



Oxytocin bei Schizophrenie

Evidenz für eine ätiologische und therapeutische Relevanz des sozialen Neuromodulators

Hintergrund

Patienten mit Schizophrenie weisen Krankheitsphasen überdauernd Defizite in sozial-kognitiven Funktionen, wie Emotionserkennung und Empathie, auf, die nicht durch eine antipsychotische Behandlung beeinflusst werden und erhebliche Auswirkungen auf das psychosoziale Funktionsniveau und damit auf Lebensqualität und Rehabilitierbarkeit haben [4, 27]. Das hypothalamische Peptidhormon Oxytocin (OT) ist aufgrund einer Vielzahl von Grundlagenstudien als (pro-)sozialer Neuromodulator charakterisiert worden, u. a. mit positiven bzw. verstärkenden Effekten auf Kooperation, Vertrauensbildung, soziales Lernen und Empathie [13, 14, 23]. Zahlreiche neurobiologische Befunde aus Tiermodellen sowie biochemische und genetische Bestimmungen bei Patienten sprechen dafür, dass das OT-System bei Schizophrenie dysfunktional verändert ist [9]. Vor diesem pathogenetischen Hintergrund könnte transnasal appliziertes OT (tnOT) eine innovative Behandlungsoption der Schizophrenie darstellen [3].

Im Folgenden wird zunächst die Evidenz aus experimentellen Tiermodellen und Humanbefunden zusammenfasst, die für ein dysfunktionales OT-System bei Schizophrenie spricht. Nachfolgend wird die klinische Studienlage zur tnOT-Behandlung schizophrener Patienten dargestellt. Schließlich werden mögliche moderierende Probandenvariablen sowie pharmakokinetische und

-dynamische Besonderheiten der tnOT-Behandlung diskutiert, die zur Heterogenität der Studienergebnisse beitragen können.

Methodik

Die Systematik der nachfolgenden Übersichtsdarstellung wurde für das Kapitel „Klinische Studien zur tnOT-Behandlung bei Schizophrenie“ durch Berücksichtigung der Ergebnisse einschlägiger rezenter Metaanalysen [28, 60] unterstützt. Zusätzlich wurden eigene Literaturrecherchen im Web of Science – all databases – und in Scopus mit folgendem Such-Term durchgeführt und systematisch ausgewertet: Document type: Clinical Trial; Topic: (*nasal oxytocin AND [social cognit* OR empathy OR emotion recognition OR theory of mind] AND schizophrenia).

Evidenz aus Tiermodellen

Dass OT Sozialverhalten entscheidend beeinflussen kann, ist bei Prärie- vs. Bergwühlmäusen eindrucksvoll belegt, die in Abhängigkeit von der speziesspezifisch unterschiedlichen OT-Rezeptor(OTR)-Expression im Nucleus accumbens ein qualitativ unterschiedliches soziales Bindungsverhalten zeigen: Assoziation von hoher OTR-Expression mit Monogamie bei Präriewühlmäusen und Verlust dieser Partnerpräferenz nach pharmakologischem OT-Antagonismus; demgegenüber geringe OTR-Expression in

Verbindung mit Polygamie bei Bergwühlmäusen [24, 25].

An Tiermodellen der Schizophrenie konnte gezeigt werden, dass exogenes OT hyperdopaminerg oder hypoglutamaterg bedingte Verhaltensstörungen normalisieren kann: In mit Kokain oder Methamphetamin behandelten Mäusen reduzierte subkutan oder intrazerebral appliziertes OT die Hyperaktivität. Bei Phencyclidin(PCP)-behandelten Mäusen normalisierte sich das pathologische Sozialverhalten unter intrazerebralen OT-Infusionen. In Pre-pulse-Inhibition(PPI)-Modellen kam es zu einer Normalisierung der PPI nach subkutaner OT-Gabe, und zwar unabhängig davon, ob die PPI N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-antagonistisch oder dopaminagonistisch gestört worden war (Clozapin-ähnlicher Effekt; [34]).

OT-knock-out-Mäuse zeigen zwar keinen schizophreniespezifischen Verhaltensphänotyp, jedoch Störungen des sozialen Gedächtnisses sowie vermehrtes Angstverhalten. Bei diesen Tieren ist zudem die PPI sensitiver gegenüber dem NMDA-Antagonisten PCP als gegenüber dopaminergen Agonisten, was als wichtiges Indiz dafür gewertet werden kann, dass endogenes OT die glutamaterge Neurotransmission stärker moduliert als die dopaminerge [6], was möglicherweise für ein besonderes therapeutisches Potenzial von OT bei therapieresistenter Schizophrenie spricht (vgl. [17]).

Tab. 1 Oxytocin-Spiegel in Liquor und Blutplasma schizophrener Patienten

Kompartiment	Analyt	Analysemethode	(n)	Ergebnis	Referenz
Liquor	OT	RIA	25/15	↑ Sz (± NL) vs. DC	Beckmann 1985 [2]
Liquor	OT	Extract RIA	40/15	↔ Sz (± NL) vs. HC	Glovinsky 1994 [21]
Liquor	OT	ELISA	27/17/21	↔ Sz vs. MDD vs. HC	Sasayama 2012 [48]
Liquor	hNPII ^a	RIA	12/12	↑ Sz vs. HC	Linkowski 1984 [33]
Liquor	hNPII ^a	RIA	9/14	↑ Sz vs. HC	Legros 1992 [31]
Plasma	OT	Unextract ELISA	15/7	↔ Sz vs. HC	Goldman 2008 [19]
Plasma	OT	?	50/50	↔ Sz vs. HC	Keri 2009 [29]
Plasma	OT	Unextract ELISA	50/58	↔ Sz vs. HC	Rubin 2010 [44]
Plasma	OT	Unextract ELISA	60/20	↑ Sz/SzA vs. HC (NL ohne Effekt; Wahnsympt. ↑ Ox)	Walss-Bass 2013 [59]
Plasma	OT	Unextract ELISA	41/45	↓ ♂ Sz vs. HC	Jobst 2014 [26]
Plasma	OT	Unextract ELISA	57/66	↔ Sz vs. HC ↑ PANSS ↑	Rubin 2014 [45]
Plasma	OT	Extract RIA	39/21	↑ Sz/SzA vs. HC	Strauss 2015 [54]

DC „disease controls“, ELISA „enzyme-linked immunosorbent assay“, extract OT-Extraktion vor analytischer Messung, HC „healthy controls“, hNP humanes Neurophysin, MDD „major depressive disorder“, NL Neuroleptika, OT Oxytocin, PANSS Positive and Negative Syndrome Scale, RIA Radioimmunoassay, Sz Schizophrenie, SzA schizaffektive Störung; unextract keine OT-Extraktion vor analytischer Messung

^aNach neuer Nomenklatur hNP

OT-Spiegel in Liquor und Blut von Patienten mit Schizophrenie

In den 1980er- und 1990er-Jahren lag der Fokus zunächst auf Liquormessungen von OT oder seines proportional aus der Hypophyse freigesetzten Trägerproteins, humanes Neurophysin I (hNPI; alte Nomenklatur: hNP II; **Tab. 1**): Mittels Radioimmunoassay (RIA)-Messung wurden überwiegend erhöhte OT- oder hNP II-Werte (alte Nomenklatur) bei schizophrenen Patienten detektiert.

Neuere Studien haben auch OT-Spiegel im Blutplasma untersucht. Dabei wurden allerdings überwiegend ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“)-Bestimmungen ohne vorgeschaltete Plasmaextraktion eingesetzt. Dieses analytische Verfahren gilt jedoch als wenig valide, da die Messung erheblich durch Immunreaktivität konfundiert wird, welche weder durch OT hervorgeru-

rufen ist noch mit OT korreliert. Somit weichen die resultierenden Messergebnisse um mindestens eine Zehnerpotenz von denen an extrahierten Proben erzielten Befunden nach oben ab [36, 43]. Entsprechend fallen die ELISA-Ergebnisse für OT im Blutplasma sehr heterogen aus; bei Schizophrenie wurden erhöhte, unveränderte oder auch verminderte Spiegel berichtet (**Tab. 1**). Hingegen weisen die Ergebnisse aus einer als valider zu bewertenden RIA-basierten Untersuchung mit vorgeschalteter Plasmaextraktion darauf hin, dass auch im Blutplasma schizophrener Patienten OT erhöht sein kann [53]. Aus anderen Studien deutet sich an, dass die OT-Erhöhung im Plasma mit dem Ausmaß schizophrener Positivsymptomatik und besonders mit Wahnsymptomatik positiv assoziiert ist [47, 58].

Die Zusammenschau der Studienergebnisse legt am ehesten eine Erhöhung von OT in Liquor und Blut schizo-

phrener Patienten nahe, möglicherweise sogar in einem korrelativen Zusammenhang mit dem Ausmaß der bestehenden Positivsymptomatik. Letztlich bedarf es aber weitergehender confirmatorischer Untersuchungen mit validerer Messmethodik, präziser Differenzierung der klinischen Symptomatik und Berücksichtigung personenbezogener Variablen (s. unten).

OTR-Genetik, -epigenetik und -transkription

Die im Zusammenhang mit psychischen Störungen untersuchten Varianten des OT-Rezeptor (OTR)-Gens sind in nichtproteinkodierenden Genabschnitten lokalisiert, überwiegend intronisch, vereinzelt auch promotornah (**Abb. 1**). Die SNPs („single nucleotide polymorphisms“) sind daher nicht direkt funktionell, könnten sich aber über Linkage mit anderen funktionellen Genvarianten oder über die Beeinflussung von Genregulation oder Transkript-Processing funktionell auswirken, was jedoch bisher nicht nachgewiesen ist. Für den am häufigsten untersuchten SNP rs53576 zeigte sich metaanalytisch eine signifikante Assoziation mit Empathiefähigkeit [20]. Auch die Responsivität auf exogene OT-Gaben könnte genetisch mitbedingt sein, wie eine entsprechende Assoziation mit einem 6-SNP-Haplotyp-Block des OTR andeutet [7].

Zwar konnten OTR-SNPs nicht konsistent mit der Diagnose Schizophrenie assoziiert werden, jedoch fanden sich mehrere, teils replizierte Assoziationen einzelner SNPs mit dem Ausmaß der Psychopathologie oder der sozial-kognitiven Beeinträchtigung bei schizophrenen Patienten ([1] und **Tab. 2**). Zudem wurde bei Patienten mit Schizophrenie eine höhere epigenetische Methylierung der OTR-Promotorregion (Methyl. -934 OTR) im Vergleich zu schizoaffektiv Erkrankten und zu Kontrollen berichtet; bei Frauen mit Schizophrenie war diese Methylierung mit einer verminderten Leistung in der mimischen Emotionserkennung assoziiert, gleichzeitig zeigte sich bei diesen eine, wenn auch geringgradige, positive Korrelation von OTR-

Promotor-Methylierung und Plasma-OT-Spiegel [47].

Aufgrund verschiedener methodischer Limitierungen (u. a. Methylierung im Gesamtblut gemessen, OT-Plasmaspiegel an nichtextrahierten Blutproben mittels ELISA bestimmt) können diese Befunde nur als möglicher Hinweis auf eine funktionell relevante Reduktion der OTR-Transkription bei Schizophrenie gelten. An Post-mortem-Gehirnen schizophrener Patienten konnte allerdings auch eine verminderte OTR-Transkription im medialen Temporalappen nachgewiesen werden [57]. Eine 3'-Variante des OT-Gens wurde mit dem Ansprechen schizophrener Patienten auf eine Clozapin-Behandlung in Zusammenhang gebracht [51].

In der Summe weisen diese Studienergebnisse daraufhin, dass genetische und epigenetische Variationen des OTR, möglicherweise verbunden mit geringerer Rezeptortranskription im Gehirn, mit dem Ausmaß der Psychopathologie und sozial-kognitiven Defiziten bei Schizophrenie im Zusammenhang stehen. Wenn man die oben beschriebenen Liquor- und Blutspiegeleergebnisse für OT in der Bewertung mitberücksichtigt, wäre bei schizophrenen Patienten, oder zumindest bei denen mit ausgeprägter Positivsymptomatik, eine Konstellation aus reduzierter zerebraler OTR-Transkription und erhöhter endogener OT-Freisetzung plausibel. Neben der Notwendigkeit der Replikation und weiteren Substanziierung dieses noch hypothetischen Zusammenhangs, ist auch die Frage offen, ob es sich um einen kompensatorischen Gegenregulationszusammenhang handeln könnte, und wenn ja, welche Komponente primär dysreguliert und welche kompensatorisch verändert wäre.

Klinische Studien zur tnOT-Behandlung bei Schizophrenie

Williams und Bürkner [60] werteten 8 randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCTs) zur transnasalen OT-Behandlung bei überwiegend männlichen schizophrenen Patienten metaanalytisch aus. Es handelte sich durchweg um Add-on-Behandlungen, wobei die Angaben

Nervenarzt <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0615-0>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

C. Luckhaus · G. Juckel · R. Hurlemann

Oxytocin bei Schizophrenie. Evidenz für eine ätiologische und therapeutische Relevanz des sozialen Neuromodulators

Zusammenfassung

Neurobiologische Befunde aus Tiermodellen sowie biochemische und genetische Bestimmungen bei Patienten sprechen dafür, dass das Oxytocin(OT)-System bei Schizophrenie dysfunktional verändert ist. Vor diesem pathogenetischen Hintergrund könnte transnasal appliziertes OT (tnOT) eine innovative Behandlungsoption der Schizophrenie darstellen. Tierexperimentelle Befunde deuten auch auf eine besondere Wirksamkeit bei therapieresistenter Schizophrenie hin. Die klinische Studienlage zur tnOT-Behandlung von an Schizophrenie erkrankten Patienten belegt jedoch bis dato keinen generellen Behandlungseffekt auf die Psychopathologie, legt aber positive Effekte auf höher integrierte sozial-kognitive Leistungen, wie Empathie und Mentalisierung, nahe. Insbesondere konnte durch tnOT-Augmentation eines sozial-kognitiven Trainings ein ausgeprägter und nachhaltiger Behandlungseffekt erzielt werden. Zahlreiche Personen- und Kontextva-

riablen können aber offenbar die individuelle OT-Wirkung erheblich beeinflussen und ggf. sogar zu gegensätzlichen Effekten führen. Bisherige klinische Studien haben diese Faktoren überwiegend nicht erfasst oder nicht kontrolliert, sodass hierdurch wahrscheinlich die Varianz der gemessenen Behandlungseffekte vergrößert und der positive Wirknachweis erschwert wurde. Schließlich fehlen noch Kenntnisse zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen der tnOT-Gabe und zur Permeation ins Zentralnervensystem beim Menschen. Dieser Übersichtsartikel soll Erkenntnisse zur ätiologischen Relevanz des Neurohormons Oxytocin und zu seinem therapeutischen Potenzial bei Schizophrenie zusammenfassen.

Schlüsselwörter

Dosis-Wirkungs-Beziehung · Therapieresistenz · Intranasal · Tiermodelle · Soziale Kognition

Oxytocin in schizophrenia. Evidence for an etiological and therapeutic relevance of the social neuromodulator

Abstract

Neurobiological results from animal models as well as biochemical and genetic findings in patients indicate that the oxytocin (OT) system may be dysfunctional in schizophrenia. On this pathogenetic basis transnasally administered OT (tnOT) could be an innovative treatment option for schizophrenia. Experimental data from animal studies are also suggestive of a particular effectiveness in treatment-resistant schizophrenia. To date, clinical data on tnOT treatment of schizophrenia patients does not unequivocally support a general therapeutic effect on the psychopathology but suggests positive effects on higher integrated social cognitive performance, such as empathy and mentalization. In particular, tnOT augmentation of a social cognitive skills training resulted in a marked and lasting treatment effect; however, numerous

person- and context-dependent variables can potentially moderate individual effects of OT and may even reverse effects in certain constellations. Most clinical studies so far have not systematically accounted and controlled for these factors with the probable result of larger variance of recorded treatment effects and lower likelihood of ascertaining positive effectiveness. Furthermore, there is still a gap of knowledge on dose response relations and central nervous system (CNS) permeation in man following tnOT administration. This review aims to give a concise overview on the evidence for the etiological relevance of the neurohormone OT and its treatment potential in schizophrenia.

Keywords

Dose effect relation · Treatment resistance · Intranasal · Animal model · Social cognition

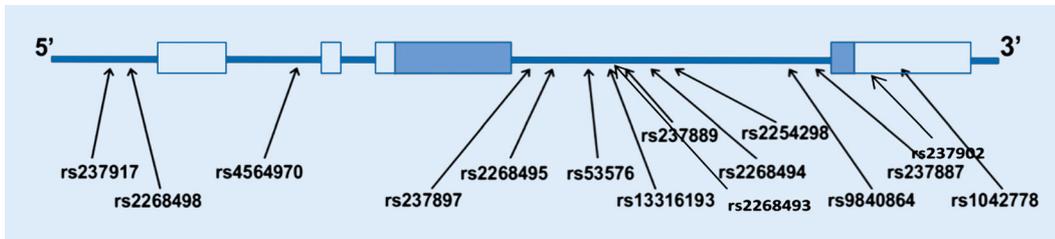


Abb. 1 ▲ Schematischer Aufbau des Oxytocin-Rezeptor-Gens mit Lokalisation häufig untersuchter „single nucleotide polymorphisms“. (Mod. aus Chen et al. [7]; Abbildung freigegeben unter CC-BY-Lizenz <https://creativecommons.org/4.0/>)

zu den antipsychotischen Erhaltungs-therapien in den verschiedenen Studien nicht ausreichten, um medikationsbedingte Moderatoreffekte zu analysieren. Im Hauptergebnis zeigte sich kein signifikanter Effekt von tnOT auf allgemeine Psychopathologie sowie Positiv- oder Negativsymptomatik. Allerdings ist bei diesem Negativbefund zu berücksichtigen, dass eine Reihe von Variablen, darunter patienten- und behandlungsbezogene Parameter (Dosierung, Therapiedauer), zwischen den Studien erheblich voneinander abwichen. Dennoch ergaben Moderatoranalysen keinen Hinweis darauf, dass Probandenalter, -geschlecht, Therapiedauer oder tnOT-Dosierung einen signifikanten Einfluss auf eine mögliche therapeutische Wirksamkeit gehabt hätten. Auch parallel verfolgte soziale Trainings hatten keinen signifikanten Effekt, zeigten aber von allen Moderatorvariablen die größte Tendenz, eine tnOT-induzierte Symptomreduktion zu verstärken.

Daher ist es interessant, die Wirkung von tnOT auf sozial-kognitive Funktionen bei Schizophrenie näher zu betrachten. In klinischen Studien wurden hierzu zumeist Effekte von Einmalgaben auf verschiedene Leistungsdomänen untersucht. Dabei ließen sich für basale Reizerkennungsfunktionen, wie z. B. Emotionsrekognition in Gesichtsausdrücken, überwiegend keine generell positiven OT-Effekte darstellen bzw. solche nicht replizieren, während es relativ konkordante Hinweise auf Leistungssteigerungen in höher integrierten sozial-kognitiven Funktionen wie Empathie und Mentalisierung gibt [3, 28]. Dieser Aspekt wird insbesondere durch die Ergebnisse einer RCT untermauert, in der ein Training sozial-kognitiver Fertigkeiten bei Patienten mit Schizophrenie

mittels tnOT systematisch augmentiert wurde [10]: 27 Probanden erhielten zweimal wöchentlich Trainingssitzungen über 6 Wochen; 30 min vor jedem Training erfolgte eine transnasale Gabe von 40 IU OT (Verumgruppe) oder Placebo (Kontrollgruppe). Unmittelbar vor Beginn, am Ende und erneut ein Monat nach dem Ende des Behandlungszeitraums wurden Emotionserkennungs- und Empathiefähigkeit psychometrisch erhoben. Es fand sich ein positiver Effekt von OT auf Empathie, der zum Ende des Trainings und auch ein Monat später noch nachweisbar war.

Zusammenfassend belegt die derzeitige Studienlage keinen generellen OT-Behandlungseffekt auf die Psychopathologie schizophrener Patienten, jedoch positive Effekte auf höher integrierte sozial-kognitive Leistungen. Im Einklang mit den Ergebnissen zu OT-Einmalgaben kann offenbar durch kontinuierliches OT-Boostering eines sozial-kognitiven Trainings über 6 Wochen die Empathieleistung nachhaltig gesteigert werden.

Eine weitere RCT [5], in der die Kombination aus tnOT-Gaben mit einem zweimal wöchentlichen sozial-kognitiven Training über 6 Wochen an Patienten mit früher Schizophrenie-Spektrum-Erkrankung untersucht wurde, zeigte keinen auf die OT-Gaben zurückzuführenden Behandlungseffekt auf verschiedene sozial-kognitive Leistungen, Neurokognition oder Psychosymptome. Allerdings wurde hier nicht Empathieleistung untersucht. Weiterhin wurde im Unterschied zur Studie von Davis et al. [10] eine kontinuierliche tnOT-Gabe (24 IU 2-mal täglich) mit zusätzlichem Boostering (24 IU vor jeder Therapiesitzung) angewandt, und

es differierte die Diagnosezugehörigkeit der Probanden.

Für alle genannten klinischen Behandlungsstudien ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die OT-Gaben zusätzlich zu bestehenden antipsychotischen Behandlungen erfolgten, es sich also um adjuvante Behandlungen handelte. Hierbei besteht die Möglichkeit, dass ein potenzieller Behandlungseffekt des Add-on-Präparates auf die Grunderkrankung aufgrund bereits vorhandener Effekte der Behandlung mit Antipsychotika nicht detektierbar ist. Zudem wurde in den Studien nicht eindeutig zwischen Erhaltungstherapierespondern und -nonrespondern unterschieden. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass für OT selbst im Tiermodell ein „Clozapin-artiger“ Effekt beschrieben wurde und der OT-Genotyp Einfluss auf die Clozapin-Response schizophrener Patienten zu haben scheint, was die Hypothese stützt, dass OT-Behandlungseffekte bei Therapieresistenz sogar ausgeprägter sein könnten. Außerdem könnten weitere, bisher nicht systematisch kontrollierte, personenabhängige Variablen sowie Besonderheiten der Pharmakokinetik und -dynamik transnasal verabreichten Oxytocins den Nachweis spezifischer Behandlungseffekte des Peptids bei Schizophrenie bisher erschwert haben.

Moderierende Probandenvariablen

Anhand der vorhandenen Studienlage werden für gesunde Probanden und psychiatrische Patienten ganz überwiegend prosoziale Effekte einer tnOT-Behandlung nahegelegt. Es gibt jedoch einige Befunde, die zeigen, dass in Abhängigkeit individueller Personenvariablen

Tab. 2 Assoziationsbefunde von Varianten des Oxytocin-Rezeptor-Gens oder des Oxytocin-Gens mit Psychopathologie, sozial-kognitiven Leistungen oder Therapieresponse bei schizophrenen Patienten

Genvariante	n	Assoziation	Autor
<i>OTR</i>			
rs53576 rs237902	406	Allg. Psychopathologie bei Sz Neg. Symptome bei Sz	Montag et al. 2013 [40]
rs53576	725	All. Psychopathologie, „emotional withdrawal“ bei Sz	Haram et al. 2015 [22]
rs2254298	145	Empathie bei Sz	Montag et al. 2012 [39]
rs2268493	74	Soziale Wahrnehmung, Mentalisie- rung bei Sz	Davis et al. 2014 [11]
<i>Methyl.</i> -934 <i>OTR</i>	130 ♀ 112 ♂	↓ Mimische Emotionserkennung bei ♀ Sz	Rubin et al. 2016 [46]
<i>OT 3'</i> -Variante	140	„Treatment-response“ auf Cloza- pin bei Sz	Souza et al. 2010 [50]

OT Oxytocin, *OTR* Oxytocin-Rezeptor, *Sz* schizophrene Patienten

auch proximal antisoziale Effekte entstehen können: Bspw. kam es bei Personen mit erhöhter Aggressionsneigung nach tnOT-Gaben zu einer Zunahme berichteter Gewaltbereitschaft gegenüber Intimpartnern [12]. Bei Personen mit Kindheitstraumatisierungen, unsicherem Bindungsstil, emotionaler Instabilität oder Depressivität können tnOT-Gaben u. a. Misstrauen verstärken [42].

Weiterhin gibt es bildgebungs-basierte Hinweise darauf, dass sich tnOT-Effekte auch in Abhängigkeit von der applizierten Dosis ändern können. So zeigte sich bei gesunden männlichen Probanden nach Einmalgabe einer geringeren Dosis (24IU) die größte Abnahme der durch Furchtmimik induzierten Amygdalaaktivierung, während eine höhere Dosis (48 IU) zu einer Zunahme der Amygdalaaktivierung führte [52]. In einer anderen Studie verbesserte eine Dosis von 24IU OT die autobiografische Gedächtnisleistung männlicher Probanden, während nach Gabe von 48IU dieser Effekt ausblieb [42]. In den tnOT-Behandlungsstudien bei Schizophrenie variierten die Tagesdosen zwischen 24 und 80 IU tnOT und die adjuvanten Behandlungsdauern zwischen 3 und 16 Wochen [60]. Es liegt nahe, dass die Dosierung Einfluss auf die klinische Wirksamkeit von tnOT haben dürfte, allerdings gibt es bisher nur wenige domänenspezifische Dose-response-Studien (bspw. [52]), und auch adaptive Prozesse nach Langzeitgabe sind bisher unzureichend beforscht. Für pro-

ximal antisoziale Effekte hoher tnOT-Dosen könnte der bei hoher OT-Verfügbarkeit verstärkte „cross-talk“ mit Vasopressinrezeptoren verantwortlich sein [49].

Überdies sind geschlechtsspezifische Ausprägungen tnOT-induzierter Verhaltens-effekte zu berücksichtigen [15], die möglicherweise durch Östrogeneffekte auf endogene OT-Produktion und OTR-Expression mitverursacht sind [8]. In den meisten tnOT-Behandlungsstudien bei Schizophrenie wurden gemischtgeschlechtliche Patientenkollektive mit einem überwiegenden Anteil von Männern untersucht; geschlechtsdifferenzierende Analysen unterblieben zumeist [60]. Hormonelle Wechselwirkungen mit Vasopressin oder Östrogenen sind nur zwei von vielen möglichen Quellen der Variabilität von tnOT-Effekten, was die Aussagekraft von Metaanalysen gegenwärtig noch erschwert.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass eine Reihe personenabhängiger Kofaktoren, die in den bisherigen klinischen Studien größtenteils nicht kontrolliert wurden, zur Heterogenität der beobachteten OT-Wirkungen beigetragen haben und somit negative Wirknachweise begünstigt wurden. Hinzu kommen Hinweise darauf, dass auch das kontextuelle Setting, bspw. der wahrgenommene „In-group“- vs. „Inter-group“-Kontext, in dem die tnOT-Gabe erfolgt, sich auf die Entfaltung der OT-Wirkung auswirken kann [15, 23, 35]. Den Methodenbe-

schreibungen der meisten klinischen Studien ist nicht zu entnehmen, dass diesbezüglich systematische Standardisierungen erfolgten, sodass auch diese Faktoren die Ergebnisvarianz vergrößert und den Wirknachweis erschwert haben dürften.

Pharmakokinetische und -dynamische Besonderheiten der tnOT-Behandlung

Da OT aufgrund seiner molekularen Struktur (Nonapeptid) nach peroraler Gabe im Blut nicht bioverfügbar wird, bedarf es beim Menschen in psychiatrischer Indikation der transnasalen Applikation. Bisher werden lösungs-basierte Sprayformulierungen eingesetzt, die eine Bioverfügbarkeit von 0,5% im Blut erreichen; in der Entwicklung befindet sich eine auf Trockenpulver basierende Aerosolformulierung mit einer Bioverfügbarkeit von 12% [37]. Die genannten Applikationsformen bedingen bereits eine Dosisvariabilität in Abhängigkeit von der individuellen Handhabung. Hinzu kommt, dass OT primär nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig ist und nicht sicher geklärt ist, auf welchem Wege – diskutiert wird eine interstitielle vs. transzelluläre Passage – und in welchem Umfang transnasal verabfolgtes OT tatsächlich Strukturen im Zentralnervensystem (ZNS) erreicht [34].

Nach initialen Zweifeln, ob sich OT nach transnasaler Gabe zentral anreichert [32], mehrten sich inzwischen konfirmatorische Studien, die diesen Nachweis in verschiedenen Tiermodellen [30, 38] und am Menschen [55] zumindest für das Liquorkompartiment erbringen. Bei Rhesus-Makaken zeigte sich nach intranasaler Aerosolgabe eine OT-Erhöhung im Liquor nach 60 min, die mindestens bis 120 min anhielt [38]. Beim Menschen war eine OT-Erhöhung nach Gabe von 24IU OT nach 75 min im Liquor messbar; im Plasma wurde der OT-Peak bereits nach 15 min erreicht [55].

Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass in der Mehrzahl der Studien zur Wirksamkeit von tnOT-Einmalgaben auf die Verbesserung sozial-kognitiver Funktionen [3] und auch in der

Augmentationsstudie von Davis et al. [10] der Test- bzw. Therapiebeginn 30–50 min nach tnOT-Gabe erfolgte, d. h. deutlich früher, als die Latenz von bis zu 75 min für eine nachweisrelevante Anreicherung exogenen Oxytocins im humanen Liquor (s. oben) nahelegt.

Relevant für neuromodulatorische Effekte und prosoziale Verhaltensmodifikationen dürfte jedoch weniger die Liquorfraction sein, die nur einen Bruchteil der transnasal verabreichten Dosis (höchstens 0,005 %) ausmacht [3] und auch für endogen freigesetztes OT 5 % nicht übersteigt [32], sondern die Fraktion, die sich nach transnasaler Passage rasch im Gehirn verteilt und an neuronale OTRs bindet, bevor sie degradiert wird. Konsistent mit dieser Hypothese konnte in hippocampalen und amygdalären Mikrodialysaten 30–60 min nach transnasaler Verabreichung eine Zunahme der OT-Konzentration registriert werden [41], was sich mit Befunden deckt, die – ebenfalls im Mausmodell – eine transiente, aber robuste Zunahme regionaler Durchblutung in Hippokampus, Amygdala und weiteren OTR-reichen Regionen ca. 15 min nach tnOT-Gabe dokumentieren [16].

Lee et al. [30] untersuchten die Effekte intranasaler Sprayapplikation vs. intravenöser Gabe radioaktiv markierten OTs (80 IU) an Rhesus-Makaken und konnten markiertes und somit exogen zugeführtes Oxytocin nach beiden Applikationsformen sowohl im Plasma als auch im Liquor nachweisen. An Wistar-Ratten konnte jüngst gezeigt werden, dass die OT-Konzentrationen im Hirngewebe nach exogener OT-Gabe ansteigt. Dieser Effekt war nach intranasaler Gabe wesentlich ausgeprägter als nach intravenöser Verabreichung, trotz weit geringerer OT-Erhöhung im peripheren Blut nach transnasaler vs. intravenöser Gabe [56]. Dieser Befund deutet daraufhin, dass die direkte transnasale Route für den OT-Transport in das ZNS von Bedeutung ist.

Zusammenfassend weisen diese experimentellen Befunde daraufhin, dass bei Primaten transnasal in supraphysiologischen Dosen verabreichtes OT zwar substanzial in den allgemeinen Blutkreislauf gelangt, aber von dort nicht wesentlich in den Liquor permeiert. Eher scheint tnOT

direkt transnasal (interstitiell oder auch transzellulär) in geringen Mengen und zeitverzögert in den Liquor zu gelangen. Ein substanzialer Übergang in das Hirngewebe wurde für Primaten noch nicht belegt, allerdings laufen gegenwärtig verschiedene Studien dazu. Alternativ oder ergänzend zur direkten Permeation ist eine indirekte Erhöhung des Oxytocins im ZNS durch exogenes Oxytocin über eine systemische Blutspiegelerhöhung und nachfolgende hypophysär-hypothalamische Feed-forward-Regulation denkbar [18]. Annahmen einer Feed-forward-Stimulation der endogenen OT-Freisetzung ins ZNS durch tnOT-Gabe haben sich allerdings tierexperimentell bisher nicht bestätigt [30].

Die genannten pharmakokinetischen und -dynamischen Besonderheiten der tnOT-Gabe beim Menschen sprechen dafür, dass bisherige klinisch-pharmakologische Studienergebnisse mit einer hohen Varianz behaftet sind, u. a. infolge der transnasalen Applikationsform und bisher nicht kontrollierter personenabhängiger Kovariablen. Weiterhin besteht Unklarheit bez. des optimalen Erfassungszeitpunkts der pharmakodynamischen Wirkung, sodass die Studien auch hierin erheblich divergieren. Bei schizophrenen Patienten kommt komplizierend hinzu, dass tnOT ausschließlich als Adjuvans zu der bereits bestehenden antipsychotischen Behandlung und nicht als Monotherapie eingesetzt wurde, was die vollständige Beurteilung der psychodynamischen Wirkung für dieses Krankheitsbild bisher noch nicht ermöglicht hat. Künftige klinische Studien sollten den genannten Aspekten vermehrt Rechnung tragen, u. a. durch zusätzliche Probandencharakterisierungen und Stratifizierungen, systematische Erfassung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und auch monotherapeutische Studiendesigns.

Schlussfolgerungen

Evidenz aus Tiermodellen belegt, dass parenteral verabreichtes, exogenes OT hyperdopaminerg oder hypoglutamaterg ausgelöste Verhaltensauffälligkeiten und neurophysiologische Veränderungen (PPI) normalisieren kann. Zudem

ergeben sich aus dem OT-knock-out-Mausmodell Hinweise darauf, dass der Verlust endogenen Oxytocins zu einer stärkeren Dysregulation der glutamatergen als der dopaminergen Transmission führt. In der Summe lässt sich hieraus ein pharmakodynamisches Potenzial für OT zur Behandlung von Schizophrenie und möglicherweise eine besondere Wirksamkeit bei therapieresistenten Verlaufsformen ableiten.

Vor allem wegen nach wie vor bestehender messtechnischer Limitationen sind in Liquor und Blutplasma gemessene endogene OT-Spiegel bei Schizophrenie nur unter Vorbehalt zu interpretieren. Am ehesten zeichnet sich eine Erhöhung endogenen Oxytocins in Liquor und Blut schizophrener Patienten ab, vor allem wenn eine ausgeprägte Positivsymptomatik vorhanden ist. Gleichzeitig könnten die Befunde zu genetischen Varianten und zur Transkription des OTR mit einer verminderten OTR-Verfügbarkeit in relevanten ZNS-Regionen einhergehen. Hypothetisch ließe sich daraus die Kombination aus reduzierter OTR-Expression und erhöhten endogenen Oxytocins bei Schizophrenie ableiten, möglicherweise im Sinne eines kompensatorischen Gegenregulationszusammenhangs.

Die klinische Studienlage zu transnasaler OT-Behandlung bei Schizophrenie belegt keinen generellen Behandlungseffekt auf die Psychopathologie, legt aber positive Effekte auf höher integrierte sozial-kognitive Leistungen, wie Empathie und Mentalisierung, nahe. Insbesondere konnte durch Augmentation eines sozial-kognitiven Trainings mit tnOT ein ausgeprägter und nachhaltiger Behandlungseffekt erzielt werden. Zahlreiche Personen- und Kontextvariablen können aber offenbar die individuelle OT-Wirkung erheblich beeinflussen und ggf. sogar zu gegensätzlichen Effekten führen. Bisherige klinische Studien haben diese Faktoren überwiegend nicht erfasst oder nicht kontrolliert, sodass hierdurch wahrscheinlich die Varianz der gemessenen Behandlungseffekte vergrößert und der positive Wirknachweis erschwert wurde.

Schließlich fehlen noch Kenntnisse zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen der tnOT-Gabe und zur ZNS-Permeati-

on beim Menschen, sodass sich die einzelnen Studiendesigns hinsichtlich Dosierungen und Behandlungsdauern erheblich unterscheiden, und auch die Möglichkeit besteht, dass bisher noch nicht das optimale Behandlungsregime für einen maximal positiven Behandlungseffekt gefunden wurde. Ergebnisse einer aktuellen Dosisfindungsstudie für tnOT bei Patienten mit Schizophrenie weisen darauf hin, dass mittelhohe Dosierungen (36 oder 48 IU/Tag) für die Prozessierung sozialer Informationen (μ -Suppression im Elektroenzephalogramm nach Präsentation sozialer Stimuli) effektiver sind als niedrigere oder höhere Dosierungen [61].

Schließlich ist auch zu berücksichtigen, dass in den RCTs tnOT bisher nur als Adjuvans bei bereits bestehender antipsychotischer Therapie eingesetzt wurde, sodass möglicherweise das volle Wirkpotenzial exogenen Oxytocins bei schizophrene Patienten bis dato noch nicht darstellbar war.

Künftige klinische Studien sollten die genannten Aspekte für die Konzeption von Probandencharakterisierungen und Stratifizierungen und die Entwicklung von Behandlungsdesigns stärker berücksichtigen, um das pharmakodynamische Potenzial exogenen Oxytocins bei Schizophrenie vollständiger erfassen und beurteilen zu können.

Fazit für die Praxis

Transnasale Oxytocin (tnOT)-Behandlungen bei Schizophrenie sind bis dato und auf Weiteres noch Gegenstand klinischer Behandlungsstudien. Möglicherweise kann tn OT bestimmte sozial-kognitive Leistungen verbessern, die typischerweise durch Neuroleptika-Behandlungen unbeeinflusst bleiben. Dabei könnte die Kombination von tnOT-Gaben und sozial-kognitivem Training besonders effektiv sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Luckhaus

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin der Ruhr-Universität Bochum, LWL-Universitätsklinikum Bochum Alexandrinenstr 1–3, 44791 Bochum, Deutschland
christian.luckhaus@lwl.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Luckhaus, G. Juckel und R. Hurlermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Bartholomeusz CF, Ganella EP, Labuschagne I, Bousman C, Pantelis C (2015) Effects of oxytocin and genetic variants on brain and behavior: implications for treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 168(3):614–627. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.007>
- Beckmann H, Lang RE, Gattaz WF (1985) Vasopressin-Oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 10(2):187–191
- Bradley ER, Woolley JD (2017) Oxytocin effects in schizophrenia: reconciling mixed findings and moving forward. *Neurosci Behav Rev* 80:36–56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.007>
- Brüne M, Juckel G (2010) Social cognition in schizophrenia. Mentalising and psychosocial functioning. *Nervenarzt* 81(3):339–346. <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2841-y>
- Cacciotti-Saija C, Langdon R, Ward PB, Hikie IB, Scott EM, Naismith SL, Moore L, Alvares GA, Hodge MAR, Guastella AJ (2015) A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray and social cognition training for young people with early psychosis. *Schizophr Bull* 41:483–493. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu094>
- Caldwell HK, Stephans SL, Young WS (2009) Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Mol Psychiatry* 14(2):190–196. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002150>
- Chen FS, Kumsta R, Dvorak F, Domes G, Yim OS, Ebstein RB, Heinrichs M (2015) Genetic modulation of oxytocin sensitivity: a pharmacogenetic approach. *Transl Psychiatry* 5:e664. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.163>
- Choleris E, Devidze N, Kavaliers M, Pfaff DW (2008) Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. *Prog Brain Res* 170:291–303. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00424-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00424-X)
- Cochran D, Fallon D, Hill M, Frazier JA (2013) The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry* 21(5):219–247. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e3182a75b7d>
- Davis MC, Green MF, Lee J, Horan WP, Senturk D, Clarke AD, Marder SR (2014) Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 39(9):2070–2077. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.68>
- Davis MC, Horan WP, Nurmi EL, Rizzo S, Li W, Sugar CA, Green MF (2014) Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 159(2–3):353–357
- DeWall CN, Gillath O, Pressman SD, Black LL, Bartz JA, Moskowitz J, Stetler DA (2014) When the love hormone leads to violence: oxytocin increases intimate partner violence inclinations among high trait aggressive people. *Soc Psychol Personal Sci* 5:691–697
- Ebert A, Brüne M (2017) Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci*. https://doi.org/10.1007/7854_2017_21
- Eckstein M, Hurlermann R (2013) Oxytozin. Evidenz für ein therapeutisches Potenzial des sozialen Neuromodulators. *Nervenarzt* 84(11):1321–1328. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3832-6>
- Evans SL, Dal Monte O, Noble P, Averbach BB (2014) Intranasal oxytocin effects on social cognition: a critique. *Brain Res* 1580:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.008>
- Galbusera A, De Felice A, Girardi S, Bassetto G, Maschietto M, Nishimori K, Chini B, Papaleo F, Vassanelli S, Gozzi A (2017) Intranasal Oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates. *Neuropsychopharmacology* 42(7):1420–1434. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.283>
- Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH (2017) Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* 17(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological Reviews* 81(2):629–683
- Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS (2008) Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 98(1–3):247–255
- Gong P, Fan H, Liu J, Yang X, Zhang K, Zhou X (2017) Revisiting the impact of OXTR rs53576 on empathy: a population-based study and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 80:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.005>
- Govinsky D, Kalogeris KT, Kirch DG, Suddath R, Wyatt RJ (1994) Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. *Schizophr Res* 11(3):273–276
- Haram M, Tesli M, Bettella F, Djurovic S, Andreassen OA, Melle E (2015) Association between genetic variation in the oxytocin receptor gene and emotional withdrawal, but not between oxytocin pathway genes and diagnosis in psychotic disorders. *Front Hum Neurosci* 9:91–97
- Hurlermann R (2017) Oxytocin-augmented psychotherapy: beware of context. *Neuropsychopharmacology* 42(1):377. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.188>
- Insel TR, Hulihan TJ (1995) A gender-specific mechanism for pair bonding: Oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behav Neurosci* 109(4):782–789
- Insel TR, Shapiro LE (1992) Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci* 89(13):5981–5985

26. Jobst A, Dehning S, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, Meißner D, Meyer S, Bondy B, Müller N, Zill P (2014) Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatr* 26(6):347–355
27. Kawohl W, Wyss C, Roser P, Brüne M, Rössler W, Juckel G (2017) Sozialpsychiatrie und Neurobiologie. Eine längst fällige Annäherung am Beispiel der Schizophrenie. *Nervenarzt* 88(5):510–519. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0179-9>
28. Keech B, Crowe S, Hocking DR (2018) Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 87:9–19
29. Kéri S, Kiss I, Kelemen O (2009) Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci* 4(4):287–293
30. Lee MR, Scheidweiler KB, Dia XX, Akhlaghi F, Cummins A, Huestis MA, Leggio L, Averbeck BB (2018) Oxytocin by intranasal and intravenous routes reaches the cerebrospinal fluid in rhesus macaques: determination using a novel oxytocin assay. *Mol Psychiatry* 23(1):115–122. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.27>
31. Legros JJ, Gazzotti C, Carvelli T, Franchimont P, Timsit-Berthier M, von Frenckell R, Anseau M (1992) Apomorphine stimulation of vasopressin- and oxytocin-neurophysins. Evidence for increased oxytocinergic and decreased vasopressinergic function in schizophrenics. *Psychoneuroendocrinology* 17(6):611–617
32. Leng G, Ludwig M (2016) Intranasal oxytocin: myths and delusions. *Biol Psychiatry* 79(3):243–250. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.003>
33. Linkowski P, Geenen V, Kerkhofs M, Mendlewicz J, Legros JJ (1984) Cerebrospinal fluid neurophysins in affective illness and in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 234:162–165
34. MacDonald K, Feifel D (2012) Oxytocin in schizophrenia: a review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatr* 24(3):130–146. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00634.x>
35. Marsh N, Scheele D, Feinstein JS, Gerhardt H, Strang S, Maier W, Hurlmann R (2017) Oxytocin-enforced norm compliance reduces xenophobic outgroup rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(35):9314–9319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705853114>
36. McCullough ME, Churchland PS, Mendez AJ (2013) Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neurosci Biobehav Rev* 37(8):1485–1492. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.018>
37. Milewski M, Goodey A, Lee D, Rimmer E, Saklatvala R, Koyama S, Iwashima M, Haruta S (2016) Rapid absorption of dry-powder intranasal oxytocin. *Pharm Res* 33(8):1936–1944. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1929-x>
38. Modi ME, Connor-Stroud F, Landgraf R, Young LJ, Parr LA (2014) Aerosolized oxytocin increases cerebrospinal fluid oxytocin in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology* 45:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.011>
39. Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, Gallinat J (2012) Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia. *PLOS one* 7(12):1–10
40. Montag C, Brockmann E-M, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J (2013) Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: A case-control study. *World J Biol Psychiatry* 14:500–508
41. Neumann ID, Maloumy R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R (2013) Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology* 38(10):1985–1993. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.003>
42. Olff M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, Bartz JA, Yee JR, van Zuiden M (2013) The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology* 38(9):1883–1894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019>
43. Robinson KJ, Hazon N, Lonergan M, Pomeroy PP (2014) Validation of an enzyme-linked immunoassay (ELISA) for plasma oxytocin in a novel mammal species reveals potential errors induced by sampling procedure. *J Neurosci Methods* 226:73–79. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.01.019>
44. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 124(1–3):13–21
45. Rubin LH, Carter CS, Bishop JR, Pournajafi-Nazarloo H, Drogos LL, Hill SK, Ruocco AC, Keedy SK, Reilly JL, Keshavan MS, Pearson GD, Tamminga CA, Gershon ES, Sweeney JA (2014) Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders. *Schizophr Bull* 40(6):1374–1384. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu027>
46. Rubin LH, Connelly JJ, Rielly JL, Carter CS, Drogos LL, Pournajafi-Nazarloo H, Ruocco AC, Keedy SK, Matthew I, Tandon N, Pearson GD, Clementz BA, Tamminga CA, Gershon ES, Keshavan MS, Bishop JR, Sweeney JA (2016) Sex and diagnosis specific associations between DNA methylation of the oxytocin receptor gene with emotion processing and temporal-limbic and prefrontal brain volumes in psychotic disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1(2):141–151
47. Rubin LH, Connelly JJ, Rielly JL, Carter CS, Drogos LL, Pournajafi-Nazarloo H, Ruocco AC, Keedy SK, Matthew I, Tandon N, Pearson GD, Clementz BA, Tamminga CA, Gershon ES, Keshavan MS, Bishop JR, Sweeney JA (2016) Sex and diagnosis specific associations between DNA methylation of the oxytocin receptor gene with emotion processing and temporal-limbic and prefrontal brain volumes in psychotic disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1(2):141–151
48. Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H (2012) Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 139:201–206
49. Song Z, Albers HE (2017) Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery. *Front Neuroendocrinol*. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.004>
50. Souza RP, Ismail P, Meltzer HY, Kennedy JL (2010) Variants in the oxytocin gene and risk for schizophrenia. *Schizophrenia Res* 121:279–280
51. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2010) Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(6):793–798. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000167>
52. Spengler FB, Schultz J, Scheele D, Essel M, Maier W, Heinrichs M, Hurlmann R (2017) Kinetics and dose dependency of intranasal Oxytocin effects on amygdala reactivity. *Biol Psychiatry* 82(12):885–894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.015>
53. Strauss GP, Keller WR, Koenig JI, Gold JM, Ossenfort KL, Buchanan RW (2015) Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 162(1–3):57–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.023>
54. Strauss GP, Keller WR, König JI, Gold JM, Ossenfort KL, Buchanan RW (2015) Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 162(1–3):57–61
55. Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, Hurlmann R (2013) Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following intranasal administration in humans. *Sci Rep* 3:3440. <https://doi.org/10.1038/srep03440>
56. Tanaka A, Furubayashi T, Arai M, Inoue D, Kimura S, Kiriyaama A, Kusamori K, Katsumi H, Yutani R, Sakane T, Yamamoto A (2018) Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application. *Mol Pharm* 15(3):1105–1111. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00991>
57. Uhrig S, Hirth N, Broccoli L, von Wilmsdorff M, Bauer M, Sommer C, Zink M, Steiner J, Frodl T, Malchow B, Falkai P, Spanagel R, Hansson AC, Schmitt A (2016) Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: a post-mortem study. *Schizophr Res* 177(1–3):59–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.019>
58. Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL, Service H, Velligan D (2013) Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophr Res* 147(2–3):387–392. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.003>
59. Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL, Service H, Velligan D (2013) Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 147(2–3):387–392
60. Williams DR, Bürkner P-C (2017) Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: a multivariate Bayesian meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 75:141–151. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.013>
61. Wynn JK, Green MF, Helleman G, Reavis EA, Marder SR (2018) A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0165-y>