektive effektene trolig henger sammen med utløsning av serotonin (5-HT). De postulerte også at forandringer i pasientens subjektive persepsjon av mening hadde en sammenheng med økt aktivitet i 5-HT 2A reseptorer.

Ly (2018) rapporterte at serotonerge psykedelika var kapabelt til å øke nevrogenese og/eller spinogenese både in vitro og in vivo. Forfatterne brukte fluorescensmikroskopi og elektrofysiologi til å måle endringer i nevralt struktur og økning i synapsers antall og funksjon. De fant strukturelle forandringer som et resultat av stimulering av Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) avhengige mekanismer som Trkb, mTOR. Nevnte mekanismer er assosiert med økt nevroplastisitet.

MDMA har en stimulerende effekt gjennom utløsning av dopamin og noradrenalin, som øker nivået av aktivering, og kan øke motivasjonen til å delta aktivt i terapi (Gold et al. 1989; Quirk & Mueller, 2008; Liechti & Vollenweider, 2001). Samtidig vil en stimulering av

alpha 2-adrenoseptorer føre til en noe paradoksal opplevelse av avslapning (Lavelle et al., 1999), som vil redusere hyperaktivitet assosiert med PTSD.

Dumont (2009) gjennomførte en dobbeltblindet, randomisert, *crossover* og placebokontrollert studie med 15 frivillige friske personer. De analyserte oksytocin- og MDMA-konsentrasjoner i blodet og subjektive prososiale effekter etter oral administrering av 100 mg MDMA eller placebo. Resultatet var en kraftig økning i oksytosinkonsentrasjon og økt subjektive prososiale følelser.

I en nylig publisert dyrestudie fant Nardou et al. (2019) det de mener er den første evidensen for at det er mulig å gjenåpne den kritiske perioden for sosial belønningslæring med MDMA. Det var flere faktorer involvert, og forfatterne hypotetiserer at en av hovedårsakene var utløsning av oxytosin.

Gamma et al. (2000) gjennomførte en studie ($n=16$) med positronkamerateknikk (PET) for å undersøke regional cerebral blodflyt (rCBF) etter administrering av en oral dosering av MDMA (1.7mg/kg) sammenlignet med placebo. MDMA førte til endringen i regional blodflyt, inkludert økning i ventromedial frontal og occipetal cortex, inferior temporallapp og cerebellum; og nedgang i motorisk og somatosensorisk cortex, temporallapp inkludert venstre amygdala, cingulate cortex, insula og thalamus.

Carhart-Harris et al. (2014) gjennomførte en fMRI studie som viste at når friske subjekter under påvirkning av MDMA skulle gjenkalle negative minner, ble deres subjektive fryktrespons og amygdala respons redusert sammenlignet med placebo (målt ved Cerebral blood flow, CBF). Nedgangene i blodflyten i de nevnte hjerneområdene korrelerte positivt med rangeringer av medikamentets globale subjektive effekter, selv etter korrigeringsfaktor. Det ble også observert økt "resting state functional connectivity" (RSFC). Young et al. (2019) gjennomførte en studie på mus hvor de målte reduksjon i betinget frystilstand og

“fryktpotensiert” skvetting og fant økt ekstinksjon hos den aktive gruppen (MDMA) sammenlignet med kontrollgruppen (saltvann). Hake et al. (2019) fant i en dyrestudie på rotter at administrering av MDMA i rekonsolideringsfasen førte til en forsinket og vedvarende reduksjon i betinget frykt (Hake et al., 2019).

Bedi et al. (2014) rapporterte i en analyse av språket under effekten av MDMA en økt bruk av ord som relaterer til støtte og vennskap. De foreslo at effekten forbedret forholdet mellom pasient og terapeut, som igjen kan generere diskusjon om større aspekter av pasientens emosjonelle og sosiale relasjoner.

Hysek et al. (2012) fant forbedret deteksjon av glade ansikter og redusert påvisning av negative ansiktsuttrykk, noe som førte til at pasienter så på sin sosiale interaksjonspartner som mer omsorgsfull (Wardle & Wit, 2014; Schmid et. al., 2014). Frye et. al. (2014) fant at MDMA førte til nedgang i opplevelsen av å være sosialt ekskludert (the social exclusion phenomena). Fenomenet operasjonaliseres som en kombinasjon av materiell berøvelse, utilstrekkelig tilgang til sosiale rettigheter, lav grad av sosial deltakelse og mangel på normativ integrering. Sammen antyder disse funnene en kognitiv mekanisme hvor MDMA kan produsere prososial atferd som kan hjelpe pasienter å bli tryggere i en terapeutisk relasjon.

I en nylig publisert studie av Bershad et al., (2019) undersøkte de effekten av MDMA på responsen på fysisk kontakt, sammenlignet med en annen prototypisk psykostimulant. De fant at MDMA selektivt øker tilfredsstillende av fysisk kontakt, og en oppmerksomhetsbias mot positive emosjonelle ansikter. Kontrollgruppen som fikk en annen psykostimulant ikke påvirkning det serotonerge systemet i stor grad viste ikke lignende effekter på fysisk kontakt og oppmerksomhet. Dette støtter at MDMA sine subjektive effekt trolig er assosiert med serotonerg påvirkning.

Wagner et al. (2017) analyserte rollen personlighetstrekkene åpenhet og nevrotisisme fra NEO PI-R hadde i effekten av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD. De fant permanente endringer hos pasientene som varte opp til 45,4 måneder etter behandlingen. I etterkant av MDMA-assistert psykoterapi skåret pasientene høyere på personlighetstrekket åpenhet ($F(1, 17) = 40.60, p < .001$), og lavere på nevrotisisme ($F(1, 17) = 20.48, p < .001$).

Barone et al. (2019) gjennomførte en kvalitativ oppfølgingsstudie på pasienter ett år etter behandling med MDMA-assistert psykoterapi ($n = 19$). Det ble rapportert en opplevelsen av varige personlige fremskritt, og forbedret livskvalitet som strekker seg utover kvantifiserbar symptomreduksjon (Barone et al. 2019). Dette inkluderte forbedret selvinnsikt, forbedrede relasjoner og sosiale ferdigheter, engasjement i nye aktiviteter, redusert bruk av medisin og redusert problematisk bruk av rus.

5.0 Diskusjon

Eksponeeringsbasert psykoterapi bør ifølge retningslinjene anvendes som førstelinjebehandling for PTSD, i tillegg til medisinske alternativer som SSRI. Likevel blir diagnosen PTSD en langvarig lidelse for flere, med høy insidens av andre psykiatriske lidelser og komorbiditet (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995).

Diskusjonsdelen undersøker meningen, viktigheten og relevansen til resultatene om effekt og virksomme mekanismer. I tillegg nyanseres og perspektiveres resultatet fra en kvalitativ oppfølgingsstudie for MDMA-assistert psykoterapi, med å sammenligne likhetene med en oppfølgingsstudie gjort på tilfriskning hos kvinnelige pasienter med barndomstraumer. Med tanke på fremtidig forskning diskuteres det til slutt virkningsmekanismene i sammenheng med andre evidensbaserte tilnærminger og teorier.

5.1 Effekten av MDMA-assistert psykoterapi for langvarig PTSD

Litteraturgjennomgangen viste signifikante symptomreduksjoner i et utvalg pasienter fra fase 2 studier ($n = 105$) med langvarig PTSD behandlet med MDMA-assistert psykoterapi. Gullstandarden for å kartlegge symptomer på PTSD (CAPS-IV), utført av blindet terapeuter, viste at to sesjoner med aktiv dose av MDMA sammen med psykoterapi var effektivt for pasienter som hadde gjennomgått en eller annen form for behandling av PTSD uten effekt (gjennomsnitt 215,3 måneder), sammenlignet med placebo/kontrolldoser. At alle inkluderte pasienter hadde tidligere forsøkt behandling er en metodisk styrke. Dette oppsettet øker sannsynligheten for at MDMA som variabel har bidratt til de lovende resultatene. Nedgangen i CAPS-IV skåren var -30.4 hos den aktive gruppen sammenlignet med -10.5 hos placebogruppen. Mellomgruppens effektstørrelse ble målt med Coehn's d var 0.8, og dette kan betegnes som en stor effektstørrelse. Et viktig funn var at 54,2 prosent av den aktive behandlingsgruppen ikke lenger møtte de diagnostiske kriteriene for PTSD, sammenlignet

med 22,6 prosent for placebogruppen som fikk psykoterapi uten MDMA eller en lavere dose. Nedgang i depresjonsskåren var noe mindre; -12.4 på BDI-II for den aktive gruppen, sammenlignet med -6.5 hos placebogruppen. P-verdien var på terskelverdien for signifikans (0.053). Resultatene viser at behandlingen først og fremst hadde stor effekt på symptomer på PTSD, med en mindre effekt på depresjon. Frafallet på 7,6 prosent i MDMA-assistert psykoterapi var lavt sammenlignet med andre RCT evidensbaserte behandlinger for PTSD, der det var rapportert en frafallsrate på opptil 13 til 40 prosent (Miles & Thompson, 2016; Watts et al., 2014; Green 2013). Mithoefer (2019) hypotetiserte at årsaken til det lave frafallet kunne være at MDMA gjorde prosesseringen av traumet raskt tilgjengelig, med raske symptombedringer i dagene og ukene som fulgte behandlingen. Siden utvalget i studiene inkluderte en rekke forskjellige traumatiske opplevelser; seksuelt misbrukt som barn, overgrep, ulykker, medisinsk behandling, livstruende sykdom, sier dette noe om at behandlingen ikke er ment for spesifikke opphav til traumer. Behandlingen var rettet mot traumerelaterte symptomer som har oppstått uavhengig av traumets opprinnelse.

Flere publiserte litteraturgjennomganger av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD har også konkludert med samme funn, at MDMA-assistert psykoterapi er lovende for behandling av langvarig PTSD (Amoroso and Workman, 2016; Sessa, Higbed & Nutt, 2019; Tsai, 2017; Sessa, 2017b; Cukor et al., 2009; White, 2014; Nutt, 2019; Chi & Gold, 2020). Mithoefer et al. (2018) gjorde en oppfølgingsstudie der det ble rapportert at symptomreduksjonen i PTSD symptomer vedvarte lengre enn ett år etter behandlingen. I tillegg gjennomførte nylig Bahji, Forsyth, Groll & Hawken (2019) en metaanalyse av fem studier som demonstrerte evidens av moderat kvalitet for MDMA-assistert psykoterapi for PTSD. Pasientene hadde større sjanse for å vise klinisk respons, remisjon og signifikant reduksjon i PTSD skåre som vedvarte fra 2 til 74 måneder. På bakgrunn av resultatene om effekt er det ikke nødvendig å lene seg på anekdoter som at "MDMA virker". Det er ikke nok

forskning per dags dato for å få MDMA godkjent som medisin i kombinasjon med psykoterapi for PTSD, men forskningen er på vei opp i evidenspyramiden, og resultatene kan heller sies å være lovende. Replikeringen av resultatene fra fase 2 studiene i fase 3 blir avgjørende for en endelig konklusjon om MDMA-assistert psykoterapi kan anvendes i behandling av langvarig PTSD.

5.2 Potensielle virkningsmekanismer i MDMA-assistert psykoterapi

En stor utfordring for pasienter med K-PTSD er mestring av ferdigheter og mangel på kontraindikasjon som er ønskelig før pasienten eksponeres for traumatiske minner eller stimuli. For at pasienter trygt kan eksponeres for traumatiske minner og dermed bevege seg inn i fase 2 traumearbeid (eksponering), må de kunne demonstrere et repertoar av adaptive reguleringsstrategier. De må ha kapasitet til å eksponere seg for minner, uten større negative konsekvenser (som økt dissosiasjon), og ha kapasiteten til å dosere egen eksponering innenfor sitt toleransevindu. De må kunne være seg tilstede i kroppen sin i møte med sterke emosjoner og aktivering av traumatiske minner. De må vise vilje og evne til å gi fra seg dissosiasjon som et primært forsvar. De må ha tillit til den terapeutiske alliansen - noe som kan ta tid - spesielt hvis pasienten har utrygg tilknytning. Når ferdighetene og kapasiteten er etablert, er pasientene klare til å gå over i den andre fasen av behandlingen der eksponering for traumatiske minner kommer i fokus. Vekslingen mellom fase 1 og 2 er ikke statisk, men kan fleksibelt veksles mellom alt etter hvor pasienten befinner seg. Problemet er at denne prosessen kan ta opptil flere år.

MDMA sin rolle kan være å fremskynde prosessen i fase 1, gjennom å indusere et midlertidig større toleransevindu. En tilstand av trygghet er forenelig med å befinne seg innenfor toleransevinduet. Gjennom serotoninutløsning, fører MDMA til en positiv affektiv tilstand og prososiale effekter som signaliserer en trygg og støttende setting (Graeff et al.,

1996; Lavelle 1999; Liechti & Vollenweider, 2001). MDMA utløser oxytosin, som også blir utløst fra hjernen til mødre som mater barnet med sitt bryst, og fasiliterer emosjonell tilknytning og følelsen av tillit og empati, som igjen fører til økt trygghet i terapisesjonene. MDMA produserer effekter som kan sies å være det motsatte av negativ selvaktelse, som har vist å være en negativ prediktor for behandlingsutfall (Ehlers et al., 1998). Tidligere forskning på rekonsolidering av minner rapporterer at følelsen av å være trygg er nødvendig for at traumatiske minner skal oppleves med mindre frykt (Högberg et al., 2011).

Erfaring av redusert frykt, sinne og skam, og på samme tidspunkt føle seg trygg og tillitsfull, kan gjøre en i stand til å rekonsolidere traumatiske minner uten å bli overveldet. Funn fra dyrestudier bekrefter rollen MDMA har i redusert betinget fryktrespons (Young et al., 2019; Hake et al., 2017) Pasienter med PTSD har vist redusert kobling mellom hippocampus og amygdala (Scripada et al., 2012), som er i det limbiske system assosiert med emosjonell hukommelsesprosessering. I denne sammenheng er det interessant at Carhart et al. (2011) fant at MDMA førte til redusert subjektive fryktrespons og amygdala-insula respons under gjenkalling av sine verste minner. I tillegg fant de økt funksjonell tilkobling mellom amygdala og hippocampus. Denne koblingen mellom regionene kan være et nevrologiske korrelat for MDMA sin effekt som fører til økt tilgang på traumatiske minner uten emosjonell overveldelse, men siden studien inneholdt kun friske individer er fMRI studier av MDMA i en PTSD populasjon nødvendig for å kunne konkludere.

Den nevrokjemiske/hormonelle tilstanden som MDMA produserer, og den terapeutiske settingen, fører til at pasienten holder seg innenfor toleransevinduet under gjenhenting av traumatiske minner. Hypotetisk sett kan traumatiske minner som blir gjenkalt under påvirkningen av MDMA føre til en sterk prediksjonsfeil. Med dette menes at MDMA-assistert psykoterapi endrer tidligere erfaringer, der pasienten tidligere gjenkallet traumatiske minner med sterk frykt og angst. Ved å kjenne på nye og uvante følelser som empati, og

oppleve seg trygg under gjenhenting av minner, kan en prediksjonsfeil føre til ny læring og hukommelse via molekylære mekanismer. Dette forsterkes via MDMA sin stimulerende effekt gjennom utløsning av dopamin og noradrenalin (Gold et al., 1989; Quirk & Mueller, 2008).

Synaptisk plastisitet er den underliggende molekylære basisen for læring og hukommelse og som gjør det mulig for hjernen å endre seg. Derfor er plastisitet en av de viktigste egenskapene til hjernen. Nye synapser dannes, gamle forsvinner og styrken til allerede eksisterende synapser endres. De forsterkes ved repetisjon eller svekkes ved manglende bruk, økt alder eller skader på hjernen. På bakgrunn av Ly (2018) sitt funn om at MDMA stimulerer Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF - som regulerer synaptisk plastisitet), kan en hypotese være at økt nevroplastisitet i amygdala og hippocampus forsterker læringsprosessen som skjer under rekonsolideringen av traumatiske minner. BDNF kan sies å være gjødselprotein for hjernen, og reduksjon av BDNF er funnet å påvirke negativt kognitiv funksjon, læring og hukommelse. Nardou et al. (2019) sitt funn som viste at MDMA åpner opp et kritisk vindu for sosial læring, bekrefter også substansens påvirkning av nevroplastisitet. Flere studier på MDMA sin påvirkning av BDNF under psykoterapi på mennesker vil kunne bidra til økt kunnskap om frykstekstinksjon og kunnskap rundt bearbeiding av traumatiske minner.

En trygg relasjon mellom terapeut og pasient er som tidligere nevnt en forutsetning for å oppnå et godt resultat av konfrontasjon av traumatiske minner (Turner et al., 1996; Herman, 1992). Pasienten kan bli ekstra sårbar i den terapeutiske relasjonen dersom pasienten har en utrygg tilknytning, som ofte er tilfellet i kompleks PTSD (Pearlman, & Courtois, 2005). Å danne en god terapeutisk relasjon kan være en utfordring i seg selv, og viser seg ekstra utfordrende når pasienten tidligere har blitt, såret, ydmyket og forrådt av personer som de hadde tillit til (Turner et al., 1996). Terapeuten kan bli utfordret og finne det krevende med

pasienter som inviterer til destruktive rollemønstre og samspill, som for eksempel å spille ut underkastelse eller dominans (Herman, 1992). I mer alvorlige tilfeller kan det en trygg behandlingsallianse ta flere år å utvikle. Måten som MDMA endrer psykobiologiske betingelser gjør den til et nyttig verktøy som kan fremskynde prosessen for pasienter med å bli trygg på seg selv og terapeutene. Ifølge Hagen & Kennair (2016) er det få forskningsfunn som er like godt dokumentert som at en god terapeutisk allianse er forbundet med et godt behandlingsresultat. Flere metaanalyser (Horvath, 2001; Martin, Garske, & Davis, 2000) har vist at kvaliteten på alliansen er relatert til behandlingseffekt på tvers av diagnostiske grupper og behandlingstilnæringer. På bakgrunn av dette følger det også en logisk konklusjon at styrket terapeutisk allianse kan være en årsak til at pasienter med PTSD oppnår bedre effekt av behandlingen. MDMA sin effekt i å forbedre deteksjon av glade ansikter og redusert gjenkjenning av negative ansiktsuttrykk, samt reduksjon i opplevelsen av å være sosialt ekskludert støtter også substansen evne til å øke opplevelsen av trygghet med terapeuter (Hysek et al., 2012; Frye et. al., 2014). Andre behandlingsmetoder som også krever en sterk terapeutisk allianse vil hypotetisk sett kunne nyttegjøre seg av MDMA som et verktøy i sin behandlingstilnærming.

Forskningslitteraturen viser evidens for at personlighetstrekk både er stabil og endrer seg over tid (Caspi & Roberts, 1999; Helson et al., 2002). Noen personlighetstrekk er mer stabile enn andre. Introversjon/ekstroversjon, så vel som mer grunnleggende trekk som emosjonalitet og aktivitetsnivå er oftest stabil fra barndom til godt inn i de voksne årene (Eysenck, 1990; Zuckerman, 1991). På den andre siden har krysseksjonelle og longitudinelle studier indikert at blant de fem store personlighetstrekkene (The Big Five), er nevrotisme, åpenhet og ekstraversjon vist å ha en nedgang på tvers av populasjonen fra sene tenår til tidlig 30-årene (Costa & McCrae, 2002). Derfor er det interessant at Wagner et al. (2017) fant at pasienter i etterkant av MDMA-assistert psykoterapi skåret høyere på personlighetstrekket

åpenhet. De som skåret høyest på åpenhet, hadde også størst reduksjon i CAPS-skåren, noe som indikerer at åpenhet som personlighetstrekk kan være en terapeutisk virkningsmekanisme i effekten av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD. Årsaken til endringen er vanskelig å fastslå, men en mulighet er MDMA sin nevroplastiske effekt på hjernen via BDNF avhengige mekanismer (Ly, 2018; Nardou, 2019). En annen hypotese er at læringsrelaterte forandringer, gjennom modifikasjoner av synaptisk overføring (Graeff et al., 1996; Bankson & Cunningham, 2001; Liechti & Vollenweider, 2001) fører til en favorisering av tankemønstre som er kongruent med personlighetstrekket åpenhet.

I motsetning til tradisjonelle medisinske alternativer som også regulerer angst, fører MDMA også til økt tilgang til følelser. Den fungerer som en katalysator for den terapeutiske prosessen gjennom de beskrevne virkningsmekanismene. Det er verdt å vurdere biologiske mekanismer som midlertidig endrer ens mentale tilstand for å muliggjøre mer effektiv traumebehandling. Samtidig bør det i videre forskning og behandling utvises forsiktighet i pasientgruppen som preges av høy dissosiasjon, da økt tilgang til følelser, kan være en risikofaktor for retraumatisering. Målet for MDMA-assistert psykoterapi er å gjøre mer enn å maskere symptomene til de underliggende psykologiske problemene, ved å gi pasienter en mulighet til å adressere og løse traumatiske barndomsminner. For noen kan dette være første gangen de opplever å være i stand til dette. Muligheten til å undersøke betydningen av traumatiske livshendelser under påvirkning av MDMA under veiledning av dyktige psykoterapeuter kan utgjøre en ekte personalisert behandlingsstrategi for PTSD.

Oppsummert kan resultatene inkludert i oppgaven om MDMA sin terapeutiske effekt gi hypoteser om flere ulike virkningsmekanismer; regulering av angst uten å være sløvende, økt toleransevindu for ubehagelige tanker og følelser, økt frykt ekstinksjon, åpenhet, tillit, empati, terapeutisk allianse, forbedret evne til rekonsolidering av minner, forandring i pasientens mentale tilstand med endret humør og persepsjon av mening, og gjenåpning eller

forsterkning av en kritisk periode for erfaring av sosial belønning. Den økte effekten av MDMA-assistert psykoterapi indikerer en assosiasjon med de psykobiologiske endringene MDMA har på hjernen.

5.3 Fenomenologiske likheter mellom beskrivelser av tilfriskning hos kvinnelige pasienter med barndomstraumer, og beskrivelser av pasienter som har gjennomgått MDMA-assistert psykoterapi

I jakten på å forstå virksomme mekanismer, gir det nyansering å ta med kvalitativ informasjon som supplement til kvantitative mål. Når det gjelder å undersøke den fulle effekten av behandlingen, er standardiserte, kvantitative målinger av PTSD kraftig, men også begrenset. En forståelse av viktige egenskaper som økt selvinnsikt og funksjonsnivå kan nyansere hvilke virkningsmekanismer som er viktig i tilfriskning av PTSD, utover enkle målinger av symptomfrekvens og intensitet (Barone et al., 2019).

Stige, Binder, Rosenvinge & Træen, (2013) gjennomførte en kvalitativ undersøkelse av kvinnelige pasienter med barndomstraumer som deltok i en behandling i en stabiliseringsgruppe. Målet var å kartlegge erfaringer rundt tilfriskning fra et førstepersonsperspektiv. Analysen i Stige et al. (2013) identifiserte fem interrelaterte men forskjellige temaer; å finne nye måter å forstå ens emosjoner og handlinger, bevege seg fra nummenhet til vital kontakt, å bli en talsmann for egne behov, få økt opplevelse av handlingskraft og å bli værende i vanskelige følelser og valg. Beskrivelsene som ble rapportert i Stige et al. (2013) hadde flere likhetstrekk med en kvalitativ oppfølgingsstudie av pasienter som hadde gjennomført MDMA-assistert psykoterapi for langvarig PTSD (Barone et al., 2019). Observasjonene er korrelasjonelle, og kan derfor ikke etablere årsak virkning, men kan gi innsikt i forståelsen av tilfriskning av langvarig PTSD fra et førstepersonsperspektiv.

I Barone et al. (2019) fant de at deltakerne uttrykte hvordan erfaringene med traumer og PTSD før studien begrenset dem i å forstå seg selv og deres problemer. For eksempel viste en deltaker, som forøvrig fikk lavest forandring i CAPS-IV skåre, hvordan behandlingen tillot vedkommende å ta et skritt tilbake og reflektere rundt sine iboende verdier og handlinger:

I learned a lot. I learned a lot about myself. I'd gotten to the point of questioning myself, my own morals, and for someone who hasn't done this stuff, they're not going to understand. You can see yourself like you can read a book and see everything that you stand for and kind of analyze your own self, your own thought, your own reasoning. (Barone et al. 2019, s. 202).

Opplevelsen av det pasientene gjennomgikk i MDMA-assistert psykoterapi er et viktig funn, siden det å klare å gi mening etterfulgt av eksponering til traumet har blitt assosiert med posttraumatisk vekst (Nelson, 2011). Stige et al. (2013) rapporterte at sammenhengen mellom eksponering for traumet samt å gi det mening i etterkant var spesielt avgjørende for pasientene;

Well, I wasn't aware that all these symptoms were symptoms, you see? And then to see that all these things are connected(...) It is more tiring, to put it that way, if you, during a day first have to fight away anxiety, then being depressed for a while, and then you must... Compared to working on the reason you get all of this, see? (Stige et al., 2013 s. 8).

Når det kom til forbedret relasjoner og sosiale ferdigheter beskrev en pasient fra MDMA-studiene at et "gjennombrudd" i første sesjon, at terapien hjalp vedkommende å kommunisere med venner og familie på en ny måte:

I was never able to communicate with anybody in my day-today life about any of the issues that I was going through. Really not friends, not family... I feel like I can be more open with people now. It was really that first MDMA session that we had, where I had that, I consider it a breakthrough, where i was able to clearly see that I had a big disconnect in compassion for myself (Barone et al. 2019, s. 202).

I studien til Stige et al. (2013) var det for mange deltakere en vesentlig del av utvinningsprosessen å få økt kontakt med seg selv og bevege seg mot å komme i kontakt med betydningsfulle andre:

I have been so exhausted! I have been outside myself, in a way. I have not managed to focus. Even though I have been with my kids, and felt that I was together with them, I have not really been there. I feel it now, when I am with my kids, that I am really there with them. I feel a different kind of joy, s different harmony with my kids. And i feel that the kids feel the difference, that they feel I am more present (Stige et al., 2013, s.10).

En nøkkelstrategi for individer som preges av traumatiske opplevelser er å håndtere symptomer og historie med å holde dem på avstand. Resultater fra denne studien viser at MDMA kan være et verktøy som hjelper pasienter å øke kontakt med seg selv, og bevege seg mot å få kontakt med betydningsfulle andre - dette er beskrevet som en viktig del av tilfriskningen av kvinner med barndomstraumer (Stige et al., 2013)

5.4 Videre forskning - bruk av MDMA i andre psykoterapimetoder

I jakten på å optimalisere behandlinger for PTSD åpner det seg flere områder for klinisk og vitenskapelig utforskning. Et interessant spørsmål som er verdt å stille er hvordan resultatene fra forskningen på MDMA-assistert psykoterapi kan sees i sammenheng med

andre terapeutiske metoder. Som tidligere nevnt er det flere metaanalyser (Horvath, 2001; Martin, Garske, & Davis, 2000) som har vist at kvaliteten på alliansen er relatert til behandlingseffekt på tvers av diagnostiske grupper og behandlingstilnæringer. Siden MDMA fremskynder prosessen med å bli trygg og forsterker den terapeutiske allianse, vil potensielt andre psykoterapeutiske metoder kunne dra nytte av MDMA-assisterte behandlingssesjoner. En måte å tilegne mer informasjon om dette er å forske på implementering av MDMA i andre etablerte psykoterapeutiske modaliteter. De inkluderte studiene i denne litteraturgjennomgangen har anvendt det som kalles en ikke-direktiv tilnærming under sesjonene med MDMA, hvor terapeuten følger pasientens indre unike prosess. Det har etter forfatterens kjennskap ikke blitt gjennomført studier hvor MDMA blir administrert i direkte tilnæringer som CPT, PE eller EMDR. En annen mulighet er å veksle mellom direktiv og ikke-direktiv tilnærming før, under og etter sesjonene med MDMA. En pilotstudie gjennomførte en blandet tilnærming med å kombinere MDMA med *“Cognitive-behavioral conjoint therapy for posttraumatic stress disorder”* (CBCT) (Monson & Fredman, 2012). Dette er en behandlingsmetode hvor partneren eller nær slekt til pasienten med PTSD, er involvert i behandlingen. Å bruke MDMA i denne tilnærmingen kan være spesielt nyttig, ettersom MDMA har vist å øke empati (Kuypers et al., 2017) og mellommenneskelig tillit (Schmid et al., 2014). Deltakerne gjennomgikk to MDMA-økter i forbindelse med CBCT, der pasienten tok stoffet sammen med partneren sin. Økter uten MDMA fulgte den relativt strukturerte og direkte CBCT-protokollen, mens MDMA-øktene fulgte en mer ikke-direktiv tilnærming. For den ene partneren i forholdet med PTSD, sammenlignet med venteliste som kontrollgruppe, resulterte behandlingen i redusert PTSD symptomer og redusert komorbide symptomer, og økt tilfredshet i parforholdet. Utvalgsstørrelsen var lav ($n=20$), men foreløpige resultater fra denne studien er lovende (Monson & Fredman, 2012).

Videre studier kan systematisk variere psykoterapimetode i forberedelsen og integrering. Det ville også vært interessant å forske på effekt av intervensjonen med andre terapiretninger som for eksempel stolarbeid i emosjonsfokusert terapi og overføringsarbeid i psykodynamisk terapi. For videre lesing om nevnte begreper anbefales Hagen & Kennair, (2016). Dette må gjøres med omhu, med tanke på de etiske spørsmål og skadelige utfall som kan oppstå fra en suboptimal eller forsømt manipulering av settingen. Hvis det gjennomføres studier som viser at andre psykoterapeutiske metoder ikke oppnår bedre effekt med MDMA, vil effekten av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD i større grad kunne tilskrives substansen i kombinasjon med protokollen utviklet av MAPS. Denne type utvidelse av forskningsfeltet vil en trolig ikke se før tidligst i 2023, dersom MDMA-assistert psykoterapi for PTSD blir endelig godkjent medisin.

Tredjegerasjonsterapien Aksept- og Forpliktelsesterapi (Acceptment and Commitment Therapy - ACT) er en evidensbasert psykoterapeutisk metode som skiller seg fra andre evidensbaserte behandlinger. Den representerer en bevegelse fra å utfordre eller forandre innholdet som blir erfart internt, mot en ikke dømmende aksept av erfaringer. Walsh og Thiessen (2018) rapporterte at denne typen tilnærming har sin bakgrunn fra konsepter og praksiser som har røtter fra mindfulnessbaserte praksiser. Videre rapporterte han at ACT har potensielle virkingsmekanismer som er assosiert med de akutte effektene av MDMA inkludert; mindfulness, perspektivendring, emosjonsregulering og økt toleranse for ubehag. Dette er alle viktige elementer i behandling av PTSD.

En videre støtte for en overlappning i metoder finner en med at kliniske studier av MDMA-assistert psykoterapi har utformet en manual som har hentet prinsipper fra ACT og CBS for å veilede implementeringen av behandlingen (Mithoefer, 2013). ACT er medlem i organisasjonen for kontekstuell atferdsvitenskap (Contextual Behavioral Science - CBS), som vektlegger hvor sentralt konteksten er for atferdsendring og forståelse (Hayes, Barnes-

Holmes, & Wilson, 2012). De psykologiske teoriene som kommer fra CBS; psykologisk fleksibilitet (Hayes, Strosahl, & Wilson, 2012) og relasjonell rammeteori (Hayes, Barnes-Holmes, & Roche, 2001) passer med den fenomenologiske opplevelsen av psykedelika, eksisterende informasjon om endringsprosesser, og nevrobiologiske rapporter (Barone, Beck, Mitsunaga-Whitten & Perl, 2019). Terapiformen er sådan unikt egnet til å forstå psykedelisk opplevelse og dens potensielle terapeutiske fordeler. Oppsummert kan CBS bidra i undersøkelser med veiledning under settingen til sesjonene med MDMA, som ikke bare påvirker hvordan disse forbindelsene fungerer i den akutte fasen, men også hvordan de akutte effekter kan oversettes til varig endring.

CBS har også psykologiske modeller som kan ta tak i den viktige rollen til endringer i språk og erkjennelse som er en del av psykedelisk erfaring, og spesielt opplevelser som er ubeskrivelige (Luoma, Sabucedo, Eriksson, Gates, & Pilecki, 2020). CBS-konsepter som har sitt utspring fra relasjonell rammeteori, kan være i stand til å adressere endringer som opplevelsen av transcendent kjærlighet til seg selv og andre, noe som ofte oppleves i MDMA-assistert terapi (Luoma et al., 2020, Hayes et al., 2020). Utforskning av bruken av MDMA i allerede vitenskapelige etablerte behandlingsmetoder kan åpne nye muligheter til å øke forståelsen og effektiviteten i behandling av PTSD.

Det siste tiåret har utviklingen av MDMA-assistert psykoterapi hatt et enormt oppsving med kliniske studier og litteraturoppsummeringer som beveger forskningsfeltet fremover. Takket være Rick Doblin og MAPS sin kontinuerlige pågang for forskning og utdanning av offentligheten, er nåværende studier i fase 3 for å øke validiteten og reliabiliteten til fase 2 studier (Mithoefer, 2019). Fase 3 studier i USA, Canada og Europa startet i 2018, og er forventet å bli ferdigstilt i 2020, hvor behandlingen er planlagt å bli søkt om godkjenning av FDA i 2021 (Mithoefer, 2019). Hvis behandlingen blir godkjent, er det et

krav at MDMA blir brukt sammen med psykoterapi i en klinisk setting. På grunn av COVID-19 viruset som inntraff i 2020 er det meldt at prosessen blir forskjøvet ett eller flere år.

5.5 Begrensninger

Alle studiene med MDMA-assistert psykoterapi for PTSD har blitt finansiert fra samme kilde. Mangel på finansiering fra staten er forståelig gitt kontroversen rundt psykoaktive rusmidler. MDMA sin patent er utgått og gjør derfor svært lite attraktivt for farmasøytiske selskap å investere i denne behandlingen. Likevel ville det i fremtiden vært ønskelig å se studier med gode resultater fra forskning uten tilknytning til MAPS. Dette vil vi trolig først se når/hvis behandlingen er blitt godkjent.

Noen av studiene som ble inkludert i oppgaven for å belyse virksomme mekanismer (blant annet plastisitet og sosial belønningslæring) var dyrestudier. Derfor må hypoteser om disse virksomhetsmekanismene behandles med varsomhet. In vitro/cellestudier gjennomført på dyr er laveste i en hierarkisk pyramide for vitenskapelig bevisstyrke. Likevel er slike studier viktig og danner grunnlaget for videre forskning i mennesker, og gjennom psykologiens historie har viktig framskritt blitt avdekket gjennom studier på dyr, eksempelvis av prominente psykologer som Pavlov, Skinner og Thorndike.

5.6 Konklusjon

Seks fase 2 studier av MDMA-assistert psykoterapi i behandlingen av langvarig PTSD er assosiert med signifikant symptomreduksjon og stor effektstørrelse. Samtidig er det behov for replikasjon av de gode resultater fra studiene i fase 3, før det kan konkluderes med at behandlingen er effektiv for pasienter med langvarig/kompleks PTSD. Postulerte virkningsmekanismer indikerer at en rekke psykobiologiske effekter av MDMA fremskynder prosessen med å bli trygg i terapisesjoner og få tilgang til traumatiske minner. I tillegg

indikerte resultatene at MDMA økte plastisitet og åpnet en kritisk periode for sosial belønningslæring. Hvis behandlingen blir godkjent bør videre studier inkludere et godt forskningsmessig design som gir mulighet til å vite om MDMA også fører til god behandlingseffekt i andre psykoterapeutiske metoder. Hvis dette bekreftes, vil det åpne opp for at andre psykoterapeutiske metoder kan inkludere substansen i sin behandlingsprosess.

6.0 Referanser

Ahearn, E. P., Juergens, T., Cordes, T., Becker, T., & Krahn, D. (2011). A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder. *International clinical psychopharmacology*, 26(4), 193-200. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283473738.

APA, (2017). CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of PTSD. Hentet 14.02.20 fra: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/>

Amoroso, T., Workman, M., (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: a preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. [Review]. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 30 (7), 595–600 Jul. doi: 10.1177/0269881116642542

Amoroso, T. (2019). The spurious relationship between ecstasy use and neurocognitive deficits: A Bradford Hill review. *International Journal of Drug Policy*, 64, 47-53. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.11.002.

Annie Mithoefer, B. S. N., Jerome, L., Ruse, J., Doblin, R., Gibson, E., & Marcela Ot'alora, G. (2013). A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Version 8.1: 22 May 2017. Hentet 24.01.20 fra: <https://maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>

Asnis, G. M., Kohn, S. R., Henderson, M., & Brown, N. L. (2004). SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder. *Drugs*, 64(4), 383-404. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464040-00004>

- Bankson, M. G., & Cunningham, K. A. (2001). 3, 4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(3), 846-852. Hentet 19.01.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/11980905_34-Methylenedioxyamphetamine_MDMA_as_a_Unique_Model_of_Serotonin_Receptor_Function_and_Serotonin-Dopamine_Interactions
- Barone, W., Beck, J., Mitsunaga-Whitten, M., & Perl, P. (2019). Perceived benefits of MDMA-assisted psychotherapy beyond symptom reduction: qualitative follow-up study of a clinical trial for individuals with treatment-resistant PTSD. *Journal of psychoactive drugs*, 51(2), 199-208. doi: 10.1080/02791072.2019.1580805.
- Barrett, F. S., Robbins, H., Smooke, D., Brown, J. L., & Griffiths, R. R. (2017). Qualitative and quantitative features of music reported to support peak mystical experiences during psychedelic therapy sessions. *Frontiers in psychology*, 8, 1238. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01238
- Barrett, F. S., Preller, K. H., & Kaelen, M. (2018). Psychedelics and music: neuroscience and therapeutic implications. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 350-362. Hentet 20.01.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/327806143_Psychedelics_and_music_neuroscience_and_therapeutic_implications
- Battaglia, G., Brooks, B. P., Kulsakdinun, C., & De Souza, E. B. (1988). Pharmacologic profile of MDMA (3, 4-methylenedioxyamphetamine) at various brain recognition sites. *European journal of pharmacology*, 149(1-2), 159-163. doi: 10.1016/0014-2999(88)90056-8

- Battles, A. R., Bravo, A. J., Kelley, M. L., White, T. D., Braitman, A. L., & Hamrick, H. C. (2018). Moral injury and PTSD as mediators of the associations between morally injurious experiences and mental health and substance use. *Traumatology*, *24*(4), 246.
Hentet 27.01.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/324385402_Moral_Injury_and_PTSD_as_Mediators_of_the_Associations_Between_Morally_Injurious_Experiences_and_Mental_Health_and_Substance_Use
- Bedi, G., Cecchi, G. A., Slezak, D. F., Carrillo, F., Sigman, M., & De Wit, H. (2014). A window into the intoxicated mind? Speech as an index of psychoactive drug effects. *Neuropsychopharmacology*, *39*(10), 2340-2348. doi: 10.1038/npp.2014.80.
- Belleau, E. L., Chin, E. G., Wanklyn, S. G., Zambrano-Vazquez, L., Schumacher, J. A., & Coffey, S. F. (2017). Pre-treatment predictors of dropout from prolonged exposure therapy in patients with chronic posttraumatic stress disorder and comorbid substance use disorders. *Behaviour research and therapy*, *91*, 43-50.
doi:10.1016/j.brat.2017.01.011.
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, *142*, 7-19. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.018.
- Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. Á., & Gómez-Jarabo, G. (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, *40*(3), 225–236.
doi: 10.1080/02791072.2008.10400637

- Bradley, R. G., & Follingstad, D. R. (2001). Utilizing disclosure in the treatment of the sequelae of childhood sexual abuse: a theoretical and empirical review. *Clinical psychology review, 21*(1), 1-32. doi: 10.1016/s0272-7358(00)00077-5
- Bryant, R. A., Moulds, M. L., Guthrie, R. M., Dang, S. T., Mastrodomenico, J., Nixon, R. D., ... & Creamer, M. (2008). A randomized controlled trial of exposure therapy and cognitive restructuring for posttraumatic stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology, 76*(4), 695. doi: 10.1037/a0012616.
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacological reviews, 71*(3), 316-344. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R. L., Murphy, K., Leech, R., Erritzoe, D., Wall, M. B., Ferguson, B., ... & Tanner, M. (2015). 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. *Biological psychiatry, 78*(8), 554-562. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.015.
- Chi, T., & Gold, J. A. (2020). A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *Journal of the Neurological Sciences, 116715*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116715>
- Cloitre, M., Garvert, D. W., Brewin, C. R., Bryant, R. A., & Maercker, A. (2013). Evidence for proposed ICD-11 PTSD and complex PTSD: A latent profile analysis. *European journal of psychotraumatology, 4*(1), 20706. doi: 10.3402/ejpt.v4i0.20706

- Cole, J. C., & Sumnall, H. R. (2003). Altered states: The clinical effects of Ecstasy. *Pharmacology & therapeutics*, 98(1), 35–58. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00003-2
- Collin, M., & Godfrey, J. (2009). *Altered state: The story of ecstasy culture and acid house* (Rev. ed.). London, United Kingdom: Serpent's Tail.
- Corrigan, F. M., Fisher, J. J., & Nutt, D. J. (2011). Autonomic dysregulation and the window of tolerance model of the effects of complex emotional trauma. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 17-25. Hentet 27.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/41111427_Autonomic_dysregulation_and_the_Window_of_Tolerance_Model_of_the_effects_of_complex_emotional_trauma
- Courtois, C. A., & Lindsay, D. S. (1997). Informed clinical practice and the standard of care. *Recollections of trauma* (pp. 337-370). Springer, Boston, MA. Hentet 22.03.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/286801405_Informed_Clinical_Practice_and_the_Standard_of_Care
- Curran, H. V., & Travill, R. A. (1997). Mood and cognitive effects of \pm 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): Week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction*, 92(7), 821–831. Hentet 19.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/13928243_Mood_and_cognitive_effects_of_-34-methylenedioxymethamphetamine_MDMA_'ecstasy'_Week-end_'high'_followed_by_mid-week_low
- Department of Veterans Affairs. (2016). Suicide among Veterans and other Americans 2001-2014. *Washington, DC: Office of Suicide Prevention*. Hentet 03.03.20 fra: <https://www.mentalhealth.va.gov/docs/2016suicidedatareport.pdf>

- Dorrepaal, E., Thomaes, K., Hoogendoorn, A. W., Veltman, D. J., Draijer, N., & van Balkom, A. J. (2014). Evidence-based treatment for adult women with child abuse-related complex PTSD: A quantitative review. *European journal of psychotraumatology*, 5(1), 23613. doi: 10.3402/ejpt.v5.23613
- Dumont, G. J., Sweep, F. C. G. J., Van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J., ... & Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social neuroscience*, 4(4), 359-366. Hentet 09.01.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/26326693_Increased_oxytocin_concentrations_and_prosocial_feelings_in_humans_after_ecstasy_3-4-methylenedioxymethamphetamine_administration
- Ehlers, A., Mayou, R. A., & Bryant, B. (1998). Psychological predictors of chronic posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Journal of abnormal psychology*, 107(3), 508. Hentet 01.03.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/320085150_Predictors_of_Post-Traumatic_Stress_Disorder_among_Victims_of_Serious_Motor_Vehicle_Accidents
- Foa, E. B., Hearst-Ikeda, D., & Perry, K. J. (1995). Evaluation of a brief cognitive-behavioral program for the prevention of chronic PTSD in recent assault victims. *Journal of consulting and clinical psychology*, 63(6), 948. doi: 10.1037//0022-006x.63.6.948
- Foa, E. B., Hembree, E. C., Cahill, S. P., Rauch, S. A., Riggs, D. S., Feeny, N. C., & Yadin, E. (2005). Randomized trial of prolonged exposure for PTSD with and without cognitive restructuring: Outcome at academic and community clinics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(5), 953-964. Hentet 13.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/7481820_Randomized_Trial_of_Prolonged_

Exposure_for_Posttraumatic_Stress_Disorder_with_and_without_Cognitive_Restruct
uring_Outcome_at_Academic_and_Community_Clinics

Ford, J. D., & Kidd, P. (1998). Early childhood trauma and disorders of extreme stress as predictors of treatment outcome with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, 11(4), 743-761. Hentet 20.02.2020 fra:

<https://www.ptsd.va.gov/professional/articles/article-pdf/id14141.pdf>

Frost ND, Laska KM, Wampold BE (2014): The evidence for present centered therapy as a treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Trauma Stress*, 27:1-8. Hentet 22.02.2020 fra:

https://www.researchgate.net/publication/260153998_The_Evidence_for_Present-Centered_Therapy_as_a_Treatment_for_Posttraumatic_Stress_Disorder

Frye, C. G., Wardle, M. C., Norman, G. J., & de Wit, H. (2014). MDMA decreases the effects of simulated social rejection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 1-6. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.030.

Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 388-395. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00130-5

Glyde, T. (2014). Acid test: LSD, ecstasy, and the power to heal. *New York, NY*.

Graeff, F. G., Guimarães, F. S., De Andrade, T. G., & Deakin, J. F. (1996). Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 129-141. doi: 10.1016/0091-3057(95)02135-3

Green, B. (2013). Post-traumatic stress disorder: New directions in pharmacotherapy.

Advances in psychiatric treatment, 19(3), 181-190. doi:

<https://doi.org/10.1192/apt.bp.111.010041>

Grey, N., Young, K., & Holmes, E. (2002). Cognitive restructuring within reliving: A

treatment for peritraumatic emotional “hotspots” in posttraumatic stress disorder.

Behavioural and cognitive psychotherapy, 30(1), 37-56. Hentet 16.02.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/231951482_Cognitive_restructuring_within_reliving_A_treatment_for_peritraumatic_emotional_Hotspots_in_posttraumatic_stress_disorder

Gold, L. H., Geyer, M. A., & Koob, G. F. (1989). Amphetamines and Related Designer

Drugs. *Pharmacology and Toxicology of Amphetamine and Related Designer Drugs*,

94, 10. Hentet 14.03.20 fra:

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph94.pdf>

Goldsmith, N. M. (2011). Psychedelic healing: The promise of entheogens for psychotherapy

and spiritual development. *Rochester, VT: Healing Arts Press.*

Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1981). *The psychedelic drug therapies. Curr Psychiatr Ther*,

20, 275-283. Hentet 18.03.20 fra: [http://www.psymon.com/psychedelia/articles/grin-](http://www.psymon.com/psychedelia/articles/grin-bak.htm)

[bak.htm](http://www.psymon.com/psychedelia/articles/grin-bak.htm)

Hake, H. S., Davis, J. K., Wood, R. R., Tanner, M. K., Loetz, E. C., Sanchez, A., ... &

Greenwood, B. N. (2019). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs

the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiology & behavior*, 199,

343-350. doi:10.1016/j.physbeh.2018.12.007.

- Hankin, B. L., & Abela, J. R. (Eds.). (2005). *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*. Sage Publications.
- Hayes, J. P., LaBar, K. S., McCarthy, G., Selgrade, E., Nasser, J., Dolcos, F., & Morey, R. A. (2011). Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD. *Journal of psychiatric research*, *45*(5), 660-669. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.10.007.
- Hayes, S. C., Barnes-Holmes, D., & Wilson, K. G. (2012). Contextual behavioral science: Creating a science more adequate to the challenge of the human condition. *Journal of Contextual Behavioral Science*, *1*(1-2), 1-16.
<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2012.09.004>
- Havik, O. E. (1996). Psykologiske tiltak ved somatiske sykdommer – en litteraturgjennomgang. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *33*, 765–776.
- Helmikstøl, Ø. (2020, 2. mars). *Rusproblem råker ikke tilfeldig*. Hentet 3. mars 2020, fra https://psykologtidsskriftet.no/2020/03/rusproblem-raker-ikkje-tilfeldig#_ftn1
- Helmikstøl, Ø., & Halvorsen, P. (2016, 2. september). *Psykedelika-forsker skaper bølger*. Hentet 2. januar 2020, fra <https://psykologtidsskriftet.no/nyheter/2016/09/psykedelika-forsker-skaper-bolger>
- Herbert, C., & Wetmore, A. (2013). Å bekjempe traumatisk stress. *Trondheim: Akademika forlag*.
- Herman JL. Complex PTSD (1992). A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma. *J Trauma Stress*. (3):377-391. doi:10.1002/jts.2490050305

- Hetrick, S. E., Purcell, R., Garner, B., & Parslow, R. (2010). Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7). doi: 10.1002/14651858.CD007316.pub2.
- Hoge, C. W., Grossman, S. H., Auchterlonie, J. L., Riviere, L. A., Milliken, C. S., & Wilk, J. E. (2014). PTSD treatment for soldiers after combat deployment: low utilization of mental health care and reasons for dropout. *Psychiatric Services*, 65(8), 997-1004. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300307>
- Holland, J. (2001). *Ecstasy: The complete guide. A comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Rochester, VT: Park Street Press.
- Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., ... & Liechti, M. E. (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 45(3), 462-471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
- Horvath, A. O. (2001). The alliance. *Psychotherapy: Theory, research, practice, training*, 38(4), 365. Hentet 26.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/50393497_Alliance_in_Individual_Psychotherapy
- Hysek, C. M., Domes, G., & Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances “mind reading” of positive emotions and impairs “mind reading” of negative emotions. *Psychopharmacology*, 222(2), 293-302. Hentet 02.01.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/221778076_MDMA_enhances_mind_reading_of_positive_emotions_and_impairs_mind_reading_of_negative_emotions

- Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., ... & Liechti, M. E. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(11), 1645-1652. doi: 10.1093/scan/nst161
- Högberg, G., Nardo, D., Hällström, T., & Pagani, M. (2011). Affective psychotherapy in post-traumatic reactions guided by affective neuroscience: memory reconsolidation and play. *Psychology research and behavior management*, 4, 87. doi: 10.2147/PRBM.S10380
- Imel Z.E., Laska K., Jakupcak M., Simpson T.L., (2013). Meta-analysis of dropout in treatments for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 81:394-404. doi: 10.1037/a0031474
- Jaeger J.A, Echiverri A., Zoellner L.A., Post L., Feeny NC (2009). Factors Associated with Choice of Exposure Therapy for PTSD. *Int J Behav Consult Ther*, 5:294-310. DOI: 10.1037/h0100890
- Kadel R. & Kip K. (2012). A SAS macro to compute effect size (Cohen's d) and its confidence interval from raw survey data. In Proceedings of the Annual Southeast SAS Users Group Conference. Hentet 15.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/275951185_A_SAS_Macro_to_Compute_Effect_Size_Cohen's_and_its_Confidence_Interval_from_Raw_Survey_Data
- Kaelen, M., Barrett, F. S., Roseman, L., Lorenz, R., Family, N., Bolstridge, M., ... & Carhart-Harris, R. L. (2015). LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology*, 232(19), 3607-3614. doi: 10.1007/s00213-015-4014-y.

- Kalechstein, A. D., De La Garza, R., Mahoney, J. J., Fantegrossi, W. E., & Newton, T. F. (2007). MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. *Psychopharmacology*, *189*(4), 531-537. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0601-2>
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., & Van Ameringen, M. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry*, *14*(S1), S1. doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, *52*(12), 1048-1060.
- Krokstad, S., Langhammer, A., Hveem, K., Holmen, T. L., Midthjell, K., Stene, T. R., ... & Holmen, J. (2013). Cohort profile: the HUNT study, Norway. *International journal of epidemiology*, *42*(4), 968-977. <https://doi.org/10.1093/ije/dys095>
- Kubany, E. S., Hill, E. E., Owens, J. A., Iannce-Spencer, C., McCaig, M. A., Tremayne, K. J., & Williams, P. L. (2004). Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-BW). *Journal of consulting and clinical psychology*, *72*(1), 3. Hentet 03.03.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/8891004_Cognitive_trauma_therapy_for_battered_women_with_PTSD_CTT-BW
- Kunnskapsbasert praksis. (i.d.). Hentet 10.01.20 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>
- Kuypers KP, Dolder PC, Ramaekers JG, Liechti ME (2017) Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: A pooled sample of placebo-controlled

studies. *J Psychopharmacol (Oxf)* 31:589- 598.

<https://doi.org/10.1177/0269881117699617>

Lassemo, E., Sandanger, I., Nygård, J. F., & Sørgaard, K. W. (2017). The epidemiology of post-traumatic stress disorder in Norway: trauma characteristics and pre-existing psychiatric disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 52(1), 11-19.

Hentet 11.01.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/309267841_The_epidemiology_of_post-traumatic_stress_disorder_in_Norway_trauma_characteristics_and_pre-existing_psychiatric_disorders

Lavelle, A., Honner, V., & Docherty, J. R. (1999). Investigation of the prejunctional α_2 -adrenoceptor mediated actions of MDMA in rat atrium and vas deferens. *British journal of pharmacology*, 128(5), 975-980. doi: 10.1038/sj.bjp.0702875

LeDoux J. (2002). *The Synaptic Self: How our Brains Become Who We Are*. New York: Guilford Press.

Lee, D. J., Schnitzlein, C. W., Wolf, J. P., Vythilingam, M., Rasmusson, A. M., & Hoge, C. W. (2016). Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: Systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments. *Depression and anxiety*, 33(9), 792-806. Hentet 08.02.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/301738100_Psychotherapy_Versus_Pharmacotherapy_For_Posttraumatic_Stress_Disorder_Systemic_Review_And_Meta-Analyses_To_Determine_First-Line_Treatments

Lester, S. J., Baggott, M., Welm, S., Schiller, N. B., Jones, R. T., Foster, E., &

Mendelson, J. (2000). Cardiovascular effects of 3, 4-

methylenedioxymethamphetamine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 133(12), 969–973. Hentet 17.01.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/289788221_Cardiovascular_Effects_of_34-Methylenedioxymethamphetamine_A_Double-Blind_Placebo-Controlled_Trial

Lewis, C., Roberts, N. P., Gibson, S., & Bisson, J. I. (2020). Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1709709. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1709709>

Liechti, M. E., & Vollenweider, F. X. (2001). Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(8), 589-598. Hentet 23.02.20 fra: https://maps.org/images/pdf/2001_liechti_3.pdf

Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., ... & Duim, W. C. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170-3182. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022

Lockwood, P. L., & Wittmann, M. K. (2018). Ventral anterior cingulate cortex and social decision-making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.030>

Ludewig S, Ludewig K, Hasler F, Vollenweider F.X. (2013) No lasting effects of moderate doses of MDMA (Ecstasy) on memory performance and mood states in healthy humans. *Biol Psychiatry*. 53(Suppl):205S. doi: 10.3389/fpsy.2019.00138

Martin, D. J., Garske, J. P., & Davis, M. K. (2000). Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of consulting and*

clinical psychology, 68(3), 438. Hentet 07.03.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/12434676_Relation_of_the_Therapeutic_Alliance_With_Outcome_and_Other_Variables_A_Meta-Analytic_Review

Mayou, R. A., Ehlers, A., & Bryant, B. (2002). Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour research and therapy*, 40(6), 665-675. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00069-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00069-9)

Merz J, Schwarzer G, Gerger H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychotherapeutic, and combination treatments in adults with posttraumatic stress disorder: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0951

Michalopoulos, I. (2012). Stabilisering–det viktigste leddet i traumebehandling? Manualbasert psykoedukativ behandling for pasienter med komplekse traumelidelser. *Tidsskrift for norsk psykologforening*, 49(7), 652-657. Hentet 25.03.20 fra: <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2012/07/stabilisering-det-viktigste-leddet-i-traumebehandling>

Miles, S. R., & Thompson, K. E. (2016). Childhood trauma and posttraumatic stress disorder in a real-world Veterans Affairs clinic: Examining treatment preferences and dropout. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 8(4), 464. Hentet 16.02.20 fra: https://www.researchgate.net/publication/299539393_Childhood_Trauma_and_Posttraumatic_Stress_Disorder_in_a_Real-World_Veterans_Affairs_Clinic_Examining_Treatment_Preferences_and_Dropout

Murray B. S. (2019). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder in adults. *UpToDate*.
Hentet 14.02.20 fra <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-posttraumatic-stress-disorder-in-adults>

Nardou, R., Lewis, E. M., Rothhaas, R., Xu, R., Yang, A., Boyden, E., & Dölen, G. (2019).
Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with
MDMA. *Nature*, 569(7754), 116-120. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1075-9>

Najavits, L. M. (2015). The problem of dropout from “gold standard” PTSD therapies.
F1000prime reports, 7. doi: 10.12703/P7-43

Nacasch, N., Foa, E. B., Huppert, J. D., Tzur, D., Fostick, L., Dinstein, Y., ... & Zohar, J.
(2011). Prolonged exposure therapy for combat-and terror-related posttraumatic stress
disorder: A randomized control comparison with treatment as usual. *Journal of
Clinical Psychiatry*, 72(9), 1174. Hentet 01.02.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/49731061_Prolonged_Exposure_Therapy_for_Combat_and_Terror-Related_Posttraumatic_Stress_Disorder_A_Randomized_Control_Comparison_With_Treatment_as_Usual

Nelson, S. D. (2011). The posttraumatic growth path: An emerging model for prevention and
treatment of trauma-related behavioral health conditions. *Journal of Psychotherapy
Integration*, 21(1), 1. Hentet 04.04.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/232508346_The_Posttraumatic_Growth_Path_An_Emerging_Model_for_Prevention_and_Treatment_of_Trauma-Related_Behavioral_Health_Conditions

- Nijenhuis, E. R., & Van der Hart, O. (2011). Dissociation in trauma: A new definition and comparison with previous formulations. *Journal of Trauma & Dissociation*, *12*(4), 416-445. <https://doi.org/10.1080/15299732.2011.570592>
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, *9*(11). doi: 10.1371/journal.pmed.1001349.
- Nutt, D. (2019). Psychedelic drugs—a new era in psychiatry?. *Dialogues in clinical neuroscience*, *21*(2), 139. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt
- Oberlender, R., & Nichols, D. E. (1988). Drug discrimination studies with MDMA and amphetamine. *Psychopharmacology*, *95*(1), 71-76. <https://doi.org/10.1007/BF00212770>
- Ogden P, Minton K, Pain C (2006) *Trauma and the body: a sensor- motor approach to psychotherapy*. New York: Norton.
- Parrott, A. C. (2013). MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational ‘Ecstasy’ users. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1466-1484. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.016.
- Parrott, A. C. (2016). Oxytocin, cortisol and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of recreational ‘ecstasy’. *Behavioural pharmacology*, *27*(8), 649-658. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000262
- Paunovic, N. (1997). Exposure therapy for post-traumatic stress disorder: Its relative efficacy, limitations and optimal application. *Cognitive Behaviour Therapy*, *26*(2), 54-69.

Hentet 03.02.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/244887510_Exposure_therapy_for_post-traumatic_stress_disorder_Its_relative_efficacy_limitations_and_optimal_application

Pitman, R. K., Altman, B., Greenwald, E., Longpre, R. E., Macklin, M. L., Poire, R. E., & Steketee, G. S. (1991). Psychiatric complications during flooding therapy for posttraumatic stress disorder. *The Journal of clinical psychiatry*.

Porges S. (2003). The polyvagal theory: phylogenetic contributions to social behaviour.

Physiol Behav 79: 503–513. DOI: 10.1016/s0031-9384(03)00156-2

Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56-72. doi: 10.1038/sj.npp.1301555

Rogers, S. (1998). An alternative interpretation of “intensive” PTSD treatment failures.

Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies, 11(4), 769-775. doi: 10.3390/jcm5110105

Ronconi, J. M., Shiner, B., & Watts, B. V. (2014). Inclusion and exclusion criteria in randomized controlled trials of psychotherapy for PTSD. *Journal of Psychiatric Practice*®, 20(1), 25-37. doi: 10.1097/01.pra.0000442936.23457.5b.

Sarraf, P., Parohan, M., Javanbakht, M. H., Ranji-Burachaloo, S., & Djalali, M. (2019). Short-term curcumin supplementation enhances serum brain-derived neurotrophic factor in adult men and women: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Research*, 69, 1-8.

DOI:10.1016/j.nutres.2019.05.001

Schmid Y., Hysek C.M., Simmler L.D., Crockett M.J., Quednow B.B., Liechti M.E. (2014.)

Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *J Psychopharmacol (Oxf)* 28:847–856.

- Schnurr, P. P., Green, B. L., & Kaltman, S. (2007). *Trauma exposure and physical health*. Handbook of PTSD: Science and practice, 406-424.
- Schottenbauer, M. A., Glass, C. R., Arnkoff, D. B., Tendick, V., & Gray, S. H. (2008). Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: Review and methodological considerations. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 71(2), 134-168. Hentet 28.02.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/5283508_Nonresponse_and_Dropout_Rates_in_Outcome_Studies_on_PTSD_Review_and_Methodological_Considerations
- Sessa, B. (2011). Could MDMA be useful in the treatment of post-traumatic stress disorder? *Progress in Neurology and Psychiatry*, 15(6), 4-7. Hentet 13.02.20 fra:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pnp.216>
- Sessa, B. (2012). The psychedelic renaissance: Reassessing the role of psychedelic drugs in 21st century psychiatry and society. *Muswell Hill Press*. Hentet 16.01.20 fra:
https://www.researchgate.net/publication/315007791_The_Psychedelic_Renaissance_Reassessing_the_Role_of_Psychedelic_Drugs_in_21st_Century_Psychiatry_and_Society
- Sessa B. (2015). The ecstatic history of MDMA: from raving highs to saving lives. *Breaking Convention Book of Proceedings from the 2013 Conference*. London: Strange Attractor Press. p.87 -94. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.122481
- Sessa, B. (2017). MDMA and PTSD treatment:“PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics”. *Neuroscience letters*, 649, 176-180. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.004.
- Shalev, A. Y., Freedman, S., Peri, T., Brandes, D., Sahar, T., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1998). Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following

trauma. *American Journal of psychiatry*, 155(5), 630-637.

<https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.630>

Shea, M. T., Vujanovic, A. A., Mansfield, A. K., Sevin, E., & Liu, F. (2010). Posttraumatic stress disorder symptoms and functional impairment among OEF and OIF National Guard and Reserve veterans. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, 23(1), 100-107. Hentet 23.01.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/41402718_Posttraumatic_stress_disorder_symptoms_and_functional_impairment_among_OEF_and_OIF_National_Guard_and_Reserve_Veterans

Sherman, J. J. (1998). Effects of psychotherapeutic treatments for PTSD: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, 11(3), 413-435.

<https://doi.org/10.1023/A:1024444410595>

Shulgin, A. T. (1986). The background and chemistry of MDMA. *Journal of psychoactive drugs*, 18(4), 291-304. Hentet 10.01.20 fra:

<https://chemistry.mdma.ch/hiveboard/rhodium/pdf/shulgin/shulgin-the.background.and.chemistry.of.mdma.pdf>

Shulgin, A. T., & Nichols, D. E. (1978). Characterization of three new psychotomimetics. In R. C. Stillman & R. E. Willette, *The psychopharmacology of hallucinogens* (pp. 74–83). Hentet 13.01.20 fra:

<https://pdfs.semanticscholar.org/5961/b7b399dffc1d057872162aed456ca574fd7b.pdf>

Shulgin, A. T. (1990). History of MDMA. In *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA* (pp. 1-20). Springer, Boston, MA.

https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1485-1_1

- Shulgin, A. (1995). The new psychotherapy: MDMA and the shadow. *Eleusis*, 3.
- Sripada, R. K., King, A. P., Garfinkel, S. N., Wang, X., Sripada, C. S., Welsh, R. C., & Liberzon, I. (2012). Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 37(4), 241. doi: 10.1503/jpn.110069.
- Stige, S. H., Binder, P. E., Rosenvinge, J. H., & Træen, B. (2013). Stories from the road of recovery—How adult, female survivors of childhood trauma experience ways to positive change. *Nordic psychology*, 65(1), 3-18. doi: 10.1080/19012276.2013.796083
- Stige, S. H., Grøtte, V. M., & Utstøl, K. (2015). Individualbehandleres erfaringer med traumespesifikk gruppebehandling på et mindre DPS. *Tidsskrift for psykisk helsearbeid*, 12(03), 229-238. Hentet 25.04.20 fra: https://www.idunn.no/tph/2015/03/individualbehandleres_erfaringer_med_traumespesifikk_gruppe
- Stolaroff, M. J. (2004). *The secret chief revealed*. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. Hentet 18.01.20 fra: <https://maps.org/images/pdf/books/scr/scr.pdf>
- Stübner, S., Grohmann, R., Greil, W., Zhang, X., Müller-Oerlinghausen, B., Bleich, S., ... & Toto, S. (2018). Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: current report from the AMSP Multicenter Drug Safety Surveillance Project. *International journal of neuropsychopharmacology*, 21(9), 814-821. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy048>
- Svartdal F. (2011) *Psykologi: en introduksjon*. Gyldendahl Norsk Forlag AS.
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., Smit, J. H., & Veltman, D. J. (2010). Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1636-1644. Hentet 05.02.20 fra:

https://www.researchgate.net/publication/45438446_Reduced_Anterior_Cingulate_and_Orbitofrontal_Volumes_in_Child_Abuse-Related_Complex_PTSD

Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., de Ruiter, M. B., Elzinga, B. M., Sjoerds, Z., ... & Veltman, D. J. (2013). Increased anterior cingulate cortex and hippocampus activation in Complex PTSD during encoding of negative words. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(2), 190-200. doi: 10.1093/scan/nsr084.

Thoresen, S., & Hjemdal, O. K. (2014). Vold og voldtekt i Norge. *En nasjonal forekomststudie av vold i et livsløpsperspektiv, 1*, 2014. Hentet 17.01.20 fra:
https://www.nkvts.no/content/uploads/2015/11/vold_og_voldtekt_i_norge.pdf

Tran, U. S., & Gregor, B. (2016). The relative efficacy of bona fide psychotherapies for post-traumatic stress disorder: a meta-analytical evaluation of randomized controlled trials. *BMC psychiatry*, 16(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0979-2>

Tsai, O. (2017). A Literature Review: The Efficacy of MDMA-Assisted PTSD Psychotherapy.

Van der Kolk BA. (1996a). The complexity of adaptation to trauma: self-regulation, stimulus discrimination, and characterological development. *Traumatic Stress: the Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society*. New York: Guilford Press, 182–213.

Van der Kolk BA. (1996b). The body keeps the score: approaches to the psychobiology of posttraumatic stress disorder. I: *Traumatic stress: the Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society*. New York: Guilford Press, 214–241.

Van der Kolk, B. A., Roth, S., Pelcovitz, D., Sunday, S., & Spinazzola, J. (2005). Disorders of extreme stress: The empirical foundation of a complex adaptation to trauma. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of the International Society for Traumatic Stress Studies*, 18(5), 389-399. Hentet 15.02.20 fra:

http://www.traumacenter.org/products/pdf_files/SpecialIssueComplexTraumaOct2006JTS3.pdf

- Van Minnen, A., Arntz, A., & Keijsers, G. P. J. (2002). Prolonged exposure in patients with chronic PTSD: Predictors of treatment outcome and dropout. *Behaviour research and therapy*, 40(4), 439-457. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00024-9)
- Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 31(5), 576-588. <https://doi.org/10.1177/0269881117691569>
- Vollenweider, FX, Gucker, P., Schönbächler, R, Kamber, E, Vollenweider Scherpenhuyzen, MFI, Schubiger, G, & Hell, D (2000). Effects of MDMA on 5-HT uptake sites using PET and [11C]-McN5652 in humans.
- Waade, C. C., Hagen, R., & Fosse, R. (2013). Barndomstraumer og psykose: en integrert forståelsesmodell. *Tidsskrift for norsk psykologforening*, 50, 563-567. Hentet 07.02.04 fra: <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2013/06/barndomstraumer-og-psykoser-en-integrert-forstaelsesmodell>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59(6), 1037-1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wagner, M. T., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., MacAulay, R. K., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 31(8), 967-974. doi: 10.1177/0269881117711712
- Wardle, M. C., & de Wit, H. (2014). MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction. *Psychopharmacology*, 231(21), 4219-4229. doi: 10.1007/s00213-014-3570-x

- Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A review of evidence-based psychotherapy interventions. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *12*, 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>
- Weiss, D. S. (2007). The impact of event scale: revised. In *Cross-cultural assessment of psychological trauma and PTSD* (pp. 219-238). Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-70990-1_10
- World Health Organization. (2018). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th Revision). Hentet 09.01.20 fra: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Young, M. B., Norrholm, S. D., Khoury, L. M., Jovanovic, T., Rauch, S. A., Reiff, C. M., ... & Howell, L. L. (2017). Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Psychopharmacology*, *234*(19), 2883-2895. doi:10.1007/s00213-017-4684-8.

