

Oxytozin

Evidenz für ein therapeutisches Potenzial des sozialen Neuromodulators

Während die hormonellen Wirkungen des Nonapeptids Oxytozin (OT) seit den Pionierarbeiten von Sir Henry Dale vor 100 Jahren bekannt sind und in die Perinatalmedizin (z. B. der „Wehentropf“) Einzug gehalten haben, sind die zum Teil potenten verhaltensregulierenden Einflüsse von OT in seiner Rolle als Neuromodulator Gegenstand aktueller neuropsychiatrischer Forschung. Richtungsweisen den Befunden an Tiermodellen in den Bereichen Bindungsverhalten, Sexualität und Brutpflege verdankt OT seinen populären Beinamen als „Kuschelhormon“ [35].

Inzwischen existiert aufgrund einer Vielzahl von Grundlagenstudien aus den vergangenen 10 Jahren eine recht konsistente Datenlage dafür, dass sich nach intranasaler Verabreichung von synthetischem OT (IN-OT) eine große Bandbreite prosozialer Verhaltenseffekte bei gesunden Probanden nachweisen lässt, und zwar insbesondere in sozial-kognitiven Domänen wie Kooperation, Vertrauen, soziales Lernen und Empathie [19, 34, 36]. Diese unzweifelhaft prosozialen Wirkungen kontrastieren mit Befunden der jüngeren Literatur, dass IN-OT auch negative soziale Emotionen wie Neid, Missgunst und Schadenfreude oder sogar defensive Aggression gegenüber Außenseitern fördern kann [14, 56]. Doch davon unbeeinflusst beflügeln positive Daten erster klinischer Therapiestudien die Hoffnung, mit IN-OT einen Wirkstoff zur Verfügung zu haben, der sich für die gezielte Behandlung sozi-

al-kognitiver Funktionsdefizite bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eignet.

Im Folgenden wird eine Synopsis positiver und negativer sozialer Effekte von IN-OT beim Menschen gegeben und der mutmaßliche Wirkmechanismus beschrieben. Anschließend werden relevante klinische Studien der jüngeren Zeit vorgestellt und diskrepante Befunde auf der Basis von personen- und kontextabhängigen Einflüssen diskutiert. Abschließend werden offene Forschungsfragen formuliert und Anwendungsbezüge für die Praxis thematisiert.

Positive und negative Wirkungen von Oxytozin

Zahlreiche Studien an gesunden Probanden konnten positive sozial-kognitive Effekte von IN-OT belegen [61]. So unterstützt IN-OT sowohl die Enkodierung [28, 50] als auch die Konsolidierung [54] sozialer Gedächtnisinhalte und fördert die Lernleistung in Gegenwart sozialer Rückmeldung [34], ein Befund, der insbesondere im Hinblick auf soziale Lernprozesse im Kontext von Psychotherapie oder für Remediationsstrategien bei Patienten mit kognitiven Leistungsschwächen relevant ist.

Von IN-OT profitiert zudem die Fähigkeit, rational zu erkennen, was ein anderer fühlt (kognitive Empathie; [19]) sowie das Gefühl nachzuempfinden, das ein anderer fühlt (emotionale Empathie; [34]). Diese Verbesserung sozial-emotionaler Kompetenzen ist unmittelbar einleuchtend, wenn man sich vergegenwärtigt, unter welchen physiologischen Be-

dingungen endogenes OT vermehrt freigesetzt wird, etwa bei sozialer Berührung. Aber auch basale Mechanismen wie z. B. die Fokussierung der sozial besonders informativen Augenpartie eines Gegenübers werden durch IN-OT moduliert [28]. Bei komplexeren Paradigmen führt die Gabe von IN-OT dazu, dass Probanden fremde Personen als vertrauenswürdiger und attraktiver erleben sowie sich selbst generöser und kooperativer verhalten [7]. Diese Effekte bergen vermutlich ein großes therapeutisches Potenzial für eine Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen, die durch sozial-kognitive Beeinträchtigungen und Störungen der sozialen Bindung gekennzeichnet sind.

» OT spielt eine wichtige Rolle in der Regulation von Furcht

Darüber hinaus wird IN-OT eine anxiolytische Wirkung zugeschrieben [16]. Inzwischen vielfach publiziert wurde das Ergebnis, dass unter Einfluss von IN-OT die Amygdalareaktivität für Furchtreize abnimmt (■ **Abb. 1**, [17, 42, 60]). Diese Befunde implizieren eine wichtige Rolle von OT in der Regulation von Emotionen wie Furcht, die jenseits ihrer Schutzfunktion für den eigenen Organismus auch eine fundamentale soziale Signalwirkung für andere Menschen hat. Über diese soziale Transmission von Furcht kann eine ganze Gruppe von Menschen in Angst und Schrecken versetzt werden. Oxytozin wirkt diesem Mechanismus offenbar entgegen. Zudem dokumentieren sinkende Kortisolspiegel die Wirksamkeit

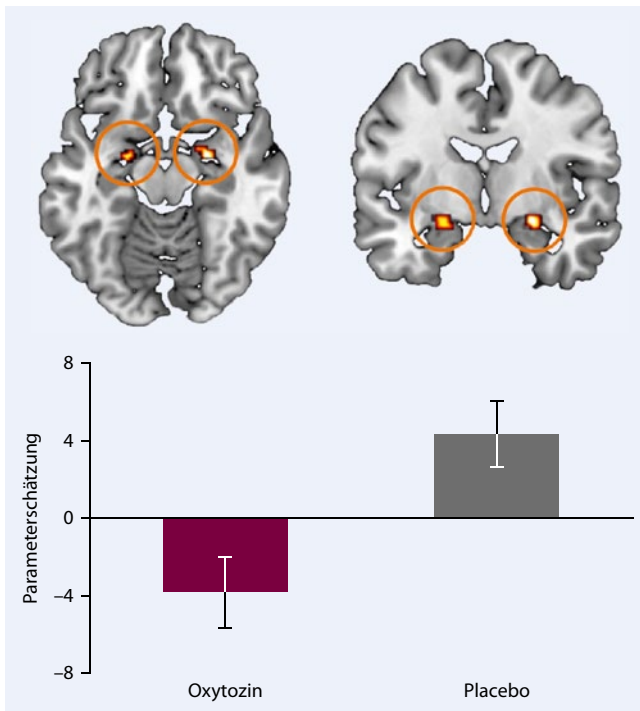


Abb. 1 ▲ Abnahme der Amygdalareaktivität unter dem Einfluss von Oxytozin. (Adaptiert nach [60]). Nach intranasaler Verabreichung von Oxytozin (IN-OT) wurde eine allgemein verminderte Aktivierung der Amygdala für emotional salientes Bildmaterial beobachtet. Dargestellt ist der Haupteffekt der Behandlung (Oxytozin < Placebo) in einer regionspezifischen Analyse. Zur besseren graphischen Veranschaulichung wurde ein liberales statistisches Niveau ($p < 0,05$) gewählt; der Effekt bleibt allerdings auch nach Family-wise-error-Korrektur erhalten. Das Balkendiagramm zeigt beispielhaft die extrahierte individuelle Aktivierung für die rechte Amygdala, die unter Oxytozin geringer ist

von IN-OT bei der Reduktion von Stress [11]. Diese stressmildernde Wirkung ist besonders ausgeprägt, wenn die Gabe von IN-OT mit sozialer Unterstützung durch einen vertrauten Mitmenschen kombiniert wird [31]. In der Zusammenschau erscheinen diese anxiolytischen und stressregulierenden Effekte von IN-OT besonders relevant für die Behandlung von Patienten mit Emotionsregulationsstörungen und stressbedingten Störungen im Angstspektrum.

Diesen positiven Eigenschaften von IN-OT stehen Studien gegenüber, in denen negative soziale Effekte zutage traten, darunter z. B. die Zunahme von Neid, Missgunst und Schadenfreude [56]. Zudem kommt es unter dem Einfluss von IN-OT zu Handlungsausrichtungen mit Bevorzugung der eigenen Gruppe, die in ethnozentrisches Allianzverhalten und defensive Aggression gegenüber Außenseitern münden können (*parochialer Altruismus*; [15]). Oxytozin kann zudem

schlechte Erinnerungen und Angstgefühle intensivieren und emotionsmodulierte Schutzreflexe verstärken [24, 29, 60]. Auch in klinischen Studien wurden negative soziale Effekte von IN-OT beobachtet. So verhielten sich Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) nach Gabe von IN-OT misstrauischer und unkooperativer. Die erhöhte Aufmerksamkeit für soziale Signale kann offenbar kontraproduktiv sein bei Menschen, die ohnehin sozial hypervigilant oder vermehrt ängstlich sind [6].

In diesem Zusammenhang sollte daran erinnert werden, dass es sich bei OT um ein evolutionär hochkonserviertes Peptid handelt, sodass sich die auf den ersten Blick prosozial oder antisozial anmutenden Effekte von IN-OT aus einer evolutionären Perspektive in Einklang bringen lassen, wenn berücksichtigt wird, dass den proximalen negativen Effekten prioritäre distale Ziele wie das Überleben der eigenen Gruppe im Wettstreit um begrenzte

te Ressourcen mit anderen Gruppen gegenüberstehen. Alternativ wird postuliert, dass IN-OT nichtprosoziales oder antisoziales Verhalten per se evoziert, sondern vielmehr die Salienz sozialer Stimuli augmentiert [7]. Auf diese Weise rücken sozial getönte Inhalte stärker ins Bewusstsein und werden handlungsleitend.

Wirkungsmechanismus von Oxytozin

Endogenes OT wird in einigen peripheren Geweben, aber vor allem zentral im Hypothalamus produziert und über die Neurohypophyse in die periphere Zirkulation sezerniert, um eine Vielzahl hormoneller Wirkungen zu entfalten, darunter z. B. die Milchejektion durch Stimulation der Myoepithelzellen in der Brustdrüse während der mütterlichen Stillphase. Daneben erfolgt eine Freisetzung von OT in das Gehirn selbst – zum einen über oxytozinerge Neurone, die in extrahypothalamische Hirnregionen wie Amygdala und Nucleus accumbens projizieren („wire transmission“) und zum anderen durch dendritische Abgabe; hierdurch kann OT direkt in den Extrazellulärraum gelangen und über Distanzen hinweg diffundieren, die weit größer sind als ein synaptischer Spalt („volume transmission“; [42, 59]). Immunhistochemische Postmortemuntersuchungen am Menschen zeigen, dass der OT-bindende Rezeptor (OTR) mit hoher Dichte in Arealen des limbischen Systems exprimiert wird, besonders in der Amygdala [10]. Für den Hippokampus, der die deklarative Gedächtnisbildung orchestriert, konnte kürzlich gezeigt werden, dass sich das Signal-Rausch-Verhältnis unter dem Einfluss von OT verbessert [44].

» Eine positive Rückkopplung könnte eine endogene Freisetzung potenzieren

Wegweisende Studien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen und zur zentralen Kinetik von IN-OT am Menschen liegen derzeit leider noch nicht vor. Die Mehrzahl der Veröffentlichungen berichtet Daten, die nach einmaliger Verabreichung von IN-OT in einem Dosisbereich von 10 bis 48 internationalen Einheiten (IU) er-

hoben wurden, wobei die Datenaufzeichnung meist in einem zeitlichen Abstand von 30–60 min nach Gabe erfolgte. Die intranasale Darreichungsform von OT wird bevorzugt, da nur ca. 1% einer intravenösen OT-Dosis ins Gehirn gelangt [33] und oral verabreichtes OT im oberen Gastrointestinaltrakt sofort degradiert wird. Auf welcher Route (z. B. extra-, peri- oder intraneuronal entlang des Nervus olfactorius oder Nervus trigeminus) IN-OT das Gehirn erreicht, ist derzeit noch unklar. Zudem wird diskutiert, ob IN-OT nicht nur über eine direkte Erhöhung der zentralen OT-Konzentration wirkt, sondern über eine potenzielle positive Rückkopplung aus der Peripherie seine weitere endogene Freisetzung potenziert, sodass die sozial-kognitiven Effekte einer Einmalgabe möglicherweise über Stunden andauern könnten. Noch unveröffentlichte Daten aus unserer Arbeitsgruppe belegen, dass nach Einmalgabe von 24 IU IN-OT die Konzentration von OT sowohl zentral im Liquor als auch peripher im venösen Blut signifikant ansteigt.

Klinische Studien mit Oxytozin

In den bisher veröffentlichten klinischen Humanstudien wurde eine Wirksamkeit von IN-OT im Rahmen von Monotherapien und Augmentationsstrategien beschrieben. Das untersuchte diagnostische Spektrum umfasst vor allem Autismusspektrumstörungen (ASS), soziale Angststörung, Substanzabhängigkeit, Schizophrenie, Depression und BPS. Die Datenlage zu Zwangs- (OCD) und posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) stellt sich derzeit noch zu inkonsistent dar, als dass sie hier thematisiert werden kann. Die relevanten klinischen Studien der jüngeren Zeit sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Autismusspektrumstörungen

Da sozial-kognitive Funktionsbeeinträchtigungen den klinischen Phänotypen der ASS so eklatant prägen wie kein anderes neuropsychiatrisches Krankheitsbild, wurde schon vor Jahren über einen potenziellen therapeutischen Nutzen von IN-OT diskutiert. Eine Verminderung der endogenen OT-Synthese bei ASS erscheint

Nervenarzt 2013 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-013-3832-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Eckstein · R. Hurlemann

Oxytozin. Evidenz für ein therapeutisches Potenzial des sozialen Neuromodulators

Zusammenfassung

Nur wenige Substanzen haben in den vergangenen Jahren solch große Prominenz erlangt wie das hypothalamische Neuropeptid Oxytozin, vielen auch bekannt als „Bindungshormon“. Oxytozin ist ein potenter Neuromodulator, der sozial-kognitive Funktionen verbessern kann, darunter Empathie, Vertrauen, Kooperation und soziales Lernen. Oxytozin kann aber auch negatives Sozialverhalten fördern und z. B. schlechte Erinnerungen und Angstgefühle in sozialen Situationen verstärken. Positive Daten erster klinischer Therapiestudien beflügeln die Hoffnung, mit Oxytozin eine Substanz zur Verfügung zu haben, die

sich für die gezielte Behandlung sozial-kognitiver Leistungsschwächen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eignet. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst die wichtigsten präklinischen und klinischen Humanstudien der jüngeren Zeit zusammen und diskutiert die dargestellten Befunde vor dem Hintergrund aktueller Konzepte zu Personen- und Kontexteinflüssen.

Schlüsselwörter

Oxytozin · Psychische Störungen · Soziale Kognition · Therapie · Humanstudien

Oxytocin. Evidence for a therapeutic potential of the social neuromodulator

Summary

Only few substances have achieved such a great prominence in recent years as the hypothalamic neuropeptide oxytocin, which is also widely known as the love hormone. Oxytocin is a potent neuromodulator which can improve social cognitive functions including empathy, trust, cooperation and social learning. However, oxytocin can also promote negative social behavior and increase poor memory and feelings of fear in social situations. Positive data from initial clinical trials give rise to the hope that oxytocin will prove

to be a substance which is suitable for targeted treatment of poor social-cognitive behavior in neuropsychiatric diseases. This review article summarizes the most important recent preclinical and clinical human studies and discusses the findings presented with respect to current concepts of personal and contextual influences.

Keywords

Mental disorders · Oxytocin · Social cognition · Treatment · Human studies

wahrscheinlich, jedoch ist eine abschließende Beurteilung aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht möglich [43].

Bei einer Gruppe überwiegend unbehandelter Jugendlicher mit ASS führte die Einmalgabe von IN-OT zu einer Verbesserung kognitiver Empathie [25]. In einem virtuellen Ballspiel konnten Asperger-Patienten nach Gabe von IN-OT besser zwischen den sozialen Verhaltensweisen der animierten Mitspieler diskriminieren und bewerteten den stärker mit ihnen interagierenden Mitspieler als freundlicher und zugewandter. Blickrichtungsanalysen dokumentierten zudem eine vermehrte Fokussierung der sozial besonders informativen Augenregion von Gesichtszügen [3]. Eine weitere Untersuchung, die IN-OT als Add-on-Therapie über einen 6-wöchigen Behandlungszeit-

raum testete, kam zu keinem positiven Ergebnis in Bezug auf die ASS-Kernsymptome; immerhin zeigte sich jedoch eine diskrete Verbesserung der kognitiven Empathie und der subjektiven Lebensqualität [2].

Mithilfe funktioneller MRT (fMRT) konnte kürzlich bei Asperger-Patienten nach Gabe von IN-OT eine vermehrte Aktivität der Amygdala für Gesichtsausdrücke nachgewiesen werden, was als Indiz für eine erhöhte Stimulussalienz gedeutet wurde. Allerdings trat auf Verhaltenzebene kein Behandlungseffekt zu Tage [18]. Eine Untersuchung bei Kindern mit ASS erbrachte nach Behandlung mit IN-OT über 5 Tage keine Verbesserung sozial-kognitiver Defizite [13]. Dennoch ist die gegenwärtige Evidenzlage im Hinblick auf einen potenziellen klinischen Nut-

Tab. 1 Übersicht über aktuelle klinische Studien auf der Basis intranasaler Oxytozingabe

Autoren	Störung	Stichprobenumfang	Design und Intervention	Dosierung ^b	Beobachteter Oxytozineffekt
Guastella et al. [25]	ASS	n=16 (Adoleszen- te, 12–19 Jahre)	1× ^a	18 IU (12–15 Jahre) 24 IU (16–19 Jahre)	Besserung der kognitiven Empathie
Andari et al. [3]	ASS	n=13	1× ^a	24 IU	Soziale Präferenz von Interaktionspartnern (Ballspiel); vermehrte Fokussierung der Augenpartie von Gesichtern
Anagnostou et al. [2]	ASS	n=19	2× täglich über 6 Wochen ^a	24 IU	Zunahme von kognitiver Empathie und Lebensqualität nach 6 Wochen; keine Änderung der Kernsymptome
Domes et al. [18]	ASS	n=14, (Kinder, 7–16 Jahre)	“Crossover trial” ^a	24 IU	Erhöhte Amygdalasetektivität für Gesichter ohne Verhaltenseffekt
Dadds et al. [13]	ASS	n=38	1× täglich über 4 Tage ^a	12 oder 24 IU (ge- wichtsadjustiert)	Keine Gruppenunterschiede
Labuschagne et al. [37]	Generalisierte soziale Angst- störung	n=18	“Crossover trial” ^a	24 IU	Verminderte Amygdalasetektivität für Furchtgesichter ohne Verhaltenseffekt
Guastella et al. [26]	Soziale Pho- bie	n=25	1× täglich über 5 Tage ^a	24 IU	Selbstbildverbesserung
McRae-Clark et al. [41]	Cannabisab- hängigkeit	n=16	1× ^a	40 IU	Abnahme von Suchtdruck und Angst
Pedersen et al. [46]	Alkoholab- hängigkeit	n=7	2× täglich über 3 Tage ^a	24 IU	Abnahme von vegetativen Entzugssymptomen; Benzo- diazepineinsparung
Averbeck et al. [4]	Schizophrenie	n=21	1× ^a	40 IU	Besserung der Emotionsrekognition
Fischer-Shofty et al. [22]	Schizophrenie	n=35	1× ^a	24 IU	Besserung der Emotionsrekognition
Goldman et al. [23]	Schizophrenie mit/ohne Polydipsie	n=24	“Crossover trial” ^a	10 oder 20 IU	Besserung der Emotionsrekognition (jedoch nur bei der höheren Dosis in der Subgruppe mit Polydipsie)
Feifel et al. [21]	Schizophrenie	n=15	2× täglich über 3 Wochen ^a	40 IU	Nach 3 Wochen Besserung der Positivsymptomatik
Pedersen et al. [45]	Schizophrenie	n=20	1× täglich über 2 Wochen ^a	24 IU	Abnahme der Symptomlast; Verbesserung von „theory of mind“
Bartz et al. [6]	BPS	n=14	1× ^a	40 IU	Abnahme von Vertrauen und Kooperation mit Interak- tionspartnern
Simeon et al. [57]	BPS	n=14	1× täglich über 2 Tage ^a	40 IU	Verminderte Stressreaktivität (Abnahme der Kortisol- spiegel)
Bertsch et al. [9]	BPS	n=40	1× ^a	40 IU	Normalisierung der Hypersensitivität der Amygdala für Zorn- und Furchtgesichter
Pincus et al. [47]	Depression	n=22	1× ^a	20 IU	Vermehrte Aktivität in paralimbischen Regionen und ver- langsamte Emotionsrekognition
Mah et al. [40]	Postpartale Depression	n=22	“Crossover trial” ^a	24 IU	Zunahme von depressiver Symptomatik; Beziehung zum Kind wird als verbessert erlebt
MacDonald et al. [39]	Depression	n=17	“Crossover trial” ^a	40 IU	Zunahme subjektiver Ängstlichkeit in initialer Psychothe- rapiesitzung; Besserung der kognitiven Empathie

ASS Autismusspektrumstörung, BPS Borderline-Persönlichkeitsstörung, OT Oxytozin. ^aPlacebokontrolliert; ^bangegeben ist die Dosierung der einzelnen Verabreichung, nicht die kumulative Tagesdosis.

zen von IN-OT bei ASS durchaus ermu- tigung. Zu diesem Schluss kommt auch eine jüngst publizierte Metaanalyse, die eine moderate Effektstärke für IN-OT bei ASS ermittelte [5].

Soziale Angststörung

Die anxiolytische und stressmildern- de Wirkung von IN-OT legt einen mög- lichen klinischen Nutzen bei sozialer Angststörung nahe. In einer fMRT-Studie bei Patienten mit generalisierter sozialer Angststörung konnte bei der Darbietung

emotionaler Gesichtsausdrücke in der Tat ein dämpfender Effekt von IN-OT auf ein hypersensitives Furchtnetzwerk do- kumentiert werden [37]. In einer ande- ren Studie erhielten Patienten mit sozia- ler Phobie im Rahmen einer Expositions- therapie IN-OT über 5 Tage, was zwar zu einer Selbstbildverbesserung führte, klini-

sche Parameter jedoch unbeeinflusst ließ [26].

Abhängigkeitserkrankungen

In zwei Studien konnte eine Reduktion von entgiftungsbedingten Entzugssymptomen durch IN-OT beobachtet werden. Zum einen berichteten Patienten mit Cannabisabhängigkeit nach Gabe von IN-OT über eine Abnahme von Suchtdruck und ängstlicher Anspannung [41]. Zum anderen wurde im Rahmen eines dreitägigen Augmentationsversuches mit IN-OT bei alkoholabhängigen Patienten eine Abnahme der vegetativen Entzugssymptomatik und eine Einsparung von Benzodiazepinen verzeichnet [46].

Weitere klinische Studien sind dringend erforderlich, um das therapeutische Potenzial von IN-OT im Bereich von Abhängigkeitserkrankungen abschätzen zu können.

Schizophrenie

In der Literatur verdichten sich zunehmend Hinweise für das Vorliegen veränderter endogener OT-Baseline-Spiegel bei Patienten mit Schizophrenie [51, 62]. In einer Reihe klinischer Studien wurden die sozial-kognitiven Effekte von IN-OT bei Patienten mit Schizophrenie charakterisiert. Bereits nach Einmalgabe von IN-OT wurde eine Verbesserung bei der Emotionserkennung beobachtet [4], ein Befund, der in ähnlicher Weise auch bei gesunden Kontrollen beschrieben worden ist [22]. In einer weiteren Untersuchung wurde IN-OT in geringer (10 IU) und höherer Dosis (20 IU) verabreicht, doch nur die höhere Dosis führte zu einem besseren Abschneiden von Schizophreniepatienten mit Polydipsie in einer Emotionserkennungsaufgabe [23].

In der in diesem Zusammenhang bisher bekanntesten Studie wurde IN-OT als Augmentationstherapie über 3 Wochen bei stabil medizierten Patienten mit chronischer Schizophrenie und persistierender Positivsymptomatik verabreicht; am Ende der Beobachtungszeit wurde eine Abnahme von Positivsymptomen registriert [21]. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren zweiwöchigen Behandlungsstudie unabhängig repliziert werden [45], sodass

IN-OT ein nicht unerhebliches Therapiepotenzial bei schizophrenen Störungen bescheinigt werden muss.

Borderline-Persönlichkeitsstörung

Instabile soziale Bindungen und gestörte Emotionsregulation sind kardinale Merkmale der BPS. Eine kürzlich publizierte fMRT-Studie konnte den Nachweis erbringen, dass bei unmedizierten weiblichen Patienten mit BPS die Einmalgabe von IN-OT eine Hypersensitivität für bedrohlich empfundene soziale Reize dämpfte [9]. Demgegenüber stehen allerdings Befunde, dass sich BPS-Patienten nach Einmalgabe von IN-OT weniger vertrauensvoll und kooperativ verhielten [6]. Andererseits wurden unter IN-OT sinkende Kortisolspiegel und eine verbesserte Selbsteinschätzung dokumentiert, was für eine Abnahme der Stressreaktivität durch IN-OT bei BPS spricht [57].

Depression

Bezüglich der Wirksamkeit von IN-OT bei depressiven Störungen ergibt sich auf der Basis der bisher publizierten Studien keine konklusive Datenlage. In einer fMRT-Studie zeigte sich nach Gabe von IN-OT bei weiblichen Patienten im Rahmen einer Empathieaufgabe eine vermehrte paralimbische Aktivierung, die jedoch von einer Verlangsamung der Emotionserkennung begleitet wurde [47]. In der Absicht, die Mutter-Kind-Bindung pharmakologisch zu stärken, wurde eine Gruppe postnatal depressiv erkrankter Mütter mit IN-OT behandelt, was jedoch einen weiteren Stimmungseinbruch zur Folge hatte [40]. Eine unlängst publizierte Pilotstudie, welche die Gabe von IN-OT als Pharmakoaugmentation einer initialen Psychotherapiesitzung bei depressiven männlichen Patienten untersuchte, kam zu dem Ergebnis einer erhöhten subjektiven Ängstlichkeit durch IN-OT [39].

In der Zusammenschau deuten diese Befunde darauf hin, dass die Gabe von IN-OT bei depressiven Patienten die Selbstwahrnehmung negativer Gefühle sogar verstärken kann.

Einfluss von Personen- und Kontextfaktoren

Eine erste Metaanalyse der bis dato publizierten klinischen Therapiestudien konnte lediglich für die ASS einen moderaten Behandlungseffekt von IN-OT konstatieren [5]. Unberücksichtigt bleiben hierbei jedoch wichtige personen- und kontextabhängige Einflüsse, welche die Wirksamkeit von IN-OT in erheblichem Maße moderieren dürften. Als kritischer Aspekt ist hervorzuheben, dass häufig nur männliche Probanden untersucht wurden. Bezüglich der endogenen OT-Baseline-Spiegel besteht allerdings ein Geschlechtsdimorphismus, der die Vergleichbarkeit von Datenerhebungen bei weiblichen und männlichen Stichproben erschwert. Hinzu kommen zyklusbedingte und zirkadiane hormonelle Schwankungen [52]. Im Einklang damit stehen fMRT-Befunde, die nach Gabe von IN-OT bei weiblichen Probanden eine Zunahme und bei männlichen Probanden eine Abnahme der Amygdalareaktivität für Furchtreize dokumentieren [20, 38].

Abgesehen vom Faktor Geschlecht ist die verabreichte Dosis für jede Form der klinischen Anwendung relevant. Je nach Studie variierte die Dosis von IN-OT zwischen 10 und 48 IU sowohl für die einmalige als auch für die repetitive Gabe. Leider existieren mit wenigen Ausnahmen kaum Vergleichsdaten zu verschiedenen Dosen. In einer Studie bei Schizophreniepatienten wurde ausschließlich für die höhere Dosis (20 IU) ein Therapieeffekt dokumentiert [23], während sich bei gesunden Probanden unter physischem Stress nur ein Behandlungseffekt nach Gabe der geringeren Dosis (24 IU) zeigte [11]. Zudem ist davon auszugehen, dass die für einen Verhaltenseffekt notwendige (kumulative) Zieldosis in Abhängigkeit vom endogenen OT-Baseline-Spiegel variieren dürfte [43]. Mehrwöchige Latenzen bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verbesserung sind in der Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Störungen keine Seltenheit, und in der Tat verzeichnete eine klinische Studie bei Schizophreniepatienten erst nach dreiwöchiger Gabe von IN-OT einen leichten Rückgang der Positivsymptomatik [21].

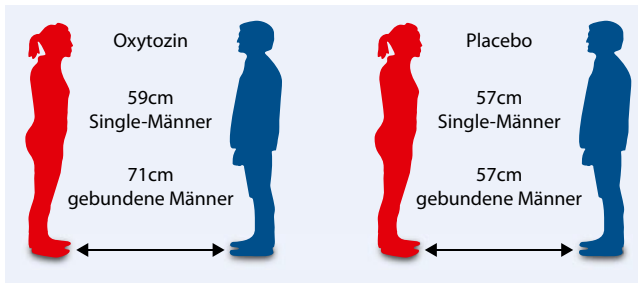


Abb. 2 ▲ Der Einfluss von Personenfaktoren am Beispiel des Beziehungsstatus. (Adaptiert nach [55]). Im Einklang mit populären Darstellungen von Oxytozin als Bindungshormon vergrößerte intranasal verabreichtes Oxytozin (IN-OT) den sozialen Abstand, den gesunde, paargebundene Männer zu einer attraktiven Versuchsleiterin wählten; es hatte hingegen keinen Einfluss auf die soziale Distanz bei Single-Männern. Diese Ergebnisse implizieren eine wichtige Rolle von Oxytozin bei sozialem Annäherungsverhalten, Partnerpräferenz und monogamer Paarbindung

Ein wichtiger moderierender Einfluss bezüglich der Wirksamkeit von IN-OT wird auch (epi)genetischen Mechanismen zugeschrieben [32, 42, 64]. So konnten z. B. Unterschiede in der Verarbeitung psychosozialen Stresses in Abhängigkeit vom individuellen OTR-Genotyp aufgezeigt werden [12] und auch Effekte von IN-OT auf die Amygdalareaktivität bei der Präsentation sozialer Stimuli variierte in Abhängigkeit von Genpolymorphismen, die mit dopaminergem Neurotransmission im Zusammenhang stehen [53]. Es ist überdies denkbar, dass die intraindividuelle Entwicklung des zentralen OT-Systems eine kritische Phase der Vulnerabilität durchläuft [30], was sich u. a. im Methylierungsstatus des OTR-Gens niederschlagen könnte. Dafür spricht, dass in einigen Studien Kindheitserlebnisse und Erziehungsstile als Moderatoren von IN-OT-Effekten identifiziert wurden [48, 49]. Sogar die Wahrnehmung früher Bindung selbst könnte durch OT beeinflusst sein, wenn z. B. der erlebte Bindungsstil durch OT in seiner emotionalen Salienz moduliert wird [8].

» Der Beziehungsstatus männlicher Probanden beeinflusst den IN-OT-Effekt auf soziale Distanz

Des Weiteren wurden Unterschiede in der Ausprägung ängstlicher Persönlichkeitsmerkmale sowohl als Moderator für die Effektstärke von IN-OT als auch im Zusammenhang mit der Variation endoge-

ner OT-Baseline-Spiegel beschrieben [1, 63]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Beziehungsstatus bei männlichen Probanden die Effekte von IN-OT auf soziale Distanz in einer Interaktionssituation moderieren kann (■ **Abb. 2**, [55]). Ob IN-OT prosoziales und/oder antisoziales Verhalten verstärkt, hängt allerdings nicht nur von personenspezifischen Faktoren ab, sondern wird auch von kontextuellen Einflüssen mitbestimmt. So richten sich nach Gabe von IN-OT Misstrauen und defensive Aggression gegen Mitglieder einer anderen Gruppe, während Konformität und Allianzverhalten mit der eigenen Gruppe zunehmen [58]. Auch manifestieren sich stressmildernde Effekte von IN-OT oft nur im Kontext von sozialer Unterstützung durch einen vertrauten Mitmenschen [31].

Herausforderungen für die neuropsychiatrische Forschung

Um das therapeutische Potenzial des sozialen Neuromodulators OT abschätzen zu können, sieht sich die gegenwärtige neuropsychiatrische Forschung einer Reihe von Herausforderungen gegenüber, die an dieser Stelle thematisiert werden sollen.

■ Vielfach wird spekuliert, ob OT das Portfolio pharmakologischer Optionen in der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen ergänzen kann, denn Wirkstoffe, die gezielt sozial-kognitive Funktionen verbessern können, sind rar. Initial wird es deshalb wichtig sein, diejenigen Erkrankungen und Patienten zu identifizie-

ren, die von OT besonders profitieren. Neben einer Vielzahl personenabhängiger Faktoren spielt dabei auch die spezifische Behandlungssituation eine erhebliche Rolle. Ob die klinische Anwendung in Monotherapie oder als Add-on-Therapie erfolgen sollte, kann aufgrund der noch fehlenden klinischen Evidenz derzeit nicht beurteilt werden.

- Die Translation von Befunden präklinischer Studien bei gesunden Probanden auf klinische Patientenkollektive muss sorgfältig geprüft werden.
- Neben der erwünschten Verbesserung sozial-kognitiver Funktionen birgt die Gabe von IN-OT prinzipiell auch das Potenzial, negatives Sozialverhalten zu fördern, was in Behandlungsstudien zusätzlich zu klinischen Parametern erfasst werden sollte. Insbesondere ist unklar, welche sozialen Nebeneffekte IN-OT bei dauerhafter klinischer Anwendung verursacht.
- Die präklinischen und klinischen Untersuchungen zu den sozial-kognitiven Effekten von IN-OT zeichnen sich im Vergleich zur experimentellen Therapieforschung in anderen Bereichen der Neuropsychiatrie durch eine besonders hohe Qualität aus, denn es handelt sich beinahe ausnahmslos um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Metaanalytisch gesicherte Evidenz für Behandlungseffekte von IN-OT gibt es bisher nur im Hinblick auf sozial-kognitive Defizite bei ASS.
- Präklinische Studien wurden bisher häufig isoliert an einem der beiden Geschlechter durchgeführt. Aufgrund der geschlechtsabhängigen Unterschiede in den hormonellen Wirkungen von OT erscheint es jedoch naheliegend, dass auch sozial-kognitive Effekte von IN-OT bei Patientenstichproben zwischen den Geschlechtern differieren [38].
- Noch inkonklusiv ist die gegenwärtige Datenlage bezüglich Dosierung, Einnahmeplänen und alternativen Darreichungsformen von OT, sodass hierzu derzeit noch keine Empfehlungen gegeben werden können.

Fazit für die Praxis

- Ein zumindest bei einmaliger Gabe benignes Sicherheitsprofil mit minimalen unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen macht OT zu einem vielversprechenden Wirkstoff für zukünftige klinische Behandlungsstudien.
- Zu beachten ist, dass neben der erwünschten Verbesserung sozial-kognitiver Funktionen auch negatives Sozialverhalten gefördert werden kann.
- Metaanalytisch gesicherte Evidenz für Behandlungseffekte von IN-OT gibt es gegenwärtig nur im Hinblick auf sozial-kognitive Defizite bei Autismus-spektrumstörungen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Hurlemann

Abteilung für Medizinische Psychologie und Soziologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
renehurlemann@me.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: M. Eckstein und R. Hurlemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

- Alvares GA, Chen NT, Balleine BW et al (2012) Oxytocin selectively moderates negative cognitive appraisals in high trait anxious males. *Psychoneuroendocrinology* 37:2022–2031
- Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W et al (2012) Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol autism* 3:16
- Andari E, Duhamel JR, Zalla T et al (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4389–4394
- Averbeck BB, Bobin T, Evans S et al (2011) Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 11:1–8
- Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH (2013) Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 3:e258
- Bartz J, Simeon D, Hamilton H et al (2011) Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6:556–563
- Bartz JA, Zaki J, Bolger N et al (2011) Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci* 15:301–309
- Bartz JA, Zaki J, Ochsner KN et al (2010) Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:21371–21375
- Bertsch K, Gamer M, Schmidt B et al (2013) Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 28:13020263
- Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K et al (2013) Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*
- Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA et al (2013) Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose–response study. *Psychoneuroendocrinology* 38:399–407
- Chen FS, Kumsta R, Von Dawans B et al (2011) Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19937–19942
- Dadds M, Macdonald E, Cauchi A et al (2013) Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 1–11
- De Dreu CK, Greer LL, Van Kleef GA et al (2011) Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:1262–1266
- De Dreu CKW, Greer LL, Handgraaf MJJ et al (2010) The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science* 328:1408–1411
- De Oliveira DC, Zuairi AW, Graeff FG et al (2012) Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol* 26:497–504
- Domes G, Heinrichs M, Glascher J et al (2007) Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 62:1187–1190
- Domes G, Heinrichs M, Kumbier E et al (2013) Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 74:164–171
- Domes G, Heinrichs M, Michel A et al (2007) Oxytocin improves „mind-reading“ in humans. *Biol Psychiatry* 61:731–733
- Domes G, Lischke A, Berger C et al (2010) Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* 35:83–93
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A et al (2010) Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 68:678–680
- Fischer-Shofty M, Brüne M, Ebert A et al (2013) Improving social perception in schizophrenia: the role of oxytocin. *Schizophr Res* 146:357–362
- Goldman M, Gomes A, Carter CS et al (2011) Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology* 216:101–110
- Grillon C, Krinsky M, Charney DR et al (2012) Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. *Mol Psychiatry* 18:958–960
- Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM et al (2010) Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67:692–694
- Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR et al (2009) A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34:917–923
- Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008) Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 63:3–5
- Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F (2008) Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 64:256–258
- Guzman YF, Tronson NC, Jovasevic V et al (2013) Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nat Neurosci* 16:1185–1187
- Heim C, Young LJ, Newport DJ et al (2009) Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol psychiatry* 14:954–958
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C et al (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 54:1389–1398
- Heinrichs M, Von Dawans B, Domes G (2009) Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front neuroendocrinol* 30:548–557
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W et al (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 61:498–503
- Hurlemann R, Patin A, Onur OA et al (2010) Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 30:4999–5007
- Insel TR, Young LJ (2001) The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2:129–136
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ et al (2005) Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673–676
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A et al (2012) Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol* 15:883–896
- Lischke A, Gamer M, Berger C et al (2012) Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology* 37:1431–1438
- Macdonald K, Macdonald TM, Brune M et al (2013) Oxytocin and psychotherapy: a pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology* 27:00211–00214
- Mah BL, Van IJzendoorn MH, Smith R et al (2013) Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40:267–272
- Mcrae-Clark A, Baker N, Maria M-S et al (2013) Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology* 228:623–631
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P et al (2011) Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12:524–538
- Miller M, Bales KL, Taylor SL et al (2013) Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. *Autism Res* 6:91–102
- Owen SF, Tuncdemir SN, Bader PL et al (2013) Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature* 500:458–462
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW et al (2011) Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 132:50–53

46. Pedersen CA, Smedley KL, Leserman J et al (2013) Intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 37:484–489
47. Pincus D, Kose S, Arana A et al (2010) Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo-controlled fMRI Study. *Front Psychiatry* 1:134
48. Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Huffmeijer R et al (2013) Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with cyberball. *Psychoneuroendocrinology* 38:1418–1425
49. Riem MM, Van Ijzendoorn MH, Tops M et al (2013) Oxytocin effects on complex brain networks are moderated by experiences of maternal love withdrawal. *Eur Neuropsychopharmacol* 27:00050–00053
50. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M et al (2009) Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 29:38–42
51. Rubin LH, Carter CS, Drogos L et al (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 124:13–21
52. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M et al (2005) Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 47:164–169
53. Sauer C, Montag C, Reuter M et al (2013) Imaging oxytocin x dopamine interactions: an epistasis effect of CD38 and COMT gene variants influences the impact of oxytocin on amygdala activation to social stimuli. *Front Neurosci* 7:45
54. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A et al (2008) Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 33:368–374
55. Scheele D, Striepens N, Gunturkun O et al (2012) Oxytocin modulates social distance between males and females. *J Neurosci* 32:16074–16079
56. Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J et al (2009) Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biol Psychiatry* 66:864–870
57. Simeon D, Bartz J, Hamilton H et al (2011) Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 36:1418–1421
58. Stallen M, De Dreu CK, Shalvi S et al (2012) The herding hormone: oxytocin stimulates in-group conformity. *Psychol Sci* 23:1288–1292
59. Stoop R (2012) Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 76:142–159
60. Striepens N, Scheele D, Kendrick KM et al (2012) Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:18144–18149
61. Veening JG, Olivier B (2013) Intranasal administration of oxytocin: behavioral and clinical effects, a review. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1445–1465
62. Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL et al (2013) Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophr Res* 147:387–392
63. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I et al (2013) Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 38:694–701
64. Yamasue H (2013) Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain Dev* 35:111–118