

NEUROPROTEKTIVE WIRKUNG VON OXYTOCIN AUF DIE ROTENON-INDUZIERTE PARKINSON-KRANKHEIT BEI RATTEN

Ziel: Unsere Studie wurde durchgeführt, um die neuroprotektiven Wirkungen (falls vorhanden) von Oxytocin (OT) auf die Rotenon-induzierte Parkinson-Krankheit (PD) bei Ratten zu untersuchen. OT ist im Wesentlichen mit der Kontraktion der Gebärmutter während der Geburt und dem Milchauswurfreflex verbunden. Obwohl mehrere Studien die Rolle von OT in anderen verhaltensbezogenen und neuroprotektiven Prozessen unter Beteiligung der entzündungshemmenden, antioxidativen und anti-apoptischen Signalwege in Verbindung gebracht haben, gibt es keine ausreichenden Daten in Bezug auf die letztgenannten Merkmale der OT in neurodegenerativen Modellen wie der Parkinson-Krankheit (PD). Material-Methoden: Achtzehn erwachsenen männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden stereotaktisch Rotenon (ein reichlich verwendetes Pestizid und Insektizid; 3 µg/µl in DMSO) und Vehikel (DMSO) in die linke Substantia nigra pars compacta und den ventralen tegmentalen Bereich injiziert, und die Expression von PD wurde 10 Tage nach der Infusion durch Apomorphin-induzierten Rotationstest verifiziert. Die validen PD-Ratten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (n= 6) und Gruppe 2 (n=6) erhielten Kochsalzlösung (1 ml/kg/Tag, i.p.) bzw. OT (160 µg/kg/Tag, i.p.) über 20 Tage. Die Effekte der OT-Behandlung wurden durch verhaltensbezogene, immunhistochemische und elektrophysiologische Analysen bewertet. Ergebnisse: Apomorphin-induzierte stereotype Rotationen bei Parkinson-Ratten wurden durch die OT-Behandlung signifikant gehemmt ($p < 0,05$). Die EEG-Analyse zeigte, dass die OT-Behandlung die PD-induzierten Veränderungen signifikant rückgängig machte ($p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigten immunhistochemische Daten eindeutig eine Unterdrückung von i-NOS, Bax, Caspase-3, Caspase-8 und eine Erhöhung der Immunexpression von Bcl-2 und Tyrosinhydroxylase bei OT-behandelten Ratten. Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass OT einen neuroprotektiven Effekt auf das in vivo PD-Modell haben könnte. Die zugrundeliegenden Mechanismen könnten an den anti-

apoptischen und/oder entzündungshemmenden Wirkungen der OT beteiligt sein. Als nächstes sehen wir vor, die für OT relevanten Orte und Wirkmechanismen in diesem Modell zu beleuchten.

Verminderte Anzahl von Oxytocin-immunreaktiven Neuronen im paraventriculären Kern des Hypothalamus bei der Parkinson-Krankheit

[J S Purba](#)¹, [M A Hofman](#), [D F Tupfer](#)

Zugehörigkeiten erweitern

- PMID: 7904735
- DOI: [10.1212/wnl.44.1.84](https://doi.org/10.1212/wnl.44.1.84)

Abstrakt

Wir bestimmten die Anzahl der immunzytochemisch identifizierten Oxytocin- (OXT) und Vasopressin-Neuronen (AVP) im paraventriculären Kern (PVN) des menschlichen Hypothalamus von sechs Parkinson-Patienten im Alter von 59 bis 83 Jahren. Als Kontrollen dienten sechs Probanden ohne primäre neurologische oder psychiatrische Erkrankung im Alter von 69 bis 88 Jahren. Die OXT-immunreaktive Zellzahl im PVN der Parkinson-Patienten war um 22% niedriger als die der Kontrollpersonen. Obwohl Lewy-Körperchen im Nucleus basalis von Meynert vorhanden waren, gab es keine Lewy-Körperchen im PVN dieser Patienten. Es werden Zweifel an dem vermuteten direkten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Lewy-Körperchen und der neuronalen Degeneration bei Parkinson geäußert. Die Anzahl der AVP-immunreaktiven Zellen bei den Parkinson-Patienten zeigte einen ähnlichen abnehmenden Trend, aber die Reduktion um 18 % erreichte keine statistische Signifikanz. Das Vorhandensein von Tyrosinhydroxylase-positiven Neuronen im PVN wurde bei Parkinson-Patienten nicht beeinflusst, was die Annahme unterstützt, dass dopaminerge Neuronen des Mesencephalons, aber nicht des Hypothalamus, bei Parkinson betroffen sind. Die verringerte Anzahl von OXT-haltigen Neuronen im PVN deutet darauf hin, dass Dopamin für die Funktion dieser Neuronen wichtig sein könnte und eine neuronale Grundlage für einige autonome und endokrine Störungen bei Parkinson darstellen könnte.

Ähnliche Artikel

- [Erhöhte Anzahl von Vasopressin- und Oxytocin-exprimierenden Neuronen im paraventriculären Kern des Hypothalamus bei Depressionen.](#)

Purba JS, Hoogendijk WJ, Hofman MA, Swaab DF. Arch Gen Psychiatrie. 1996 Februar; 53(2):137-43. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020055007.PMID: 8629889

- [Veränderungen des paraventriculären Nucleus hypothalamus und seiner Oxytocin-Neuronen \(mutmaßliche Sättigungszellen\) beim Prader-Willi-Syndrom: eine Studie mit fünf Fällen.](#)

Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Februar; 80(2):573-9. doi: 10.1210/jcem.80.2.7852523.PMID: 7852523

- [Erhöhte Anzahl von Corticotropin-Releasing-Hormon-exprimierenden Neuronen im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus von Patienten mit Multipler Sklerose.](#)

Purba JS, Raadsheer FC, Hofman MA, Ravid R, Polman CH, Kamphorst W, Swaab DF. Neuroendocrinologie. 1995 Juli; 62(1):62-70. doi: 10.1159/000126989.PMID: 7566440

- [Unterschiede in säureinduzierten Strömen zwischen Oxytocin-mRFP1- und Vasopressin-eGFP-Neuronen, isoliert aus den supraoptischen und paraventriculären Kernen transgener Ratten.](#)

Ohkubo J, Ohbuchi T, Yoshimura M, Maruyama T, Hashimoto H, Matsuura T, Suzuki H, Ueta Y. Neurosci Lett. 2014 Nov 7;583:1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2014.09.004. Epub 2014. September 8.PMID: 25220704

- [Der Hypothalamus bei der Parkinson-Krankheit.](#)

Sandyk R, Iacono RP, Bamford CR. Ital J Neurol Sci. 1987 Jun; 8(3):227-34. doi: 10.1007/BF02337479.PMID: 2887537 Rezension.

Alle ähnlichen Artikel anzeigen

Zitiert von

- [Die Rolle von Oxytocin bei stressbedingten neuropsychiatrischen Störungen im frühen Leben.](#)

Jin Y, Song D, Yan Y, Quan Z, Qing H. Int J Mol Sci. 2023 Jun 21;24(13):10430. doi: 10.3390/ijms241310430.PMID: 37445607 **Free PMC article.** Review.

- [Heteromerization of Dopamine D2 and Oxytocin Receptor in Adult Striatal Astrocytes.](#)

Amato S, Averna M, Guidolin D, Ceccoli C, Gatta E, Candiani S, Pedrazzi M, Capraro M, Maura G, Agnati LF, Cervetto C, Marcoli M. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 28;24(5):4677. doi: 10.3390/ijms24054677.PMID: 36902106 **Free PMC article.**

- [Case Report: Dysfunction of the Paraventricular Hypothalamic Nucleus Area Induces Hypersomnia in Patients.](#)

Wang Z, Zhong YH, Jiang S, Qu WM, Huang ZL, Chen CR. *Front Neurosci.* 2022 Mar 14;16:830474. doi: 10.3389/fnins.2022.830474. eCollection 2022.PMID: 35360167 **Free PMC article.**

- [Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice.](#)

Chen CR, Zhong YH, Jiang S, Xu W, Xiao L, Wang Z, Qu WM, Huang ZL. *Elife.* 2021 Nov 17;10:e69909. doi: 10.7554/eLife.69909.PMID: 34787078 **Free PMC article.**

- [HIV-1 Tat and morphine decrease murine inter-male social interactions and associated oxytocin levels in the prefrontal cortex, amygdala, and hypothalamic paraventricular nucleus.](#)

Nass SR, Lark ARS, Hahn YK, McLane VD, Ihrig TM, Contois L, Napier TC, Knapp PE, Hauser KF. *Horm Behav.* 2021 Jul;133:105008. doi: 10.1016/j.yhbeh.2021.105008. Epub 2021 Jun 23.PMID: 34171549 **Free PMC article.**

Rolle von Oxytocin bei verschiedenen neuropsychiatrischen, neurodegenerativen und neurologischen Entwicklungsstörungen

[Aya A Ghazy](#)¹, [Omar A Soliman](#)², [Aya I Elbahnasi](#)², [Aya Y Alawy](#)², [Amira Ma Mansour](#)², [Mennatallah A Gowayed](#)³

Zugehörigkeiten erweitern

- PMID: 36416982
- DOI: [10.1007/112_2022_72](https://doi.org/10.1007/112_2022_72)

Abstrakt

Oxytocin hat in letzter Zeit aufgrund seiner Rolle in der Pathophysiologie und Behandlung dominanter neuropsychiatrischer Störungen große Aufmerksamkeit erregt. Oxytocin, ein Peptidhormon, das im Hypothalamus synthetisiert wird, wird in verschiedene Gehirnregionen freigesetzt und wirkt als Neurotransmitter. Rezeptoren für Oxytocin sind in vielen Bereichen des Gehirns vorhanden, einschließlich des Hypothalamus, der Amygdala und des Nucleus accumbens, die an der Pathophysiologie von Depressionen, Angstzuständen, Schizophrenie, Autismus, Alzheimer, Parkinson und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung beteiligt sind. Tierstudien haben die Rolle von Oxytocin in den Bereichen Soziales, Verhalten, Paarbindung und Mutter-Kind-Bindung hervorgehoben. Darüber hinaus schützt Oxytocin die fetalen Neuronen vor Verletzungen während der Geburt und beeinflusst verschiedene Verhaltensweisen, wobei es seine möglichen neuroprotektiven Eigenschaften annimmt. In dieser Übersichtsarbeit diskutieren wir einige der Konzepte und Mechanismen, die mit der Rolle von Oxytocin in der Pathophysiologie und dem Management einiger neuropsychiatrischer, neurodegenerativer und neurologischer Entwicklungsstörungen zusammenhängen.

© 2022. Der/die Autor(en), unter exklusiver Lizenz der Springer Nature Switzerland AG.

Ähnliche Artikel

- [Autismus und Oxytocin: neue Entwicklungen in translationalen Therapeutika.](#)

Grün JJ, Holländer E. Neurotherapeutika. 2010 Juli; 7(3):250-7. doi: 10.1016/j.nurt.2010.05.006. PMID: 20643377 **Kostenloser PMC-Artikel.** Rezension.

- [Oxytocin-System bei neuropsychiatrischen Erkrankungen: Altes Konzept, neue Erkenntnisse.](#)

Misrani A, Tabassum S, Langes C. Sheng Li Xue Bao. 2017. April 25; 69(2):196-206. PMID: 28435979 Rezension.

- [Oxytocin: Narrativer Expertenbericht über aktuelle Perspektiven auf die Beziehung zu anderen Neurotransmittern und die Auswirkungen auf die wichtigsten psychiatrischen Störungen.](#)

Florea T, Palimariciuc M, Cristofor AC, Dobrin I, Chiriță R, Bîrsan M, Dobrin RP, Pădurariu M. *Medicina* (Kaunas). 2022. Juli 11; 58(7):923. doi: 10.3390/medicina58070923.PMID: 35888641 **Kostenloser PMC-Artikel.** Rezension.

- [Die Rolle von Oxytocin bei neuropsychiatrischen Störungen.](#)

Marazziti D, Catena Dell'osso M. *Curr Med Chem*. 2008; 15(7):698-704. doi: 10.2174/092986708783885291.PMID: 18336283 Rezension.

- [Oxytocin: Ein altes Hormon, ein neuartiges Psychopharmakon und seine mögliche Verwendung bei der Behandlung psychiatrischer Störungen.](#)

Marazziti D, Diep PT, Carter S, Carbone MG. *Curr Med Chem*. 2022; 29(35):5615-5687. doi: 10.2174/0929867329666220727120646.PMID: 35894453 Rezension.

Zitiert von

- [Remission der Beeinträchtigung des Sozialverhaltens durch orale Verabreichung einer Vorstufe von NAD in CD157, aber nicht in CD38, Knockout-Mäusen.](#)

Gerasimenko M, Higashida H. *Front Immunol*. 2023 May 4;14:1166609. doi: 10.3389/fimmu.2023.1166609. eCollection 2023.PMID: 37215105 **Free PMC article.**

- [Heteromerization of Dopamine D2 and Oxytocin Receptor in Adult Striatal Astrocytes.](#)

Amato S, Averna M, Guidolin D, Ceccoli C, Gatta E, Candiani S, Pedrazzi M, Capraro M, Maura G, Agnati LF, Cervetto C, Marcoli M. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4677. doi: 10.3390/ijms24054677.PMID: 36902106 **Free PMC article.**

References

1. Alaerts K, Steyaert J et al (2021) Changes in endogenous oxytocin levels after intranasal oxytocin treatment in adult men with autism: an exploratory study with long-term follow-up. *Eur Neuropsychopharmacol* 43:147–152
2. Alpern L, Lyons R (1993) Chronicity and timing of maternal depressive symptoms and child behavior problems at school and at home. *Dev Psychopathol* 5(3):371–387

3. Anagnostou E, Soorya L et al (2014) Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res* 1580:188–198
4. Andari E, Duhamel JR et al (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(9):4389–4394
5. Apter-Levy Y, Feldman M et al (2013) Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: the moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatr* 170(10):1161–1168

Beteiligung von nigralem Oxytocin an der lokomotorischen Aktivität: Eine Verhaltens-, immunhistochemische und Läsionsstudie an männlichen Ratten

<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.05.012> Rechte und Inhalte erhalten

Höhepunkte

- •
Oxytocin, das systemisch oder in die Substantia nigra verabreicht wird, reduziert die motorische Aktivität.
- •
Die Blockade nigraler Oxytocinrezeptoren erhöht die motorische Aktivität.
- •
Die Läsion nigraler Neuronen, die Oxytocinrezeptoren tragen, erhöht die motorische Aktivität.
- •
Nigrale Neurone, die Oxytocinrezeptoren tragen, sind hauptsächlich dopaminerg und glutamaterg.
- •
Oxytocin moduliert die motorische Aktivität vor allem durch Beeinflussung des nigralen glutamatergen Tonus.

Abstrakt

Oxytocin ist an der Kontrolle verschiedener Verhaltensweisen beteiligt, vom Sexualverhalten und der Nahrungsaufnahme bis hin zu Empathie, sozialem und affektivem Verhalten. Ein Ungleichgewicht der zentralen oxytocinergen Neurotransmission wurde auch mit verschiedenen psychischen Pathologien in Verbindung gebracht, von Depressionen, Angstzuständen und Anorexie/Bulimie bis hin zu Schizophrenie, Autismus und Drogenabhängigkeit. Diese Studie

zeigt, dass Oxytocin auch eine Rolle bei der Kontrolle der Bewegungsaktivität spielen kann. Dementsprechend reduzierte intraperitoneales Oxytocin (0,5–2000 µg/kg) die lokomotorische Aktivität adulter männlicher Ratten. Dieser Effekt wurde durch $d(CH_2)_5Tyr(Ich)_2-Orn^8$ -Vasotocin, ein Oxytocinrezeptor-Antagonist, der in die Seitenventrikel in einer Dosis von 2 µg/Ratte verabreicht wurde, was auf die Bewegungsaktivität unwirksam war. Oxytocin (50–200 ng/Stelle) reduzierte ebenfalls und $d(CH_2)_5Tyr(Ich)_2-Orn^8$ -Vasotocin (2 µg/Stelle) erhöhte die lokomotorische Aktivität, wenn es bilateral in die Substantia nigra injiziert wurde, einem Schlüsselbereich für die Kontrolle der lokomotorischen Aktivität. Umgekehrt erhöhte die Zerstörung von nigralen Neuronen, die Oxytocinrezeptoren tragen, durch das kürzlich charakterisierte Neurotoxin Oxytocin-Saporin, das in die Substantia nigra injiziert wurde, die basale Bewegungsaktivität. Da Oxytocin-Saporin, das in die Substantia nigra injiziert wurde, eine deutliche Reduktion von Neuronen verursachte, die immunreaktiv für die Tyrosinhydroxylase (z. B. nigrostriatale dopaminerge Neuronen) und für die vesikulären Glutamattransporter VGluT1, VGluT2 und VGluT3 (z. B. glutamaterge Neuronen) waren, jedoch nicht für Glutaminsäure Decarboxylase (z. B. GABAerge Neuronen), zusammen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Oxytocin die lokomotorische Aktivität beeinflusst, indem es auf Rezeptoren wirkt, die präsynaptisch in nigralen glutamatergen Nervenendigungen lokalisiert sind (die die Aktivität nigraler GABAerger efferenter Neuronen steuern, die auf Hirnstammkerne projizieren und die lokomotorische Aktivität steuern), und nicht auf Rezeptoren, die in den Zellkörpern/Dendriten nigrostriataler dopaminerge Neuronen lokalisiert sind.

Einleitung

Oxytocin, das neurohypophysäre Hormon, das für seine hormonelle Rolle bei der Laktation und Geburt bekannt ist, übt auch weit verbreitete Wirkungen im zentralen Nervensystem aus. Dementsprechend wird angenommen, dass dieses Neuropeptid eine physiologische Rolle bei der Kontrolle verschiedener Verhaltensweisen spielt, vom Sexualverhalten und der Nahrungsaufnahme bis hin zu Empathie, sozialem und affektivem Verhalten (Argiolas und Melis, 2013, Crespi, 2015, [Feeser et al.](#), 2012, Liu und Wang, 2003, Lin, 2012, [Parker und](#)

Bloom, 2012, Gil et al., 2013, Štefánik et al., 2015). Es wird auch angenommen, dass ein Ungleichgewicht der zentralen oxytocinergen Neurotransmission mit verschiedenen psychischen Pathologien verbunden ist, von Depressionen, Angstzuständen und Anorexie/Bulimie bis hin zu Schizophrenie, Autismus und Drogenabhängigkeit (Baskerville und Douglas, 2010, Love, 2014, Sarnyai und Kovács, 2014, Guastella et al., 2015). Die Beteiligung von Oxytocin an den oben genannten zentralen Funktionen und psychischen Pathologien wird durch die Existenz von hypothalamischen oxytocinergen Neuronen unterstützt, die nicht nur auf die Neurohypophyse, sondern auch auf mehrere extrahypothalamische Hirnareale projizieren, wie den Nucleus accumbens, den medialen frontalen Kortex, den ventralen tegmentalen Bereich, die Substantia nigra, den Hippocampus, die Amygdala, die Medulla oblongata und das Rückenmark (Buijs, 1978, Dogterom et al., 1978, Mai et al., 1993, Sofroniew, 1980, Zimmerman et al., 1984). Zum Beispiel beeinflusst Oxytocin auf der Ebene des ventralen tegmentalen Bereichs die sexuelle Motivation und das Sexualverhalten, indem es direkt auf mesolimbische und mesokortikale dopaminerge Neuronen wirkt, die eine Schlüsselrolle bei Motivations- und Belohnungsprozessen spielen (siehe Melis et al., 2007, Melis und Argiolas, 2011, Argiolas und Melis, 2013).

Interessanterweise gibt es auch Hinweise auf eine Rolle von Oxytocin bei der Modulation der Bewegungsaktivität durch mehrere Studien (Crine et al., 1983, Uvnäs-Moberg et al., 1994, Klenerova et al., 2009). Dementsprechend induzierten niedrige Dosen von Oxytocin, die intraperitoneal verabreicht wurden, offenbar eine anxiolytische Wirkung, während höhere Dosen eine beruhigende Wirkung ausübten. In diesen Studien wurden die Versuchsbedingungen jedoch so gewählt, dass die anxiolytischen Wirkungen von Oxytocin untersucht wurden und nicht eine mögliche Rolle des Neuropeptids bei der Kontrolle der lokomotorischen Aktivität oder eine mögliche Interaktion mit dem nigrostriatalen dopaminergen System, das eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der lokomotorischen Aktivität spielt. In dieser Hinsicht ist die Substantia nigra ein Hirnareal von besonderem Interesse, da: 1) oxytocinerge Fasern und Endigungen hier aus dem paraventriculären Kern des Hypothalamus projizieren (Adan et al., 1995, Mai et al., 1993, Sofroniew, 1983, Zimmerman et al., 1984); 2) Oxytocinerge Rezeptoren und Oxytocin-Rezeptor-Boten-RNA

finden sich in der Substantia nigra des Menschen (Loup et al., 1989, Loup et al., 1991) bzw. des Rattengehirns (Vaccari et al., 1998); und 3) die Pars compacta der Substantia nigra enthält die Zellkörper nigrostriataler dopaminergener Neurone, die auf die Basalganglien projizieren, also in Schaltkreisen, die eine zentrale Rolle bei der Steuerung der motorischen Aktivität spielen (siehe von Bohlen und Halbach et al., 2004). Dementsprechend verursacht die Degeneration von dopaminergen nigrostriatalen Neuronen motorische Störungen, wie sie bei der Parkinson-Krankheit auftreten (siehe Hodaie et al., 2007).

Während der Studien, die darauf abzielten, die Wirkung von Oxytocin, das in den ventralen tegmentalen Bereich injiziert wurde, auf die Erektion und sexuelle Aktivität des Penis zu untersuchen (Melis et al., 2007, Succu et al., 2008), wurde festgestellt, dass Oxytocin, das in die Substantia nigra injiziert wurde, keine Erektion des Penis induzieren konnte. Es wurde jedoch festgestellt, dass es in der Lage ist, die lokomotorische Aktivität zu reduzieren. Dies veranlasste uns, die Wirkung von Oxytocin auf die Bewegungsaktivität und seinen Wirkmechanismus zu untersuchen, wenn es systemisch und in die Substantia nigra verabreicht wird. Insbesondere die Wirkung von niedrigen und hohen Dosen von Oxytocin, die intraperitoneal (IP) oder in die Substantia nigra verabreicht werden, und die Wirkung von $d(CH_2)_5Tyr(1)2-Orn^8$ -Vasotocin, ein selektiver Oxytocinrezeptor-Antagonist, der in die Seitenventrikel (ICV) oder die Substantia nigra verabreicht wird, auf die Bewegungsaktivität wurde bei männlichen Ratten untersucht, die an die Versuchsbedingungen gewöhnt waren (um den durch Neuheit induzierten Angststatus zu vermeiden). Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von nigralen oxytocinergen Fasern und deren Lokalisation in Bezug auf nigrale Neuronen, die immunreaktiv für Tyrosinhydroxylase (TH) (ein Marker für dopaminerge Neurone) sind, immunhistochemisch untersucht. Schließlich wurde die Wirkung von Oxytocin-Saporin (OXY-SAP), einem kürzlich entdeckten Neurotoxin, das spezifisch Neuronen zerstört, die oxytocinerge Rezeptoren auf ihrer Oberfläche aufweisen (Baskin et al., 2010), bilateral in die Substantia nigra injiziert, auf die spontane Bewegungsaktivität untersucht. Die Ergebnisse der oben genannten Experimente mit Oxytocin, $d(CH_2)_5Tyr(1)2-Orn^8$ -Vasotocin und mit OXY-SAP, die die Existenz einer Korrelation zwischen den Veränderungen der lokomotorischen Aktivität bei mit OXY-SAP behandelten Ratten und dem Ausmaß der Veränderungen der nigralen TH und der vesikulären Glutamattransporter (VGluT1, VGluT2 und VGluT3)

Oxytocin, eine neuartige Behandlung der Methamphetaminkonsumstörung

[Amber N. Edinoff](#) , ^{1,*} [Elliot Thompson](#) , ¹ [Chandler E. Merriman](#) , ² [Mark R. Alvarez](#) , ² [E. Saunders Alpaugh](#) , ³ [Elyse M. Cornett](#) , ⁴ [Kevin S. Murnane](#) , ^{1,5,6} [Rachel L. Kozinn](#) , ⁷ [Mila Shah-Bruce](#) , ⁸ [Adam M. Kaye](#) , ⁹ und [Alan D. Kaye](#) ⁴

Axel Steiger, wissenschaftlicher Redakteur

[Neurol Int.](#) 2022 März; 14(1): 186–198.

Online veröffentlicht am 30. Januar 2022. doi: [10.3390/neurolint14010015](https://doi.org/10.3390/neurolint14010015)

Abstrakt

Die Behandlung von Drogenmissbrauch mit Oxytocin ist ein neuartiger Ansatz für ein herausforderndes Problem der öffentlichen Gesundheit, das weiterhin zu steigenden wirtschaftlichen Kosten für Gesellschaften weltweit beiträgt. Methamphetaminsucht ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit, und trotz Fortschritten beim Verständnis der Neurobiologie der Methamphetaminsucht sind die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt. Es gibt derzeit keine Medikamente, die von der Food and Drug Administration für die Behandlung von Stimulanzienstörungen zugelassen sind. Zu den Off-Label-Therapien für den Missbrauch von Stimulanzien zählen Antidepressiva, Anxiolytika und mildere Stimulanzien als Ersatzmittel. Aufgrund der Unzulänglichkeiten dieser Versuche zur Behandlung einer komplizierten psychiatrischen Störung hat die Oxytocin-Therapie (OT) in klinischen Studien als mögliche Therapie im Zusammenhang mit sozialem Stress, sozialer Angst, sozialer Kognition und Psychose in jüngster Zeit an Bedeutung gewonnen. Oxytocin sorgt für eine verbesserte Konnektivität zwischen kortikalen Regionen. Die Ergebnisse aus Studien an Nagetieren mit OT

legen nahe, dass die zentrale Neuromodulation von Oxytocin in Übergangszuständen der Stimulanzienabhängigkeit von Vorteil sein und starke Entzugssymptome lindern kann. Studien zu Oxytocin im Zusammenhang mit anderen Drogen, einschließlich Kokain, Cannabis und Alkohol, belegen auch das Potenzial von Oxytocin zur Behandlung von Stimulanzienkonsumstörungen vom Methamphetamin-Typ. Methamphetamin-Missbrauch ist nach wie vor weltweit eine wesentliche Ursache für Leiden und Funktionsstörungen. Die in dieser Übersicht beschriebenen Auswirkungen von Oxytocin auf den Methamphetaminkonsum sollten als Katalysator für weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit der Behandlung von Stimulanzienkonsumstörungen vom Methamphetamin-Typ mit Oxytocin beim Menschen dienen. Mehr Forschung am Menschen sollte Studien initiieren, die sich mit der Langzeitwirksamkeit, den Nebenwirkungen und der Patientenauswahl befassen.

Schlüsselwörter: Methamphetamin, Oxytocin, Drogenmissbrauch, Behandlung

[Gehe zu:](#)

1. Einleitung

Die Behandlung von Substanzmissbrauch mit Oxytocin ist ein neuartiger Ansatz für ein herausforderndes Problem der öffentlichen Gesundheit, das weiterhin zu steigenden wirtschaftlichen Kosten für Gesellschaften weltweit beiträgt. Methamphetamin ist eine häufige Missbrauchsdroge und trägt zu vielen gesundheitsschädlichen Folgen bei [1]. Drogenabhängigkeit ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit, und trotz Fortschritten beim Verständnis der Neurobiologie der Drogenabhängigkeit sind die Behandlungsmöglichkeiten stark eingeschränkt [2]. Zu den aktuellen Therapien für Stimulanzienkonsumstörungen gehören Antidepressiva, Anxiolytika und milde stimulierende pharmakologische Wirkstoffe, von denen jedoch keines von der FDA zugelassen ist. Darüber hinaus haben alternative Therapien wie Verhaltens- und Kräuterheilmittel zu

begrenzten therapeutischen Ergebnissen geführt und waren im klinischen Einsatz weitgehend unwirksam [3].

Zwar gibt es derzeit viele verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Drogenmissbrauch und insbesondere für die Methamphetaminkonsumstörung, die nach wie vor eine schwierig zu behandelnde Krankheit darstellt. Beispielsweise kommt es bei vielen Kokain-Rehabilitationsprogrammen zu Abbrecherquoten von bis zu 50 %, da es an wirksamen Pharmakotherapien zur adäquaten Behandlung von Entzugssymptomen mangelt [3]. Aufgrund der Unzulänglichkeiten dieser Versuche zur Behandlung einer komplizierten psychiatrischen Störung hat die Oxytocin-Therapie (OT) in klinischen Studien als mögliche Therapie im Zusammenhang mit sozialem Stress, sozialer Angst, sozialer Kognition und Psychose in jüngster Zeit an Bedeutung gewonnen [4 , 5].

Endogenes Oxytocin ist ein neun Aminosäuren umfassendes Peptid, das vom Hypothalamus produziert wird und in den peripheren Kreislauf gelangt [6]. Peripher fördert Oxytocin die Uteruskontraktion und Laktation, während der intrapartalen und postpartalen Phase, aber zusätzliche Rezeptoren befinden sich in den Nieren, der Bauchspeicheldrüse und dem Herzen. Darüber hinaus wurden zentrale Oxytocinrezeptoren im mesocorticolimbischen System und anderen Kernen im Gehirn lokalisiert, einschließlich der medialen und zentralen Amygdala (CeA), der Substantia nigra (SN), dem paraventriculären Thalamuskern, dem Riechkern, dem Hippocampus, dem Hirnstamm und dem Rückenmark , unter anderem [6 , 7]. Oxytocin kann auch eine verbesserte Konnektivität zwischen kortikalen Regionen bewirken [8]. Man geht davon aus, dass die Veränderung der Funktion zentraler Neurotransmitter in diesen Regionen neurobehaviorale Manifestationen abschwächt, einschließlich Bindungsverhalten, mütterlichem und stressreduzierendem Verhalten, und zum Empfinden von Belohnung, Stress, sozialer Zugehörigkeit, Lernen und Verarbeitung von Erinnerungen beiträgt.

Aufgrund der jüngsten Entwicklungen im Verständnis der Oxytocin-Neurophysiologie kann die gezielte Behandlung der zentralen Neuromodulation von Oxytocin zu verbesserten symptomatischen Wirkungen bei der Behandlung von Methamphetaminkonsumstörungen führen. Aufgrund der aktuellen Fortschritte in der Oxytocin-Neurophysiologie und Verhaltensmodulation bei chronischem Drogenmissbrauch hat die medizinische Gemeinschaft Oxytocin als mögliche Pharmakotherapie stärker in den Fokus gerückt, was weitere klinische Untersuchungen erfordert [7]. Ziel dieser Überprüfung ist es, die Evidenz für den Einsatz von Oxytocin zur Behandlung von Stimulanzienkonsumstörungen vom Methamphetamin-Typ zu untersuchen.

[Gehe zu:](#)

2. Methamphetamin

2.1. Epidemiologie

Der Konsum von Methamphetamin, einem stark abhängig machenden Psychostimulans, nimmt in den Vereinigten Staaten und weltweit weiter zu und hat verheerende Auswirkungen. Der Konsum der Droge stieg in den 1990er Jahren rasant an, vor allem im Mittleren Westen und Westen der USA, und erreichte schließlich in den frühen 2000er Jahren den Status einer Epidemie [9]. Um den Konsum und die Produktion von Methamphetamin einzudämmen, haben viele Landesregierungen im Jahr 2004 damit begonnen, den rezeptfreien Zugang zu Methamphetamin-Vorläuferprodukten wie Pseudoephedrin einzuschränken [10]. Die Bundesregierung folgte dicht dahinter mit der Bundesgesetzgebung, die 2006 die gleichen Grenzwerte einführte [10]. Diese Vorschriften führten dazu, dass der Methamphetaminkonsum und die Laborvorfälle einige Jahre lang rückläufig waren. Leider ist die 12-Monats-Prävalenz des Methamphetaminkonsums bei Personen ab 12 Jahren in den USA von

2010 bis 2018 um 195 % gestiegen [[11](#)]. Die Prävalenz des Methamphetaminkonsums lag im Jahr 2019 bei 0,7 %, was keinen signifikanten Anstieg gegenüber 2018 darstellt. Aktuelle Daten der National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) zum Methamphetaminkonsum in den USA kamen zu dem Schluss, dass die Zahl der Menschen mit einer Stimulanzienkonsumstörung gestiegen ist. Die Zahl der Methamphetamin-Typen betrug im Jahr 2019 1.048.000 [[12](#)]. Dies ist ein deutlicher Anstieg im Vergleich zu den Daten aus dem Jahr 2016, die 684.000 Menschen mit einer Stimulanzienkonsumstörung vom Typ Methamphetamin zeigten [[12](#)]. Zwei Millionen Menschen ab 12 Jahren gaben an, die Droge im vergangenen Jahr konsumiert zu haben [[12](#)]. Insgesamt ist Methamphetamin in den gesamten Vereinigten Staaten stark vertreten, was darauf hindeutet, dass dieses Psychostimulans auch in den kommenden Jahren ein wesentlicher Bestandteil der Drogenepidemie sein wird.

2.2. Pathophysiologie

Methamphetamin wirkt über verschiedene Mechanismen, um die Verfügbarkeit von Katecholamin-Neurotransmittern, einschließlich Dopamin und Noradrenalin, in Nervenendigungen im Zentralnervensystem (ZNS) und im peripheren Nervensystem (PNS) zu erhöhen [[13](#)]. Amphetamine, einschließlich Methamphetamin, fungieren als Substrate für den Plasmalemma-Dopamintransporter (DAT) und ermöglichen den Eintritt in dopaminerge präsynaptische Terminals [[14](#), [15](#)]. Nachdem sich Amphetamine im präsynaptischen Terminal befinden, interagieren sie mit dem vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2), um die Freisetzung von Dopamin in das Zytosol auszulösen, wodurch das pH-Gleichgewicht gestört wird [[16](#)]. Nach der Freisetzung bleiben die zytosolischen Dopaminkonzentrationen hoch, da Amphetamine auch die vesikuläre Wiederaufnahme des Katecholamins über VMAT2 beeinträchtigen [[17](#)]. Katecholamine werden durch das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase (MAO) metabolisiert; Methamphetamin stört die

MAO-Funktion und hemmt den Metabolismus von Katecholaminen [18]. Das Ergebnis einer erhöhten Verfügbarkeit und eines verringerten Stoffwechsels ist eine enorme Fülle an Katecholaminen, die in synaptischen Spalten freigesetzt werden, was eine Vielzahl physiologischer Folgen haben kann, darunter Sucht, psychiatrische Veränderungen, neurologische Schäden, Herz-Kreislauf-Schäden und Magen-Darm-Schäden [19].

Mehrere Studien haben den langfristigen Methamphetaminkonsum mit Veränderungen der Gehirnstruktur und Biochemie in Verbindung gebracht [20]. Zu den häufigen Folgen dieser Veränderungen gehörten Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, des Lernens, der Sprachfähigkeiten, der motorischen Fähigkeiten und der visuell-konstruktiven Fähigkeiten; Es wurden auch hohe Raten psychiatrischer Manifestationen wie Psychosen, Angstzustände und Depressionen beobachtet [21 , 22 , 23]. Es wurde auch gezeigt, dass Methamphetamin Dopamin, Serotonin und deren Metaboliten in mehreren Gehirnregionen abbaut [24]. Die möglichen Mechanismen Methamphetamin-induzierter Gehirnveränderungen sind Neurotoxizität und Entzündung [25]. Überschüssiges Dopamin oxidiert automatisch im Zytoplasma von Neuronen und ermöglicht so die erhebliche Produktion reaktiver Sauerstoffspezies [26]. Nachfolgender oxidativer Stress führt zu erheblichen Funktionsstörungen der Neuronen, terminaler Degeneration und Apoptose [27]. Psychostimulanzien verursachen auch exzitotoxische Schäden, indem sie die Glutamatfreisetzung stimulieren [26 , 28].

Methamphetamin soll entzündliche Prozesse teilweise durch die Aktivierung des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4) hochregulieren [29]. Der TLR4-Signalweg ist ein gut untersuchter Bestandteil der proinflammatorischen Zytokine und Chemokine des angeborenen Immunsystems [30]. Methamphetamin-induzierte TLR4-Signalisierung erhöht die NF- κ B-Aktivierung von Mikroglia und die mRNA-Expression für das proinflammatorische Zytokin IL-6 im ventralen tegmental Bereich (VTA) [29]. Der nachgeschaltete

Effekt dieser TLR4-IL-6-Signalisierung im VTA ist eine Neuroinflammation und ein Anstieg von Dopamin in der NAc-Hülle [29]. Diese Mechanismen der Dopamin-induzierten Neurotoxizität und Entzündung führen zu einer Störung der endogenen Dopamin-Signalübertragung, indem sie postsynaptische Neuronen und Dopamin-Terminale zerstören [26].

Es wurde festgestellt, dass Langzeitabhängige von Methamphetamin einen verringerten Dopaminspiegel im Striatum aufweisen [31]. Eine weitere Studie kam zu dem Schluss, dass der Dopaminspiegel im Putamen genauso stark verringert war wie bei Menschen mit Parkinson-Krankheit [32]. Im MRT sichtbare morphologische Veränderungen liefern ebenfalls Hinweise auf eine Neurotoxizität durch Methamphetaminkonsum. Zu den auffälligen Veränderungen gehören verringerte Hippocampusgrößen, vergrößertes Striatum und Verlust der grauen Substanz im cingulären und limbischen Kortex [33 , 34].

2.2.1. Aktuelle Behandlung der Methamphetaminkonsumstörung

Derzeit gibt es zahlreiche Studien zu den Verhaltenseffekten einer Vielzahl pharmakologischer Klassen, die auf verschiedene Regionen des Gehirns abzielen. Die meisten dieser Studien beschränkten sich jedoch auf kleine klinische Studien, und es gibt derzeit nicht von der FDA zugelassene Medikamente zur Behandlung von Kokain- oder Methamphetaminsucht [4 , 35]. Darüber hinaus gibt es keine verlässlichen Beweise für aktuelle pharmakologische Wirkstoffe, die psychische Belastungen oder körperliche Symptome im Zusammenhang mit Methamphetaminkonsum reduzieren [36]. Im Rahmen dieser Studien zielen zahlreiche Medikamentenklassen auf verschiedene Rezeptoren ab, darunter GABAerge und dopaminerge. Sie spielen unter anderem eine zentrale Rolle im Suchtprozess, da ihre Aktivität mit der Belohnungsverarbeitung im Gehirn in Verbindung gebracht wird [3]. Zu den untersuchten

psychotropen Arzneimittelklassen gehören trizyklische Antidepressiva (TCAs), Monoaminoxidasehemmer (MAOIs), selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer (SSRIs), Stimmungsstabilisatoren und Dopaminagonisten [4 , 35].

Darüber hinaus wurden viele inkonsistente Wirkungen bei der Behandlung mit Propranolol als Anxiolytikum sowie Bupropion und Mirtazapin bei begleitender Depression festgestellt. Zu den Vorteilen gehören gleichzeitig, was am konsistentesten ist, milde stimulierende Agonisten, einschließlich Dexamphetamin und Methylphenidat für den Amphetamin-Entzug sowie Naltrexon und Topiramamat [35]. Darüber hinaus haben GABA-Verstärker, einschließlich Topiramamat und in jüngerer Zeit N-Acetylcystein, einen geringfügigen Nutzen gezeigt und können bei der Reduzierung von Heißhungerattacken und der Vorbeugung von Rückfällen hilfreich sein [35 , 37]. Während viele Versuche, den Methamphetaminkonsum pharmakologisch zu behandeln, nicht durchweg signifikant waren, hat die Beobachtung der Verhaltenseffekte aufgrund der zentralen Neuromodulation dieser Therapeutika zu weiteren Fortschritten geführt, beispielsweise zum Verständnis der Neurophysiologie des Substanzmissbrauchs und der zentralen Belohnungssysteme. Die Grenzen dieser Behandlungen liegen im Fehlen klinischer Studien zur Bewertung ihrer Wirksamkeit in der Allgemeinbevölkerung.

Die medizinische Fachwelt konzentriert sich auf OT als neue Behandlungsmethode für den Methamphetaminkonsum, da frühere alternative Therapien keine konsistente Reaktion zeigten. Aktuelle Studien an Nagetieren und Menschen legen nahe, dass OT substanzinduziertes Verhalten im Zusammenhang mit Methamphetamin- und Kokainkonsum modulieren und sogar prosoziale Verhaltensreaktionen auf 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA, Ecstasy) verstärken kann [38]. Darüber hinaus werden in chronischen Entzugszuständen verringerte Werte an OT-Peptiden gemessen und die Oxytocinrezeptoren sind hochreguliert. Aus diesem Grund kann die

zentrale Neuromodulation der Oxytocin-Signalwege unter anderem durch die Aktivierung verschiedener Glutamat- und Dopaminrezeptoren bestimmte Symptome des Methamphetamin-Entzugs zuverlässig lindern [7]. Da es immer mehr Hinweise auf eine Oxytocin-Modulation des Verhaltens bei sozialem Stress, sozialer Angst, sozialer Kognition und Psychose gibt, kann OT durch ähnliche Mechanismen bei der Behandlung von Methamphetaminkonsum einen Nutzen bringen [5].

2.2.2. Oxytocin

Das Neuropeptid Oxytocin ist vor allem für seine Funktionen bei der Geburt, Stillzeit und zwischenmenschlichen Bindung bekannt. Umfangreiche Beweise belegen nun die Rolle von Oxytocin in der komplexen Physiologie der Sucht und der Abschwächung von Angst-, Entzündungs- und Stressreaktionen [39 , 40]. Oxytocin wird im paraventriculären Kern (PVN) und im supraoptischen Kern (SON) des Hypothalamus synthetisiert. Der größte Teil des synthetisierten Peptids wird zur Speicherung und Sekretion in die hintere Hypophyse transportiert. Ein Teil des Oxytocins wird zentral vom PVN und SON freigesetzt, um auf Rezeptoren im gesamten Gehirn zu wirken, einschließlich Teilen des Kortex, des Riechsystems, der Basalganglien, des limbischen Systems und des Hirnstamms [39 , 41 , 42]. Oxytocin wurde mit verschiedenen physiologischen Prozessen im Zusammenhang mit Drogenabhängigkeit in Verbindung gebracht, darunter der Stressreaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, der zentralen Amygdala in Bezug auf Angst und Furcht sowie der Antinozizeption, der autonomen Regulierung über den Hirnstamm [43 , 44]. Die Fülle an Oxytocinrezeptoren im gesamten ZNS unterstützt die wachsenden Informationen über die Funktion dieses Neuropeptids.

Forschungen, die sich mit dem komplizierten Kreislauf der Sucht befassen, haben Oxytocin als mögliche Behandlung der Krankheit

einen Platz gesichert. Der Suchtzzyklus umfasst Drogenkonsum, Rausch und Belohnung; Oxytocin greift über mehrere vorgeschlagene Mechanismen in diese drei Stadien ein. Die vielversprechenden Wirkungen von Oxytocin auf den Drogenabhängigkeitszyklus können teilweise auf seine Wirkung auf dopaminerge Belohnungswege zurückgeführt werden, insbesondere auf die Verbindung zwischen VTA und NAc [45 , 46]. Das hypothalamische PVN beherbergt oxytocinerge Projektionen, die im NAc und anderen suchtassoziierten Bereichen des Gehirns enden [47]. Die Verabreichung von Oxytocin reduziert sowohl den Konsum von Missbrauchssubstanzen (SOA) als auch die Belohnungsfolgen und verringert gleichzeitig einige der berauschenden Wirkungen von SOA in Nagetierstudien [45 , 48 , 49]. Die sich häufenden Beweise dafür, dass Oxytocin mit neuronalen Substraten im Zusammenhang mit Sucht interagiert, machen dieses Neuropeptid zu einer vielversprechenden Behandlungsoption für diese destruktiven Krankheiten.

2.3. Wirkmechanismus

Verbesserte Techniken in der Neurobiologie haben verschiedene Orte für Oxytocinrezeptoren und unterschiedliche Projektionen im Gehirn identifiziert. Viele zentrale Oxytocinrezeptoren sind an der Stimmung und dem sozialen Verhalten beteiligt und befinden sich in der Belohnungsverarbeitungsregion des mesocorticolimbischen Systems. Diese Projektionen funktionieren hauptsächlich über GABA-Neurotransmitterwege. Zusätzliche Auswirkungen auf Verhalten, Empfindung und Wahrnehmung können durch zentral freigesetztes Oxytocin vermittelt werden, das auf andere, unterschiedliche Gehirnregionen wirkt. Zu den Regionen gehören die mediale Amygdala und CeA, SN, der paraventriculäre Thalamuskern, der Riechkern, der Hippocampus, der Hirnstamm und das Rückenmark. Andere Regionen umfassen den Nucleus mammillaris lateralis, das Pallidum ventralis, den Pallidus globus, den Nucleus basalis des medialen präoptischen Bereichs von Meynert, den Nucleus raphe dorsalis, das Tuberculum und das Septum laterales, die ebenfalls beteiligt sein können

[6 , 7]. Obwohl die vielfältigen Auswirkungen der OT-Neuromodulation bei Methamphetaminmissbrauch nicht gut verstanden sind, deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass Oxytocin mit Dopamin-, Glutamat-, GABA- und Vasopressinrezeptoren in diesen zentralen Kernen interagiert [6]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Oxytocin die Konnektivität zwischen frontalen und anderen kortikalen Regionen verbessert [8].

Im Hinblick auf seine Rolle beim Drogenmissbrauch geht man davon aus, dass der Mechanismus der Oxytocin-Neuromodulation über Glutamatrezeptoren erfolgt, die in den verschiedenen Regionen aktiv bleiben, die an der Bildung von Erinnerungen, dem Lernen und der Verarbeitung von Belohnungen beteiligt sind [6]. Weitere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Oxytocin-Neuromodulation Veränderungen der Glutamat-Dopamin- und Glutamat-GABA-A-Wechselwirkungen durch medikamenteninduzierte Effekte auf die Glutamatübertragung widersteht. Aktuelle Theorien legen nahe, dass diese Wechselwirkungen die hemmende Wirkung von GABA auf Glutamat- und Dopamin-Neuronen verstärken und die mesocorticolimbischen Dopamin- und corticolimbischen glutamatergen Wege reduzieren [6 , 7]. Zusätzlich zur Modifikation an der synaptischen Verbindung hat OT physiologische Auswirkungen auf die Astrozytenfunktion gezeigt, indem es die Expression des fibrillären sauren Glia-Proteins (GFAP) reduziert. GFAP ist ein Protein, das in medikamenteninduzierten Zuständen erhöht ist, die neuronale Plastizität verändern kann und damit verbundene neurotoxische Eigenschaften hat. Reduzierte GFAP-Spiegel führen letztendlich zu einer verringerten Glutamatübertragung durch einen verringerten GLT-1-Transport von Glutamat zur Zelloberfläche. Daher legen diese Ergebnisse eine zusätzliche Erklärung für den Mechanismus von Oxytocin bei der Abschwächung drogenbedingter Verhaltensweisen nahe. Durch die Wiederherstellung der GFAP-Expression und damit die Umkehrung der Astrozytenfunktion kann OT indirekt die glutamaterge Übertragung beeinflussen und medikamenteninduzierten Verhaltensweisen entgegenwirken [6].

3. Vorklinische Studien

Fast die gesamte Forschung zu den verhaltensbezogenen und physiologischen Auswirkungen von Oxytocin auf den Methamphetaminmissbrauch wurde an Rattenmodellen durchgeführt. Die Ergebnisse legen im Allgemeinen nahe, dass Oxytocin die Methamphetaminbelohnung abschwächt und die Methamphetamin-induzierte Hyperaktivität verringert [50, 51, 52, 53], [54, 55, 56]. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse von Stauffer et al. gestützt, der bislang einzigen Humanstudie, in der die Auswirkungen von Oxytocin auf Probanden mit einer Stimulanzienkonsumstörung vom Methamphetamin-Typ untersucht wurden [57]. Weitere Diskussionen zu bemerkenswerten Forschungsergebnissen finden Sie weiter unten.

3.1. Subiah et al.

Subiah et al. entwarf eine Studie, um die Auswirkungen von Vasopressin und Oxytocin auf das mesolimbische System von Ratten nach Methamphetamin-Exposition zu bewerten [50]. Die Forscher nutzten den Zusammenhang des mesolimbischen Systems mit der klassischen Konditionierung, indem sie untersuchten, ob die langfristige erleichternde Wirkung von Vasopressin oder die hemmende Wirkung von Oxytocin die durch Methamphetamin-Exposition induzierte Ortspräferenz beeinträchtigen könnten [50].

Der erste Teil der Studie war die anfängliche Akquisitionsphase. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Die Behandlungsgruppe wurde über mehrere Tage hinweg gleich lange einer Kammer mit Kochsalzlösung und einem separaten Raum mit einer Methamphetaminlösung ausgesetzt, während die Kontrollgruppe die gesamte Zeit über in beiden Kammern mit Kochsalzlösung konditioniert wurde Erwerbszeitraum [50]. Es gab drei Phasen dieser

Periode. In Phase 1 wurde jedem Versuchstier 15 Minuten lang Zugang zur gesamten Apparatur gewährt. Die Zeitspanne wurde überwacht und eine durchschnittliche Zeit wurde verwendet, um die natürlicherweise bevorzugte Kammer für das Tier zu bestimmen [50]. Während der Phase 2, an den Tagen 1, 3, 5 und 7, wurde den Ratten in der Methamphetamin-Gruppe eine Dosis Methamphetamin (2,5 mg/kg ip) verabreicht und sie wurden für 50 Minuten in die weniger bevorzugte Kammer gebracht. Damit sollte festgestellt werden, ob die Ortspräferenz dosisabhängig war. Den Kochsalzgruppen wurde an diesen Tagen Kochsalzlösung injiziert. An den Tagen 2, 4, 6 und 8 erhielten die Ratten ein äquivalentes Volumen einer 0,9 %igen Kochsalzlösung, bevor sie für 50 Minuten in das bevorzugte Fach eingesperrt wurden [50]. Damit sollte sichergestellt werden, dass die Assoziation mit der nicht bevorzugten Kammer durch Methamphetamin bedingt war. In Phase 3, die am 9. Tag stattfand, wurde die Trennwand zwischen den beiden Kammern entfernt und den Probanden wurde 15 Minuten lang freier Zugang zum gesamten Gerät ermöglicht. Die in jeder Kammer verbrachte Zeit wurde aufgezeichnet [50].

In der Extinktionsphase ist die Ortspräferenz unabhängig vom konditionierten Reiz (z. B. Verabreichung von Methamphetamin). Nach diesem ersten Platzpräferenztest wurden die Probanden gleichmäßig in Gruppen aufgeteilt, die nacheinander Kochsalzlösung und entweder Oxytocin oder Vasopressin ausgesetzt wurden. Nach der Konditionierung und der anfänglichen bevorzugten Platzierung wurde vom 10. bis zum 17. Tag über einen Zeitraum von acht Tagen abwechselnd viermal Kochsalzlösung mit jeder der Kammern einmal täglich gepaart. In den Oxytocin- und Vasopressin-Gruppen wurde während dieser Extinktionsphase Oxytocin oder Vasopressin anstelle von Kochsalzlösung verabreicht. Am 18. Tag wurde ein Zweitplatz-Präferenztest durchgeführt [50]. Eine Gruppe diente als Kontrolle und war während der gesamten Extinktionsphase nur Kochsalzlösung ausgesetzt [50]. Einen Tag nach dem Präferenztest für den zweiten Platz wurden drei der Probanden mit einer Methamphetamin-

Injektion geimpft, bevor alle Probanden einem Präferenztest für den dritten Platz unterzogen wurden (Tag 19) [50]. Anschließend wurden alle Probanden enthauptet und ihre Striata und Hippocampi auf Dopamin und phosphoryliertes zyklisches AMP-Response-Element-Bindungsprotein (pCREB) analysiert. Dopaminspiegel als Indikator für Methamphetamin-Exposition und pCREB als indirekter Indikator für Lern- und Gedächtnisprozesse im Zusammenhang mit Suchtverhalten [50].

Während Ratten, die in der Extinktionsphase Vasopressin ausgesetzt waren, bei erneuter Methamphetamin-Exposition keine Veränderungen der Ortspräferenz zeigten, zeigten Ratten, denen Oxytocin verabreicht wurde, eine erfolgreiche Extinktion und eine statistisch signifikante Ortspräferenz während der Wiederherstellungsphase [50]. Hinsichtlich des striatalen Dopaminspiegels gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Oxytocin- und der Vasopressin-Gruppe. Bemerkenswerterweise gab es signifikant niedrigere striatale Dopaminspiegel zwischen der Oxytocin-Gruppe und der Methamphetamin-Oxytocin-Gruppe [50]. In allen Studiengruppen wurde kein signifikanter Unterschied in den pCREB-Werten festgestellt [50].

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Methamphetamin eine Ortspräferenz hervorruft, dass eine Vasopressin-Therapie nach Methamphetamin-Exposition eine Rolle bei der Eliminierung von Suchverhalten spielt und dass Oxytocin Suchverhalten mit größerer Rückfallgefahr verstärken kann [50]. Es wurde angenommen, dass diese Diskrepanz darauf zurückzuführen war, dass Oxytocin die verstärkenden Wirkungen auf das Gehirn nicht überwinden konnte, als Methamphetamin wieder in den Körper der Ratte eingeführt wurde. Dies deutet auf die Möglichkeit hin, dass für die Wirksamkeit eine Abstinenz von Methamphetamin erforderlich sein könnte.

3.2. Qi et al.

Qi et al. untersuchten die Auswirkungen von OT auf die durch Methamphetamin induzierte Präferenz für konditionierte Orte bei Mäusen und bewerteten auch den möglichen Zusammenhang zwischen der glutamatergen Neurotransmission bei der Wiederherstellung der durch Methamphetamin induzierten Präferenz für konditionierte Orte [57].

Nach der Eliminierung der Mäuse, die eine gewohnheitsmäßige Präferenz für eine von zwei neutralen Kammern zeigten, wurden die Mäuse einer Konditionierung unterzogen, wobei die Probanden aufeinanderfolgenden Expositionen wie folgt unterzogen wurden: An geraden Tagen wurde den Probanden Methamphetamin verabreicht, während sie in der Drogenkammer des konditionierten Ortspräferenzgeräts eingesperrt waren ; An ungeraden Tagen erhielten die Probanden Kochsalzlösung und waren auf die neutrale Kammer beschränkt. Alle Probanden wurden in beiden Kammern gleich lange konditioniert, was die Konditionierungsphase der Studie darstellte [57]. Nach der Konditionierung wurden die Mäuse nach Verabreichung von Oxytocin oder aCSF einem weiteren konditionierten Ortspräferenzversuch unterzogen, bevor sie in den konditionierten Ortspräferenzapparat gelegt wurden [57]. Anschließend wurde den Studienteilnehmern eine intrazerebroventrikuläre Kanüle platziert und ihnen wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen entweder Oxytocin oder künstliche Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (aCSF) injiziert, was die Aussterbephase darstellt [57]. Den Probanden wurde dann entweder Oxytocin oder aCSF verabreicht, bevor sie mit Methamphetamin gepriimt und erneut auf CPP untersucht wurden [57]. Während der gesamten Aussterbe- und Wiederherstellungsphase wurde eine Mikrodialyse der Gehirne der Mäuse durchgeführt, um die Glutamatspiegel in ihren medialen präfrontalen Kortizes (mPFC) zu ermitteln [57].

Es überrascht nicht, dass die Methamphetamin-Exposition zu einer starken konditionierten Ortspräferenz führte, die in den Kochsalzgruppen nicht beobachtet wurde [57]. Während der Aufnahmephase reduzierte eine höhere Oxytocin-Dosis die Zeit, die die Probanden in der Methamphetamin-Paarkammer verbrachten, im Vergleich zu der Gruppe, die kein Oxytocin oder eine niedrigere Dosis erhielt, erheblich [57]. Während der konditionierten Ortspräferenz im Anschluss an die Konditionierungsphase zeigte Oxytocin jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Ausdruck der konditionierten Ortspräferenz nach Methamphetamin-Exposition, was darauf hindeutet, dass Oxytocin keine Rolle bei der Prävention von erlerntem Drogensuchverhalten spielte [57]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Oxytocin-Gruppe eine schnellere Zeit bis zum Aussterben aufwies als die Methamphetamin-Gruppe, obwohl es keinen signifikanten dosisabhängigen Zusammenhang gab [57]. Darüber hinaus zeigte Oxytocin die Aufhebung der konditionierten Ortspräferenz und die Wiedereinführung von Methamphetamin, selbst nach Stressorinduktion [57].

Insgesamt legt diese Studie nahe, dass Oxytocin das durch Methamphetamin-Exposition aktivierte Belohnungssystem teilweise abschwächt – eine hemmende Rolle, die nachweislich mit der Glutamat-Neurotransmission zusammenhängt [57]. Bei Mäusen, die Oxytocin erhielten, war Glutamat im mPFC erhöht.

3.3. Carson und Carnish et al.

Carson et al. entwickelte ein Experiment, um die Wirkung von dosiertem Oxytocin auf die Selbstverabreichung von Methamphetamin und Rückfälle in Rattenmodellen zu analysieren [49]. Nachdem man den Probanden erlaubt hatte, sich selbst eine Methamphetaminlösung zu verabreichen, bis sich ihre Reaktion stabilisiert hatte, wurde der Behandlungsarm mit steigenden Oxytocin-Dosen behandelt, bevor er wieder in die Versuchsanordnung mit zwei Hebeln, von denen einer Methamphetamin verabreichte, zurückgelassen wurde. Nach fünf

Tagen der Verabreichung von Oxytocin oder Kochsalzlösung wurden die Ratten zehn Tage lang in ihren Käfigen belassen, um das Aussterben der konditionierten Reaktion zu ermöglichen [49]. Sobald die Ratten kein beobachtbares Methamphetamin-Suchverhalten zeigten, wurde dem Behandlungs- und Vehikelarm intraperitoneal Methamphetamin injiziert, bevor er wieder in das Untersuchungsgerät eingesetzt wurde. Dieser Vorgang wurde nach einer zusätzlichen Extinktionsperiode wiederholt, wobei dem Behandlungsarm jedoch Oxytocin vor dem intraperitonealen Methamphetamin verabreicht wurde [49].

Im Anschluss an dieses erste Experiment wurde ein zusätzliches Experiment entwickelt, um die Auswirkungen von Oxytocin auf Methamphetamin-induzierte Hyperaktivität an drogennaiven Rattenmodellen zu analysieren, um mögliche Störungen zu berücksichtigen, die sich aus der im Behandlungsarm beobachteten verminderten operanten Konditionierung ergeben [49]. Nach der Gewöhnung an die neue Umgebung nach dem Wechsel des Studiengeräts wurden die Ratten in Behandlungs-, Vehikel- und Kontrollarm eingeteilt, wobei ihre Gesamtaktivität im Studiengerät in regelmäßigen Abständen nach der Verabreichung von Methamphetamin und der Vorbehandlung mit einem der beiden Oxytocinen überwacht wurde, Kochsalzlösung oder nichts [49].

Das erste Experiment zeigte eine Verringerung der selbst verabreichten Methamphetaminmenge, wenn diese Probanden entweder mit 0,3 oder 1 mg/kg Oxytocin vorbehandelt wurden, mit einer Verringerung der allgemeinen Hyperaktivität bei den Tieren, die entweder mit 0,1, 0,3 oder 1 mg/kg Oxytocin vorbehandelt wurden [49]. Es gab auch keinen nachweisbaren Unterschied in den Aussterberaten zwischen den Behandlungs-, Vehikel- und Kontrollarmen [49]. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Oxytocin möglicherweise eine Rolle bei der Behandlung der Stimulanzienkonsumstörung vom Methamphetamin-Typ beim

Menschen spielt, obwohl weitere Untersuchungen erforderlich sind [49].

3.4. Carson und Hunt et al.

Carson et al. gehen in ihrer bisherigen Forschung einen Schritt weiter und zeigen, dass die Auswirkungen von Oxytocin auf die Selbstverabreichung von Methamphetamin, die konditionierte Ortspräferenz und die Hyperaktivität in früheren Nagetiermodellen gut belegt sind. wollte gezielt herausfinden, wo im Gehirn Oxytocin seine Wirkung entfaltet [51].

Die Ratten wurden in Behandlungs- und Kontrollgruppen eingeteilt, wobei ein ähnliches Modell wie bei ihrer vorherigen Forschung zu den Auswirkungen von Oxytocin auf die Verringerung der Methamphetamin-induzierten Hyperaktivität verwendet wurde. Der Behandlungsgruppe wurde vor der Methamphetaminverabreichung Oxytocin verabreicht [51]. Nach der Methamphetamin-Dosierung wurden die Probanden hinsichtlich ihrer gesamten Bewegungsaktivität beobachtet [51]. Unmittelbar nach diesem Beobachtungszeitraum wurden die Gehirne der Ratten entnommen und Gehirnschnitte hergestellt, um Kerne hervorzuheben, die positiv auf Oxytocin und c-Fos gefärbt waren, was als Marker für die gesamte neuronale Aktivität verwendet wurde [51]. Anschließend wurden diese Schnitte auf eine insgesamt positive Färbung der Kerne auf c-Fos, Oxytocin oder sowohl c-Fos als auch Oxytocin analysiert, um die spezifische Lokalisierung der Arzneimittelwirkung zu identifizieren [51].

In Übereinstimmung mit früheren Forschungsergebnissen zeigten die Studienergebnisse einen allgemeinen Anstieg der durch Methamphetamin induzierten Bewegungsaktivität mit einer Abschwächung dieser Aktivität, die bei einer Oxytocin-Vorbehandlung beobachtet wurde [49 , 51]. Allerdings zeigten die Ratten in dieser Analyse im Vergleich zu den Kontrollen leichte sedierende Reaktionen

auf Oxytocin, die innerhalb einer Stunde nach der Oxytocin-Verabreichung ihren Höhepunkt erreichten [51]. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Selbstverabreichung von Methamphetamin zurückging. In einer immunhistologischen Analyse deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass Oxytocin die Aktivität im Hypothalamus und in der Amygdala stimulierte [51]. Darüber hinaus schienen Methamphetamin und Oxytocin im NAc, im mittleren präoptischen Kern und im paraventriculären Thalamuskern eher eine additive als eine hemmende Wirkung auf die Gesamtaktivierung zu haben [51].

3.5. Baracz und Parker et al.

Baracz et al. versuchten, Veränderungen auf zellulärer Ebene der Oxytocinrezeptoren (OTR) im subthalamischen Kern (STh) und NAc nach chronischer Methamphetamin-Selbstverabreichung und anschließendem Aussterben in Rattenmodellen zu identifizieren [52].

Während dieser Studie wurden Ratten in Methamphetamin-Expositions- und Kontrollgruppen eingeteilt [52]. Während sie sich im Untersuchungsgerät befanden, wurde den Probanden die Freiheit eingeräumt, in stundenlangen Sitzungen über fünf Tage hinweg einen von zwei Hebeln zu betätigen. Ein Hebel lieferte entweder intravenöses Methamphetamin oder Kochsalzlösung und der andere Hebel bewirkte nichts [52]. Nach dem Erwerb der konditionierten Reaktion erlebten die Ratten eine Aussterbeperiode von mindestens zehn Tagen [52]. Anschließend wurde den Probanden Blut entnommen, um die Oxytocin- und Kortikosteroidspiegel (CORT) im Plasma zu quantifizieren. Gleichzeitig wurde Gehirngewebe entnommen, um OTR und Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) mittels Immunfluoreszenz zu identifizieren [52].

Es überrascht nicht, dass die Ratten in der Methamphetamin-Expositionsgruppe im Vergleich zu den Kochsalzlösungs-Kontrollen einen raschen Erwerb der Methamphetamin-Selbstverabreichung zeigten, zusammen mit einer insgesamt höheren Bewegungsaktivität,

die am dritten Tag der Methamphetamin-Exposition ein Plateau erreichte und über die folgenden siebzehn Tage stabil blieb [52]. In der Blutanalyse war Plasma-Oxytocin in den Methamphetamin-exponierten Gruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöht, während zwischen den Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede in der CORT-Konzentration festgestellt wurden [52]. Die immunhistologische Analyse zeigte eine signifikant höhere OTR-Dichte im NAc der Kontrollgruppen im Vergleich zur Methamphetamin-Gruppe. Gleichzeitig gab es keinen signifikanten Unterschied in der OTR-Dichte zwischen den STh-Proben [52]. Interessanterweise hatte die kumulative Methamphetaminaufnahme bei den Studienteilnehmern keinen Zusammenhang mit der OTR-Faserdichte, die weder im STh noch im NAc beobachtet wurde [52]. In Bezug auf die optische Analyse gab es signifikante Unterschiede in den CRF-Werten sowohl bei STh als auch bei Nac in den Behandlungsgruppen; Dies stimmte jedoch nicht mit der Färbung der Gehirnproben überein, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben zeigte [52].

Diese Studie war die erste, die eine Abnahme der OTR-Dichte im NAc zusammen mit einem erhöhten Plasma-Oxytocin nach wiederholter Methamphetamin-Exposition zeigte, wobei sowohl die Plasmakonzentrationen erhöht blieben als auch die OTR-Dichte nach der Extinktion langsam auf den Ausgangswert zurückkehrte, was alles auf einen modulierenden Effekt hindeutet von Oxytocin bei Methamphetaminmissbrauch [52].

[Gehe zu:](#)

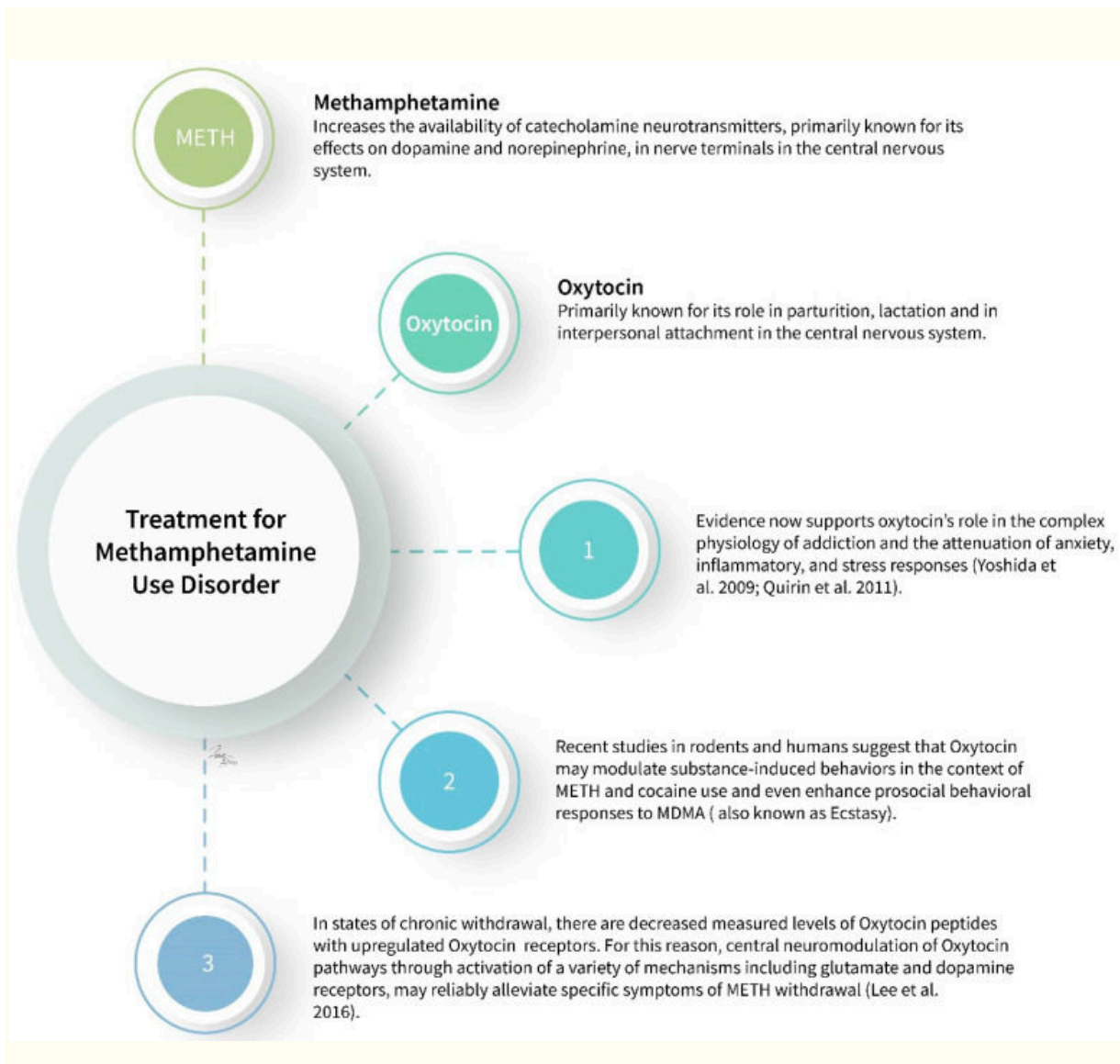
4. Stauffer et al. und mögliche klinische Wirksamkeit

Stauffer et al. entwarf eine randomisierte, doppelblinde Kontrollstudie, um die Auswirkungen von Oxytocin in Verbindung mit einer verstärkten Motivationsgruppentherapie auf männliche Patienten mit einer Stimulanzienkonsumstörung vom Methamphetamin-Typ und

einer Vorgeschichte sexueller Interaktionen mit anderen Männern (MSM) zu bewerten [55]. Alle Studienteilnehmer erhielten eine motivierende Interview-Gruppentherapie (MIGT), wobei eine gleiche Anzahl von Probanden in jeder Gruppe nach dem Zufallsprinzip entweder zusätzlich Oxytocin oder ein Placebo erhielten [55]. Den Probanden wurde OT intranasal verabreicht. Diese Studie umfasste sechs aufeinanderfolgende Gruppentherapiebesuche, jeweils mit einem finanziellen Anreiz [55]. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Teilnahme an der MIGT-Sitzung mit folgenden sekundären Ergebnissen: Gruppenzusammenhalt, Angstzustände, Verlangen nach Methamphetamin, Konsum von Methamphetaminen und kontinuierliches EKG während der einzelnen MIGT-Sitzungen [55].

Die 48 an der Studie teilnehmenden Personen wurden zu gleichen Teilen und nach dem Zufallsprinzip in Behandlungs- und Placebogruppen eingeteilt. Von diesen schlossen zwanzig Teilnehmer der Behandlungsgruppe die Studie bis zur letzten Therapiesitzung ab, verglichen mit neunzehn in der Placebogruppe [55]. Insgesamt zeigte diese Studie, dass OT zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Teilnahme an MIGT-Sitzungen führte, selbst wenn der Methamphetaminkonsum kontrolliert wurde, gemessen durch Drogentests im Urin vor jeder Sitzung [55]. Darüber hinaus führte die Oxytocinverstärkung nach Kontrolle des Methamphetaminkonsums zu kleinen, aber signifikanten Unterschieden in den pathophysiologischen Wirkungen, nämlich zu niedrigeren Herzfrequenzen [55]. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verbleibenden sekundären Studienendpunkten festgestellt, aber jeder zeigte einen Trend gegen die Richtung der Auswirkungen des Methamphetaminkonsums [55]. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Studie zu den Auswirkungen von OT auf die Stimulanzienkonsumstörung vom Typ Methamphetamin bei menschlichen Probanden; Aufgrund ihres begrenzten Anwendungsbereichs ausschließlich auf die MSM-Population sind die Ergebnisse von Stauffer et al. jedoch nur begrenzt verallgemeinerbar

[55].[Abbildung 1](#) fasst die in diesem Artikel behandelten Artikel zusammen.



[Abbildung 1](#)

Zusammenfassung von Oxytocin und Methamphetamin (METH). Besonderer Dank geht an unsere medizinische Illustratorin Rachel Glenn für die Verwendung dieser Figur in diesem Manuskript.

[Gehe zu:](#)

5. Schlussfolgerungen

Das Verständnis der medizinischen Gemeinschaft für den Methamphetaminkonsum hat in den letzten zwei Jahrzehnten

erheblich zugenommen, wirksame Behandlungsmöglichkeiten sind jedoch nach wie vor äußerst begrenzt. Neue Informationen über die Feinheiten der Pathophysiologie von Methamphetamin haben zu potenziellen zukünftigen Therapeutika zur Behandlung von Sucht geführt. Da die Forschung gezeigt hat, dass Oxytocin maßgeblich an vielen neurochemischen Signalwegen beteiligt ist, einschließlich des zentralen Belohnungssystems, ist dieses Neuropeptid zu einem bemerkenswerten Forschungsgebiet geworden. Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen deutete eine in dieser Übersicht enthaltene Studie darauf hin, dass OT das Drogensuchtverhalten verstärken könnte [[50](#)]. Dies geschah offenbar, nachdem das Medikament durch Injektion in der Nagetierstudie wieder eingeführt wurde. Dies deutet auf die Möglichkeit hin, dass für die Wirksamkeit eine Abstinenz von Methamphetamin erforderlich sein könnte. Die meisten Studien zu Oxytocin und Methamphetamin wurden jedoch an Nagetieren durchgeführt. Weitere Studien zu den Auswirkungen von Oxytocin auf den Methamphetaminkonsum sollten durchgeführt werden, um diese Zusammenhänge bei menschlichen Probanden zu ermitteln.

Oxytocin hat das Potenzial, eine nützliche Behandlung für den Methamphetaminkonsum zu sein. Mehr Forschung am Menschen sollte Studien initiieren, die sich mit der Langzeitwirksamkeit, den Nebenwirkungen und der Patientenauswahl befassen. Über die Stabilität der intranasalen Verabreichung von Oxytocin, die in der einzigen bisher durchgeführten Humanstudie der Verabreichungsweg war, ist wenig bekannt. Es besteht auch Bedarf an weiterer Forschung zu anderen potenziellen Oxytocin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere wenn sich die Oxytocin-Verabreichung selbst beim Menschen als nicht stabil erweist. Compliance könnte ein weiteres Problem sein, das in zukünftigen Studien behandelt werden müsste. Methamphetamin-Missbrauch ist nach wie vor weltweit eine wesentliche Ursache für Leiden und Funktionsstörungen. Die in dieser Übersicht dargelegten Auswirkungen von Oxytocin auf den Methamphetaminkonsum sollten als Katalysator für weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit der

Behandlung des Methamphetaminkonsums mit Oxytocin beim Menschen dienen.

5. Oxytocin im sozioemotionalen Gehirn: Auswirkungen auf psychiatrische Störungen [Internet] [(abgerufen am 20. November 2021)];Online verfügbar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734884/>
6. Sundar M., Patel D., Young Z., Leong K.-C. Oxytocin und Sucht: Mögliche glutamaterge Mechanismen. *Int. J. Mol. Wissenschaft.* 2021; 22 :2405. doi: 10.3390/ijms22052405. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Lee MR, Rohn MCH, Tanda G., Leggio L. Ausrichtung auf das Oxytocin-System zur Behandlung von Suchtstörungen: Begründung und bisherige Fortschritte. *ZNS-Medikamente.* 2016; 30 :109–123. doi: 10.1007/s40263-016-0313-z. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Bowen MT, Neumann ID Das süchtige Gehirn wieder ins Gleichgewicht bringen: Oxytocin-Interferenz mit den neuronalen Substraten der Sucht. *Trends Neurosci.* 2017; 40 :691–708. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Rawson RA, Anglin MD, Ling W. Wird das Methamphetaminproblem verschwinden? *J. Süchtiger. Dis.* 2002; 21 :5–19. doi: 10.1300/J069v21n01_02. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Maxwell JC, Brecht M.-L. Methamphetamin: Es geht wieder los? *Süchtig. Verhalten.* 2011; 36 :1168–1173. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.07.017. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Paulus MP, Stewart JL Neurobiologie, klinische Präsentation und Behandlung von Methamphetaminkonsumstörungen: Ein Überblick. *JAMA Psychiatrie.* 2020; 77 :959–966. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0246. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Wichtige Indikatoren für Substanzkonsum und psychische Gesundheit in den Vereinigten Staaten: Ergebnisse der National Survey on Drug Use and Health

2019 [Internet] [(abgerufen am 3. Oktober 2021)];Online
verfügbar: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29393/2019NSDUHFFRPDFWHTML/2019NSDUHFFR090120.htm>

13. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, Lecomte T. Das Bedürfnis nach Geschwindigkeit: Ein Update zur Methamphetaminsucht. *J. Psychiatrie Neurowissenschaften. JPN.* 2006; 31 :301–313. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE Regulierung des vesikulären Monoamintransporters-2: Ein neuartiger Mechanismus für Kokain und andere Psychostimulanzien. *J. Pharmacol. Exp. Dort.* 2001; 296 :762–767. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Khoshbouei H., Wang H., Lechleiter JD, Javitch JA, Galli A. Amphetamin-induzierter Dopamin-Ausfluss. Ein spannungsempfindlicher und intrazellulärer Na⁺-abhängiger Mechanismus. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 :12070–12077. doi: 10.1074/jbc.M212815200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Johnson RA, Eshleman AJ, Meyers T, Neve KA, Janowsky A. [3H]substrat- und zellspezifische Wirkungen von Aufnahmehemmern auf den durch menschliche Dopamin- und Serotonintransporter vermittelten Efflux. *Synapse.* 1998; 30 :97–106. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199809)30:1<97::AID-SYN12>3.0.CO;2-M. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE Methamphetamin verringert schnell die vesikuläre Dopaminaufnahme. *J. Neurochem.* 2000; 74 :2221–2223. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0742221.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Suzuki O., Hattori H., Asano M., Oya M., Katsumata Y. Hemmung der Monoaminoxidase durch D-Methamphetamin. *Biochem. Pharmacol.* 1980; 29 :2071–2073. doi: 10.1016/0006-2952(80)90493-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Prakash MD, Tangalakis K., Antonipillai J., Stojanovska L., Nurgali K., Apostolopoulos V. Methamphetamin: Auswirkungen auf Gehirn, Darm und Immunsystem. *Pharmacol. Res.* 2017; 120 :60–67. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Cadet JL, Bisagno V, Milroy CM Neuropathologie von Substanzgebrauchsstörungen. *Acta Neuropathol.* 2014; 127 :91–107. doi: 10.1007/s00401-013-1221-7. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, Grant I. Neurokognitive Wirkungen von Methamphetamin: Eine kritische Überprüfung und Metaanalyse. *Neuropsychol. Rev.* 2007; 17 :275–297. doi: 10.1007/s11065-007-9031-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Callaghan RC, Cunningham JK, Sykes J., Kish SJ Erhöhtes Risiko für die Parkinson-Krankheit bei Personen, die mit Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Konsum von Methamphetamin oder anderen amphetaminähnlichen Drogen ins Krankenhaus eingeliefert werden. *Abhängig von Drogen und Alkohol.* 2012; 120 :35–40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Rusyniak DE Neurologische Manifestationen von chronischem Methamphetaminmissbrauch. *Psychiater Klin. N. Bin.* 2013; 36 :261–275. doi: 10.1016/j.psc.2013.02.005. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Auswirkungen der Exposition gegenüber Amphetaminderivaten auf die passive Vermeidungsleistung und die zentralen Konzentrationen von Monoaminen und ihren Metaboliten bei Mäusen: Korrelationen zwischen Verhalten und Neurochemie – PubMed [Internet] [(abgerufen am 28. November 2021)]; Online verfügbar: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21993877/> [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)]
25. Moszczynska A., Callan SP Molekulare, verhaltensbezogene und physiologische Folgen der Methamphetamin-Neurotoxizität: Auswirkungen auf die Behandlung. *J. Pharmacol. Exp. Dort.* 2017; 362 :474–488. doi: 10.1124/jpet.116.238501. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Krasnova IN, Cadet JL Methamphetamin-Toxizität und Todesboten. *Gehirn Res. Rev.* 2009; 60 :379–407. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.03.002. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Potashkin JA, Meredith GE Die Rolle von oxidativem Stress bei der Fehlregulation der Genexpression und des Proteinstoffwechsels bei neurodegenerativen Erkrankungen. *Antioxid. Redox-Signal.* 2006; 8 :144–151. doi: 10.1089/ars.2006.8.144. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Tata DA, Yamamoto BK Chronischer Stress verstärkt Methamphetamin-induziertes extrazelluläres Glutamat und Exzitotoxizität im Rattenstriatum. *Synapse.* 2008; 62 :325–336. doi: 10.1002/syn.20497. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Wang X., Northcutt AL, Cochran TA, Zhang X., Fabisiak TJ, Haas ME, Amat J., Li H., Rice KC, Maier SF, et al. Methamphetamin aktiviert den Toll-Like-Rezeptor 4, um die zentrale Immunsignalisierung im ventralen Tegmentalbereich zu induzieren und trägt zum extrazellulären Dopaminanstieg in der Nucleus Accumbens-Hülle bei. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10 :3622–3634. doi: 10.1021/acchemneuro.9b00225. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ Signaltransduktion durch den Lipopolysaccharidrezeptor, Toll-like-Rezeptor-4. *Immunologie.* 2004; 113 :153–162. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01976.x. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C., Reiber G., Anthony RM, Schmunk GA, Shannak K., Haycock JW, Kish SJ Striatale Dopamin-Nerventerminalmarker bei menschlichen, chronischen Methamphetaminkonsumenten. *Nat. Med.* 1996; 2 :699–703. doi: 10.1038/nm0696-699. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Moszczynska A., Fitzmaurice P., Ang L., Kalasinsky KS, Schmunk GA, Peretti FJ, Aiken SS, Wickham DJ, Kish SJ Warum ist Parkinsonismus kein Merkmal menschlicher Methamphetaminkonsumenten? *Gehirn J. Neurol.* 2004; 127 :363–370. doi: 10.1093/brain/awh046. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Chang L., Alicata D., Ernst T., Volkow N. Strukturelle und metabolische Gehirnveränderungen im Striatum im Zusammenhang mit Methamphetaminmissbrauch. *Süchtig. Abingdon. Engl.* 2007; 102 ((Ergänzung

S1)):16–32. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01782.x. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Jan RK, Kydd RR, Russell BR Funktionelle und strukturelle
Gehirnveränderungen im Zusammenhang mit
Methamphetaminmissbrauch. *Gehirnwissenschaft*. 2012; 2 :434–482. doi:
10.3390/brainsci2040434. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Siefried KJ, Acheson LS, Lintzeris N., Ezard N. Pharmakologische Behandlung
der Methamphetamin-/Amphetamin-Abhängigkeit: Eine systematische
Übersicht. *ZNS-Medikamente*. 2020; 34 :337–365. doi: 10.1007/s40263-020-
00711-x. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Stuart AM, Baker AL, Denham AMJ, Lee NK, Hall A., Oldmeadow C., Dunlop A.,
Bowman J., McCarter K. Psychologische Behandlung für Methamphetaminkonsum
und damit verbundene psychiatrische Symptomergebnisse: Eine systematische
Überprüfung. *J. Subst. Ein Bus. Behandeln*. 2020; 109 :61–79. doi:
10.1016/j.jsat.2019.09.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. McKetin R., Dean OM, Baker AL, Carter G., Turner A., Kelly PJ, Berk M. Eine
mögliche Rolle von N-Acetylcystein bei der Behandlung der
Methamphetaminabhängigkeit. *Drug Alcohol Rev*. 2017; 36 :153–159. doi:
10.1111/dar.12414. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Carson DS, Guastella AJ, Taylor ER, McGregor IS Eine kurze Geschichte von
Oxytocin und seiner Rolle bei der Modulation psychostimulierender Wirkungen. *J.*
Psychopharmacol. Oxf. Engl. 2013; 27 :231–247. doi:
10.1177/0269881112473788. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Yoshida M., Takayanagi Y., Inoue K., Kimura T., Young LJ, Onaka T., Nishimori K.
Hinweise darauf, dass Oxytocin über den Oxytocinrezeptor, der in serotonergen
Neuronen bei Mäusen exprimiert wird, anxiolytische Wirkungen ausübt. *J.*
Neurosci. Aus. J. Soc. Neurosci. 2009; 29 :2259–2271. doi:
10.1523/JNEUROSCI.5593-08.2009. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Quirin M., Kuhl J., Düsing R. Oxytocin puffert Cortisolreaktionen auf Stress bei
Personen mit eingeschränkter Fähigkeit zur

Emotionsregulation. *Psychoneuroendokrinologie*. 2011; 36 :898–904. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Lee H.-J., Macbeth AH, Pagani J., Young WS Oxytocin: Der große Lebensvermittler. *Prog. Neurobiol.* 2009; 88 :127–151. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.001. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Gimpl G., Fahrenholz F. Das Oxytocin-Rezeptorsystem: Struktur, Funktion und Regulierung. *Physiol. Rev.* 2001; 81 :629–683. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.629. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Knobloch HS, Charlet A., Hoffmann LC, Eliava M., Khrulev S., Cetin AH, Osten P, Schwarz MK, Seeburg PH, Stoop R., et al. Die evozierte Freisetzung von axonalem Oxytocin in der zentralen Amygdala schwächt die Angstreaktion ab. *Neuron*. 2012; 73 :553–566. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Eliava M., Melchior M., Knobloch-Bollmann HS, Wahis J., da Silva Gouveia M., Tang Y., Ciobanu AC, Del Rio RT, Roth LC, Althammer F., et al. Eine neue Population parvozellulärer Oxytocin-Neuronen, die die Aktivität magnozellaner Neuronen und die Verarbeitung entzündlicher Schmerzen steuern. *Neuron*. 2016; 89 :1291–1304. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.041. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Cox BM, Bentzley BS, Regen-Tuero H., siehe RE, Reichel CM, Aston-Jones G. Oxytocin wirkt im Nucleus accumbens, um die Suche und Nachfrage nach Methamphetamin zu dämpfen. *Biol. Psychiatrie*. 2017; 81 :949–958. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.11.011. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Baracz SJ, Rourke PI, Pardey MC, Hunt GE, McGregor IS, Cornish JL Oxytocin, das direkt in den Kern des Nucleus accumbens oder den Nucleus subthalamicus verabreicht wird, schwächt die Methamphetamin-induzierte konditionierte Ortspräferenz ab. *Verhalten. Gehirn Res.* 2012; 228 :185–193. doi: 10.1016/j.bbr.2011.11.038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Moaddab M., Hyland BI, Brown CH Oxytocin regt Schalenneuronen des Nucleus accumbens in vivo an. *Mol. Zelle. Neurosci.* 2015; 68 :323–330. doi: 10.1016/j.mcn.2015.08.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Leong K.-C., Cox S., King C., Becker H., Reichel CM Oxytocin und Nagetiermodelle der Sucht. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 140 :201–247. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Carson DS, Cornish JL, Guastella AJ, Hunt GE, McGregor IS Oxytocin verringert die Methamphetamin-Selbstverabreichung, die Methamphetamin-Hyperaktivität und den Rückfall in Methamphetamin-Suchverhalten bei Ratten. *Neuropharmakologie.* 2010; 58 :38–43. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Subiah CO, Mabandla MV, Phulukdaree A., Chuturgoon AA, Daniels WMU Die Auswirkungen von Vasopressin und Oxytocin auf Methamphetamin-induziertes Ortspräferenzverhalten bei Ratten. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27 :341–350. doi: 10.1007/s11011-012-9297-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Carson DS, Hunt GE, Guastella AJ, Barber L., Cornish JL, Arnold JC, Boucher AA, McGregor IS Systemisch verabreichtes Oxytocin verringert die Methamphetaminaktivierung des Nucleus subthalamicus und des Accumbens-Kerns und stimuliert oxytocinerge Neuronen im Hypothalamus: Oxytocin und Sucht. *Süchtig. Biol.* 2010; 15 :448–463. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00247.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Baracz SJ, Parker LM, Suraev AS, Everett NA, Goodchild AK, McGregor IS, Cornish JL Chronische Methamphetamin-Selbstverabreichung führt zu einer Fehlregulierung des Oxytocin-Plasmaspiegels und der Oxytocin-Rezeptorfaserdichte im Kern des Nucleus Accumbens und im Nucleus subthalamicus der Ratte. *J. Neuroendocrinol.* 2016; 28 doi: 10.1111/jne.12337. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Everett NA, Baracz SJ, Cornish JL Die Wirkung einer chronischen Oxytocin-Behandlung während der Abstinenz von der Methamphetamin-Selbstverabreichung auf die Inkubation von Verlangen, Wiederaufnahme und Angst. *Neuropsychopharmakologie.* 2020; 45 :597–605. doi: 10.1038/s41386-019-0566-6. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Baracz SJ, Everett NA, Cornish JL Die Beteiligung von Oxytocin im Nucleus subthalamicus beim Rückfall in Methamphetamin-Suchverhalten. Fuchs R, Herausgeber. *Plus eins*. 2015; 10 :e0136132. doi: 10.1371/journal.pone.0136132. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Everett N., Baracz S., Cornish J. Die Behandlung mit Oxytocin im prälimbischen Kortex verringert den Rückfall in die Methamphetaminsucht und ist mit einer verminderten Aktivität im rostralen Kern des Nucleus accumbens verbunden. *Pharmakol. Biochem. Verhalten*. 2019; 183 :64–71. doi: 10.1016/j.pbb.2019.06.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Stauffer CS, Moschetto JM, McKernan S., Meinzer N., Chiang C., Rapier R., Hsiang E., Norona J., Borsari B., Woolley JD Oxytocin-verstärkte Gruppentherapie bei Methamphetaminkonsumstörung: Randomisiert kontrolliert Versuch. *J. Subst. Ein Bus. Behandeln*. 2020; 116 :108059. doi: 10.1016/j.jsat.2020.108059. [[Kostenloser PMC-Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Qi J., Yang J.-Y., Wang F., Zhao Y.-N., Song M., Wu C.-F. Auswirkungen von Oxytocin auf die Methamphetamin-induzierte konditionierte Ortspräferenz und die mögliche Rolle der glutamatergen Neurotransmission im medialen präfrontalen Kortex von Mäusen in der Wiedereingliederung. *Neuropharmakologie*. 2009; 56 :856–865. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.01.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Frontotemporale Demenz (FTD)

Intranasales Oxytocin zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei FTD befindet sich derzeit in der Erprobung (Finger et al., 2018). In dieser laufenden Studie werden 60 Personen, bei denen FTD diagnostiziert wurde, für einen 6-wöchigen Behandlungszeitraum mit Oxytocin eingeschlossen. Oxytocin ist ein Neuropeptid, das von magnozellularen Neuronen im Hypothalamus (paraventriculäre und supraoptische Kerne) synthetisiert wird und Verhaltenseffekte bei Tieren und Menschen hat. Es hat nur einen bekannten Rezeptor, OXYR, der im Gehirn weit verbreitet ist ([Lee et al., 2009](#)). Die Verwendung von Psychostimulanzien kann dazu beitragen, die Apathie bei FTD zu verringern (Young et al., 2018).